

Artículo de Revisión

Manifestaciones cardiovasculares del Síndrome Apnea - Hipopnea del sueño**Cardiovascular manifestations of Sleep Apnea - Hypopnea Syndrome**

Lucía Ortiz, Mariano Maydana, Matías Gómez, Verónica Outon, Diego Echazarreta, Andrés Echazarreta

Centro Médico Capital (CEMEC). La Plata, Buenos Aires. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Septiembre de 2021
 Aceptado después de revisión
 el 19 de Noviembre de 2021
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
 conflicto de intereses

Palabras clave:

Síndrome de Apnea-Hipopnea
 Enfermedades Cardiovasculares
 Presión aérea continua positiva
 (CPAP).

Keywords:

Sleep Apnea-Hypopnea syndrome.
 Cardiovascular diseases.
 Continuous positive airway pressure
 (CPAP).

DEFINICION

El SAHOS se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción completa (apneas) o parcial (hipopneas) de la vía respiratoria superior causados por una obstrucción de las partes blandas que la componen (Figura 1), acompañado de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios¹.

La apnea obstructiva se define como la ausencia de flujo aéreo por al menos 10 segundos a pesar de esfuerzos ventilatorios activos. La hipopnea, por otra parte, como una disminución, mayor al 50% de los movimientos toraco-abdominales, durante no menos de 10 segundos, asociada a una caída de la saturación de oxígeno que debe ser mayor de 4%².

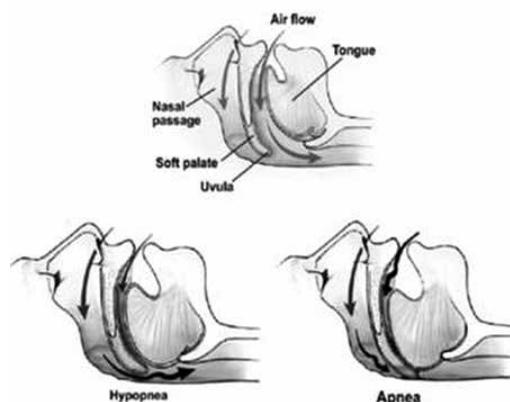
El índice de apnea-hipopnea (IAH) es el promedio de episodios de apnea-hipopnea por hora de sueño, siendo el parámetro más utilizado para describir la gravedad de la pa-

RESUMEN

El síndrome de Apnea – Hipopnea del sueño es un trastorno frecuente entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares, cuya prevalencia es 2-3 veces mayor que en la población general. El objetivo de esta revisión es realizar un análisis de sus implicancias cardiovasculares.

Cardiovascular manifestations of Sleep Apnea - Hypopnea Syndrome**ABSTRACT**

Sleep Apnea - Hypopnea syndrome is a frequent disorder among patients with cardiovascular diseases, whose prevalence is 2-3 times higher than in the general population. The aim of this review is to carry out an analysis of its cardiovascular implications.

**FIGURA 1.**

Extraído de Somers VK, White DP, Amrin R, et al. "Sleep apnea and cardiovascular disease". *Circulation* 2008; 118: 1080

tología. El diagnóstico se realiza con un IAH mayor a 5. La clasificación se basa en el número de eventos respiratorios:

- Leve: 5 a 14.9 eventos/hora
- Moderado: 15 a 29.9 eventos/hora
- Severo: ≥ 30 eventos/hora.

Estos umbrales son arbitrarios y definidos por consenso de expertos³.

El **objetivo** del tratamiento es mantener umbrales bajos <5 IAH, debido a que la enfermedad cardiovascular de importancia clínica se ha observado en pacientes con solo 5 eventos/hora².

Recientemente, Park et al, publicaron un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar los fenotipos del SAHOS de acuerdo a los hallazgos de la polisomnografía³. Se evaluaron 860 adultos en los cuales un 25,6% (N= 119 pacientes) tenían patrón de hipopnea predominante. Este subgrupo tuvo alta frecuencia de Dislipemia (P <0.001), insuficiencia cardíaca (15% P 0.001) y enfermedad coronaria (20.9%, P=0.005). Los autores concluyen que este fenotipo tiene una mayor asociación con la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en comparación con la apnea y los esfuerzos respiratorios asociados con arousal.

EPIDEMIOLOGIA

Es una patología muy prevalente que afecta al 4% de los hombres y al 2% de las mujeres, que conlleva deterioro de la calidad vida, desarrollo de enfermedades cardio o cerebrovasculares y accidentes de tránsito, con el consecuente aumento de morbimortalidad^{4,5}. En mujeres post-menopáusicas la prevalencia se equipara a la de los hombres⁶. Concomitantemente, los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios con respecto a los diagnosticados y/o tratados^{7,8}.

En cuanto a los factores de riesgo, la edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal son los más importantes para el desarrollo de esta patología. La prevalencia del SAHOS se incrementa con la edad llegando a triplicarse en los ancianos comparados con las edades medias⁹.

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

Los sujetos con SAHOS presentan episodios reiterados de hipoxia intermitente, acompañados de elevaciones nocturnas de dióxido de carbono y de un incremento en la sensibilidad de los quimiorreceptores, con el consiguiente aumento del tono simpático, vasoconstricción y elevación de las cifras de tensión arterial^{10,11}.

La hipersensibilidad simpática persiste durante el día, siendo independiente de otras variables como obesidad. El tratamiento con dispositivos de presión positiva continua en vía aérea ha demostrado disminuir el tono simpático en estos pacientes¹².

Como respuesta a la hipoxia intermitente, aumento del tono simpático y disfunción endotelial, existe un incremento en la producción de las sustancias vasoconstrictoras (endotelina) y una disminución de las sustancias vasodilatadoras. Este desbalance de la producción neuroendocrina del endotelio, se restablece con el tratamiento con CPAP^{13,14,15}.

Recientemente se publicó un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar el rol del óxido nítrico. Los autores encontraron una fuerte correlación entre SAHOS y los niveles de NO en suero o plasma¹⁶, lo que puede explicar el vínculo entre la hipoxia intermitente y el riesgo de ECV. La fuerza de este

hallazgo puede estimular aún más el desarrollo de protocolos de investigación que abarquen la disfunción endotelial vascular en este grupo de pacientes¹⁷.

Los cambios de la presión intratorácica durante los eventos respiratorios obstructivos conllevan un aumento del retorno venoso súbito¹⁸. Por la interdependencia ventricular, el septum interventricular se desplaza a la izquierda, generando reducción del volumen sistólico y alteraciones en la función diastólica.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES. HIPERTENSION ARTERIAL

Un 50% de los pacientes con SAHOS tienen hipertensión arterial (HTA) y un 30% de los pacientes hipertensos padecen SAHOS^{9,19,20}.

Las formas de presentación de la hipertensión arterial en pacientes con SAHOS son²¹:

- HTA nocturna (patrón non dipper o inversedipper)
- HTA enmascarada
- HTA resistente
- HTA con elevada frecuencia cardíaca
- HTA diastólica, predominantemente en jóvenes

En un estudio que evaluó 125 pacientes con una edad media de 42 años que padecían HTA secundaria, el SAHOS fue la causa más frecuente asociada a la HTA resistente (64% de los pacientes)²².

En el *Wisconsin Sleep Cohort Study* se demostró que el SAHOS puede preceder y predecir el inicio de la hipertensión. Demostraron que existía una relación independiente entre tener SAHOS de base y desarrollar HTA a cuatro años; asimismo, se encontró una relación lineal entre la presión arterial y el IAH, independiente de otros factores asociados como el índice de masa corporal (IMC)²³.

El *Sleep Heart Health Study* también encontró la relación entre HTA y los índices de severidad dados por el IAH, independiente de otros factores, siendo mayor la relación en personas <60 años y demostrándose que los individuos con SAHOS e HTA tienen valores más elevados de IAH²⁴.

Los pacientes con una menor atenuación nocturna de la presión arterial (nondippers) pueden estar más propensos a tener SAHOS²⁵.

En cuanto al tratamiento farmacológico, no encontramos en la bibliografía ninguna predilección por un grupo terapéutico. Creemos razonable que, por el incremento de la actividad simpática, la utilización de fármacos que bloqueen este sistema sería de utilidad.

En relación con la HTA, diferentes estudios muestran que el efecto del tratamiento con CPAP es variable; en general, se demuestra un modesto pero consistente efecto antihipertensivo, casi siempre en pacientes con SAHOS e HTA severos y en los más adherentes al CPAP²⁶.

La utilización del CPAP es útil para descender la presión arterial (PA). Un metaanálisis evaluó los beneficios del CPAP sobre la PA en pacientes hipertensos, y se observó una reducción promedio de 2,46 mm Hg en la sistólica, 1,83 mm Hg en la diastólica y 2,22 mm Hg en la presión arterial media²⁷.

La utilización del CPAP demostró en diferentes estudios reducir significativamente el desarrollo de HTA, y en aquellos pacientes que eran hipertensos al iniciar el estudio, disminuyó el requerimiento de medicamentos antihipertensivos²⁸. Asimismo, se ha descrito que los pacientes con HTA resistente serían los que podrían obtener un mayor beneficio del tratamiento con CPAP.

En España, se llevaron a cabo dos grandes ensayos aleatorizados y controlados, donde se demostró reducción consistente en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, siendo más significativa en quienes usaron el CPAP más de 5.6 horas por noche ($p=0.01$)^{29,30}.

En **conclusión**, es importante educar al paciente hipertenso con SAHOS sobre la importancia de las horas de utilización, haciendo hincapié en aquellos pacientes con HTA grado II e IAH >30.

ARRITMIAS

Numerosos estudios indican que las arritmias cardíacas son más frecuentes en pacientes con SAHOS que en pacientes sanos y que la frecuencia de las arritmias aumenta a medida a mayor gravedad del SAHOS³¹.

La primera publicación que evaluó la asociación entre arritmias y SAHOS data de 1983. En este estudio, se evaluaron 400 pacientes mediante electrocardiograma de Holter y polisomnografía, encontrándose que un 48% de los pacientes tenían eventos arrítmicos, siendo la arritmia más frecuente la pausa sinusal (N= 43 pacientes), seguida de bloqueo auriculoventricular de 2º grado (N=31 pacientes)³².

Los eventos arrítmicos tienden a ocurrir durante el sueño y son directamente proporcionales a la severidad del síndrome³³.

Hoffstein et al³⁴ realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron 458 pacientes que tenían sospecha de SAHOS y se les realizó polisomnografía. Se documentó una prevalencia de arritmias en el 58% en los que tenían SAHOS y un 42% en los controles sin SAHOS ($p < 0,001$). Se observó también que la frecuencia de arritmias cardíacas aumentaba con el incremento del IAH, es decir, con la gravedad del SAHOS, pues los pacientes con SAHOS grave (IAH >40) tenían una prevalencia de arritmias del 70%, comparado con el 42% observado en los que tenían un SAHOS leve (IAH ≤10).

Existe una alta prevalencia de SAHOS en pacientes con fibrilación auricular (FA), descrita en estudios hasta en un 49% de los pacientes³⁵. En un estudio retrospectivo de 3.542 adultos sin antecedentes de fibrilación auricular a los que se realizó polisomnografía, observaron que en sujetos menores de 65 años tanto el SAHOS como la hipoxemia nocturna resultaron variables predictoras independientes y significativas de mayor incidencia de FA³⁶.

La prevalencia de arritmia auricular y sinusal es de 50% en los pacientes con SAHOS severo, de 25% en los pacientes con SAHOS leve y de 20% en los normales³⁷.

En cuanto a los episodios de bradicardia, parecen estar relacionados con la severidad del trastorno, con una prevalencia del 8% de los pacientes con IAH >30/h, compara-

do con el 2% de los pacientes con IAH <30/h³⁸. Un estudio multicéntrico europeo demuestra SAHOS severo en el 27% de los pacientes tratados con marcapaso por enfermedad del nodo sinusal enfermo o algún grado de bloqueo auriculoventricular³⁹.

El intervalo QTc también se encuentra afectado por los episodios de apnea, prologándose durante los mismos y acortándose durante la post-apnea. Esta dispersión, favorece la aparición de arritmias ventriculares y se correlaciona con la severidad del SAHOS⁴⁰.

El tratamiento con CPAP puede revertir la remodelación de las alteraciones eléctricas de las auricular y disminuir la incidencia de fibrilación auricular⁴¹.

Kanagala et al⁴², estudiaron el efecto del tratamiento con CPAP en la tasa de recurrencia de FA después de una cardioversión eléctrica efectiva y analizaron la recurrencia de FA 1 tras un año de la cardioversión. Los autores observaron que los pacientes con SAHOS no tratados con CPAP tenían un riesgo de recurrencia de FA del 82%, comparado con el 53% en el grupo control sin SAHOS y el 42% en los que tenían SAHOS bajo tratamiento.

INSUFICIENCIA CARDIACA

El principal estudio epidemiológico que demostró la asociación entre insuficiencia cardíaca (IC) y SAHOS fue el *Sleep Heart Health Study*. En este estudio, se demostró que presentar IAH ≥11 se asociaba con un riesgo relativo de 2,38 de presentar IC, independiente de cualquier otro factor de riesgo conocido²⁴.

Existen muchos trabajos que evalúan la asociación entre SAHOS e IC, la mayoría son en pacientes con función sistólica reducida^{43,44,45,46,47,48}. En ellos, se observa que la prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con IC, es alta, del 45 al 82%⁴⁹.

Edad avanzada, sexo masculino, índice de masa corporal elevado y ronquidos habituales son los principales factores de riesgo de SAHOS en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER), los mismos que en la población general⁵⁰.

Es importante destacar que los pacientes con SAHOS e ICFER tienen menos somnolencia diurna y puntaje en la Escala de Somnolencia de Epworth, por lo que esta herramienta no es útil para identificar a esta población⁵¹. Esto podría estar explicado por la activación simpática que se produce durante la noche.

En cuanto a la utilización de CPAP en esta población, no ha demostrado mejoras en la mortalidad, pero sí una disminución de los diámetros ventriculares y aumento de la fracción de eyección como se demostró en el estudio de Kaneka et al⁵². Fue un estudio de un mes de duración, que incluyó a 24 pacientes, se observó reducciones significativas en AHI, de los diámetros de fin de diástole y un incremento absoluto de la fracción de eyección de 8.8%.

En cuanto a la IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), los resultados son dispares. Sin lugar a dudas, esto se debe a las diferentes definiciones de esta patología en los

trabajos, como sucede en la mayoría de las publicaciones sobre el tema. Existen publicaciones que analizan solo disfunción diastólica por ecocardiografía, como el publicado por Fung et al⁵³, en donde evaluó 68 pacientes que recientemente habían sido diagnosticados de SAHOS, encontrando una prevalencia de disfunción diastólica del 37%.

HIPERTENSION PULMONAR

El SAHOS pertenece al grupo 3 de la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (HP) debido a que la hipoxemia crónica, secundaria a los episodios de obstrucción de la vía aérea, es considerada la etiología de la HP, en estos pacientes⁵⁴.

De acuerdo a los estudios publicados por los grupos de trabajo de Chaouat y Nijima, la prevalencia de HP en pacientes con SAHOS es del 17 y 53%, respectivamente^{55,56}.

Los sujetos con SAHOS e HP parecen tener mayor reactividad vascular pulmonar ante hipoxia en comparación con sujetos sin HP, reactividad que disminuye con el uso de CPAP⁵⁷.

El grado de HP generalmente es leve y, en todos los pacientes, se recomienda el uso de CPAP^{58,59}.

El estudio de Alchanatis et al, estimó la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mediante ecografía en pacientes con SAHOS antes y después de seis semanas del tratamiento con CPAP y obtuvo en sus resultados un descenso significativo de la misma⁶⁰.

ENFERMEDAD CORONARIA

El *Sleep Heart Health Study*²⁴ demostró que la presencia de apnea obstructiva aumenta en 30% el riesgo de enfermedad coronaria. La incidencia de infarto o muerte por esta causa está aumentada en pacientes con SAHOS severo, en comparación con sanos o roncadores sin apneas frecuentes⁶¹.

En cuanto a los métodos de tamizaje de enfermedad coronaria asintomática, se demostró asociación entre el índice de calcio coronario y el índice de apnea en una relación 2.7 veces mayor que los individuos con menos de cinco episodios de apnea por hora⁶².

En pacientes con diagnóstico de SAHOS moderado a severo, el tratamiento con CPAP se asocia con una menor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

CONCLUSIONES

El SAHOS presenta relación directa con manifestaciones cardiovasculares. Este escenario obliga a estratificar adecuadamente a los pacientes con SAHOS y otras entidades clínicas que se pueden asociar, agravar o aparecer como consecuencia del SAHOS.

Es mandatorio el tamizaje y la sospecha clínica precoz por los cardiólogos clínicos debido al impacto del SAHOS sobre las enfermedades cardiovasculares, y por ser, una patología que tratada adecuadamente y de forma multidisciplinaria tiene gran impacto positivo en la salud cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Duran Cantolla J, Puertas Cuesta FJ, et al. Grupo Español del sueño. CONSENSO NACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS). Arch Bronconeumol **2005**; 41 Supl 4: 7-9.
- SomersVK, White DP, Amrin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. Circulation **2008**; 118: 1080.
- Park S, Beomsu Shin, Ji-Ho Lee, et al. Polysomnographic phenotype as a risk factor for cardiovascular diseases in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a retrospective cohort study. J ThoracDis **2020**; 12 (3): 907-915 | <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.12.66>
- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet **2009**; 373: 82.
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. **1993**; 328: 1230-35.
- Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Medicina (Buenos Aires). **2013**; 73 (4): 349-62.
- Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, et al. Sleepapnea as an independent risk factor for all-cause mortality, The BusseltonHealth Study. Sleep. **2008**; 31: 1079-85.
- Peker Y, Hedner J, Johanson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasalCPAP treatment. Sleep. **1997**; 20: 645-53.
- Ronald J, Delaive K, Roos L, et al. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. Sleep. **1999**; 2: 225-29.
- Lloberes P, Duran Cantolla J, Puertas Cuesta FJ, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol **2011**; 47 (3): 143-56
- SomersVK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. J Appl Physiol (1985) **1989**; 67 (5): 2101-106.
- SomersVK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. **1995**; 96 (4): 1897-904.
- Ziegler MG, Mills PJ, Loredi JS, et al. Effect of positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. Chest **2001**; 120 (3): 887-93. <http://doi.org/dkv22z>
- Gjorup PH, Sadauskienė L, Wessels J, et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. Am J Hypertens. **2007**; 20 (1): 44-52. <http://doi.org/d6t4g7>
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens **1999**; 17 (1): 61-6. <http://doi.org/dm3f6q>
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med. **2004**; 169: 361-66
- Zeng-Hong Wu, Yun Tang, XunNiu, Hai-Ying Sun. The role of nitric oxide (NO) levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis. Sleep Breath **2020**; May 12. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02095-0>
- Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med **2000**; 162 (6): 2166-71. <http://doi.org/bn96>
- Silverberg DS, Oksenberg A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? Curr Opin Nephrol Hypertens **1998**; 7 (4): 353-57.
- Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. Ann Intern Med **1985**; 103 (2): 190-5. <http://doi.org/bpb4>.
- Pezzi JP, Caruso G. Hipertensión arterial y desórdenes respiratorios del sueño. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Fascículo 08 de Actualización **2012**.

22. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* **2011**; 58 (5): 811-17.
23. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, et al. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med*. **1994**; 120: 382-88.
24. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep-HeartHealthStudy. *JAMA* **2000**; 283: 1829-36.
25. Portoluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* **1997**; 105 (11): 1227-33. <http://doi.org/dchztb>
26. Walia HK, Mehra R. Obstructive sleep apnea therapy and metabolic outcomes. *Sleep Med Clin* **2013**; 8 (4): 433-52.
27. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* **2007**; 50: 417-23
28. Bottini P, Taranto-Montemurro L, Novali M, et al. Effects of CPAP on systemic hypertension in OSAH: a monocentric, observational, cohort study. *Respir Med* **2012**; 106 (9): 1329-34.
29. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Aguirregomoscorta JJ, et al. Continuous positive airway pressure as treatment of systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomized controlled trial. *BMJ* **2010**; 341: c5991. <http://doi.org/bm3j2m>.
30. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181 (7): 718-26. <http://doi.org/cz2gqs>
31. Arias MA, Sanchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J CardiovascElectrophysiol*. **2007**; 18: 1006-14.
32. Guilleminault C, Connolly ST, Winkle RA. Cardiac Arrhythmia and Conduction Disturbances During Sleep in 400 Patients With Sleep Apnea Syndrome. *Am J Cardiol* **1983**; 52: 490-94.
33. Dumas Q. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Population Study. *Arch Bras Cardiol*. **2014**; 103 (5): 368-74. <http://doi.org/bpdx>.
34. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* **1994**; 106: 466-71.
35. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* **2004**; 110 (4): 364-7. <http://doi.org/bstd2h>
36. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **2007**; 49: 565-71.
37. Rossi VA, John R, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* **2013**; 41 (6): 1439-451.
38. Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E, Taurino AE, Fanfulla F. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. **2008**; 9 (5): 475-80.
39. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* **2007**; 115 (13): 1703-9.
40. Gillis AM, Stooths R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep* **1991**; 14 (4): 346-50.
41. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **2012**; 9 (3): 321-27.
42. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* **2003**; 107 (20): 2589-94.
43. Tremel F, Pepin JL, Veale D, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J*. **1999**; 20: 1201-9.
44. Solin P, Bergin P, Richardson Met al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* **1999**; 99: 1574-79.
45. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. **1999**; 160: 1101-6.
46. Lofaso F, Verschuere P, Rande JL, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list. *Chest* **1994**; 106: 1689-94.
47. Lanfranchi PA, Bagnoli A, Bosimini E, Mazzeo G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* **1999**; 99: 1435-40.
48. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* **1998**; 97: 2154-59.
49. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández, Sánchez A. Síndromes de apneas-hipopneas durante el sueño e insuficiencia cardíaca. *RevEspCardiol* **2007**; 60 (4): 415-27.
50. Khattak H, Hayat F, Pamboukian SV, et al. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J* **2018**; 45 (3): 151-61.
51. Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* **2011**; 13 (1): 68-75.
52. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **2003**; 348 (13): 1233-41.
53. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* **2002**; 121 (2): 422-29.
54. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* **2016**; 69 (2): 177. e1-e62.
55. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 159 (5 Pt1): 1518-26.
56. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* **1996**; 109 (2): 380-86.
57. Nijima M, Kimura H, Edo H, et al. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 159 (6): 1766-72.
58. Morales Blánhir JE, Valencia-Flores M, Lozano-Cruz OA. El síndrome de apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y su asociación con hipertensión pulmonar. *Neumol Cir Torax* **2017**; 76 (1): 51-60.
59. Yu X, Huang Z, Zhang Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Dis* **2018**; 10 (10): 5804-12.
60. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: The effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* **2001**; 68 (6): 566-7
61. Levy P, Pepin JA, Arnaud C, et al. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis* **2009**; 51 (5): 400-10.
62. Luyster FS, Kip KE, Aiyer AN, Strollo PJ Jr. Relation of obstructive sleep apnea to coronary calcium in non-obese vs obese men and women aged 45-75 years. *Am J Cardiol* **2014**; 114 (11): 1690-94.