

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO: ARRITMIAS Y MUERTE SÚBITA

José Salvador Láinez Zelaya

*Las voces de otro tiempo,
echas a la mar de la distancia,
se alejan con el viento hinchando velas.
Yo, en silencio, espero el desenlace
con todo, o casi todo,
en su sitio... ¡inmóvil!*

Tomás Uriarte

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño tiene una prevalencia de 3 a 7% en población general y se presenta sobre todo en hombres. Esta enfermedad afecta la resistencia de la vía aérea superior, se relaciona mayoritariamente con obesidad y se caracteriza por la interrupción de la ventilación que lleva a importantes alteraciones de la fisiología pulmonar y afectaciones del sistema cardiovascular. Este daño es expresado mediante descontrol de la presión arterial, coronariopatías, arritmias graves e insuficiencia cardíaca.

El pilar fisiopatológico del síndrome es la hipoxia. Esta genera cambios en la fisiología cardiopulmonar, los cuales a su vez se expresan en el aumento del retorno venoso y en el gasto cardíaco (hipertensión arterial), en el incremento de catecolaminas (taquiarritmias e insuficiencia cardíaca) e inflamación, estrés oxidativo y disregulación metabólica (aterosclerosis).

En el capítulo se subraya la relación entre el síndrome y su arritmogénesis. La arritmia más asociada con este síndrome es la fibrilación atrial que, al sumarse a otros procesos fisiopatológicos coexistentes, dificulta el tratamiento del síndrome. Así mismo, la relación del

síndrome y algunas arritmias ventriculares con procesos fisiopatológicos parecidos a los de fibrilación atrial, llevan a resultados más catastróficos, como la insuficiencia cardiaca o la muerte súbita.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) implica la interrupción de la ventilación por más de 10 segundos de manera repetitiva durante el sueño, esto debido a la obstrucción de la vía aérea superior, lo que provoca un aumento del esfuerzo respiratorio.¹

La sospecha de SAOS surge de ciertos signos y síntomas sugerentes como jadeo presenciado durante el sueño, cefalea matutina, somnolencia diurna excesiva, ronquidos fuertes y una circunferencia del cuello mayor a 40.6 cm, así como un índice de masa corporal (IMC) asociado con obesidad, retrognatia, apertura orofaríngea estrecha, macroglosia, congestión nasal y septum nasal desviado.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante polisomnografía (**Figura 1**), que cuantifica la cantidad de dos tipos de episodios: eventos apnéicos, los cuales se producen cuando hay una obstrucción completa del aire mayor a 10 segundos, y los eventos hipopnéicos, en los

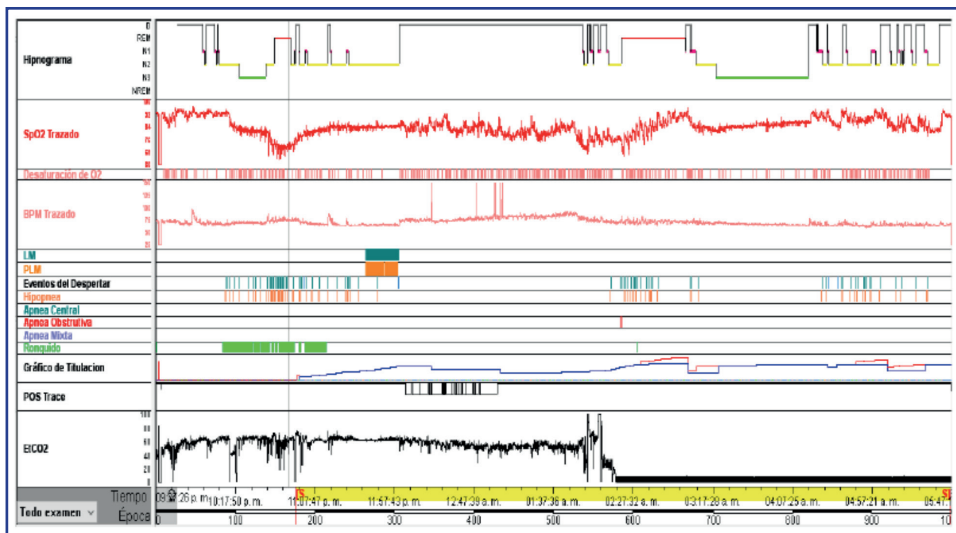


Figura 1. Polisomnografía de paciente masculino en el que se reporta un índice de 32 apneas/hipopneas por hora de sueño, con saturación de oxígeno promedio de 80% y mínima de 63%, con valor promedio de dióxido de carbono exhalado promedio de 59 mmHg y valor máximo de 71 mmHg. Fuente: reproducido con autorización del paciente de consulta externa privada del Doctor Fermín Rojas Cisneros (neumología).

cuales hay una obstrucción parcial del flujo de aire con desaturación de al menos 3% durante más de 10 segundos. Para medir estos eventos, se formuló el Índice de Apnea Hipopnea: con un puntaje de 15 o más eventos por hora o cinco o más eventos por hora en la presencia de signos o síntomas cardiovasculares se confirma el diagnóstico de SAOS.¹

Estudios observacionales han relacionado al SAOS con importantes afecciones cardiovasculares, entre ellas hipertensión arterial (sobre todo la asociada con resistencia a fármacos), enfermedad arterial coronaria, arritmias cardíacas (en particular fibrilación atrial) e insuficiencia cardíaca (IC).¹

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La prevalencia del SAOS estimada a nivel mundial es de 3 a 7% en hombres adultos y de 2 a 5% en mujeres adultas de población general.² Se estima que, actualmente, 936 millones de personas entre 30 y 69 años padecen SAOS severo.³ Los hombres tienen una probabilidad tres veces más alta que las mujeres de padecer SAOS, aunque dicha prevalencia se incrementa con la edad independientemente del sexo.⁴

Alrededor de 50% de los pacientes diagnosticados con SAOS tienen, además, hipertensión arterial (HTA), en tanto que 30% de los pacientes con HTA también padecen SAOS.⁵ Es importante mencionar que algunos estudios observacionales han reportado que 70% de los pacientes con hipertensión arterial de difícil control también tienen SAOS.⁶

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No está del todo claro si existe causalidad o si es una verdadera asociación la que existe entre el SAOS y ciertas afecciones cardiovasculares, ya que ambas condiciones comparten factores de riesgo independientes, como la edad y la obesidad.¹ La hipoxia intermitente del SAOS causa cambios en la concentración de oxígeno y el dióxido de carbono, así como en el pH sanguíneo, hechos que llevan al aumento de catecolaminas, lo que eleva la resistencia vascular sistémica.⁵

El patrón de ciclo respiratorio del SAOS causa taquicardia y aumenta el retorno venoso, por lo que se eleva el gasto cardíaco que, aunado a la resistencia vascular periférica, favorece la hipertensión arterial. El incremento de las catecolaminas y la frecuencia cardíaca contribuyen a su vez a las taquiarritmias y a la falla cardíaca.⁶ Además, la excitación simpática y la hipoxia intermitente promueven la inflamación, el estrés oxidativo y la desregulación metabólica que conducen a la aterosclerosis, isquemia miocárdica y/o cerebrovascular, hipertrofia ventricular izquierda y falla cardíaca.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La fibrilación atrial (FA) es la arritmia más común en población general, con una prevalencia de 1 a 2% por año^{7,8} y en mayores de 80 años se incrementa hasta 30%.⁹ Los pacientes con SAOS exceden la prevalencia de la FA, pues tienen de dos a cuatro veces más riesgo de presentar este tipo de arritmia¹⁰ e, incluso, algunos estudios han reportado hasta 39% de FA relacionada con SAOS.^{11,12}

Probablemente, el SAOS no es la causa de FA en todos los pacientes, ya que en ellos coexisten otros factores de riesgo como edad, obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular estructural. La relación de la FA con el SAOS es multifactorial; sin embargo, existen causas directas que los perpetúan directamente, incluyendo la regulación simpática y parasimpática de la actividad eléctrica y el remodelado estructural, principalmente en el atrio.^{1,11}

Durante un evento de apnea, cuando hay colapso de la vía aérea faríngea e interrupción de la ventilación se estimula la vía eferente vagal de salida, lo que produce bradicardia y acortamiento de los periodos refractarios efectivos. Es importante mencionar que el bloqueo de ganglios simpáticos provee sólo una protección incompleta en contra de la FA asociada con apnea.¹ Hay remodelación estructural y eléctrica del tejido atrial debido al acortamiento de los periodos refractarios con la resultante susceptibilidad a estímulos excitatorios. También se han descrito depósitos de colágeno y alteraciones estructurales.

Los episodios apnéicos repetitivos resultan en cambios exagerados de la presión intratorácica que favorece la dilatación atrial y la fibrosis. Estudios electrofisiológicos de dichas aurículas muestran áreas de conducción lenta, electrogramas de baja amplitud y fraccionados; dichos hallazgos se correlacionan con remodelado eléctrico (**Figura 2**). El remodelado atrial eléctrico y estructural, así como la activación neurohormonal proveen el medio para la inducción de FA.^{13,14}

El tratamiento de la FA en pacientes con SAOS es complejo. En el estudio ORBIT AF, los pacientes con SAOS presentaron más síntomas, menor éxito en control del ritmo y mayor necesidad de tratamiento orientado al control de la frecuencia. Además, tuvieron más episodios de recurrencia de FA incluso después de la ablación por radiofrecuencia, por lo que se constata que el tratamiento del SAOS es indispensable para el adecuado manejo de la FA. Además, la cohorte de pacientes tratados con presión positiva continua (CPAP, *continuous positive airway pressure*) tuvo una menor progresión a FA persistente en comparación con aquellos que no fueron tratados con CPAP.¹⁵

Otro estudio demostró menor recidiva después de la ablación de FA en pacientes tratados con CPAP (57% de reducción de riesgo).¹⁶ Las guías actuales recomiendan el tratamiento de SAOS con CPAP para controlar el ritmo de la FA, particularmente después de ablación por catéter.¹⁷ Debe sospecharse de SAOS en aquellos pacientes evaluados con FA refractaria a fármacos o recurrente después de cardioversión o ablación por catéter.¹⁷

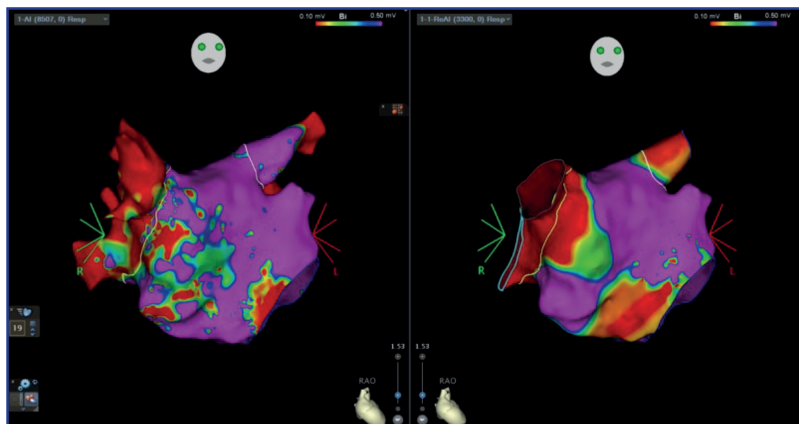


Figura 2. Estudio electrofisiológico y ablación de tipo aislamiento de venas pulmonares en paciente con FA paroxística y SAOS. Se observan áreas parchadas que representan zonas de bajo voltaje, zonas de colores desde el rojo-amarillo-verde, comparado con zonas púrpura que representan el voltaje en áreas sanas.
Fuente: Archivo particular del autor.

RELACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO CON EXTRASÍSTOLES Y TAQUICARDIA VENTRICULARES

Existe una abundante evidencia de la relación entre las arritmias ventriculares (AV) y el SAOS, particularmente las extrasístoles ventriculares (EV) (**Figura 3**) y la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). Las AV han sido reportadas en las dos terceras partes de los pacientes con SAOS,^{18,19} más frecuentemente durante los episodios de apnea.^{20,21}

El mecanismo involucrado es el mismo que causa la fibrilación auricular: cambios neurohormonales y activación del sistema simpático-parasimpático que crean un sustrato arritmogénico idóneo para dichas arritmias,¹⁹ favorecidas a su vez por el aumento de la inflamación sistémica y la disfunción endotelial debidas a episodios apneicos repetitivos y por los cambios en la presión intratorácica que producen daño miocárdico y cambios estructurales.

Estos cambios también ayudan al desarrollo de la hipertensión, hipertrofia ventricular, fibrosis miocárdica, disfunción ventricular, enfermedad arterial coronaria y, por lo tanto, mayor riesgo de arritmias.¹⁵

La frecuencia de las EV se correlaciona con el grado de estimulación simpática en las horas diurnas y con los episodios de fase REM (*rapid-eye movement*) en las nocturnas. Durante el sueño, dichas extrasístoles suelen desaparecer; por lo tanto, el balance simpático-vagal desempeña un papel primordial en la frecuencia de las EV en pacientes con SAOS.²² Se ha demostrado que a mayor severidad del SAOS, mayor frecuencia de EV.²³

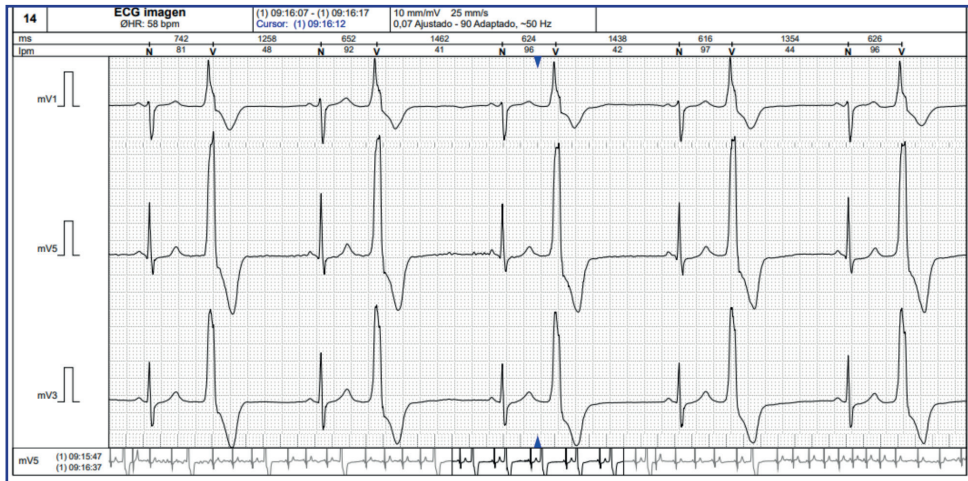


Figura 3. Trazo de tres derivaciones de Holter de 24 horas en el que se observa la presencia de extrasístoles ventriculares frecuentes (21%) en comportamiento de bigeminismo ventricular en paciente con SAOS sin uso de CPAP.

Fuente: cortesía del Doctor José Salvador Laínez.

Los episodios de TVNS también se relacionan con el SAOS, aunque en menor número que las EV. Algunos estudios han correlacionado la existencia de TVNS y SAOS; un ejemplo es el estudio Sleep Heart Health, que demostró que los individuos con SAOS severo presentaban de dos a cuatro veces más probabilidad de desarrollar arritmias ventriculares complejas.²⁴ Conviene destacar que algunas series de casos han reportado que hasta 51% de individuos con EV aparentemente idiopáticas y sin IC padecen SAOS.²⁵

Un estudio de seguimiento en pacientes con desfibrilador automático implantable (DAI), que incluyó casos de taquicardia ventricular sostenida, terapia eléctrica y estimulación anti-taquicardia, demostró que en pacientes con SAOS las arritmias ventriculares estuvieron más presentes durante los episodios de apnea/hipopnea.^{26,27} La presencia de SAOS fue un predictor independiente de riesgo de terapias eléctricas en pacientes con DAI, y la severidad del síndrome se correlacionó con un riesgo incrementado de EV.²⁷

ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y MUERTE SÚBITA

Un estudio de 2005 descubrió una asociación entre SAOS y muerte súbita (MS) al revisar los certificados médicos de 112 personas que fallecieron durante la madrugada, al encontrar que 46% de quienes fallecieron entre la medianoche y las 6 de la mañana tenían SAOS. El

estudio concluyó que aquellos pacientes con SAOS tienen un pico de MS por causas cardiovasculares durante las horas de sueño, en contraste con el nadir del horario (diurno) de MS por causas cardíacas en pacientes sin SAOS.²⁸ En 2013, un estudio longitudinal con 10,701 pacientes referidos para polisomnografía demostró que la presencia de SAOS fue un predictor de riesgo de MS, cuya magnitud fue predicha por la severidad del síndrome. La hipoxemia nocturna fue un hallazgo fisiológico importante en SAOS como predictor de MS.²⁹ Síndrome de apnea obstructiva del sueño y bradiarritmias: disfunción del nodo sinusal y bloqueo auriculo-ventricular completo

Tanto la disfunción del nodo sinusal (DNS) como los bloqueos auriculo-ventriculares (BAV) han sido relacionados con SAOS. El mecanismo fisiopatológico es el mismo que se atribuye a la FA y las arritmias ventriculares, asociado con remodelado eléctrico y estructural del tejido miocárdico. La fibrosis y dilatación de la aurícula izquierda provoca áreas de bajo voltaje y conducción lenta, lo que lleva a DNS y BAV.

Se ha reportado una prevalencia de 22% de bradiarritmias (consideradas pausas cardíacas >a tres segundos o episodios de bradicardia sinusal <a 40 latidos por minuto) en una valoración inicial, otra a los dos meses y una tercera a los 14 (esta última con uso de CPAP) en pacientes con SAOS monitoreados con Holter implantable, sin lograr precisar incidencia de bradiarritmias severas ni efectos de uso de CPAP de forma concreta.³⁰ Un estudio observacional mostró una excesiva prevalencia de SAOS infradiagnosticado (59%) en pacientes con marcapasos,³¹ en tanto que otro encontró bloqueo AV y paro sinusal en 30% de los casos con SAOS.³²

CONCLUSIONES

El SAOS tiene una importante relación con las enfermedades cardiovasculares, en especial con el desarrollo de arritmias, principalmente fibrilación atrial, extrasístoles y taquicardias ventriculares asociadas o no con muerte súbita. Los eventos fisiopatológicos de remodelación estructural, como la afección electrofisiológica, son determinantes para la presencia de dichas arritmias, en tanto que el SAOS es un detonante para la presencia de sustratos arritmogénicos.

Esta relación es, por lo tanto, un área importante para profundizar en los estudios de investigación que ayuden a aclarar la etiología, fisiopatología, posibles tratamientos (como el uso de CPAP) y pronósticos.

FUENTES CONSULTADAS

1. Diamond JA, Ismail H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(3):445-456.
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143.
3. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study.* *JAMA.* 2000;283(14):1829-1836.

5. Cadaval Gonçalves S, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-1862.
6. Ryan S. Mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 34):S4201-S4211.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
8. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010440.
9. Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Front Neurol*. 2017;8:668.
10. Somers VK, White DP, Amin 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
11. Alburquerque FN, Calvin AD, Sert Kuniyoshi FH et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141(4):967-973.
12. Bitter T, Langer C, Vogt J et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(10):164-170.
13. Iwasaki YK, Kato T, Xiong F et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2013-2023.
14. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1436-1443.
15. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(5):647-654.e2.
16. Li L, Wang Zw, Li J et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16(9):1309-1314.
17. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm*. 2017;33(5):369-409.
18. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia, and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490-494.
19. Marinheiro R, Parreira L, Amador P et al. Ventricular arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(1):64-74.
20. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;88(3):335-340.
21. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101(4):392-397.
22. Muller JE, Tofler GH, Verrier RL. Sympathetic activity as the cause of the morning increase in cardiac events. A likely culprit, but the evidence remains circumstantial. *Circulation*. 1995;91(10):2508-2509.
23. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25(1):63-69.
24. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-916.
25. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y et al. Sleep apnea and ventricular arrhythmias: Clinical outcome, electrophysiologic characteristics, and follow-up after catheter ablation. *J Cardiol*. 2010;55(2):211-216.
26. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S et al. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest*. 2002;122(2):558-561.
27. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K et al. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):657-662.
28. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-1214.
29. Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-616.
30. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1070-1076.
31. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-1709.
32. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):215-218.