

Sospecha de Apnea Obstructiva del Sueño Definida por el Cuestionario de Berlín Predice Eventos en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo

Eryca Vanessa S. de Jesus¹, Euvaldo B. Dias-Filho¹, Bethania de M. Mota¹, Luiz de Souza³, Celi Marques-Santos², João Bosco G. Rocha², Joselina L. M. Oliveira^{1,2}, Antônio C. S. Sousa^{1,2}, José Augusto Barreto-Filho^{1,2}

Departamento de Cardiologia da Universidade Federal de Sergipe¹, Aracaju, SE; Serviço de Cardiologia da Clínica e Hospital São Lucas²; Departamento de Estatística da USP - Ribeirão Preto³, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Desde un punto de vista mecanístico, la apnea obstructiva del sueño (SAOS) puede ocasionar disturbios extras a la homeostasis cardiovascular en la presencia del síndrome coronario agudo (SCA)

Objetivo: Investigar si un diagnóstico clínico estandarizado de SAOS, en pacientes con SCA, predice el riesgo de eventos cardiovasculares durante la hospitalización.

Métodos: En un estudio de cohorte prospectivo, un grupo de 200 pacientes con diagnóstico de SCA establecido entre Septiembre de 2005 y Noviembre de 2007, fueron estratificados por el Cuestionario de Berlín (CB) para el riesgo de SAOS (alto o bajo riesgo). Se probó si el subgrupo de alto riesgo para SAOS presenta mayor tendencia a eventos cardiovasculares. El *endpoint* primario evaluado fue un desenlace conformado por muerte cardiovascular, eventos cardíacos isquémicos recurrentes, edema pulmonar agudo y accidente vascular cerebral durante la hospitalización.

Resultados: Noventa y cuatro (47%) de los pacientes identificados por el CB presentaban sospecha de SAOS. Alto riesgo para SAOS estaba asociado con una mortalidad más elevada, aunque sin diferencia estadística (4,25% vs 0,94%; $p=0,189$), pero con una estadísticamente significativa mayor incidencia de desenlace conformado por eventos cardiovasculares (18,08% vs 6,6%; $p=0,016$). En el modelo de regresión logística, los predictores multivariados de desenlace conformado por eventos cardiovasculares fueron edad (OR= 1,048; IC95%: 1,008 a 1,090; $p=0,019$), fracción de eyección del VI (OR= 0,954; IC95%: 0,920 a 0,989; $p=0,010$), y riesgo más elevado de SAOS (OR= 3,657; IC95%: 1,216 a 10,996; $p=0,021$).

Conclusión: El uso de un cuestionario sencillo y validado (CB) para identificar a pacientes con riesgo más elevado de SAOS puede ayudar a prever el desenlace cardiovascular durante la hospitalización. Además de ello, nuestros datos sugieren que SAOS es mucho común en pacientes con SCA. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 313-320)

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño/complicaciones, cuestionarios, síndrome coronario agudo.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un factor de riesgo cardiovascular emergente. Desde un punto de vista epidemiológico, variadas evidencias apoyan el hecho de que SAOS ocasiona hipertensión^{1,2}, ACV³, insuficiencia cardíaca^{4,5} y puede aumentar el riesgo de fibrilación atrial^{6,7}. Además de esto, la SAOS está asociada a marcadores precoces de aterosclerosis⁸. Además de esto, las características distintas de la patofisiología de la SAOS respecto al desequilibrio de abastecimiento y demanda de oxígeno sugieren que la hipoxemia asociada a la apnea puede representar un riesgo adicional SAOS a los

pacientes que presentan síndromes coronarios agudos (SCA)⁹⁻¹². Sin embargo, es sorprendente que poco se sepa acerca del impacto de SAOS en la evolución de SCA.

La polisomnografía es un método “patrón-oro” para diagnosticar la SAOS; no obstante, presenta limitaciones potenciales a su amplio uso en práctica clínica^{6,13}.

El Cuestionario de Berlín (CB) es un método sencillo y validado para diagnosticar SAOS en la población en general¹³ y, recientemente, se ha validado también en pacientes con enfermedades cardiovasculares. De esta forma, probamos el impacto de la sospecha clínica a través del CB en la predicción de eventos cardiovasculares durante la hospitalización de pacientes con SCA.

Métodos

Diseño del estudio

En este estudio prospectivo y observacional, todos los

Correspondencia: José Augusto Barreto-Filho •

Núcleo de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Federal de Sergipe - Hospital Universitário - Campus da Saúde Prof. João Cardoso Nascimento Jr Rua Cláudio Batista, S/N - prédio CCBS/HU - Bairro Sanatório - 49060-100 - Aracaju, SE - Brasil
E-mail: jasbf@cardiol.br
Artículo recibido el 11/08/09; revisado recibido el 01/11/09; aceptado el 24/11/09.

pacientes remitidos a la Unidad de Dolor Torácico en el Hospital São Lucas en Sergipe, Brasil, de septiembre de 2005 a Noviembre de 2007 y diagnosticados con SCA han sido invitados a responder el CB y seguidos hasta el alta hospitalaria. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y todos los participantes firmaron el formulario de consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Pacientes

Los criterios de inclusión consistieron en diagnóstico de SCA definido por el histórico médico y como mínimo uno de los siguientes hallazgos: alteraciones electrocardiográficas consistentes con SCA, aumentos seriados en los marcadores de necrosis cardíaca y enfermedad arterial coronaria documentada (angiografía coronaria o detección de isquemia miocárdica a través de método no invasivo). Los pacientes han sido diagnosticados con infarto del miocardio con supradesnivelamiento del segmento ST (STEMI), sin supradesnivelamiento del segmento ST (NSTEMI) o angina inestable, de acuerdo con las directrices actuales^{14,15}. Los pacientes que se recusaron a participar en el estudio, aquellos que no fueron transferidos para otro centro hospitalario o no fueron capaces de responder al cuestionario se excluyeron.

Evaluación basal

Los datos sobre las características demográficas, histórico médico y habitación se obtuvieron a través de un cuestionario estandarizado aplicado por un médico residente entrenado (EVSJ) y corroborado por apuntes en el prontuario médico. Los datos sobre los factores de riesgo incluyeron el histórico de hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, hábito de fumar o enfermedad cardiovascular previa, relatados en el registro médico o basados en la terapia actual utilizada por el paciente. Insuficiencia renal fue definida por los niveles de creatinina superiores al límite superior de la normalidad al ingreso.

La altura y el peso de los pacientes se registraron y se utilizaron para calcular el índice de masa corporal (IMC). La obesidad se definió como un IMC > 30 kg/m². Los hallazgos bioquímicos y electrocardiográficos, los tratamientos y datos del desenlace hospitalario se recolectaron. La ecocardiografía se llevó a cabo a petición del médico responsable del paciente y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se analizó de acuerdo con las directrices actuales.

Los pacientes se tuvieron en consideración como aquellos que tenían signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aguda al ingreso en la presencia de estertores o crepitaciones en los pulmones, galope S3 y presión venosa yugular elevada, franco edema agudo de pulmón (EAP) o shock cardiogénico (definido como hipotensión, medida como presión arterial sistólica < 90 mmHg y evidencia de vasoconstricción periférica).

Riesgo de SAOS (Cuestionario de Berlín)

El riesgo de SAOS se evaluó a través del Cuestionario de Berlín. Los pacientes se dividieron en alto y bajo riesgo de

SAOS, con base en las respuestas de preguntas de síntomas agrupadas en tres categorías. Un paciente se consideraba como de alto riesgo para apnea del sueño si 2 de los 3 siguientes criterios se observaron: 1) ronco con dos de las siguientes características; más alto que el habla, 3 a 4 veces por semana, como mínimo, quejas de otros sobre el ronco, pausas respiratorias testigos menos 3 a 4 veces por semana, como mínimo; 2) fatiga al inicio de la mañana y durante el día, más de 3 a 4 veces por semana o adormecer al volante; y 3) presencia de hipertensión o obesidad¹³.

Desenlace

Los pacientes se siguieron para desenlaces (endpoints) clínicos y eventos adversos durante la hospitalización índice. Los eventos cardiovasculares de interés fueron muerte cardiovascular, eventos isquémicos recurrentes (angina, infarto o reinfarto), edema pulmonar agudo (EPA) y ACV. El diagnóstico de isquemia miocárdica recurrente se basó en síntomas isquémicos recurrentes, nuevas alteraciones electrocardiográficas y/o subsiguiente elevación en los niveles de CK-MB tras una disminución a partir de un valor de pico^{14,15}. EPA se clasificó como un desenlace cardiovascular relevante debido a la asociación epidemiológica y patofisiológica entre SAOS e insuficiencia cardíaca⁴. EPA se definió como la presencia de signos clínicos de insuficiencia ventricular izquierda, manifestación de disnea, signos de hipoxia y fluido en los pulmones (esto es, auscultación pulmonar revelando estertores y radiografía de tórax mostrando infiltrados pulmonares bilaterales consistentes con congestión). ACV se definió como el desarrollo rápido de signos clínicos de disturbio focal (o global) de la función cerebral que duran más de 24 horas sin otra causa aparente que no el origen vascular.

Análisis estadístico

Las características basales de los pacientes en los dos grupos se expresan como promedios (con desviaciones-estándar) y números (con porcentajes). Pacientes con CB sugestivo de SAOS se compararon a pacientes con baja probabilidad de presentar SAOS a través de la prueba T a dos colas y prueba Chi-cuadrado o prueba Exacto de Fisher.

Para establecer los efectos independientes del alto riesgo de SAOS en los desenlaces primarios, identificamos potenciales variables confundidoras a través de la aplicación del análisis univariada, al comparar a pacientes con alto y bajo riesgo de SAOS y pacientes con y sin compuesto de eventos cardiovasculares. Factores confundidores significantes ($p < 0,10$) identificados en el análisis univariado se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariada. Una regresión logística *stepwise* se utilizó para desarrollar un modelo multivariado que identificó el mejor conjunto de variables asociadas con el compuesto de eventos cardiovasculares. El modelo multivariado se construyó utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow. El procedimiento *forward stepwise* se utilizó para identificar el modelo final. La significancia estadística se estableció como $p < 0,05$. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows, versión 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

Características de la población del estudio

Un total de 273 pacientes se seleccionó para inclusión en el estudio. De estos, 50 se recusaron a participar, 19 no fueron capaces de responder al cuestionario y 4 fueron trasladados hacia otro hospital, resultando en una población final de 200 pacientes. Las características basales de los pacientes excluidos eran similares a aquellas de los participantes del estudio (datos no mostrados).

Las características basales de la población se evidencian en la Tabla 1. Alto riesgo de SAOS se identificó en 94 (47%) pacientes. Pacientes con alto riesgo de SAOS presentaron una mayor prevalencia de hipertensión (92,55 versus 59,43 %; $p < 0,001$), obesidad (40,42% versus 15,09%; $p < 0,001$) y una tendencia a presentar menor fracción de eyección ($54,67\% \pm 13,67$ versus $58,29\% \pm 13,06$, $p = 0,083$). Signos de ICC en la llegada al Pronto-Socorro, forma de presentación de la SCA y marcadores de necrosis cardíaca positivos no fueron diferentes. Noventa y un por ciento de todos los pacientes (181 pacientes) se sometieron a la angiografía coronaria. No hubo diferencias significantes entre los grupos con relación a la prevalencia de enfermedad multiarterial y enfermedad arterial coronaria (EAC). Además de ello, ninguna diferencia se observó entre los dos grupos con relación a tratamientos basados en evidencia (Tabla 1).

Características de pacientes con eventos cardiovasculares

Del número total de pacientes, 24 (12%) presentaron eventos cardiovasculares durante la hospitalización (Tabla 2). La mortalidad total de la población fue de un 2,5% (05 pacientes). El grupo con mayor riesgo de SAOS presentó un 4,25% (04 pacientes) de mortalidad comparado con un 0,94% (01 paciente) en el grupo con baja probabilidad clínica de SAOS ($p = 0,189$).

El grupo con SAOS presentó un 18,08% ($n = 17$) de compuesto de eventos cardiovasculares comparado con un 6,6% ($n = 07$) en el grupo sin sospecha de SAOS ($p = 0,016$) (Tabla 1). Pacientes con eventos cardiovasculares presentaron mayor prevalencia de hipertensión ($p = 0,011$), mayor prevalencia de historia de ICC previa ($p = 0,021$) y signos de ICC en la llegada al hospital ($p = 0,025$), menor fracción de eyección ($p < 0,001$), mayor prevalencia de SCA con supradesnivelamiento del segmento ST ($p = 0,028$) y edad más avanzada ($p = 0,016$). No hubo diferencias significantes entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares con relación a la prevalencia de enfermedad multiarterial y la enfermedad coronaria de la arteria principal izquierda. Ninguna diferencia se observó en las estrategias de tratamiento al comparar los dos grupos (Tabla 2).

Asociación de sospecha de SAOS y eventos cardiovasculares

Un riesgo mayor de SAOS definido por el CB permaneció significativamente asociado a compuesto de eventos cardiovasculares durante la hospitalización tras ajustes (Tabla 3). Las variables edad y fracción de eyección también fueron independientemente asociadas con eventos CV en el modelo multivariado.

Discusión

El nuevo hallazgo del presente estudio es que el subgrupo de pacientes con SCA y alta sospecha clínica de SAOS por el CB presenta mayor riesgo de compuesto de eventos cardiovasculares durante la hospitalización. Además de ello, el estudio también confirma que la incidencia de SAOS en la presencia de SCA es mucho mayor que en la población en general^{6,16,17}.

Es razonable presumir que la SAOS es un factor de riesgo cardiovascular emergente^{1,3,4,6-10,18,19}. Sin embargo, esa hipótesis no es universalmente aceptada¹⁶. Además de ello, hay informaciones limitadas sobre el rol de la SAOS como factor agravante en la enfermedad cardiovascular ya establecida.

La SCA es ocasionada generalmente por la disminución de la perfusión miocárdica como consecuencia de un trombo que se desarrolla en una placa rota. El signo característico de la patofisiología de las SAOS son los episodios intermitentes de hipoxia, ocasionados por el mecanismo de interrupción de flujo de aire por las vías aéreas superiores^{10,17}. La respuesta cardiovascular durante la hipoxia, a fin de compensar la desaturación de oxígeno sistémico, es compleja y puede estar alterada en condiciones patológicas^{20,21}. En pacientes con SCA y SAOS, la asociación entre a) severa disminución en el flujo de sangre coronario, b) desaturación aguda de oxígeno durante los episodios apneicos, c) respuesta coronaria disminuida durante la hipoxia ocasionada por disfunción endotelial y aterosclerosis y d) elevación de la presión arterial durante la hipoxemia, aumentando la demanda de oxígeno miocárdico, puede conjuntamente agravar la isquemia miocárdica y resultar en más daños a la función cardíaca. Aunque es tentador suponer que la SAOS pueda ser un factor de riesgo para la aterotrombosis y agravar el pronóstico de la SCA, el concepto todavía se hace necesario ser probado.

La SAOS está asociada con vías sustitutas (surrogate) y marcadores de aterosclerosis prematura^{8,22}. La EAC es más prevalente en pacientes con SAOS^{18,19} y el índice de disturbio respiratorio es un predictor de mortalidad cardiovascular en pequeñas cohortes⁹. La apnea del sueño se viene implicando como causa de angina nocturna en pacientes. La angina nocturna y la infradesnivelación del segmento ST presentan disminución durante el tratamiento de la apnea del sueño a través de CPAP^{10,23}. De forma similar, Hanly et al²⁴ notaron que la infradesnivelación del segmento ST ocurrió en cerca de un tercio de los pacientes con SAOS severa. El infradesnivelación del segmento ST estaba acentuadamente atenuado durante CPAP nasal. Sin embargo, estos pacientes no presentaban enfermedad arterial coronaria comprobada y alteraciones en el segmento ST ocasionadas por artefactos relacionadas a estándares de respiración pueden haber contribuido. Araújo et al²⁵, al estudiar a un grupo de 53 pacientes con enfermedad coronaria estable, no observaron diferencia significativa en el número o duración de los episodios isquémicos durante el sueño entre pacientes con SAOS y controles. Además de esto, en este estudio no hubo alteración en el estándar circadiano de la isquemia miocárdica en la SAOS o relacionadas con apnea del sueño y variabilidad de la frecuencia cardíaca o arritmias.

Tabla 1 - características basales de los pacientes con relación a la sospecha del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

Variable	General (n = 200)	Alto riesgo para SAOS (n = 94)	Bajo riesgo para SAOS (n = 106)	p
Datos Demográficos				
Edad (años), promedio \pm DE	63,54 \pm 13,11	61,96 \pm 14,12	64,92 \pm 12,06	0,115
Sexo masculino, n (%)	119 (59,5)	57 (60,64)	62 (58,49)	0,775
Histórico médico				
Hipertensión, n (%)	150 (75,0)	87 (92,55)	63 (59,43)	< 0,001
Diabetes mellitus, n (%)	70 (35,0)	32 (34,04)	38 (35,84)	0,882
Dislipidemia, n (%)	123 (61,5)	59 (62,76)	64 (60,37)	0,772
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²), n (%)	54 (27,0)	38 (40,42)	16 (15,09)	< 0,001
Fumadores, n (%)	27 (13,5)	11 (11,70)	16 (15,09)	0,538
Insuficiencia Renal, n (%)	05 (2,5)	04 (4,25)	01 (0,94)	0,189
EAC previa, n (%)	80 (40,0)	36 (38,29)	44 (41,50)	0,667
ICP o CRM previa, n (%)	46 (23,0)	17 (18,08)	29 (27,35)	0,132
ICC previa, n (%)	10 (5)	07 (7,44)	03 (2,83)	0,195
ACV previo, n (%)	15 (7,5)	08 (8,51)	07 (6,6)	0,789
Características de la SCA				
SCA con elevación del segmento ST, n (%)	53 (26,5)	26 (27,65)	27 (25,47)	0,750
Marcadores de necrosis cardíaca, n (%)	150 (75)	71 (75,53)	79 (74,53)	1,00
Signos de ICC, n (%)	21 (10,5)	11 (11,7)	10 (9,43)	0,649
Fracción de eyección (%), promedio \pm DE	56,54 \pm 13,44	54,67 \pm 13,67	58,29 \pm 13,06	0,083
Medicamentos usados en el primer día				
Aspirina, n (%)	197 (98,5)	93 (98,93)	104 (98,11)	0,632
Clopidogrel, n (%)	160 (80,0)	78 (82,97)	82 (77,35)	0,321
Heparina, n (%)	107 (53,5)	49 (52,12)	56 (52,83)	0,920
β -bloqueantes, n (%)	132 (66,0)	62 (65,95)	69 (65,09)	0,898
Nitratos, n (%)	172 (86,0)	79 (84,04)	94 (88,67)	0,435
Inhibidores de ECA, n (%)	60 (30,0)	32 (34,04)	35 (33,01)	0,878
Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, n (%)	05 (2,5)	2 (2,12)	3 (2,83)	0,732
Tratamiento durante hospitalización				
ICP, n (%)	109 (54,5)	51 (54,25)	58 (54,71)	1,00
CRM, n (%)	13 (6,5)	08 (8,51)	05 (4,71)	0,390
Solamente terapia médica, n (%)	78 (39,0)	35 (37,23)	43 (40,56)	0,665
Eventos cardiovasculares				
Edema pulmonar agudo, n (%)	10 (5,0)	08 (8,51)	02 (1,88)	0,048
Eventos isquémicos recurrentes, n (%)	11 (5,5)	09 (9,57)	02 (1,88)	0,048
ACV, n (%)	02 (1,0)	0 (-)	02 (1,88)	0,499
Muerte, n (%)	05 (2,5)	04 (4,25)	01 (0,94)	0,189
Eventos compuestos, n (%)	24 (12,0)	17 (18,08)	07 (6,60)	0,016

Marcadores de necrosis cardíaca indican CK-MB y/o Troponina-I positivos. Solamente 166 pacientes se obtuvieron a la ecocardiografía: 80 del grupo de alto riesgo y 86 del grupo de bajo riesgo, p=0,455. Solamente el primer evento se consideró en eventos compuestos.

En estudios a largo plazo, SAOS en pacientes con EAC se asoció con un aumento significativo en el desenlace compuesto de muerte, infarto del miocardio (IM) y eventos cerebrovasculares durante un intervalo de seguimiento mediano de 5 años²⁶. Sin embargo, ni el

índice de desaturación de oxígeno ni el IAH fueron independientemente predictivos de los desenlaces únicos de IM o muerte. En un estudio de caso-control, hubo una disminución graduada en la probabilidad de infarto agudo de miocardio (IAM) con el aumento de la gravedad de la

Tabla 2 - Comparación de pacientes en cuanto a eventos cardiovasculares

Variables	Pacientes con eventos CV (n = 24)	Pacientes con eventos CV (n = 176)	p
Datos Demográficos			
Edad (años), promedio ± DE	69,58 ± 13,84	62,70 ± 12,83	0,016
Sexo masculino, n (%)	11 (45,83)	108 (61,36)	0,184
Histórico médico			
Hipertensión, n (%)	23 (95,83)	127 (72,15)	0,011
Diabetes mellitus, n (%)	12 (50,0)	58 (32,95)	0,114
Dislipidemia, n (%)	13 (54,16)	110 (62,5)	0,504
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²), n (%)	08 (33,33)	46 (26,13)	0,321
Fumadores, n (%)	02 (8,33)	25 (14,20)	0,749
Insuficiencia renal, n (%)	01 (4,16)	04 (2,27)	0,476
EAC previa, n (%)	10 (40,66)	70 (39,77)	1,00
ICP o CRM previa, n (%)	07 (29,16)	39 (22,15)	0,444
ICC previa, n (%)	04 (16,66)	06 (3,40)	0,021
ACV previo, n (%)	02 (8,33)	13 (7,38)	0,697
Características de la SCA			
SCA con elevación del segmento ST, n (%)	11 (45,83)	42 (23,86)	0,028
Marcadores de necrosis cardíaca, n (%)	21 (87,5)	129 (73,29)	0,207
Signos de ICC, n (%)	06 (25)	15 (8,52)	0,025
Cuestionario Berlín			
Alto riesgo para SAOS	17 (70,83)	77 (43,75)	0,016
Fracción de eyección (%), promedio ± DE	47,21 ± 15,26	58,04 ± 12,55	< 0,001
Tratamiento durante hospitalización			
ICP, n (%)	14 (58,33)	95 (53,97)	0,828
CRM, n (%)	02 (8,33)	11 (6,25)	0,658
Solamente terapia médica, n (%)	08 (33,33)	70 (39,77)	0,658

Tabla 3 - Predictores multivariados de eventos cardiovasculares

Variable	Odds Ratio	IC95%	p
Edad	1,048	1,008 - 1,090	0,019
FEVI	0,954	0,920 - 0,989	0,010
Alto riesgo para SAOS	3,657	1,216 - 10,996	0,021

FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

apnea del sueño, aun tras el ajuste para posibles factores confundidores²⁷.

En un estudio de grande cohorte, la SAOS estaba asociada con riesgo de muerte y ACV, aun tras ajuste por la hipertensión y otros confundidores³. Se observó que el riesgo de pacientes con SAOS presentar muerte cardíaca súbita estaba aumentado durante el sueño²⁸. El mismo grupo también mostró que pacientes con IAM de inicio nocturno presentaban una mayor probabilidad de haber SAOS²⁹. Colectivamente, los datos señalan hacia el SAOS como una condición que puede desencadenar muerte cardiovascular, ACV y SCA. Aunque mucho se sepa sobre la asociación entre SAOS y EAC,

isquemia miocárdica e infarto, los datos suministren en su mayoría informaciones observacionales, sin embargo valiosas.

Estudiamos a pacientes con SCA que se admitieron en un único centro cardiovascular. Al aplicar el CB, se identificó que 47% de la población en general presentaban alta probabilidad de tener SAOS. Esto está de acuerdo con estudios recientes que muestran alta prevalencia de SAOS en esta escena (57% y 66,6%)^{16,18,19}. Considerados juntos, esos números resaltan la alta frecuencia de SAOS en pacientes con SCA y la necesidad de conducir más investigaciones para entender la interacción SAOS-SCA.

Además de ello, el modelaje de la asociación entre SAOS y eventos cardiovasculares para covariadas que se aceptan generalmente como factores confundidores demostró que la sospecha clínica de la SAOS estaba independientemente asociada a eventos cardiovasculares durante la hospitalización. En nuestra población, diferencias en las estrategias de tratamiento no explican la mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con SAOS (Tabla 1).

Comparados a pacientes con bajo riesgo de SAOS, se demostró que alto riesgo de SAOS estaba asociado

a un aumento en el riesgo del compuesto de eventos cardiovasculares adversos (por ej., mortalidad cardiovascular, eventos isquémicos miocárdicos recurrentes, EPA y ACV). Se hace necesario enfatizar que el tamaño de la muestra era relativamente pequeño para detectar diferencia en la mortalidad cardiovascular entre pacientes con y sin SAOS. Sin embargo, eventos isquémicos cardíacos recurrentes y EPA (Tabla 1) fueron más prevalentes en pacientes con SAOS. Además del potencial rol de los episodios hipoxicos al precipitar eventos cardíacos isquémicos, también se viene documentando la asociación de SAOS, insuficiencia cardíaca y disminución de la función cardíaca^{4,30}. Además de esto, la hipoxia puede aumentar la permeabilidad vascular pulmonar a través de un mecanismo relacionado a la endotelina, aumentando el riesgo de edema pulmonar³¹.

Esta evidencia ha servido como base para nuestra opción de incluir EPA como un endpoint cardiovascular en este estudio prospectivo y puede explicar nuestro hallazgo de una prevalencia más alta de EPA en pacientes con SAOS.

En un estudio de cohorte prospectivo, pacientes con y sin SAOS fueron comparados con relación a la frecuencia de IM durante intervalos diferentes del día, con base en el horario de inicio del dolor torácico²⁹. La probabilidad de tener SAOS en los pacientes cuyo infarto del miocardio (IM) se produjo entre media-noche y 6 horas de la mañana era seis veces mayor que en los pacientes en quien el IM se produjo entre las 18 horas remanentes del día (intervalo de confianza del 95%: 1,3 a 27,3, $p > 0,01$). Entre todos los pacientes que tuvieron un IM entre media-noche y 6 horas de la mañana, el 91% tenía SAOS. Estos hallazgos sugieren que la SAOS puede ser el factor desencadenante del IM.

Cassar et al¹⁹ relataron en un estudio retrospectivo y observacional, que pacientes con SAOS sometidos a la ICP y que siguieron adherentes al tratamiento de la SAOS con CPAP, presentaban menor mortalidad cardiovascular cuando comparados con el grupo control no-tratado, durante un período de seguimiento de 5 años. Se hace necesario enfatizar que el 70% de los pacientes se sometieron a la ICP durante el curso de un evento de SCA, mostrando que la SAOS puede tener un impacto negativo en pacientes que sufrieron una SCA.

En otro estudio, Yumino et al¹⁸ realizaron estudios del sueño en todos los pacientes que fueron sometidos a la ICP durante el curso de la SCA. Ellos demostraron que la incidencia de eventos cardíacos mayores (ECAM) (muerte cardíaca, reinfarto y revascularización de vaso blanco) era mayor en pacientes con SAOS (23,5 vs 5,3%; $p=0,02$).

Además de esto, ellos documentaron que SAOS era un predictor independiente de ECAM, mayor pérdida angiográfica tardía y mayor tasa de reestenosis binaria.

Un segundo estudio observacional prospectivo evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no-fatales en varones sanos, roncadoreos y pacientes con SAOS tratada y no-tratada. En varones con SAOS severa no-tratada, (IAH > 30), los eventos cardiovasculares fatales y no-fatales estaban aumentados de forma acentuada. En contraste, los eventos cardiovasculares fatales y no-fatales en pacientes con SAOS tratada se aproximaban de los niveles observados en pacientes roncadoreos³².

Un estudio reciente relató conclusiones diferentes de nuestras. Mehra et al¹⁶ analizaron a 104 pacientes con SCA y con estudios del sueño completos llevados en hasta 72 horas tras el ingreso hospitalario. Similar a los nuestros datos, ellos observaron una alta prevalencia de SAOS (66,4%) en la presencia de SCA. Sin embargo, ellos no demostraron SAOS como siendo un factor predictivo de eventos cardiovasculares durante un período de seguimiento de 6 meses. A pesar del mérito por haber realizado polisomnografía para diagnosticar SAOS, la ausencia de una definición objetiva de los eventos cardiovasculares relevantes puede haber mascarado el real impacto de la SAOS en la presencia de SCA.

Otra gran limitación de nuestro estudio es el hecho de no haber sido posible usar la polisomnografía, como método "patrón-oro" para confirmar nuestros datos. En el estudio de Mehra et al¹⁶, ni la probabilidad pre-prueba para apnea del sueño a través del cuestionario Cleveland, el CB expandido, ni el grado de somnolencia subjetiva fueron capaces de predecir la SAOS. Araujo et al²⁵ observaron que 23 pacientes (43,4%) de los 53 clasificados como presentando alto riesgo de SAOS por el CB tenían un IAH ≤ 15 . Sin embargo, el CB ya se validó en varias escenas clínicas y se viene utilizando en la identificación de pacientes con sospecha de SAOS con razonable sensibilidad y especificidad^{6,13,33}. Gami et al⁶ relataron que el riesgo de FA estaba aumentado en pacientes con SAOS identificados a través del CB. Recientemente, estos datos fueron confirmados por el mismo grupo en un estudio mayor, usando polisomnografía, apoyando el rol del CB en la escena clínica⁷.

Además de ello, debido a la importancia epidemiológica de la SCA y los grandes obstáculos económicos y logísticos para el amplio uso de estudios del sueño en pacientes con SCA, nuevos métodos, sencillos y asequibles para identificar a pacientes con SAOS son urgentemente necesarios.

Uno de los puntos fuertes del presente estudio incluye la alta prevalencia de SCA, la creciente importancia epidemiológica de la SAOS y los grandes obstáculos logísticos y económicos para la amplia utilización de estudios del sueño en todos los pacientes con SAOS.

Conclusiones e implicaciones clínicas

El primer grande hallazgo del presente estudio es que casi el 50% de los pacientes con SCA también pueden presentar SAOS. El segundo mayor hallazgo es que nuestros datos sugieren que la apnea obstructiva del sueño es un factor agravante de riesgo cardiovascular en pacientes con SCA. De esta forma, investigaciones futuras se hacen necesarias para que se confirmen nuestros datos y, lo más importante, para probarse los efectos del tratamiento de la SAOS en los desenlaces (*endpoints*) cardiovasculares durante el curso de la SCA. Un estudio clínico randomizado direccionado a este asunto será esencial para que se conteste esta cuestión fundamental, especialmente si se tiene en consideración los potenciales efectos dañinos de la Presión Positiva Continua en las Vías Aéreas (CPAP) que también agravan la isquemia miocárdica³⁴.

Finalmente nuestros datos demuestran la posibilidad de mejorar nuestro modelo de previsión de eventos cardiovasculares durante la hospitalización ocasionada por SCA a través de la utilización de un método simple y asequible.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los cardiólogos de la Unidad de Dolor Torácico y a la Unidad coronaria del Hospital São Lucas, cuya cooperación volvió este estudio posible.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Referencias

1. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342 (19): 1378-84.
2. Dart RA, Gregoire JR, Guterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2003; 123 (1): 244-60.
3. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005; 353 (19): 2034-41.
4. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (15): 1625-31.
5. Bradley T, Hall M, Ando S, Floras J. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001; 119 (6): 1827-35.
6. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagla R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004; 110 (4): 364-7.
7. Gami A, Hodge D, Herges R, Olson EJ, Nykodyn J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (5): 565-71.
8. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MCI, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (5): 613-8.
9. Peker Y, Hedner J, Kraiczki H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162 (1): 81-6.
10. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (6): 1744-9.
11. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127 (5): 1674-9.
12. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuno E, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005; 127 (1): 15-22.
13. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131 (7): 485-91.
14. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a summary of the ACC/AHA/Task Force on practice guidelines development in collaboration with American Emergency Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): e1-e157.
15. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand MH, et

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por el Proyecto PIBIC (Programa de Iniciación Científica) del CNPq /UFS.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

- al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004; 110 (9): e82-e292.
16. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner L, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Medicine.* 2006; 7 (6): 521-8.
17. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328 (17): 1230-5.
18. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (1): 26-30.
19. Cassar A, Morgenthaler T, Lennon R, Rihal C, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1310-4.
20. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Sobrinho CRM, Guerra-Riccio GM, Krieger EM. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Circulation.* 2001; 104: 1792-8.
21. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Guerra-Riccio GM, Santos RD, Chacra AP, Lopes HF, et al. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (9): 1660-6.
22. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (7): 706-12.
23. Franklin KA NJ, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet.* 1995; 345 (8957): 1085-7.
24. Hanly P SZ, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 1993; 71 (15): 1341-5.
25. Araújo CM, Solimene MC, Grupi CJ, Genta PR, Lorenzi-Filho G, Da Luz PL. Evidence that the degree of obstructive sleep apnea may not increase myocardial ischemia and arrhythmias in patients with stable coronary artery disease. *Clinics.* 2009; 64 (3): 223-30.
26. Moore T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (10 Pt 1): 1910-3.
27. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet.* 1990; 336 (8710): 261-4.
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): 1206-14.
29. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, Van der Walt C, Pasalavidijasagon, et al. Day night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(5):

- 343-6.
30. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stamberry E, Nishiyama H, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1995; 122 (7): 487-92.
 31. Carpenter T, Schomberg S, Steudel W, Ozimek J, Colvin K, Stenmark K, et al. Endothelin B receptor deficiency predisposes to pulmonary edema formation via increased lung vascular endothelial cell growth factor expression. *Circ Res.* 2003; 93 (5): 456-63.
 32. Marin JM CS, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365 (9464): 1046-53.
 33. Tasali E, Cauter EV, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (1): 36-42.
 34. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (3): 832-7.