

Editorial

Fibrilación auricular y apnea obstructiva del sueño: algo más que una coincidencia

Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea: Something More Than a Coincidence

Miguel A. Arias^{a,*} y Adrián Baranchuk^b

^a Unidad de Arritmias y Electrofisiología Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Department of Cardiology, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en la práctica clínica y es la causa de un tercio de las hospitalizaciones por arritmias cardíacas¹. Dichas hospitalizaciones siguen en aumento debido al envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de las enfermedades crónicas cardiovasculares y la mayor detección de la arritmia mediante dispositivos de monitorización ambulatoria de toda índole. Por otro lado, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), caracterizada por la repetición durante el sueño de obstrucciones de la vía aérea superior, asociada a síntomas debidos a un sueño no reparador, es una enfermedad infradiagnosticada que afecta aproximadamente al 5% de la población general². El índice de apneas-hipopneas (IAH) es el número de obstrucciones totales o parciales de la vía aérea por hora de sueño, y es el principal parámetro en un estudio de sueño para diagnosticar y cuantificar la gravedad del SAHOS. Así, un IAH > 4 se considera patológico, y el SAHOS se considera leve cuando el IAH está entre 5 y 14, moderado entre 15 y 30 y grave cuando es > 30. Además de su elevada prevalencia en pacientes con distintas formas de enfermedad cardiovascular, el SAHOS se asocia a una sustancial morbilidad y mortalidad, fundamentalmente de causa cardiovascular². Se estima que dos tercios de los pacientes con FA puedan tener también SAHOS. La idea de que el SAHOS pueda ser origen de FA es atractiva, pero el hecho de que ambas entidades compartan muchos factores de riesgo y comorbilidades, tales como la edad, la obesidad, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o la insuficiencia cardíaca², dificulta establecer claramente una relación causal independiente entre ambas.

Son numerosos los trabajos publicados que en los últimos años han puesto de manifiesto la importante relación entre estas dos enfermedades tan prevalentes, la FA y el SAHOS, tanto en lo epidemiológico como en lo fisiopatológico. Dicha relación tiene relevantes implicaciones para los resultados obtenidos utilizando los tratamientos habituales en la práctica clínica para tratar la FA de dichos pacientes.

ASOCIACIÓN ENTRE FIBRILACIÓN AURICULAR Y SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

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 SAHOS³. Hoffstein et al⁴ realizaron un estudio prospectivo en 458 pacientes a los que se realizó un estudio de sueño por sufrir arritmias cardíacas, y se documentó una prevalencia del 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). No obstante, en dicho trabajo no se analizó la presencia de FA separadamente de la de otras arritmias supraventriculares.

Uno de los primeros estudios que sí analizó la prevalencia de FA en pacientes con SAHOS separadamente del resto de las arritmias cardíacas es el realizado por Guillemínault et al⁵. Realizaron un Holter de 24 h a 400 pacientes con SAHOS moderado o grave (IAH > 25), y observaron una prevalencia de FA del 3%, lo que representa una prevalencia 3 veces mayor que la observada en cohortes similares de población general. Se ha encontrado resultados comparables más recientemente en el *Sleep Heart Health Study*, en el que los pacientes con SAHOS grave presentaron un riesgo de FA 4 veces superior⁶. Otro estudio comparó la prevalencia de SAHOS en un grupo de 151 pacientes a los que se realizó una cardioversión eléctrica de FA con la de otro grupo de 463 pacientes sin historia de FA valorada en una consulta de cardiología⁷. Pese a que ambos grupos eran comparables en edad de los sujetos, índice de masa corporal, sexo y prevalencia de hipertensión o insuficiencia cardíaca, el grupo de pacientes con FA tenía una prevalencia de SAHOS significativamente superior (el 49 frente al 33%). Además, el análisis multivariable determinó una significativa asociación independiente entre el SAHOS y la FA. Pero además el SAHOS no sólo es frecuente en pacientes con FA, sino que se asocia a mayor incidencia de FA. Así, Gami et al⁸, en un estudio retrospectivo de 3.542 adultos sin antecedentes de FA a los que se realizó un estudio de sueño, 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 FA.

* Autor para correspondencia: Unidad de Arritmias y Electrofisiología Cardíaca, Hospital Virgen de la Salud, Avda. de Barber 30, 45004 Toledo, España.

Correo electrónico: maapalomares@secardiologia.es (M.A. Arias).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Son variados los mecanismos que pueden vincular el SAHOS y la FA estableciendo un complejo entramado fisiopatológico que determina que ambas entidades frecuentemente sean concomitantes en muchos pacientes. En esencia, los cambios hemodinámicos y autonómicos que se ponen en marcha con las apneas repetidas tienen un papel primordial como promotores de desregulación autonómica, estado inflamatorio, disfunción endotelial y estiramiento auricular que finalmente pueden promover la aparición y el mantenimiento de la FA. Además, en pacientes con comorbilidad cardiovascular ya establecida, en muchos casos favorecida por el propio SAHOS, se suman los efectos propios de dichas afecciones cardiovasculares para el desarrollo de FA, a los efectos de las apneas en el inicio y el mantenimiento de la arritmia. Esto es particularmente relevante en la hipertensión arterial, cuya relación causal con el SAHOS está bien establecida.

Los esfuerzos inspiratorios no efectivos contra la vía aérea superior ocluida durante la apnea originan una reducción abrupta de la presión intratorácica, que ocasiona un aumento de la presión transmural del ventrículo izquierdo y un aumento de la postcarga, favorecida además por la hiperactividad simpática y la vasoconstricción resultantes de los despertares incompletos (*arousals*) que acompañan a cada apnea. Por otro lado, la hipoxemia intermitente, fruto de las apneas repetidas, se asocia a cambios hemodinámicos en la función ventricular izquierda y derecha, con alteración progresiva del llenado ventricular que puede promover la disfunción diastólica ventricular⁹, que a su vez se asocia a cambios estructurales y funcionales auriculares por el aumento de la presión telediastólica ventricular izquierda. Dicha disfunción diastólica se ve favorecida por los cambios de presión intratorácica, la gravedad de la hipoxemia relacionada con las apneas y el estado adrenérgico aumentado⁹; este conjunto de procesos promueve la fibrosis, el estiramiento y el remodelado estructural y eléctrico auricular. El desarrollo del remodelado auricular^{10,11} y la influencia autonómica incluye los *ostium* de las venas pulmonares, región anatómica que contribuye al desarrollo inicial de la FA y además tiene extensa innervación tanto adrenérgica como vagal. Además, dichos cambios pueden ser parcialmente reversibles cuando se suprime el efecto deletéreo de las apneas mediante el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)^{9,11}, pilar fundamental del tratamiento del SAHOS. En la misma línea, estos cambios de presión, junto con la hipoxemia resultante de la interrupción del intercambio aéreo durante la apnea, favorecen la desregulación autonómica¹², lo que puede determinar acortamientos de los periodos refractarios del tejido auricular y aumento de la susceptibilidad a la FA mediada por un aumento del tono cardíaco vagal y la posterior bradicardia.

En modelos animales se ha demostrado que el bloqueo de ambos brazos del sistema nervioso autónomo a nivel de los plexos ganglionares próximos a las venas pulmonares inhibe la inducibilidad de la FA causada por las apneas¹³. Los cambios concomitantes en la actividad simpática y en la presión auricular con posterior dilatación, fruto de la repetición de las obstrucciones de la vía aérea, pueden a su vez aumentar la susceptibilidad al desarrollo de FA en presencia de una activación vagal cardíaca secundaria a la apnea. Así, disminuye la velocidad de conducción auricular y aumenta el grado de heterogeneidad espacial de la conducción, lo que puede facilitar los circuitos de reentrada y la FA; junto con la activación vagal, todo ello supone un caldo de cultivo ideal para el inicio y el mantenimiento de la arritmia. El papel de la alternancia de ciclos de hipercapnia y eucapnia durante las apneas se ha estudiado en modelos animales¹⁴. Durante las fases de hipercapnia se produciría una prolongación de los periodos

refractarios auriculares y un aumento de la velocidad de conducción; con la normocapnia posterior, los periodos refractarios se normalizan, pero persistiría la prolongación de la velocidad de conducción en el tejido auricular, y esta disociación aumentaría la vulnerabilidad al desarrollo de FA.

Tanto el SAHOS como la obesidad se asocian a cambios aterogénicos vasculares. Dichos efectos estarían relacionados fundamentalmente con la promoción de un estado proinflamatorio a través de mediadores como la proteína C reactiva, la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral y sus receptores¹⁵, pero también a través de un aumento del estrés oxidativo, génesis de grados variables de disfunción endotelial y establecimiento de un estado protrombótico. Sin embargo, todas estas vías patogénicas se encuentran alteradas en pacientes con SAHOS independientemente de la obesidad. La inflamación puede favorecer el desarrollo de FA en sujetos con un sustrato susceptible, pero también directamente por promoción de la fibrosis auricular. En el mismo sentido, el aumento del estrés oxidativo¹⁶ y la aparición de disfunción endotelial observados en pacientes con SAHOS podrían favorecer el desarrollo de FA. El estado protrombótico presente en pacientes con SAHOS se debe al aumento de la agregación y la activación plaquetarias, aumento de fibrinógeno y reducción de la actividad fibrinolítica durante el sueño. Por ello, el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA en el seno del SAHOS podría estar aumentado, si bien esta hipótesis debe ser confirmada.

INFLUENCIA DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y SU TRATAMIENTO EN LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La aplicación nocturna de CPAP supone el punto clave del tratamiento del síndrome, lo que puede reducir significativamente el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Un punto que lo limita es la regular tolerancia que muchos pacientes tienen y que en un alto porcentaje determina la interrupción voluntaria de la terapia. Un amplio estudio en marcha trata de minimizar este hecho. El tratamiento adecuado con CPAP, desde el punto de vista fisiopatológico, reduce o elimina la gran mayoría de las vías patogénicas previamente comentadas que sostienen la asociación entre el SAHOS y la FA. Así, al abolir las apneas durante el sueño, se evitan las fluctuaciones de la presión intratorácica, se reduce la hiperactividad simpática asociada con los *arousals* y en general el desequilibrio autonómico¹⁴, los ciclos de hipoxemia/reoxigenación e hipercapnia/eucapnia y, a medio-largo plazo, las alteraciones estructurales de la función ventricular diastólica⁹ y el miocardio auricular¹¹, el estado proinflamatorio¹⁵ y el estrés oxidativo aumentado¹⁶. Se reducen asimismo las cifras de presión arterial tanto nocturnas como diurnas, lo que ayuda a un mejor control de la hipertensión arterial de los pacientes afectados, lo cual favorece el remodelado inverso auricular, tanto estructural como funcional. Todos estos efectos teóricamente deberían tener un resultado favorable en menor carga arritmica y mejor control de la FA con los tratamientos habituales. En este sentido, Abe et al¹⁷ han identificado, sobre una cohorte de más de 1.300 pacientes con SAHOS, que el tratamiento con CPAP reduce significativamente los episodios de FA paroxística en pacientes con formas moderadas o graves de SAHOS.

Kanagala et al.⁷ 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 año tras 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

pacientes con SAHOS pero que recibían CPAP. El análisis demostró que la recurrencia de FA no se relacionaba con la enfermedad de base, la edad y la hipertensión arterial de los pacientes; sin embargo, estaba muy relacionada con el tiempo en que el paciente se encontraba con una saturación de oxígeno < 90%, otro parámetro relacionado con la gravedad del SAHOS. En términos similares, la gravedad del SAHOS también parece influir en la efectividad de los fármacos antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo sinusal de pacientes con FA paroxística¹⁸.

En los últimos años se ha multiplicado el número de procedimientos de ablación de la FA con catéter, debido a mejoras sustanciales en las técnicas y los resultados obtenidos¹⁹. Los resultados de estos procedimientos de ablación también están influidos por la presencia del SAHOS y su tratamiento, y al igual que en otros perfiles de pacientes con FA, en pacientes candidatos a ablación la prevalencia de SAHOS también es muy elevada²⁰. Así, los pacientes con SAHOS sufren más recurrencias de FA después del procedimiento de ablación²⁰⁻²², lo que tiene implicaciones tanto clínicas como económicas, pues dichas recurrencias tras la ablación obligan a nuevos procedimientos de ablación en muchos casos. Si bien los datos se basan exclusivamente en estudios observacionales, los pacientes con SAHOS tendrían un 40% más riesgo de recurrencia después de un procedimiento de ablación de FA²². Además, el tratamiento con CPAP de dichos pacientes consigue reducir el exceso de riesgo de recurrencia de FA tras la ablación^{20,21}, lo que subraya la importancia de identificar y tratar el SAHOS antes de la intervención.

Es bien conocido que la FA y el aleteo auricular común frecuentemente coexisten en el mismo paciente. En pacientes sometidos a ablación con catéter del istmo cavotricuspidé para tratamiento definitivo del aleteo auricular, la prevalencia de SAHOS es también elevada^{23,24}, y un adecuado tratamiento del SAHOS con CPAP se ha asociado a menor frecuencia de episodios de FA durante el seguimiento posterior²³. Identificar y tratar adecuadamente el trastorno del sueño de los pacientes con aleteo auricular podría resultar también una estrategia clínicamente relevante debido a la alta prevalencia de SAHOS y las consecuencias a largo plazo de su persistencia tanto en el contexto arritmogénico como en el cardiovascular en general.

CONCLUSIONES

Si bien las bases fisiopatológicas de la asociación entre el SAHOS y la FA son coherentes y bien establecidas y los datos epidemiológicos son abundantes y concordantes a favor de que la FA puede ser consecuencia del SAHOS, la información relativa a la influencia del tratamiento del SAHOS en los resultados de pacientes con FA, aunque creciente, aún es escasa. Las evidencias actuales, no obstante, ponen de manifiesto que un SAHOS no tratado reduce la eficacia de las terapias aplicadas a los pacientes con FA en la práctica habitual, y además puede originar o contribuir a la progresión de diversas formas de enfermedad cardiovascular que a su vez se asocian con FA. En este sentido, está bien establecido que el tratamiento adecuado del SAHOS con CPAP reduce las cifras de presión arterial de los pacientes con SAHOS e hipertensión arterial concomitantes. Todo ello, asociado a la alta prevalencia de SAHOS en pacientes con FA, hace recomendable que se mantenga un alto grado de alerta clínica para identificar y tratar adecuadamente el trastorno del sueño en estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269-367.
2. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, 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 council. *Circulation*. 2008;118:1080-111.
3. Arias MA, Sánchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1006-14.
4. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106:466-71.
5. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490-4.
6. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-6.
7. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammass NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
8. 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.
9. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375-83.
10. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:321-7.
11. Baranchuk A, Pang H, Seaborn GEJ, Yazdan-Ashoori P, Redfearn DP, Simpson CS, et al. Reverse atrial electrical remodeling induced by continuous positive airway pressure in patients with severe obstructive sleep apnea. *J Intervent Card Electrophysiol*. 2013;36:247-53.
12. Guzik P, Piskorski J, Awan K, Krauze T, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea and heart rate asymmetry microstructure during sleep. *Clin Auton Res*. 2013;23:91-100.
13. Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, Niu G, Moers A, Jackman WM, et al. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2075-83.
14. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Edwards GA, Spence S, Sanders P, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: Implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2010;7:1263-70.
15. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. Continuous positive airway pressure decreases elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;32:1009-15.
16. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Herranz A, De la Peña M, Pierola, et al. Effects of CPAP upon oxidative stress and nitrate deficiency in sleep apnoea. A randomized trial. *Thorax*. 2009;64:581-6.
17. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25:63-9.
18. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012;110:369-72.
19. Díaz-Infante E, Macías Gallego A, Ferrero de Loma-Osorio Á. Registro Español de Ablación con Catéter, XI Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2011). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:928-36.
20. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: The impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:445-51.
21. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsunooka H, Hirata Y, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10:331-7.
22. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47-51.
23. Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter: Prevalence and impact on arrhythmia control outcome. *Chest*. 2013;143:1277-83.
24. Van Oosten EM, Furgan MA, Redfearn DP, Simpson CS, Fitzpatrick M, Michael KA, et al. Sleep apnea does not predict atrial flutter recurrence after atrial flutter ablation. *J Interv Cardiol Electrophysiol*. 2012;34:73-8.