

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Apnea obstructiva del sueño y cardiopatía isquémica. Las evidencias de su relación



José Angel González-Pliego^{a,*}, Daniel Hernández-Gordillo^b,
Edgar Castañeda-Barragán^a, Leopoldo García-Lamas^a y César Manuel Guzmán-Sánchez^a

^a Departamento de Cardiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México

^b Departamento de Neumología, Clínica de trastornos del dormir, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 6 de septiembre de 2013; aceptado el 14 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Apnea obstructiva del sueño;
Enfermedad arterial coronaria;
Cardiopatía isquémica;
Síndrome coronario agudo;
Fisiopatología;
México

KEYWORDS

Obstructive sleep apnea syndrome;
Coronary artery disease;

Resumen El propósito de esta revisión es analizar la relación entre la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad arterial coronaria. Se exponen las evidencias epidemiológicas del trastorno respiratorio y de su asociación con la cardiopatía isquémica, los factores comunes de riesgo cardiovascular, las interacciones fisiopatológicas entre ambos trastornos, la evolución clínica y el efecto del tratamiento sobre la fisiopatología y el pronóstico.

© 2013 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease. Evidence of their relationship

Abstract The purpose of this review is to analyse the relation between obstructive sleep apnea and coronary disease. We present epidemiological data on the respiratory disorder and its association with ischemic cardiopathy, as well as common cardiovascular risk factors,

* Autor para correspondencia. Belisario Domínguez n.º 1000, Col. Independencia, CP. 44349, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: +0133 36 17 00 60, Ext 31523.

Correo electrónico: gopa1@att.net.mx (J.A. González-Pliego).

Ischemic heart disease;
Acute coronary syndrome;
Pathophysiology;
Mexico

physiopathological interactions between both conditions, clinical evolution and impact of treatment on prognosis.

© 2013 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

En México desde hace más de 2 décadas las enfermedades del corazón están entre las primeras causas de muerte¹, por lo cual es clara la repercusión médica, económica y social que los síndromes coronarios agudos (SCA) imponen en nuestro medio². Por otro lado, la prevalencia creciente de sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus³ y síndrome metabólico⁴ en adultos mexicanos, factores de riesgo más asociados a la apnea obstructiva del sueño (AOS) que en la población general, justifican el propósito de analizar la relación entre esta y la enfermedad arterial coronaria (EAC), y explicar con base en las evidencias actuales las interacciones epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas entre ambos trastornos.

Definición y aspectos epidemiológicos de la apnea obstructiva del sueño

La AOS se caracteriza por episodios de colapso repetitivo total (apnea) o parcial (hipopnea) ≥ 10 s, de la vía aérea superior⁵; las consecuencias de dicha obstrucción son la fragmentación del sueño, la hipoxemia, la hipercapnia, el aumento de la presión intratorácica y la hiperactividad simpática, y explican la somnolencia diurna, el ronquido intenso y los alertamientos o microdespertares, signos y síntomas comunes de la enfermedad⁵. Como factores predisponentes destacan la edad, el sexo masculino, la obesidad, el uso de tranquilizantes, el tabaquismo y el alcoholismo, pero se asocian a un riesgo elevado de AOS⁶ la insuficiencia cardiaca, la fibrilación auricular, la hipertensión arterial refractaria, la diabetes mellitus tipo 2, los accidentes cerebrovasculares y la hipertensión pulmonar.

El estudio diagnóstico estándar de referencia es la polisomnografía nocturna. Con él se obtiene el índice apnea-hipopnea (IAH) al dividir la cantidad de apneas e hipopneas por hora de sueño, y es la variable que se utiliza para medir la magnitud del padecimiento; un IAH ≤ 5 episodios/h es normal. La AOS es leve cuando el IAH está entre 5 y 15, moderada cuando está entre 15 y 30 y grave si es > 30 ⁵.

Entre los 30 y los 60 años, el 2% de las mujeres y el 4% de los hombres cumplen el criterio diagnóstico de AOS definido como IAH ≥ 5 e hipersomnolencia diurna⁷; su prevalencia aumenta con la edad⁸ y se ha demostrado un IAH ≥ 5 en el 24% de los sujetos de 65 años o mayores⁹; en varios países latinoamericanos es frecuente la sintomatología propia del síndrome¹⁰. Es de gran interés señalar que la población evaluada (adultos de 40 años o mayores) en la ciudad de México

es la de más riesgo para AOS y sus consecuencias cardiovasculares (CV)¹¹ y en esta la prevalencia fue del 10.1%, mayor que la informada previamente⁷, y alcanzó el 23.5% entre quienes tuvieron la combinación de ronquidos y somnolencia diurna excesiva¹⁰.

Aspectos epidemiológicos de la apnea obstructiva del sueño en la cardiopatía isquémica

La prevalencia de AOS en los pacientes con EAC puede ser hasta el doble que en sujetos sin ella¹², se asocia a peor pronóstico cardiovascular a largo plazo¹³ y es frecuente en quienes han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente¹⁴. A pesar de ello, es subdiagnosticada después de un SCA de este tipo¹⁵. En presencia de EAC, la AOS se asocia sobre todo a accidentes cerebrovasculares en el seguimiento a 5 años¹³; sin embargo, estudios observacionales han mostrado que la probabilidad de SCA crece de acuerdo con la gravedad de la misma¹⁶. Por otro lado, la posibilidad de AOS determinada mediante el cuestionario validado de Berlín predice la incidencia de desenlaces CV durante la hospitalización por un SCA¹⁷. Se ha comprobado el diagnóstico de AOS hasta en el 54% del espectro total de SCA y que decrece notablemente 6 m después, lo que sugiere una especial relación con la fase aguda del ataque isquémico¹⁸; además, en una cohorte de pacientes con EAC revascularizados quirúrgicamente o con intervención coronaria percutánea, 2 tercios de la población tuvieron AOS, una prevalencia aún mayor que la de otros factores de riesgo en esa cohorte y un perfil de comorbilidades peor que el de los casos sin el trastorno respiratorio¹⁹.

Aspectos fisiopatológicos de la apnea obstructiva del sueño en la cardiopatía isquémica

Los elementos fundamentales para la formación y la progresión de placas ateromatosas en la capa interna arterial son la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y factores inflamatorios e inmunológicos²⁰.

La menor dilatación dependiente del flujo en la arteria braquial de pacientes con AOS sin factores de riesgo cardiovascular²¹ y la mayor respuesta vasoconstrictora coronaria a la acetilcolina en sujetos con AOS sin EAC²² confirman la alteración funcional del endotelio en este trastorno. En nuestro medio, la perfusión miocárdica analizada mediante

tomografía computarizada con emisión de fotón único con Tc-99m sestamibi, durante una polisomnografía nocturna en sujetos con obesidad mórbida y AOS, fue anormal en el 100% de los pacientes que no tuvieron obstrucciones coronarias significativas²³; aunque estos resultados son preliminares, sugieren que existe una respuesta endotelial reducida y, por ende, una vasodilatación coronaria dañada en esta población.

La peroxidación lipídica debida al estrés oxidativo ocasionado por la hipoxia crónica intermitente, que agrava el daño endotelial y favorece la evolución de la aterosclerosis, se ha observado en pacientes con AOS²⁴; además, los niveles séricos de sustancias inflamatorias y de moléculas de adhesión aumentados en sujetos con esta afección²⁵ demuestran la importancia del fenómeno inflamatorio.

El árbol arterial coronario de los enfermos con apnea nocturna tiene más placas de ateroma²⁶. El tamaño de las mismas correlaciona con la magnitud del síndrome obstructivo de la vía aérea en individuos con EAC estable²⁷, pero no se ha identificado un efecto de este sobre la cantidad y distribución de las lesiones vasculares en pacientes con IAM²⁸; a pesar de ello, el síndrome de AOS es un disparador potencial de este SCA²⁹.

La hipoxemia³⁰, los niveles plasmáticos de fibrinógeno elevados y la fibrinólisis disminuida³¹ que se asocian a hiperactividad plaquetaria en los sujetos con AOS pueden favorecer la formación del trombo después de la rotura de la capa fibrosa del ateroma en los SCA²⁰; además, el aumento de la poscarga por la mayor presión negativa intratorácica³² y la elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial por un tono simpático exacerbado como consecuencia de la hipoxia e hipercapnia durante la apnea³³ pueden facilitar la ocurrencia de isquemia miocárdica (fig. 1).

En los pacientes con AOS se desarrollan respuestas adaptativas de la circulación coronaria, tales como el precondicionamiento isquémico y la circulación colateral. Los niveles de troponina inversamente proporcionales a la gravedad del IAH después de un IAM³⁴ y la menor mortalidad intrahospitalaria por esta causa³⁵ apoyan la presencia del primero, pero también se ha documentado una mayor circulación colateral en casos de AOS con oclusiones coronarias totales³⁶.

Apnea obstructiva del sueño y factores de riesgo cardiovascular

La AOS y la EAC comparten algunos factores de riesgo como la obesidad, el sexo, la edad⁷⁻⁹ y el tabaquismo³⁷; si a este hecho se suman los datos sobre la asociación entre el síndrome respiratorio y la hipertensión arterial sistémica³⁸, la diabetes mellitus³⁹, la dislipidemia⁴⁰ y el síndrome metabólico⁴¹, se entiende que, aunque hay una relación entre la apnea nocturna y la cardiopatía isquémica, esta no es indudablemente de causa-efecto (tabla 1).

Apnea obstructiva del sueño y enfermedad coronaria. Implicaciones clínicas

En pacientes sin enfermedad coronaria clínicamente manifiesta, la presencia y gravedad de la AOS se asocia

independientemente con la presencia y extensión de calcio arterial coronario²⁷; además, algunos estudios clínicos longitudinales encontraron que la población con AOS es más proclive a desarrollar EAC, sobre todo en los casos no tratados con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)^{11,42}, y que la incidencia de la vasculopatía coronaria es ligeramente mayor en las formas más graves del trastorno respiratorio y en quienes son menores de 70 años de edad⁴³. Otros estudios informaron una asociación significativa con sucesos coronarios o muerte cardiovascular⁴⁴ e IAM⁴⁵.

La influencia que sobre la evolución clínica de la cardiopatía isquémica tiene la apnea del sueño es controvertida. Mientras que el comportamiento a 5 años de vigilancia de sujetos con angina crónica estable y AOS reveló una tasa más alta de mortalidad, IAM y accidentes cerebrovasculares¹³, el seguimiento más largo solo confirmó la asociación de la anomalía de la vía aérea con estos últimos⁴⁶.

En casos con SCA, la incidencia de muerte cardíaca, reinfarto o revascularización a más de 7 m de seguimiento fue superior en aquellos con AOS⁴⁷. También se ha observado un empeoramiento temporal del síndrome respiratorio en la fase aguda del IAM, pues el IAH de los días 3 a 5 es claramente mayor que el del día 14 de su instalación⁴⁸; cuando esta variable es ≥ 30 los acontecimientos desfavorables mayores son más frecuentes después de un IAM con elevación del ST⁴⁹, pero la alteración respiratoria pronostica además la evolución intrahospitalaria de los SCA sin cambios de dicho segmento⁵⁰. La hipoxemia nocturna, una variable fisiopatológica clave de la AOS, predice la muerte súbita cardíaca independientemente de otros factores de riesgo⁵¹; sin embargo, en una serie menor con 10 años de seguimiento no se encontraron más complicaciones CV en los pacientes con AOS y EAC demostrada angiográficamente⁵².

Repercusión de la apnea obstructiva del sueño sobre la función ventricular

Existen alteraciones de la función ventricular incluso subclínicas en los casos con AOS⁵³. Cuando la apnea es moderada a grave puede haber disfunción diastólica y global del ventrículo derecho⁵⁴, y en quienes el IAH es ≥ 30 , mayores índices de Tei izquierdo y derecho (variable que integra la función sistólica y diastólica y que al aumentar traduce una peor función ventricular), acortamiento de los periodos expulsivos aórtico y pulmonar, y correlación entre estos parámetros y la gravedad del síndrome⁵³. También se ha comprobado que, por sí misma, la AOS produce hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), disfunción diastólica y aumento del índice de rendimiento miocárdico, que podría identificar la falla funcional antes de su expresión clínica⁵⁵ y cuya magnitud depende de la gravedad de la apnea y de la fragmentación del sueño⁵⁶. En la AOS los trastornos funcionales sistólico y diastólico del VI pueden ocurrir en ausencia de otras afecciones cardíacas⁵⁷ y en más de la mitad de los pacientes pueden encontrarse anomalías de la movilidad segmentaria con ecocardiografía de estrés⁵⁸. Aunque los obesos sin y con AOS tienen aumentada la masa del VI, solo los últimos muestran un índice de volumen auricular izquierdo elevado y disfunción diastólica cuantificada con Doppler tisular⁵⁹; esta última guarda relación con la magnitud de la desaturación nocturna de oxígeno⁶⁰.

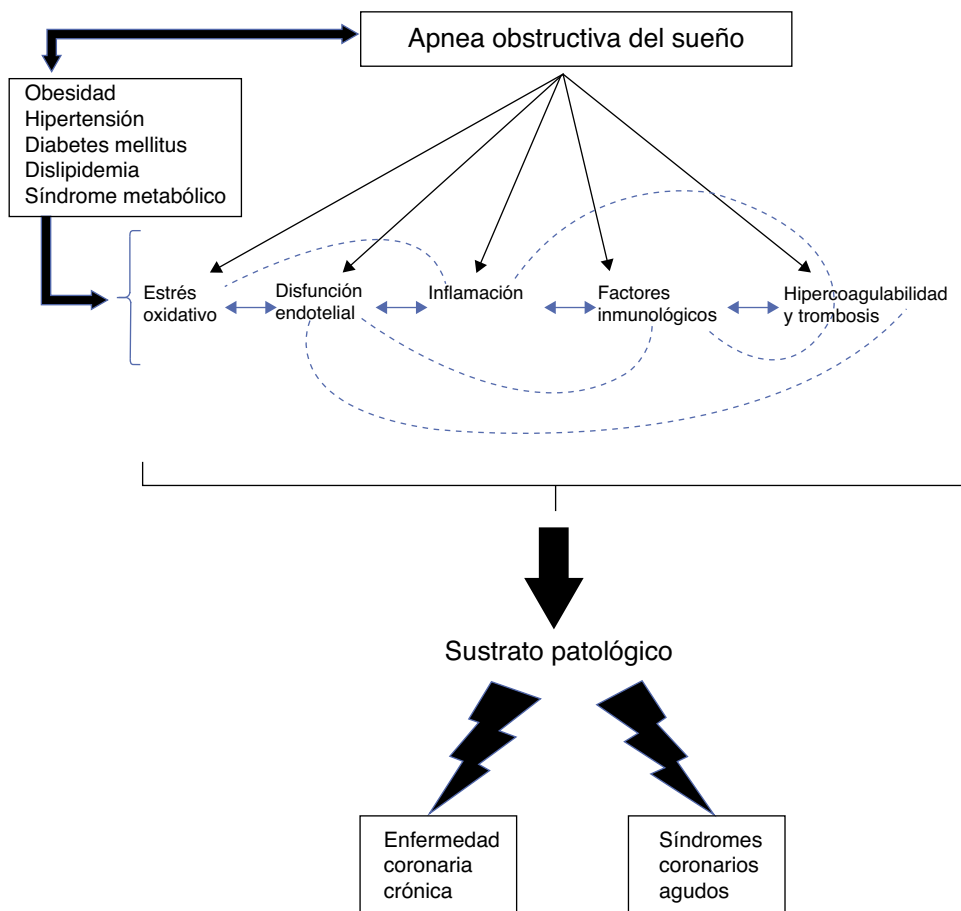


Figura 1 Asociación entre apnea obstructiva del sueño y factores de riesgo cardiovascular. Ambos trastornos desencadenan los fenómenos fisiopatológicos que interactúan entre sí, para culminar en las diferentes formas de presentación de la enfermedad coronaria aterosclerosa.

En la AOS, la mayoría de los mecanismos de daño miocárdico, que son disparados por la hipoxia crónica intermitente, se traducen en fibrosis miocárdica, hipertrofia, disfunción sistólica y diastólica ventricular y dilatación auricular izquierda, y participan en la progresión hacia la insuficiencia cardíaca y una mayor mortalidad si no se interrumpe su historia natural⁶¹.

Apnea obstructiva del sueño en enfermedad coronaria. Tratamiento

El mayor consumo miocárdico y el menor aporte de oxígeno secundario a la desaturación, que suceden con los

cambios hemodinámicos durante los «despertares» de la apnea, explican la presencia de isquemia episódica durante el sueño en esta enfermedad y el tratamiento con CPAP la disminuye⁴⁵.

Los factores que afectan la estructura y la función CV en los enfermos con AOS mejoran con el uso de la CPAP; esta mejora la relación demanda-aporte de oxígeno al abatir el tono simpático y mejorar la función endotelial⁶², la inflamación⁶³ y la hipercoagulabilidad⁶⁴ y reducir la presión intratorácica³². Ello podría explicar la menor tasa de desenlaces cuando esta forma de manejo se usa en la AOS sintomática⁴⁵.

No hay ensayos clínicos controlados y con asignación al azar que aclaren el efecto de la CPAP como medida

Tabla 1 Factores de riesgo asociados y mecanismos de desarrollo de aterosclerosis e isquemia miocárdica en la apnea obstructiva del sueño

Factor de riesgo	Referencias	Mecanismo	Referencias
Obesidad, sexo, edad	7-9,41	Disfunción endotelial	20-23
Tabaquismo	37	Estrés oxidativo	20,24
Hipertensión arterial	20,38	Inflamación	20,25
Diabetes mellitus	39	Trombosis/hipercoagulabilidad	30-32
Dislipidemia	20,40	Actividad adrenérgica	32,33
Síndrome metabólico	41		

profiláctica secundaria de consecuencias CV en sujetos con apnea del sueño y EAC, por lo que la información disponible procede de estudios observacionales. Así, se ha documentado el beneficio en el pronóstico sobre el punto final combinado (muerte CV, SCA, hospitalización por insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización coronaria) que otorga la CPAP en pacientes con enfermedad coronaria estable y AOS moderada a grave⁶⁵. Sin embargo, cuando este tipo de casos se someten a intervención coronaria percutánea, la ventaja del tratamiento se limita a una mortalidad menor⁶⁶; en el escenario de IAM, la recurrencia del mismo y la necesidad de revascularización se reducen en quienes toleran el manejo con CPAP⁴⁵.

Los métodos de imagen también ofrecen información sobre el efecto del tratamiento de la AOS en casos con cardiopatía isquémica.

En la apnea grave del sueño sin enfermedad cardíaca, mediante Doppler tisular se demostró una mejoría estructural y funcional de ambos ventrículos tras 6 meses de uso de CPAP, lo que supondría un beneficio en la morbilidad CV asociada a esta condición⁶⁷.

La AOS inhibe la recuperación funcional del VI cuando se compara su fracción de expulsión en el ventriculograma basal y a los 21 d de un IAM⁶⁸, lo que podría atribuirse a la isquemia, la carga de trabajo cardíaco excesiva después del evento isquémico y un miocardio más aturdido. No se ha definido la influencia de la CPAP en los primeros días del SCA sobre las variables que miden la función cardíaca en este escenario clínico.

Después de un IAM y utilizando resonancia magnética CV, se ha observado también una relación directa entre la mejoría del IAH y la de la función del VI⁶⁹, situación que sugiere considerar el tratamiento de la AOS con CPAP, si ocurriera un cambio en la fracción de expulsión de esta cámara cardíaca.

Conclusiones

La prevalencia de la AOS es elevada en la EAC y se asocia a una mayor incidencia de complicaciones CV; ambas condiciones comparten elementos que favorecen el desarrollo de lesiones aterosclerosas, pero no se ha demostrado con certeza una relación causal entre la AOS y la cardiopatía isquémica.

La CPAP mejora el pronóstico al reducir los cambios hemodinámicos repetitivos que inducen isquemia miocárdica; es imperativo estimular su uso y motivar el apego al mismo, a fin de lograr beneficio en la mayor cantidad de casos tratados⁷⁰.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio/artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Principales causas de mortalidad general, 2008 [consultado 2 Sep 2013]. Disponible en: www.sinais.gob.mx
2. Lupi HE, Por el Grupo Cooperativo RENASICA. El Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA). Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Mex. 2002;72:S45-64.
3. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca. México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
4. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. Salud Pública Mex. 2008;50:419-27.
5. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5:263-76.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obstructive sleep apnoea/hipopnoea in adults: A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328:1230-5.
8. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1217-39.
9. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep. 1991;14:486-95.
10. Torre-Bouscoulet L, Vazquez-García JC, Muiño A, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. J Clin Sleep Med. 2008;4:579-85.
11. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:159-65.
12. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. Chest. 1996;109:659-63.
13. Mooe T, Franklin KA, Holmström K, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. Long-term prognosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1910-3.
14. Fumagalli S, Tarantini F, Cipriani C, et al. Obstructive sleep apnea after myocardial infarction. Int J Cardiol. 2010;145:550-2.
15. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;56:742-3.
16. Moruzzi P, Sarzi-Braga S, Rossi M, et al. Sleep apnoea in ischaemic heart disease: Differences between acute and chronic coronary syndromes. Heart. 1999;82:343-7.
17. De Jesus EV, Dias-Filho EB, Mota B, et al. Sospecha de apnea obstructiva del sueño definida por el cuestionario de Berlín predice eventos en pacientes con síndrome coronario agudo. Arq Bras Cardiol. 2010;95:313-20.
18. Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, et al. Sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. J Clin Sleep Med. 2012;8:21-6.
19. Glantz H, Thunström E, Herlitz J, et al. Occurrence and predictors of obstructive sleep apnea in a revascularized coronary artery disease cohort. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:350-6.
20. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473:317-25.
21. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:1540-5.
22. Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y, et al. Coronary artery endothelial dysfunction associated with sleep apnea. Angiology. 2011;62:397-400.

23. Orea-Tejeda A, Valencia-Flores M, Castillo-Martínez L, et al. Abnormal SPECT myocardial perfusion imaging during periods of obstructive sleep apnea in morbid obese patients without known heart disease. *Rev Invest Clin.* 2003;55:18–25.
24. Barceló A, Miralles C, Barbé F, et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2000;16:644–7.
25. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:1003–12.
26. Sharma S, Gebregziabher M, Parker AT, et al. Independent association between obstructive sleep apnea and noncalcified coronary plaque demonstrated by noninvasive coronary computed tomography angiography. *Clin Cardiol.* 2012;35:641–5.
27. Turmel J, Sériès F, Boulet LP, et al. Relationship between atherosclerosis and sleep apnea syndrome: An intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol.* 2009;132:203–9.
28. Hein T, Loo G, Ng WY, et al. Relationship between apnoea-hypopnoea index and angiographic coronary disease phenotypes in patients presenting with acute myocardial infarction. *Acute Cardiac Care.* 2013;15:26–33.
29. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:343–6.
30. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2011;7:172–8.
31. Von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest.* 2003;124:1956–67.
32. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373:82–93.
33. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897–904.
34. Shah N, Redline S, Yaggi HK, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: Ischemic preconditioning? *Sleep Breath.* 2013;17:819–26.
35. Susco B, Hajjali R. Outcome of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:E166.
36. Steiner S, Schueller PO, Schulze V, et al. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest.* 2010;137:516–20.
37. Lin YN, Li QY, Zhang XJ. Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: Not just participants. *Chin Med J.* 2012;125:3150–6.
38. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307:2169–76.
39. Tasali E, Mokhlesi B, van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: Interacting epidemics. *Chest.* 2008;133:496–506.
40. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: Evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath.* 2014;18:13–8.
41. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, et al. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:569–76.
42. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. 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;365:1046–53.
43. Gottlieb DJ, Yenokian G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2010;122:352–60.
44. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010;14:131–6.
45. Garcia-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168:1328–35.
46. Valham F, Mooe T, Rabben T, et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: A 10-year follow-up. *Circulation.* 2008;118:955–60.
47. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, et al. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99:26–30.
48. Tsukamoto K, Ohara A. Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction. *Circ J.* 2006;70:1553–6.
49. Lee CH, Khoo SM, Chan MY, et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med.* 2011;7:616–21.
50. Correia L, Souza AC, Leal J, et al. Additional prognostic value of suspected obstructive sleep apnea in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardol.* 2010;55:E1116.
51. 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;62:610–6.
52. Hagenah GC, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnoea in coronary artery disease: A 10-year follow-up. *Respir Med.* 2006;100:180–2.
53. Moro JA, Almenar L, Fernández-Farbellas E, et al. Alteraciones ecocardiográficas asociadas al síndrome de apnea-hipopnea del sueño en función de su gravedad. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:589–96.
54. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Kiliç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: Sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration.* 2005;72:278–84.
55. Moro JA, Almenar L, Fernández-Farbellas E, et al. Disfunción miocárdica silente en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Valor del índice de rendimiento miocárdico. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:418–23.
56. Carrillo AJ, Arredondo del Bosque FM, Reyes ZM, et al. Índice de funcionamiento miocárdico en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Neumol Cir Torax.* 2009;68:100–5.
57. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kormas EN, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20:1239–45.
58. Chan AQ, Abalos GM, Recaro LE, et al. Echocardiographic manifestations of obstructive sleep apnea syndrome at rest and with dobutamine: A guide to effective medical management. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:A341–2.
59. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2007;99:1298–302.
60. Bague J, Barone-Rochete G, Levy P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2010;36:1323–9.
61. Bague J, Barone-Rochete G, Tamisier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:679–88.
62. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: A randomised trial. *Thorax.* 2009;64:581–6.
63. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129–34.
64. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2004;125:1768–75.

65. Milleron O, Pillière R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004;25:728–34.
66. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, et al. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1310–4.
67. Shivalkar B, van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1433–9.
68. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27:2317–22.
69. Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J.* 2012;40:1173–9.
70. Loman-Zúñiga O, de la Paz-Ponce Y, Jiménez-Aguillón D, et al. Apego al tratamiento con CPAP de pacientes adultos con síndrome severo de apnea obstructiva del sueño en población mexicana. *An Orl Mex.* 2012;57:183–8.