

INTERCONSULTAS EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Apnea del sueño e insuficiencia cardíaca Un proceso nocturno cuyas consecuencias se evidencian durante el día Parte II

María Angela Oxilia Estigarribia*

La apnea del sueño central (ASC) y la obstructiva (ASO) son frecuentes en insuficiencia cardíaca (IC)¹. De hecho, la IC es el mayor factor de riesgo para los desórdenes respiratorios durante el sueño², que podrían participar en la progresión de la IC por exponer al corazón a hipoxia intermitente con incremento de la precarga y la postcarga, activación simpática y disfunción endotelial. De tal manera que el tratamiento de la apnea del sueño en pacientes con IC, podría revertir estos efectos deletéreos y aliviar los síntomas de la apnea del sueño¹.

Tratamiento de los desórdenes del sueño

En la Tabla 1 se repasarán algunas definiciones útiles.

Apnea del sueño obstructiva (Esquema 1)

La ASO está relacionada con enfermedad coronaria y muerte súbita. Con respecto a la enfermedad coronaria, un trabajo interesante avala el diagnóstico de ASO por polisomnografía y presenta una significativa e independiente asociación entre ASO y la presencia de historia familiar de mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular³.

Es posible que la falla cardíaca induzca ASO, en parte por la capacidad de la respiración periódica de inducir un colapso de la vía aérea superior, y por otra parte, por la retención de líquidos y su presencia en los tejidos blandos del cuello y la faringe. Es interesante destacar que el tratamiento de la ASO en pacientes con IC es similar a los pacientes con ASO sin IC.

La obesidad es el mayor factor de riesgo conocido de la ASO, tanto en la población general como en pacientes con IC. La

Tabla 1. Definición de términos según Bradley TD. Sleep apnea and heart failure. *Circulation 2003;107:1671-1678.*

Apnea: Cese del flujo de aire por más de 10 segundos.

Hipopnea: Reducción pero no completo cese del flujo aéreo menor al 50% del normal, usualmente en asociación con una reducción en la saturación de hemoglobina.

Índice de apnea-hipopnea (AHI): La frecuencia de apneas e hipopneas por hora de sueño. Una medida de la severidad de la apnea del sueño.

Apnea del sueño obstructiva (OSA) e hipopnea: Apnea o hipopnea debidas a colapso completo o parcial –respectivamente– de la faringe durante el sueño.

Apnea del sueño central (CSA): Apnea o hipopnea debida a falta completa o parcial del gatillo del centro respiratorio, respectivamente, a los músculos respiratorios durante el sueño.

Desaturación de oxígeno: Reducción de la saturación de oxihemoglobina, generalmente debida a una apnea o hipopnea.

Síndrome de apnea del sueño: Al menos 10 a 15 apneas e hipopneas por hora de sueño asociados a síntomas de apnea de sueño: ronquido estridente, sueño no reparador, disnea nocturna, cefaleas matutinas y excesiva somnolencia diurna.

Arousal: Despertar transitorio del sueño que dura menos de 10 segundos.

pérdida de peso en IC es crucial, ya desde los datos que nos ofrece el estudio Framingham⁴ que demuestra que la obesidad está asociada con IC y que probablemente cause IC. Otro trabajo mostró que la obesidad está asociada con incremento de la mortalidad primariamente por enfermedad cardiovascular⁵.

El sobrepeso y la obesidad en pacientes con IC deben ser considerados y tratados, dado que se ha evidenciado con la pérdida de peso la disminución de los índices de ASO⁶.

Dispositivos mecánicos

Los dispositivos mecánicos no invasivos han sido usados satisfactoriamente para tratar la ASO en la población general. Si bien hay referencias aisladas del uso del CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) nasal para el tratamiento de ASO en pacientes con IC, la aplicación del CPAP nasal disminuye los eventos obstructivos durante el sueño y la desaturación de hemoglobina. Con el uso a largo plazo de CPAP la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mejora. No siendo esto un dato menor, dado que la sobrevida en IC está relacionada con la FEVI.

* Médica Cardióloga.

Consultorios Externos de Cardiología. Sanatorio de la Providencia. Servicio de Cardiología. Sanatorio Agote. Bs. As. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dra. María Angela Oxilia Estigarribia
Av. Santa fe 2534 piso 1° B
1425 Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
TE (54-11) 4557-8001/8004
E-mail: angelaoxilia@hotmail.com

Trabajo recibido: 02/03/2007
Trabajo aprobado: 04/04/2007

Esquema 1. Opciones de tratamiento para la apnea/hipopnea del sueño en insuficiencia cardíaca²

Apnea obstructiva/hipopnea	Apnea central
Optimización del tratamiento médico en IC Pérdida de peso Dispositivos mecánicos (C-PAP, B-PAP para los que no toleran C-PAP) Oxígeno para los pacientes que no toleren ningún dispositivo	Optimización de tratamiento médico Evaluación de requerimiento de trasplante cardíaco Dispositivos mecánicos (C-PAP, B-PAP y servorespiradores dependientes de presión) Oxígeno y evaluar necesidad de teofilina

Si la aplicación de dispositivos mecánicos en el tratamiento de la ASO en la población general revierte anomalías neurohumorales como: la anomalía de la vasodilatación dependiente del endotelio, la hipercoagulabilidad y la activación de leucocitos; se podrían proyectar los mismos hallazgos en los pacientes con IC².

Trabajos controlados han demostrado a corto plazo que en pacientes con IC y ASO el CPAP mejora la FEVI, disminuye la actividad simpática y la presión arterial. Sin embargo, no hay datos afirmando que el tratamiento de la ASO en pacientes con IC disminuya la morbimortalidad¹.

Apnea del sueño central (Esquema 1)

La apnea del sueño central se caracteriza por una falta de manejo de la respiración durante el sueño, resultando en períodos repetitivos de ventilación insuficiente con el consiguiente compromiso en el intercambio de gases. Estas alteraciones ventilatorias durante el sueño pueden predisponer a relevantes comorbilidades y un incremento en eventos adversos cardiovasculares⁷.

El tratamiento de la apnea del sueño central en IC sistólica es diferente del tratamiento en la ASO. El parámetro más importante es optimizar la función cardiorrespiratoria antes de realizar una polisomnografía⁸.

Numerosas publicaciones se han ocupado en remarcar en la prioridad del tratamiento médico de la falla de bomba antes de realizar una polisomnografía². El tratamiento óptimo de la IC con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión (IECA), drogas cardiotónicas, y beta bloqueantes (BB) pueden disminuir y hasta incluso eliminar la respiración periódica (o de Cheyne-Stokes) por distintos mecanismos. Estos mecanismos incluyen la normalización de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), la mejoría del tiempo de circulación arterial y normalización de la capacidad residual funcional.

Si bien una baja PaCO₂ no es un requisito para desarrollar ASC, varios estudios han mostrado que una PaCO₂ disminuida en un paciente despierto predice ASC. El valor predictivo de presencia de ASC para una PaCO₂ baja (definido como ≤ 35 mm Hg) es de aproximadamente el 80%⁹.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a la hiperventilación en pacientes con IC. De forma resumida diremos que la más evidente es la congestión pulmonar. Se postula que la estimulación de receptores pulmonares yuxtacapilares por congestión vascular pulmonar y edema intersticial, genera taquipnea. El incremento en la frecuencia respiratoria puede resultar en un incremento de la ventilación alveolar e hipocapnia. Otra causa de hiperventilación en IC puede ser atribuida al incremento de la actividad simpática.

O dicho de otra manera, ¿cómo la PaCO₂ baja puede predisponer a sujetos con IC a ASC?

Existen dos valores de PaCO₂ con singular importancia: la PaCO₂ basal y la PaCO₂ al umbral apneico. La diferencia entre ambos es crítica para la generación de la apnea central^{10,11}. A menor diferencia, mayor probabilidad de sufrir ACS¹². Normalmente en la transición del estado de vigilia al sueño, la PaCO₂ basal se incrementa y la diferencia entre este punto y la PaCO₂ al umbral apneico aumenta. Si la PaCO₂ basal permanece debajo el umbral apneico, la ACS no ocurre. Los pacientes con IC no pueden incrementar la PaCO₂ basal desde el estado de vigilia al sueño y los predispone a sufrir ACS durante el sueño dado que en la posición supina, el retorno venoso, la presión de fin de diástole y la presión capilar pulmonar aumentan en un ventrículo izquierdo no complaciente^{11,12}. Como consecuencia de la congestión y edema, los receptores yuxtacapilares son estimulados, generando taquipnea e hiperventilación. En este punto, una correlación negativa entre PaCO₂ y presión capilar pulmonar ha sido constatada¹³.

Otro factor que incrementa la posibilidad de la respiración periódica es el incremento del tiempo de circulación arterial que retrasa la transferencia de información sobre presión capilar pulmonar, PO₂ y PaCO₂ a los quimiorreceptores, convirtiéndose de un sistema de retroalimentación negativo a uno positivo. En IC, el tiempo de circulación arterial puede encontrarse incrementada por diversos factores, incluyendo baja fracción de eyección e incremento del volumen intratorácico a expensas de congestión pulmonar, incremento de los volúmenes de aurícula izquierda y ventrículo izquierdo².

Por último, el tercer factor que incrementa la posibilidad de desarrollar la respiración periódica en pacientes con IC es una capacidad residual funcional disminuida. En IC, puede estar disminuida por varias razones: como derrame pleural, edema pulmonar y cardiomegalia¹⁴.

Luego de detallar los mecanismos predisponentes a la presencia de respiración periódica en IC, es evidente la necesidad de optimizar el tratamiento farmacológico: diuréticos, IECA, BB. El tratamiento agresivo y completo de la IC puede disminuir y aun eliminar la ACS a fin de normalizar la PaCO₂ disminuyendo la congestión pulmonar y disminuir la actividad simpática. Este resultado ha sido validado con la indicación de medidas higiénico dietéticas (fundamentalmente con la restricción de sal), el uso de diuréticos, de cardiotónicos, y con IECA. Los digitálicos pueden disminuir el tiempo de circulación arterial, mejorando el volumen eyectado con posterior mejoría de la capacidad residual funcional.

Existe información en humanos que los agentes simpaticomiméticos utilizados por vía endovenosa incrementan la ventilación y disminuyen la PaCO₂. Esta acción es bloqueada si los

pacientes son pretratados con propranolol¹⁵. Estos resultados podrían extrapolarse al incremento de las catecolaminas en IC y el uso de BB mejorando la ACS. Se postulaba que la mejoría en la sobrevida de los pacientes con IC con el uso de BB puede, parcialmente, ser debido al contrabalancear la actividad simpática, causada por las alteraciones del sueño. Si la actividad simpática incrementada causa hiperventilación, promoviendo a su vez ACS, los BB pueden normalizar la PaCO₂ al disminuir la actividad simpática y disminuir la posibilidad de ocurrencia de ACS. Los BB pueden disminuir o eliminar las alteraciones respiratorias durante el sueño al mejorar la PaCO₂ y optimizar la curva de Frank y Starling, mejorando la función sistólica².

De hecho, un trabajo reciente sobre el uso de BB en el tratamiento de la ACS en IC crónica demostró que el índice de apnea central usado como indicador de ASC disminuyó con la dosis utilizada de BB. La falta de utilización de BB en esta población fue, independientemente, asociada con ACS. A los seis meses, el tratamiento con carvedilol (BB utilizado en este estudio), demostró disminuir el índice de apnea central¹⁶.

En conjunto, toda la terapéutica trata de disminuir el volumen intra y extravascular pulmonar y estabilizar la respiración durante la noche².

La mayoría de los trabajos que se referirán a continuación presentan una población muy seleccionada, dando como resultado un número total de pacientes no muy elevado. En general, los criterios de exclusión fueron: la presencia de angina inestable o IC congestiva, edema agudo de pulmón, uso de benzodiacepinas o teofilinas, enfermedades pulmonares intrínsecas incluidas: enfermedad intersticial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, patologías primarias renales o hepáticas, hipotiroidismo no tratado y cifoescoliosis. Hecha esta salvedad, empecemos la evaluación de los distintos trabajos científicos.

La secreción de melatonina, que promueve el sueño, ocurre a través de AMP cíclico mediado por un receptor beta. Los BB disminuyen la secreción de melatonina^{17,18} a excepción del carvedilol².

Oxígeno

Casi cien años atrás se observó que la administración de oxígeno suplementario mejoraba la respiración periódica durante el sueño¹⁹. Los primeros trabajos realizados al azar sobre el uso de oxígeno nocturno, placebo y aire comprimido nasal demostraron disminución del índice de despertar (arousal) con mejoría del patrón del sueño con el oxígeno²⁰. En una semana de administración de oxígeno suplementario nocturno, se mejoró la capacidad funcional máxima²¹. Trabajos posteriores con administración de oxígeno nocturno demostraron la disminución de la secreción urinaria de norepinefrina como expresión de la disminución de la actividad simpática nocturna²². Los efectos terapéuticos del oxígeno nasal en ACS son múltiples e incluyen un pequeño incremento en PaCO₂ que presumiblemente aumenta la diferencia entre la PaCO₂ basal y PaCO₂ al umbral apneico, una reducción en la respuesta ventilatoria a CO₂². De esta manera la respiración durante el sueño puede estabilizarse. Estudios prospectivos son necesarios para establecer si la terapia con oxígeno nocturno tiene la potencialidad de disminuir la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC sistólica.

Dispositivos de presión positiva nasal

Varios laboratorios han demostrado el uso a corto y largo plazo con CPAP en pacientes con ASC, con resultados diferentes. Me permito rescatar los datos del Dr. Javaheri, quien es el autor más prolífico en el estudio de IC y alteraciones del sueño, y porque ha enrolado el mayor número de pacientes en el estudio a corto plazo de efectos de CPAP en IC²³. Si bien es el mayor número de pacientes, sólo son 29 y el estudio fue realizado en una noche, dejando en evidencia que se han publicado trabajos con número muy bajo de pacientes para poder diferir en los resultados de la evaluación a corto plazo.

Volviendo al grupo de estudio que nos ocupa, de los 29 pacientes, 21 tenían predominantemente ASC y 8 predominantemente ASO. En el 55% de los pacientes, el CPAP nasal eliminó los episodios de apnea, mejorando los valores de saturación de hemoglobina arterial. En aquellos pacientes no respondedores, el CPAP no modificó las alteraciones del sueño. Concomitantemente, este trabajo demostró que la irritabilidad ventricular expresada como arritmia ventricular, disminuía en los pacientes respondedores al CPAP.

Más allá, está la consideración de pacientes con ASC que no toleran el CPAP, siendo distintas las causas de esto. Por supuesto primero hay que mencionar la tolerancia personal, la percepción de mejoría y la habilidad del equipo multidisciplinario que utiliza el dispositivo. Con el CPAP, el retorno venoso puede disminuir debido a un incremento en la presión intratorácica, lo que resulta en disminución del volumen de eyección e hipotensión. Los pacientes que presentan IC con fibrilación auricular, hipovolemia y presión de fin de diástole ventricular izquierda normal pueden ser más vulnerables que otros.

Los mecanismos por los cuales el CPAP mejora la apnea central son complejos y probablemente multifactoriales; en trabajos de polisomnografía se han demostrado respiraciones obstructivas al final de algunas apneas centrales²⁴. El CPAP puede estabilizar la ventilación al incrementar la presión transmural de la vía aérea superior al igual que en ASO. Es posible que la estimulación de varios receptores en la vía aérea superior mejore la apnea central dado que receptores laríngeos y faríngeos son importantes regulando la frecuencia y amplitud de la respiración². Otros mecanismos están relacionados con mejoría en factores patogénicos que predisponen a los pacientes con IC a ASC: circulación arterial prolongada, disminución de la capacidad funcional residual y PaCO₂ disminuida.

Si la muerte súbita, atribuida primariamente a la presencia de arritmia ventricular, y la falla de bomba son las dos mayores causas de muerte en IC, disminuyendo la presencia de la arritmia ventricular²³ y mejorando la fracción de eyección²⁵, se postulaba que el CPAP nasal podría mejorar la sobrevida en pacientes con IC respondedores a CPAP².

La mejor conclusión de estas deliberaciones la presenta el CANPAP (*Canadian Continuous Positive Airway Pressure*) para pacientes con ASC e IC.

Con óptimo tratamiento médico, estudió 258 pacientes con FEVI 24,5±7,7% y ASC (apnea-hipopnea 40±16 por hora de sueño) para recibir: 128 pacientes tratamiento con CPAP y 130 tratamiento convencional con seguimiento a 2 años.

Los resultados muestran que el grupo CPAP tiene una mayor reducción en el número de apneas e hipopneas, en las concen-

traciones de noradrenalina y un mayor incremento en la saturación de oxígeno medio nocturno. También, mejoran la FEVI y el test de la marcha de 6 minutos sin que se encuentren diferencias en el número de hospitalizaciones, la calidad de vida o las concentraciones de péptido natriurético auricular. Los porcentajes de supervivencia no difieren en los dos grupos. Los autores concluyen que no hay datos que avalen el empleo de CPAP para aumentar la supervivencia en pacientes con IC y apnea del sueño central²⁶.

El grupo de trabajo *Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* ha realizado un estudio controlado y con placebo. Se evaluaron los efectos del CPAP sobre la FEVI en pacientes con IC (FEVI \leq 40%), con tratamiento médico óptimo y con apneas del sueño (tanto ASC como ASO). El porcentaje de pacientes con respiración periódica fue del 19%. Tanto en el grupo placebo como en el grupo con tratamiento, no se observó mejoría de la FEVI ni de la calidad de vida. Los únicos efectos beneficiosos cardiovasculares fueron para pacientes con FEVI > 30%, sugiriendo que sería menester la presencia de algún grado de reserva contráctil miocárdica para obtener beneficios del tratamiento con CPAP²⁷.

Otro dispositivo no invasivo usado para tratar la apnea central es el *servoventilador*. Este dispositivo provee diferentes proporciones de soporte ventilatorio durante las diferentes fases de la respiración periódica. Provee una presión positiva espiratoria que podría ser suficiente para eliminar apneas obstructivas y la presión ventilatoria es provista por superimposición de una presión inspiratoria variable según el ciclo de la respiración periódica. Podría ser útil en pacientes no respondedores o no tolerantes al CPAP^{22,23}.

Teofilina

La teofilina ha demostrado su utilidad en el tratamiento de ASC, no habiendo demostrado su eficacia en ASO². Los mecanismos de acción son poco claros. A concentraciones terapéuticas, incrementa la ventilación probablemente causada por inhibición competitiva de adenosina, un conocido depresor respiratorio. No se ha demostrado diferencia entre los puntos clave del manejo de la PCO₂ durante el día y el sueño, ni el incremento de la respuesta ventilatoria al CO₂.

Los efectos arritmogénicos conocidos y la inhibición de la fosfodiesterasa (mecanismo de acción contraproducente en IC), son cuestionados en el tratamiento a largo plazo en pacientes con IC. Se requieren mayor cantidad de publicaciones para asegurar su eficacia y seguridad².

Conclusiones

Los trabajos observacionales y epidemiológicos realizados hasta la actualidad han puesto de manifiesto la asociación presente entre apneas del sueño y la enfermedad cardiovascular. Dado que la expectativa de vida ha aumentado con los años, así como la terapéutica de la enfermedad cardiovascular, se espera un incremento en la incidencia y prevalencia de IC. La presencia de apnea, hipopnea e hiperpnea que ocurren con frecuencia en

la IC, provocan con sus consecuencias fisiopatológicas, efectos deletéreos en el aparato cardiovascular, cuánto más evidentes con el cuadro de IC ya instalado. El diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sueño en IC podrían disminuir la morbimortalidad de los pacientes con IC, tal como fuera expresada en la introducción. Pero a la luz de los resultados de investigaciones actuales, la esperanza de encontrar este resultado sigue puesta en el futuro^{2,27}.

Referencias bibliográficas

1. Arzt M and Bradley D. Treatment of Sleep Apnea in Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1300-1308.
2. Javaheri S. Heart Failure and Sleep Apnea: emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med* 2003;24:207-222.
3. Gami AS et al. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2007;131:118-121.
4. Kenchaiah S et al. Obesity and the risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
5. Calle EE et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;241:1097-1105.
6. Young T et al. Epidemiology of obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
7. Eckert D et al. Central Sleep Apnea. Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595-607.
8. Javaheri S et al. Occult Sleep-Disordered Breathing in Stable Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med* 1995;122:487-492.
9. Javaheri S et al. Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable Heart Failure. *Ann Intern Med* 1998;128:204-207.
10. Nakayama H et al. Effect of ventilatory drive on CO₂ sensitivity below apnea during sleep. *Am J Crit Care Med* 2002;165:1251-1259.
11. Tkacova R et al. Left ventricular volume in patients with Heart Failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Crit Care Med* 1997;156:1549-1555.
12. Xie A et al. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Crit Care Med* 2002;165:1245-1250.
13. Solin P et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;99:1574-1579.
14. Javaheri S et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-2159.
15. Heistad D et al. Effects of adrenergic stimulation on ventilation in man. *J Clin Invest* 1972;51:1469-1475.
16. Tamura A et al. Relationship between B blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007;131:130-135.
17. Arendt J et al. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1166-1173.
18. Stoschitzky K et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:111-115.
19. Pembrey MS. Observations on Cheyne-Stokes respiration. *J Pathol Bacteriol* 1908;12:259-266.
20. Hanly PF et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989;111:777-782.
21. Andreas S et al. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1486-1490.
22. Andreas S et al. Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 2003;123:366-371.
23. Javaheri S et al. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-397.
24. Dowdell W et al. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome: Clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:871-879.
25. Malone S et al. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991;338:1480-1484.
26. Bradley B et al. CANPAP Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med* 353;19:2025-33.
27. Terán Santos J y col. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y corazón. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(7):718-724.