

# EL PULMÓN Y EL CORAZÓN DURANTE EL SUEÑO

*F. García Río, A. Alonso Fernández, M.A. Arias Palomares*

Durante el sueño se producen cambios fisiológicos y, a veces, patológicos en los sistemas respiratorio y cardiocirculatorio, que pueden tener importantes consecuencias sobre la evolución de los enfermos. El síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) induce la aparición de efectos cardiovasculares agudos y crónicos. Los cambios en la presión intratorácica, la hipoxia y los microdespertares (*arousals*) son los principales factores responsables de los incrementos de presión arterial que se producen hacia el final de cada apnea obstructiva. De forma más crónica, el SAHOS se asocia con una hiperactividad del sistema nervioso simpático, mediada por quimiorreceptores, y con una depresión del sistema parasimpático, mediada por barorreceptores, así como con alteraciones endoteliales y de la coagulación. Como principales complicaciones cardiovasculares del SAHOS se describen la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, la cardiopatía isquémica, las arritmias cardíacas, la disfunción ventricular izquierda, la enfermedad cerebrovascular y la aterosclerosis. Por otra parte, las enfermedades cardíacas también pueden originar trastornos respiratorios durante el sueño. En concreto, se ha descrito que hasta un 40 % de los pacientes con un insuficiencia cardíaca grave sufre un síndrome de apneas-hipopneas centrales con respiración periódica tipo Cheyne-Stokes. La presencia de este trastorno aumenta la mortalidad de la insuficiencia cardíaca. En estos pacientes la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) tiene importantes efectos respiratorios, cardíacos y neurohormonales, que contribuyen a mejorar la supervivencia.

## INTRODUCCIÓN

La asociación de los trastornos respiratorios del sueño con las enfermedades cardiovasculares tiene gran importancia clínica, puesto que condiciona el pronóstico y la evolución de estas últimas<sup>(1)</sup>. Además, permite situar los trastornos respiratorios del sueño como un nuevo factor de riesgo cardiovascular, con la trascendencia derivada de la elevada morbimortalidad de origen cardíaco y cerebrovascular propia de los países desarrollados. Sin embargo, es necesario considerar que entre el corazón y el pulmón existe una relación recíproca durante el sueño. Así, mientras que los trastornos del sueño producen diversas alteraciones de la función cardíaca, la insuficiencia cardíaca también puede, a la inversa, originar importantes trastornos respiratorios del sueño.

## EFFECTO DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS OBSTRUCTIVAS DURANTE EL SUEÑO SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Durante las dos últimas décadas ha aparecido una gran cantidad de estudios en relación con los efectos hemodinámicos y fisiopatológicos agudos de las apneas obstructivas, así como con los cambios adaptativos del sistema cardiovascular a largo plazo y sus potenciales consecuencias (Tabla 1). De modo esquemático, puede considerarse que el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) repercute sobre el sistema cardiovascular, en unión con otros cofactores como la edad, el sexo, las hiperlipidemias, el tabaquismo, la diabetes mellitus o la obesidad. Como consecuencia de ello se inducen cambios estructurales y funcionales del sis-

**TABLA 1. Posibles efectos fisiopatológicos de las apneas-hipopneas obstructivas del sueño sobre el sistema cardiovascular. Modificado de Leung y Bradley<sup>(14)</sup>**

*Efectos agudos*

- Disminución del aporte de oxígeno al miocardio
- Hipoxia intermitente
- Disminución del gasto cardíaco
- Incremento de la demanda de oxígeno del miocardio
- Microdespertares (*arousals*)
- Activación del sistema nervioso simpático
- Incremento postcarga del ventrículo izquierdo
- Negativización de la presión intratorácica
- Elevación de la presión sanguínea
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Isquemia miocárdica nocturna
- Edema pulmonar nocturno
- Arritmias cardíacas

*Efectos crónicos*

- Alteraciones del sistema nervioso autónomo
- Activación del sistema nervioso simpático
- Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
- Deterioro del control mediante barorreflejos de la frecuencia cardíaca
- Hipertensión arterial sistémica: nocturna y diurna
- Efectos miocárdicos
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Disfunción e insuficiencia ventricular izquierda
- Disfunción diastólica ventricular derecha
- Aumento de la agregabilidad plaquetaria y de la coagulabilidad
- Incremento del riesgo de accidentes cardíacos y cerebrovasculares embólicos y trombóticos

tema cardiovascular, que se manifiestan inicialmente como una hipertensión arterial y que, a largo plazo, pueden originar un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o, incluso, la muerte de estos enfermos. La elevada frecuencia de la hipertensión arterial en este grupo de individuos ha llevado a postular la existencia de un “síndrome Z”, caracterizado por la existencia de obesidad central, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, SAHOS e hipertensión arterial<sup>(2)</sup>. Todavía no se ha dilucidado si la presencia de estos factores de riesgo se debe a rasgos genéticos comunes, a la influencia de factores aditivos o a una misma vía causal.

**Cambios hemodinámicos durante el sueño normal**

La transición de la vigilia a las fases de sueño no asociadas a movimientos oculares rápidos (fases no REM) se acompaña de importantes cambios en la regulación de la respiración y del sistema cardiovascular. Habitualmente desaparece de forma brusca el impulso respiratorio no químico y se origina una ligera reducción de la ventilación minuto, con un aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y una disminución de la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO<sub>2</sub>)<sup>(3)</sup>. Durante las fases de sueño no REM más profundas el control de la respiración depende fundamentalmente de factores metabólicos, lo que lleva a una respiración bastante regular<sup>(3)</sup>. En este período se produce un descenso del tono simpático y, por tanto, de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y el volumen sistólico<sup>(4)</sup>. Por otro lado, la disminución del tono simpático y el subsiguiente aumento en el tono del sistema parasimpático contribuye a incrementar la sensibilidad de los barorreceptores durante el sueño no REM<sup>(5)</sup>.

La estabilidad durante la fase no REM del sueño se altera, de forma fisiológica, por la presencia de complejos K y de microdespertares (*arousals*) espontáneos, que se acompañan de una restitución del impulso respira-

torio a niveles similares a los de la vigilia. Esto origina bruscos incrementos en la ventilación minuto, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que superan incluso los valores de la vigilia. En estos procesos se han visto implicadas elevaciones transitorias de la actividad del sistema nervioso simpático y una disminución de la del sistema parasimpático<sup>(6)</sup>.

Durante la fase REM la respiración se hace más dependiente de factores conductuales y menos de los estímulos metabólicos<sup>(1)</sup>. Se intensifica la hipoventilación debido a que se eleva el umbral ventilatorio de la PaCO<sub>2</sub>, disminuyen los estímulos químicos y se produce una atonía de la musculatura respiratoria no diafragmática<sup>(3)</sup>. Por el contrario, la actividad del sistema nervioso simpático, la presión arterial y la frecuencia cardíaca retornan a niveles similares a los del estado de vigilia. Pueden experimentar, incluso, incrementos ocasionales en relación con los períodos fásicos del sueño REM<sup>(4)</sup>. No obstante, en el adulto sano la fase REM no suele superar un 10% del tiempo total de sueño. Por tanto, puede considerarse que durante el sueño el sistema cardiovascular se mantiene en una situación de reposo.

### **Efectos cardiovasculares agudos del sueño en el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño**

Los pacientes con un SAHOS experimentan aumentos bruscos y transitorios de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cinco a siete segundos después de la finalización de las apneas, coincidiendo con el *arousal*, la máxima desaturación y el mayor aumento de la respuesta ventilatoria<sup>(7)</sup>. Se cree que estos cambios se deben, fundamentalmente, al incremento de la negatividad de la presión intratorácica que ocurre durante las apneas obstructivas, así como también a la hipoxia y a la reacción al propio *arousal*.

Los cambios en la presión intratorácica incrementan la presión transmural del ventrículo izquierdo, como consecuencia de la elevación de la postcarga, por la mayor diferencia existente entre las presiones intra y

extracardíacas<sup>(8)</sup>. Se favorece así el retorno venoso al ventrículo derecho, lo que conduce a la distensión del mismo, produciéndose una dificultad para el llenado diastólico del ventrículo izquierdo<sup>(9)</sup>. Además, la presión intratorácica negativa también contribuye, directamente, a la disfunción diastólica ventricular, porque altera la normal relajación ventricular. La disminución del volumen sistólico durante las apneas obstructivas, secundaria al aumento de la postcarga y al descenso de la precarga, es proporcional a los cambios que suceden en la presión intratorácica<sup>(10)</sup>.

El incremento de la presión negativa induce una elevación de la presión transmural intratorácica de la aorta, lo que condiciona una activación de los barorreceptores aórticos que inhiben el flujo simpático<sup>(11)</sup>. Por otro lado, el descenso de la presión arterial, por el menor volumen sistólico, conlleva una activación de los barorreceptores carotídeos. En la fase inicial de la apnea, el balance es favorable a los barorreceptores aórticos y, por tanto, se produce una caída de la presión arterial. Sin embargo, la magnitud de la hipoxia y de la respuesta vasoconstrictora simpática, desencadenada al final de la apnea, invierte esta relación<sup>(7,8,11)</sup>.

En efecto, la hipoxia, amplificada por la acción de la apnea y de la retención de CO<sub>2</sub>, origina un hipertono simpático en la fase final de la apnea obstructiva, ocasionando un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial<sup>(12)</sup>. La magnitud del incremento tensional en la fase post-apnea es directamente proporcional a la intensidad de la desaturación<sup>(13)</sup>. No obstante, deben existir otros mecanismos implicados, puesto que la administración de oxígeno durante la noche tiene muy poco efecto sobre los cambios de la presión arterial<sup>(13)</sup>. Los *arousals* contribuyen al aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que se observa al finalizar las apneas<sup>(8)</sup>, aunque algunos autores consideran que su papel al respecto es secundario<sup>(14)</sup>. Un posible factor de confusión cuando se estudia la influencia de los *arousals* es que éstos se

acompañan de un incremento del impulso ventilatorio, que indirectamente podría activar las neuronas del tronco encefálico implicadas en la estimulación del sistema cardiovascular.

### **Efectos cardiovasculares a largo plazo del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño**

– *Sistema nervioso autónomo.* El SAHOS produce alteraciones crónicas del sistema nervioso autónomo en lo que se refiere a la regulación cardiovascular. Se caracterizan por un incremento de la actividad del sistema simpático, una disminución de la sensibilidad de los barorreflejos y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y un aumento de la variabilidad de la presión arterial.

Los pacientes con un SAHOS tienen un tono simpático mayor que el de los individuos control, tanto durante el sueño como en vigilia<sup>(15,16)</sup>. La eliminación de las apneas, de la hipoxemia y de los *arousals* con una CPAP administrada por vía nasal logra disminuir la actividad simpática después de varios meses de tratamiento<sup>(17)</sup>.

Aunque los mecanismos por los que el SAHOS incrementa el tono simpático no se conocen completamente, diversas evidencias sugieren que los cuerpos carotídeos podrían ser las estructuras mediadoras de la respuesta. Se ha señalado que estos enfermos experimentan una pérdida de la sensibilidad de sus quimiorreceptores periféricos, mediada por un trastorno dopaminérgico, como mecanismo de adaptación a la sucesión de episodios de hipoxia que se desencadenan por las apneas<sup>(18)</sup>. Sin embargo, la sensibilidad del cuerpo carotídeo parece depender de un balance entre la inhibición ocasionada por la hipoxia y la excitación desencadenada por los *arousals*<sup>(19)</sup>. De esta forma, en algunos enfermos el incremento de la actividad simpática se relaciona con una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos<sup>(20,21)</sup>.

La repetición de las elevaciones de la presión arterial que se producen al finalizar las

apneas también repercute sobre los barorreceptores del arco aórtico y del cuerpo carotídeo, disminuyendo su sensibilidad<sup>(22)</sup>. La supresión de la actividad de los barorreceptores aminora el tono del sistema nervioso parasimpático, contribuyéndose así al incremento de la actividad simpática. El tratamiento con CPAP restaura la sensibilidad de los barorreflejos<sup>(22,23)</sup>.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca permite conocer el balance existente entre la actividad simpática y la parasimpática, puesto que la variabilidad a alta frecuencia depende del sistema parasimpático y a baja frecuencia del simpático. En general, los enfermos con un SAHOS muestran una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia y un incremento de la variabilidad de baja frecuencia<sup>(24)</sup>.

– *Efectos vasculares y endoteliales.* Aunque inicialmente se planteó que la hipertensión arterial sistémica que aparece en el SAHOS podría depender de una excesiva producción de vasoconstrictores endógenos (endotelina-1) o de un déficit de vasodilatadores endógenos (óxido nítrico), los hallazgos actuales no confirman estas sospechas. Sin embargo, es posible que la hipoxia intermitente del SAHOS promueva la liberación de radicales libres, así como lesiones de la pared vascular por isquemia-reperfusión<sup>(25)</sup>. Se especula si estas alteraciones pueden precipitar o acelerar el proceso aterosclerótico.

– *Sistema de la coagulación.* El SAHOS se asocia a una mayor agregabilidad plaquetaria, que es secundaria al incremento del tono simpático y reversible con el tratamiento con CPAP. Este trastorno podría favorecer el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

### **Complicaciones cardiovasculares del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño**

#### **Hipertensión arterial**

En los últimos años se han llevado a cabo varios trabajos poblacionales, que han evidenciado una asociación entre el SAHOS y la hiper-

tensión arterial (HTA) independiente de la edad, el peso y otros factores de confusión<sup>(26-30)</sup>.

En el *Wisconsin Sleep Cohort Study*<sup>(30)</sup> se realizó un análisis transversal de 1.060 individuos de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años de edad. Se comprobó que la presión arterial aumentaba linealmente con el incremento del índice de apnea-hipopnea (IAH). La magnitud de la asociación era mayor cuanto menor era la obesidad. En la muestra analizada se determinó que la *odds ratio* para la HTA en los sujetos con un IAH de 15, con respecto a los que tenían 0, era de 1,8 (intervalo de confianza: 1,3-2,4). En un seguimiento prospectivo de 709 personas de las 1.060 iniciales, efectuado durante cuatro años, y de 184, llevado a cabo durante ocho años, y después de realizar los ajustes correspondientes según la presencia previa de HTA, el índice de masa corporal (BMI), la circunferencia del cuello y de la cintura, la edad, el sexo y el consumo de alcohol o de tabaco, se concluyó que la *odds ratio* para el desarrollo de una HTA asociada a un SAHOS era de 2,89 (intervalo de confianza: 1,46-5,64, para un IAH > 15 frente a un IAH de 0)<sup>(28)</sup>.

El *Sleep Heart Health Study* es, hasta la fecha, el mayor trabajo transversal que ha estudiado la asociación entre el SAHOS y la HTA<sup>(27)</sup>. Incluyó a 6.132 personas de ambos sexos, todas mayores de 40 años, y demostró que, en distintos grupos étnicos y en ambos sexos, existía una asociación entre el SAHOS y la HTA independiente de los factores de confusión y proporcional a la gravedad del SAHOS. La *odds ratio* para la HTA fue de 1,37 (intervalo de confianza: 1,03-1,83, para un IAH > 30 frente a un IAH < 1,5). Otro estudio poblacional, que incluía a 2.677 sujetos con edades comprendidas entre los 20 y los 85 años, demostró que cada evento respiratorio por hora de sueño incrementaba el riesgo de una HTA en un 1 % y que cada 10 % de disminución en la saturación nocturna de oxígeno aumentaba dicho riesgo en un 13 %<sup>(26)</sup>.

Desde hace tiempo se conoce la dificultad que existe para controlar la tensión arterial en

los enfermos con un SAHOS, así como la elevada frecuencia con la que los trastornos respiratorios del sueño se asocian a casos de HTA refractaria al tratamiento habitual<sup>(31)</sup>. Debido al papel del sistema simpático en la patogenia de la HTA en el SAHOS, los fármacos más empleados en estos pacientes son los bloqueantes beta-adrenérgicos. Son los que mejor consiguen controlar las cifras de presión arterial diurna, pero tienen poco efecto sobre las elevaciones nocturnas de la misma<sup>(32,33)</sup>.

Existen varios estudios aleatorizados y controlados que han evaluado el efecto de la CPAP sobre la presión arterial en los enfermos con un SAHOS<sup>(34-37)</sup>. Pepperell et al.<sup>(37)</sup> diseñaron un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, prospectivo y controlado con una CPAP subterapéutica. Incluyeron a 118 pacientes con un SAHOS, que siguieron un mes de tratamiento y que fueron controlados mediante una monitorización ambulatoria de la presión arterial. La CPAP disminuyó 3 mmHg la presión arterial media, resultando más útil en los pacientes más graves y en los que estaban tomando medicación antihipertensiva. En ellos redujo la presión arterial en 5,1 y 7,9 mmHg, respectivamente<sup>(37)</sup>. La significación clínica de este descenso resulta más evidente si se considera que en los hipertensos de la población general, una disminución de la presión arterial sistólica de 5 mmHg conlleva una reducción, a los cinco años de tratamiento, hasta de un 48 % en los accidentes cerebrovasculares agudos y de un 14 % en los episodios de cardiopatía isquémica<sup>(32)</sup>. Si la disminución de la presión arterial se mantiene durante 10 años los accidentes cerebrovasculares se reducen en un 31 % y la enfermedad coronaria, en un 21 %<sup>(38)</sup>.

Estudios no controlados y prospectivos realizados en enfermos con un SAHOS han mostrado que el descenso de la presión arterial producido por la CPAP se mantiene en el tiempo<sup>(39-41)</sup>. Sanner et al.<sup>(39)</sup> son los autores que han incluido a un mayor número de pacientes, hasta 52, a los que han seguido durante más tiempo, consiguiendo mantener una reducción media de la tensión arterial de 4,6 mmHg des-

pués de nueve meses de tratamiento. No obstante, otros grupos no han encontrado diferencias después de un año<sup>(17)</sup>.

### **Hipertensión pulmonar y cor pulmonale agudo**

Tanto la hipertensión arterial pulmonar (HP) como la insuficiencia cardíaca derecha se han considerado complicaciones del SAHOS, aunque los factores implicados en la patogenia de estas alteraciones no están claramente definidos. La prevalencia de la HP entre los pacientes con un SAHOS se ha situado en un 10 a 20 %, pero puede alcanzar el 55 % cuando la enfermedad es moderada o grave<sup>(42,43)</sup>. A pesar de ello, todavía persiste el debate sobre la importancia del SAHOS en la etiopatogenia de la HP y del *cor pulmonale*.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar las modificaciones de la presión arterial pulmonar que sucede durante las apneas obstructivas, tales como los cambios en el gasto cardíaco, las influencias mecánicas de las oscilaciones de la presión intratorácica y, especialmente, la vasoconstricción hipóxica<sup>(44,45)</sup>. Como alternativa a la respuesta presora inmediata desencadenada por la hipoxia, Marrone et al.<sup>(46)</sup> han planteado que la hipoxia ocasiona un aumento sostenido de la presión arterial pulmonar en sucesivas apneas, debido a que la velocidad de respuesta a la hipoxia de los vasos pulmonares es más lenta que los cambios de la saturación arterial de oxígeno que suceden en cada apnea.

Chaouat et al.<sup>(47)</sup> realizaron un cateterismo cardíaco derecho a 220 enfermos con un SAHOS y que tenían un IAH superior a 20. Evidenciaron una frecuencia de HP cercana al 17 %. En estos enfermos la HP en reposo era de tipo precapilar, haciéndose mixta o postcapilar cuando el paciente realizaba ejercicio, lo que refleja un cierto grado de disfunción ventricular izquierda asociada al esfuerzo. Un análisis de regresión múltiple evidenció que la hipercapnia era responsable de un 32 % de aumento de la presión arterial pulmonar en reposo. Además, una PaO<sub>2</sub> menor de 65 mmHg

también era significativamente más frecuente entre los individuos con HP, lo que demostraba que se precisa la existencia de una hipoxemia diurna leve o moderada para que se desarrolle una HP en el SAHOS.

Aunque el IAH y la saturación arterial nocturna de oxígeno se correlacionan pobremente con la presión arterial pulmonar diurna, es probable que en esta relación existan otros factores que colaboran en el desarrollo de la HP, además de la hipoxia, la hipercapnia, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el BMI. Laks<sup>(48)</sup> ha propuesto la existencia de una variabilidad en la respuesta de la arteria pulmonar a la hipoxia aguda. Esta variabilidad, determinada genética o ambientalmente, podría jugar un papel de importancia en el desarrollo de la HP en el SAHOS.

Otro dato que apoya una relación patogénica entre el SAHOS y la HP es la reducción de la presión arterial pulmonar que se observa cuando se tratan las apneas. Sforza et al.<sup>(49)</sup> no pudieron encontrar que la presión arterial pulmonar descendiera significativamente después del tratamiento con CPAP, aunque muchos de sus enfermos padecían un SAHOS leve y no tenían HP. Por el contrario, Laks<sup>(48)</sup> comprobó que el tratamiento con CPAP durante seis meses reducía la presión de la arteria pulmonar en los enfermos con un SAHOS. El descenso era más importante en los que tenían presiones más elevadas<sup>(48)</sup>. Recientemente, Sajkov et al.<sup>(50)</sup> evidenciaron, en un estudio no controlado realizado en 20 pacientes con un SAHOS, una disminución media de la presión arterial pulmonar de 3 mmHg tras cuatro meses de utilizar una CPAP. Por tanto, parece que el SAHOS por sí solo es capaz de producir HP, aunque la asociación de otras enfermedades que contribuyen a la hipoxemia y a la hipoventilación alveolar nocturna (fundamentalmente la obesidad y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) hace que las elevaciones de la presión arterial pulmonar sean más frecuentes y de mayor intensidad.

Bradley et al.<sup>(51)</sup> detectaron la existencia de una insuficiencia cardíaca derecha en un 12 %

de los enfermos con un SAHOS por ellos estudiados. Esta circunstancia no se relacionaba con la gravedad del SAHOS, pero sí con la presencia de hipoxemia y de hipercapnia diurnas, atribuibles a la coexistencia de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas. Mediante ventriculografía isotópica, Sanner et al.<sup>(52)</sup> identificaron una disfunción ventricular derecha en un 18 % de los enfermos con un SAHOS. No apreciaron diferencias en el BMI, la función pulmonar, la PaO<sub>2</sub> o la PaCO<sub>2</sub> entre los pacientes con disfunción ventricular y los que tenían una función ventricular normal. Por el contrario, la fracción de eyección del ventrículo derecho se relacionaba con dos parámetros indicativos de la gravedad del SAHOS, el IAH y la saturación arterial de oxígeno mínima nocturna. Además, seis meses del tratamiento con una CPAP nasal lograban aumentar la fracción de eyección del ventrículo derecho<sup>(52)</sup>.

### **Cardiopatía isquémica**

La posible relación entre el SAHOS y la enfermedad isquémica miocárdica es objeto de controversia desde hace años. Se ha descrito que un 30 % de los pacientes con un SAHOS experimentan descensos del segmento ST durante el sueño, parcialmente atenuados cuando se emplea una CPAP, y que un 14 % de estos enfermos tiene signos de isquemia durante el ejercicio<sup>(53)</sup>. Sin embargo, no todos los autores han encontrado una mayor incidencia de episodios de isquemia miocárdica en los pacientes con un SAHOS y sin enfermedad coronaria.

La mayoría de los estudios controlados disponibles se han realizado en pacientes con una enfermedad arterial coronaria estable. Schaffer et al.<sup>(54)</sup> compararon la incidencia del SAHOS en enfermos con una angiografía positiva, con la de otros en los que esta técnica era normal. La incidencia del SAHOS resultó muy elevada en ambos grupos (30 y 20 %, respectivamente) y en los dos se identificaron, como predictores independientes de infarto de miocardio, la hiperlipidemia y la presencia de un SAHOS moderado. Un IAH mayor de 20 se

asoció con una *odds ratio* de tener un infarto de miocardio de 2,0 (intervalo de confianza: 1,0-3,8)<sup>(54)</sup>. Además, se ha demostrado que la incidencia de apneas y de hipopneas es mayor en los días siguientes a un episodio isquémico agudo que la que se observa en los enfermos que tienen un angor estable<sup>(55)</sup>, por lo que al analizar a estos últimos enfermos probablemente se infravalora el riesgo atribuible al SAHOS.

Un estudio de casos y controles, realizado en la fase aguda de una cardiopatía isquémica, comparó a 62 enfermos ingresados en unidades coronarias por un infarto agudo de miocardio o una angina con 62 controles pareados por edad, peso y BMI, a todos los cuales se les realizó una poligrafía respiratoria<sup>(56)</sup>. Se identificaron como factores de riesgo de cardiopatía isquémica aguda, el tabaquismo, la diabetes mellitus y el SAHOS, con una *odds ratio* de 3,1. No obstante, también resulta muy llamativo que en este estudio la HTA y la hiperlipidemia no fueran factores de riesgo independientes. El seguimiento durante cinco años del grupo de casos detectó que el índice de eventos respiratorios era el único predictor independiente de mortalidad cardiovascular<sup>(57)</sup>.

Recientemente se ha descrito, en cinco pacientes con un SAHOS, que la mayoría de los episodios isquémicos electrocardiográficos nocturnos que presentaron estos enfermos coincidieron con apneas y desaturaciones de oxígeno. Además, los episodios de isquemia coincidentes con apneas mostraban una menor saturación de oxígeno. También se comprobó que los *arousals* aparecidos durante los periodos de isquemia miocárdica eran más numerosos y más graves que los surgidos en los periodos no isquémicos, para un similar estadio de sueño, actividad apneica y saturación arterial de oxígeno<sup>(58)</sup>. Los episodios de elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) se acompañaron, en algunas ocasiones, de despertares con síntomas de angor<sup>(59)</sup>, aunque también podían permanecer silentes<sup>(14)</sup>.

Estos hallazgos sugieren que la hipoxia originada por las apneas y la estimulación del sistema nervioso simpático provocada por la fragmentación del sueño pueden desencadenar una isquemia que, por tanto, se asocia a la apnea. Sin embargo, la administración previa al sueño de nitratos de liberación prolongada no logra reducir el número de episodios isquémicos de estos pacientes<sup>(58)</sup>. Otra posibilidad, sobre la que cada vez aparecen más evidencias, es que el SAHOS pueda influir en la progresión de la arteriosclerosis. Tanto la hipoxemia como la repetición del ciclo hipoxia/reoxigenación, la activación simpática y los cambios bruscos en el gasto cardíaco podrían aumentar la elaboración de radicales libres. Se condicionarían así ciclos repetidos de isquemia-reperusión, que dañarían la pared arterial y que jugarían un papel importante en el desarrollo de una arteriosclerosis<sup>(60-62)</sup>.

En cualquier caso, tanto la hipoxia nocturna como el estrés hemodinámico secundario a la activación simpática pueden resultar especialmente peligrosos en los pacientes con una enfermedad arterial coronaria establecida, dado que podrían favorecer el desarrollo de arritmias y de episodios de isquemia coronaria, además de potenciar el proceso aterosclerótico. Además, la agregabilidad plaquetaria es significativamente mayor durante la noche en los enfermos con un SAHOS, como consecuencia de la elevación en los niveles plasmáticos nocturnos de catecolaminas. En este sentido, algunos autores han puesto de manifiesto una reducción tanto de las catecolaminas como de la agregabilidad de las plaquetas después de instaurar un tratamiento con CPAP<sup>(63,64)</sup>. Otro factor que también puede encontrarse asociado a la cardiopatía isquémica en el SAHOS es la mayor predisposición a la formación de trombos, a lo que contribuye la elevación del hematocrito, de los niveles nocturnos y diurnos de fibrinógeno y de la viscosidad sanguínea<sup>(65,66)</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio poblacional transversal y multiétnico (*Sleep Heart Health Study*)<sup>(67)</sup>, que incluyó a 6.424

personas de ambos sexos con más de 40 años de edad, y que mostró una clara asociación entre los trastornos respiratorios del sueño y los episodios de isquemia miocárdica (*odds ratio* de 1,27; intervalo de confianza: 0,99-1,62).

Peker et al.<sup>(68)</sup>, en un estudio prospectivo no controlado, que incluyó a 182 varones de edad media (60 de ellos padecían un SAHOS), seguidos durante siete años, encontraron que existía un riesgo unas cinco veces mayor de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica en los enfermos con un SAHOS que no habían sido tratados correctamente (*odds ratio* ajustada: 5,4; intervalo de confianza: 1,4-20,6). No existen ensayos aleatorizados sobre el efecto de la CPAP en los pacientes que tienen, simultáneamente, un SAHOS y una cardiopatía isquémica. No obstante, en estudios no controlados, la CPAP logró disminuir los síntomas nocturnos y el número de episodios de descenso del segmento ST en el ECG<sup>(59,69)</sup>.

### **Arritmias cardíacas**

Actualmente existen datos contradictorios sobre una posible asociación entre las arritmias cardíacas y el SAHOS. Guillemineault et al.<sup>(70)</sup> estudiaron a 400 pacientes consecutivos con un SAHOS. De ellos, 193 (48 %) tenían arritmias cardíacas en la monitorización electrocardiográfica de 24 horas realizada con un Holter. Las alteraciones más significativas fueron una taquicardia ventricular no mantenida en ocho casos, bloqueos sinusales en 43 enfermos y bloqueos aurículo-ventriculares de segundo grado en 31 pacientes. Se observaron extrasístoles ventriculares en 75 de los individuos evaluados. Por otro lado, en 50 enfermos remitieron las alteraciones del ritmo cardíaco tras realizar una traqueostomía. Otros autores han hallado resultados similares y han señalado que en los pacientes con un SAHOS la frecuencia de arritmias cardíacas es mayor que la que presentan los sujetos sanos e incluso mayor que la que se observa en los roncadores que no padecen un SAHOS<sup>(71,72)</sup>.



Aproximadamente, entre un 5 y un 10 % de los enfermos con un SAHOS tienen episodios nocturnos de bradiarritmias. Los cambios en la frecuencia cardíaca dependen del balance entre el tono simpático y el parasimpático. De esta manera, la estimulación de los receptores de la vía aérea superior podría aumentar la actividad parasimpática, incluso sin que los pulmones se encuentren insuflados ni exista una estimulación de los receptores de estimulación<sup>(42)</sup>. Las bradiarritmias relacionadas con el SAHOS se deben a un aumento del tono parasimpático, más que a alteraciones estructurales. Los mecanismos no están del todo claros, pero el período REM podría ser uno de los factores patogénicos de mayor importancia, al contribuir a la estimulación vagal, lo que podría inducir bloqueos en la conducción<sup>(73,74)</sup>.

Otro dato que apoya la relación patogénica entre el SAHOS y las arritmias cardíacas es la mejoría que se observa tras el tratamiento con CPAP. En este sentido, Harbison et al.<sup>(75)</sup> estudiaron a 45 pacientes con un SAHOS, de los que un 78 % tenía algún tipo de alteración del ritmo y un 18 % tenía arritmias clínicamente relevantes. El uso de la CPAP durante tres noches consiguió resolver la totalidad de las arritmias no relevantes. Sólo uno de los individuos con arritmias patológicas, pero que además presentaba una estenosis aórtica grave, continuó con dichas arritmias. Existen datos limitados y no determinantes que han valorado la mortalidad de los enfermos con un SAHOS y con arritmias cardíacas asociadas<sup>(76)</sup>.

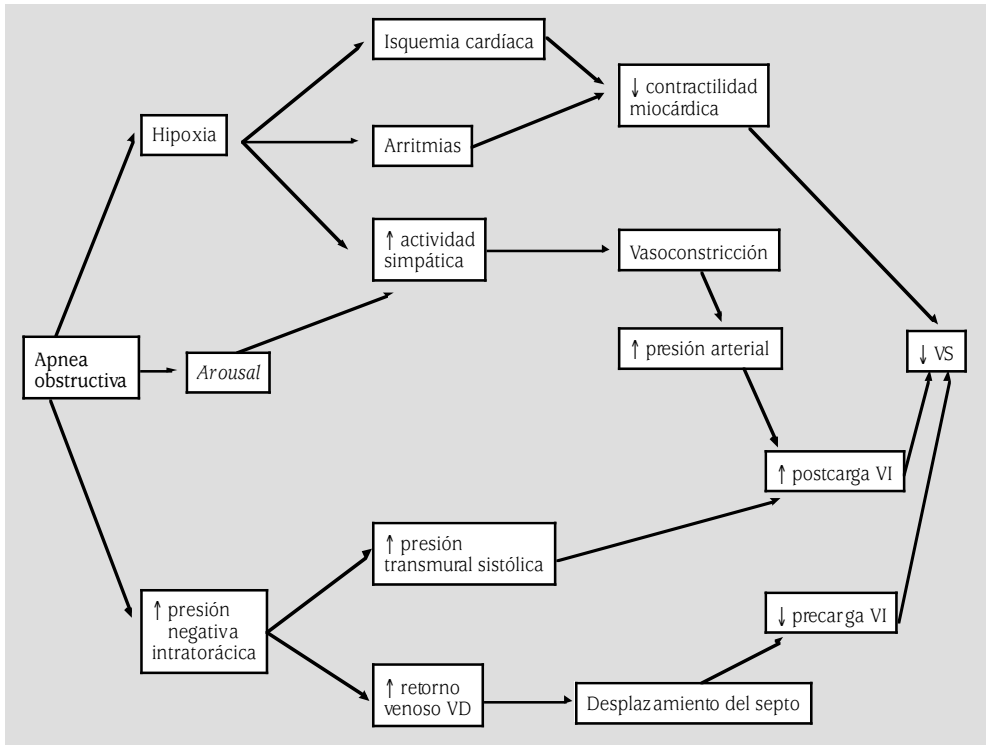
### ***Función ventricular izquierda***

La relación del SAHOS y la insuficiencia cardíaca todavía no ha sido suficientemente analizada. Estudios preliminares describieron la aparición de un edema agudo de pulmón durante la noche en algunos enfermos con un SAHOS y con una función ventricular izquierda normal<sup>(77)</sup>. También se ha referido que los enfermos normotensos con un SAHOS tienen un grosor de la pared del ventrículo izquierdo mayor que el de los sujetos sanos<sup>(78)</sup>. En un estudio más amplio se ha identificado la exis-

tencia de una hipertrofia ventricular izquierda en un 41 % de los enfermos con un SAHOS y se ha demostrado que el crecimiento de dicho ventrículo mantiene una relación directa con el IAH y con el tiempo de sueño que transcurre con una saturación arterial de oxígeno por debajo del 90 %<sup>(79)</sup>. Incluso se ha señalado que la respuesta del gasto cardíaco durante el ejercicio está reducida en los pacientes con un SAHOS, con respecto a la de los controles sanos<sup>(80)</sup>.

La mejoría de la función del ventrículo izquierdo que se observa al abolir las apneas obstructivas refuerza aún más la relación entre ambas enfermedades. Se ha demostrado que hasta un 18 % de los niños con un SAHOS sometidos a una adenoidectomía experimentan un incremento relevante de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) después de la cirugía<sup>(81)</sup>. En ocho pacientes obesos con una insuficiencia cardíaca congestiva, debida a una miocardiopatía dilatada idiopática, que tenían simultáneamente un SAHOS, se ha comprobado que cuatro semanas de tratamiento con una CPAP lograba aumentar la FEVI, que volvía a reducirse a la semana de suprimir la CPAP<sup>(82)</sup>. Además, en 20 enfermos con un SAHOS estudiados consecutivamente se ha verificado que el incremento de la FEVI con la CPAP se mantenía al año de tratamiento<sup>(83)</sup>. Por todo ello, se ha sugerido que el SAHOS podría desempeñar un papel relevante en la patogenia del fallo ventricular izquierdo en los pacientes que sufren una insuficiencia cardíaca de causa desconocida. Asimismo, se ha pensado que, a diferencia de lo que ocurre con las apneas centrales, el SAHOS podría ser una causa y no una consecuencia de la insuficiencia cardíaca.

Las apneas obstructivas podrían contribuir al fallo ventricular izquierdo por varios mecanismos (Fig. 1). El incremento de la negatividad de la presión intratorácica que se produce durante la apnea obstructiva, similar al que se aprecia en una maniobra de Müller, puede originar una dilatación del ventrículo izquierdo y, por tanto, una mayor demanda ventri-



**FIGURA 1.** Efectos de la apnea obstructiva sobre el volumen sistólico. Abreviaturas: VS volumen sistólico; VI ventrículo izquierdo; VD ventrículo derecho.

cular de oxígeno. La hipoxemia y la hipercapnia desencadenadas por la apnea disminuyen el aporte de oxígeno al ventrículo izquierdo, produciendo una menor contractilidad miocárdica y, a largo plazo, una hipertrofia ventricular izquierda, una miocardiopatía dilatada y una insuficiencia ventricular izquierda. Por último, los *arousals*, junto con la hipoxemia, elevan la actividad simpática, lo que determina un aumento de la presión arterial<sup>(84)</sup>, que también contribuye a la hipertrofia ventricular. A su vez, el ascenso de la presión arterial también aumenta la demanda de oxígeno del ventrículo izquierdo. La consecuencia final de todas estas alteraciones es la reducción del volumen sistólico.

Hasta la fecha se dispone de un escaso conocimiento sobre cuál o cuáles de estos mecanismos tienen un papel más relevante en el SAHOS. Se ha demostrado que en el perí-

odo de recuperación de las apneas obstructivas, durante el sueño no REM, se produce una reducción intensa del volumen sistólico, coincidente con una elevación de la presión arterial, y un incremento leve de la frecuencia cardíaca, que no evita la disminución del gasto cardíaco<sup>(85)</sup>. Estos hallazgos atribuyen el deterioro de la función ventricular izquierda a un incremento de la postcarga que, además, parece relacionarse con la descarga simpática que ocasionan los *arousals*.

Chen et al.<sup>(85)</sup> analizaron la respuesta cardiovascular en cerdos sometidos al efecto de apneas obstructivas artificiales. En cerdos sanos las apneas obstructivas desencadenaban un aumento de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas, con la consiguiente reducción del volumen sistólico y del gasto cardíaco, lo que confirmaba la importancia de la elevación de la postcarga en el fallo

ventricular. Sin embargo, en animales con una insuficiencia cardíaca congestiva, a las alteraciones antes mencionadas se añadía un incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, lo que sugiere que la precarga también puede contribuir al fallo ventricular cuando la función ventricular ya está deteriorada. La administración de oxígeno durante las apneas obstructivas lograba bloquear el ascenso de la presión arterial, pero no suprimía el aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo<sup>(85)</sup>. De todo esto se desprende que, cuando la función ventricular izquierda está conservada, la reducción del gasto cardíaco producida por las apneas obstructivas se debe únicamente a un incremento de la postcarga. Este incremento podría depender de la descarga simpática producida por los *arousals* o de la hipoxemia. En los pacientes con un deterioro de la función ventricular izquierda, al mecanismo anterior habría que sumarle el debido a un aumento de la precarga, que determina una dilatación ventricular que, al producir una relación longitud-tensión no óptima, reduce la contractilidad miocárdica. Este último mecanismo parece ser independiente de la hipoxemia y, por tanto, podría atribuirse a la negatividad de la presión intratorácica<sup>(85)</sup>.

La CPAP puede mejorar la función ventricular izquierda por varios mecanismos. La abolición de las apneas y de los *arousals* disminuye el tono simpático y suprime la hipoxemia nocturna. De esta forma podría elevarse el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Además, se ha comprobado que la CPAP aumenta la presión intratorácica y que disminuye el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, lo que determina una reducción de la tensión de la pared de las estructuras vasculares intratorácicas<sup>(86)</sup>. Sin embargo, el efecto de esta última alteración sobre el volumen sistólico es dependiente de la función ventricular. Cuando la función del ventrículo izquierdo es normal, la CPAP reduce el retorno venoso, aminora el llenado ventricular, desciende la precarga y acorta el volumen sistólico<sup>(86)</sup>. Por

el contrario, cuando la función ventricular está deteriorada, la disminución de la precarga mejora las propiedades de la relación longitud-tensión del miocardio e incrementa el volumen sistólico y el gasto cardíaco<sup>(86)</sup>.

### **Enfermedad cerebrovascular**

El primer estudio poblacional con gran tamaño muestral que examinó las relaciones entre el SAHOS y la enfermedad cerebrovascular fue el *Sleep Heart Health Study*<sup>(67)</sup>. Se valoraron de forma transversal 6.424 individuos y se encontró que la presencia de trastornos del sueño se asociaba con un aumento en la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular. La *odds ratio* para el cuartil más alto de IAH (IAH > 11) fue de 1,58 (intervalo de confianza: 1,02-2,46).

Good et al.<sup>(87)</sup> realizaron pulsioximetrías a 47 pacientes en la fase aguda de un accidente cerebrovascular agudo y hallaron que un 32 % tenía un índice de desaturaciones mayor de 10. Aun con las limitaciones de ser un trabajo en el que sólo se registraba la saturación nocturna de oxígeno, este estudio ya evidenció que la presencia de trastornos respiratorios del sueño se asocia con una mayor mortalidad y un peor resultado funcional al año de haber sufrido un ictus encefálico.

Dyken et al.<sup>(88)</sup>, en un estudio con un diseño de casos y controles y con mejor metodología, ya que en él efectuaban una polisomnografía a todos los individuos, incluyeron a 24 enfermos con un ictus cerebral, de los que un 77 % tenía un SAHOS, frente a sólo un 23 % entre los sujetos sanos. Además, el 20,8 % de los pacientes falleció a los cuatro años y todos ellos tenían un SAHOS asociado. Siguiendo esta línea, Parra et al.<sup>(89)</sup> analizaron la mortalidad a los dos años, a través de un modelo multivariante, que seleccionó cuatro variables independientes de mortalidad: la edad, la afectación de la arteria cerebral media, la presencia de una cardiopatía isquémica y el IAH, con un *hazard ratio* de 1,05 para este último factor. Esto supone, ajustando para las otras tres variables, un incremento de la mortalidad por ictus

de un 5% por cada punto de incremento del IAH.

Parra et al.<sup>(90)</sup>, en un estudio que incluyó a 161 pacientes consecutivos con un ictus o con un accidente isquémico transitorio, encontraron que durante la fase aguda un 72% de los enfermos tenía un IAH mayor de 10 y que un 26% presentaba una respiración periódica. Estos resultados parecen sugerir, al menos indirectamente, que las apneas obstructivas pueden actuar como un factor de riesgo, ya que éstas no se modificaban cuando, a los mismos pacientes, se les volvía a realizar una polisomnografía tres meses después. Sin embargo, los episodios centrales y la respiración de Cheyne-Stokes disminuían en la segunda polisomnografía, por lo que se podría especular que son consecuencia de la enfermedad neurológica. Además, Bassetti et al.<sup>(91)</sup>, en un estudio de casos y controles, no encontraron diferencias en la prevalencia del SAHOS entre los individuos que habían tenido un infarto cerebral y los que habían sufrido un episodio de isquemia transitoria (70 frente a 69%). De esta forma, estos datos refuerzan la idea de que las apneas y las hipopneas de tipo obstructivo no son una mera consecuencia de los infartos cerebrales.

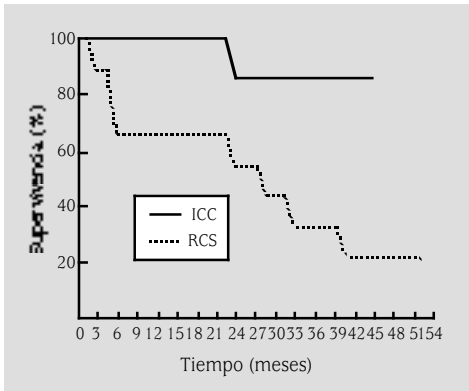
Existen varios factores y mecanismos fisiopatológicos que podrían estar implicados en la relación entre el SAHOS y la enfermedad cerebrovascular. Entre ellos se incluyen la HTA, el aumento de la agregabilidad plaquetaria<sup>(65,64)</sup> y la mayor predisposición a la formación de trombos, secundaria a la elevación del hematocrito y al aumento de los niveles de fibrinógeno y de la viscosidad sanguínea<sup>(65,66)</sup>. Además, durante las apneas se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia, fundamentalmente, de una reducción del gasto cardíaco<sup>(92,93)</sup>. Estudios realizados con *doppler* transcraneal han mostrado grandes variaciones en el flujo de la arteria cerebral media durante los fenómenos obstructivos. Esto podría contribuir a la aparición de una isquemia, al incidir sobre arterias previamente enfermas, ya

que estos fenómenos suelen asociarse a descensos de la presión arterial<sup>(14)</sup>. Al mismo tiempo, se ha especulado con que los cambios bruscos y marcados en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral asociados a las apneas obstructivas y a las hiperpneas tendrían un papel relevante en el proceso de la arteriosclerosis cerebral<sup>(94)</sup>.

Wessendorf et al.<sup>(95)</sup> estudiaron los resultados tras el tratamiento con CPAP que se producían en enfermos con un ictus y, simultáneamente, un SAHOS. Su diseño tiene muchas limitaciones, ya que se compararon pacientes que aceptaron el tratamiento frente a los que no lo admitieron. No obstante, se evidenció un peor estado funcional y una afasia mayor entre los no tratados y un mejor estado de bienestar a los 10 días en el grupo que recibió el tratamiento. Además, cambió el comportamiento de la presión arterial durante la noche. Recientemente se ha publicado el primer trabajo aleatorizado que ha evaluado el efecto de la CPAP en los pacientes con un SAHOS y un accidente cerebrovascular agudo<sup>(96)</sup>. Se seleccionaron 63 enfermos y se demostró una mejoría en los síntomas depresivos posteriores al ictus en el grupo que había aceptado el tratamiento con CPAP. Aunque la edad, la afasia y la disminución en el nivel cognitivo determinaron una adaptación deficiente, el cumplimiento osciló en alrededor del 60%, si bien los pacientes no se evaluaron más allá del primer mes de tratamiento.

### **EFFECTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA SOBRE LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO**

El síndrome de apneas centrales del sueño con respiración periódica tipo Cheyne-Stokes (RCS), caracterizada por cambios ascendentes y descendentes del volumen corriente, separados por periodos de apnea o hipopnea, con una duración típica de 30 a 60 segundos<sup>(97)</sup>, resulta muy frecuente en los pacientes con una insuficiencia cardíaca. En una serie de 81 enfermos con una insuficiencia cardíaca congestiva, que tenían una fracción de eiec-



**TABLA 2. Principales efectos de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en la insuficiencia cardíaca congestiva. Modificado de Yan et al.<sup>(106)</sup>**

*Efectos hemodinámicos*

- Disminución de la precarga y la postcarga
- Aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco
- Reducción de la regurgitación mitral
- Descenso de la hipertensión arterial nocturna y diurna

*Efectos respiratorios*

- Supresión de las apneas-hipopneas obstructivas
- Mejora de las apneas-hipopneas centrales y de la respiración de Cheyne-Stokes
- Aumento de la oxigenación nocturna
- Reducción de la carga mecánica ventilatoria
- Mejora de la fuerza muscular y reducción del riesgo de fatiga

*Efectos neurohormonales*

- Atenuación de la actividad nerviosa simpática
- Incremento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
- Restauración de la sensibilidad de los barorreceptores
- Disminución de la producción de péptido natriurético auricular

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que establecen esta asociación ha confirmado que el síndrome de apneas centrales del sueño es una consecuencia, más que una causa, de la insuficiencia cardíaca<sup>(105)</sup>. Se ha propuesto que una hipersensibilidad central al CO<sub>2</sub> podría justificar la hipocapnia basal de los pacientes con una RCS. En esta situación, la elevada PaCO<sub>2</sub> que se alcanza al final de una apnea originaría una respuesta ventilatoria excesiva, que reduciría la PaCO<sub>2</sub> por

debajo del umbral apneico, desencadenando una nueva apnea. Además, la presencia de una hipoxemia podría incrementar la pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y contribuir a una excesiva reducción de la PaCO<sub>2</sub> (Fig. 3)<sup>(103,104)</sup>.

También se ha destacado la importancia de la reducción de la capacidad residual funcional, secundaria a la congestión pulmonar de la insuficiencia cardíaca congestiva, que llevaría a un descenso del volumen de gas intrapulmonar<sup>(104)</sup>. Como resultado, el almacenamiento corporal de CO<sub>2</sub> y de oxígeno disminuiría y el sistema respiratorio resultaría más inestable, exagerando las alteraciones de la PaO<sub>2</sub> y de la PaCO<sub>2</sub> durante los cambios transitorios de la ventilación que ocurren durante el sueño.

Una tercera hipótesis ha planteado que en la insuficiencia cardíaca congestiva se podría ocasionar un enlentecimiento del tiempo de tránsito circulatorio entre la membrana alveolo-capilar y el cuerpo carotídeo<sup>(104)</sup>. Esto produciría un retraso en la llegada de la información de retroalimentación desde los quimiorreceptores periféricos al bulbo raquídeo, lo que originaría una inestabilidad en la homeostasis de los gases sanguíneos, que podría llevar a la aparición de una respiración periódica. Sin embargo, en la actualidad parece más probable que el tiempo circulatorio se relacione más con la longitud del ciclo de la RCS que con la presencia o ausencia de una respiración periódica<sup>(105)</sup>.

Aun sin descartar los anteriores, el mecanismo de la RCS más aceptado en la actualidad es el que ha propuesto que la congestión pulmonar producida por la insuficiencia cardíaca estimularía los receptores irritantes del parénquima pulmonar, lo que daría lugar a una hiperventilación. Esto reduciría la PaCO<sub>2</sub> por debajo del umbral apneico del sueño, desencadenando apneas centrales posthiperventilatorias<sup>(103,104)</sup>.

El tratamiento médico convencional de la insuficiencia cardíaca congestiva es de dudosa eficacia para solucionar el síndrome de apneas centrales<sup>(105)</sup>, aunque algunos autores han referido resultados favorables. Se ha pro-

puesto que la aplicación de una CPAP disminuiría la postcarga, al aumentar la presión intratorácica y aminorar la presión transmural del ventrículo izquierdo, reduciría la estimulación de las aferencias vagales, al elevar la FEVI y aliviar el edema intersticial pulmonar, incrementaría la fuerza de los músculos respiratorios, al mejorar el flujo sanguíneo muscular que se produce al ascender la FEVI, y reduciría la actividad simpática<sup>(104)</sup>. Además, la CPAP podría tener otros importantes efectos respiratorios y neurohormonales en estos pacientes (Tabla 2)<sup>(106)</sup>. Sin embargo, es importante señalar que la CPAP sólo mejora la insuficiencia cardíaca congestiva si se asocia a un síndrome de apneas centrales con respiración de Cheyne-Stokes. En estos pacientes se ha demostrado que la CPAP ya incrementa la FEVI a los tres meses de instaurado el tratamiento y reduce la tasa de mortalidad a los dos años de mantenerlo<sup>(106)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lavie P, Herer P, Peled R, Berger J, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-57.
- Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. Syndrome Z: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): S25-S28.
- Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909-39.
- Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med* 1993; 328: 347-9.
- Van de Borne PJ, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994; 266: H548-H554.
- Horner RL, Rivera MP, Kozar LF, Phillipson EA. The ventilatory response to arousal from sleep is not fully explained by differences in CO<sub>2</sub> levels between sleep and wakefulness. *J Physiol* 2001; 534: 881-90.
- Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2143-8.
- O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996; 80: 773-81.
- Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626-33.
- Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas BT, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1888-6.
- Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2969-75.
- Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6.
- Schneider H, Schaub CD, Chen CA, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, et al. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1093-102.
- Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
- Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-8.
- Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-9.
- Osanai S, Akiba Y, Fujiuchi S, et al. Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1999; 13: 418-23.
- García-Río F, Pino JM, Ruiz A, Álvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in patients with OSAS. *Eur Respir J* 2002; 20: 724-32.

20. Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-9.
21. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuno F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. The role of peripheral chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest* 2000; 117: 1417-25.
22. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 2000; 18: 1257-62.
23. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
24. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 2000; 20: 234-41.
25. Shulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-70.
26. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.
27. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
28. 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: 1378-84.
29. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardssudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-7.
30. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
31. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertension* 2000; 18: 679-85.
32. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423-8.
33. Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertension* 1998; 11: 272-9.
34. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-7.
35. Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 1996; 19: 378-81.
36. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
37. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-10.
38. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
39. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertension* 2002; 15: 251-7.
40. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pres-



- sure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545-9.
41. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 539-44.
  42. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
  43. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratamaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.
  44. Marrone O, Bellia V, Ferrara G, Milone F, Romano L, Salvaggio A, et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoeas. *Chest* 1989; 95: 338-42.
  45. Iwase N, Kikuchi Y, Hida W, Miki H, Taguchi O, Satoh M, et al. Effects of repetitive airway obstruction on O<sub>2</sub> saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1402-10.
  46. Marrone O, Bonsignore MR, Romano S, Bonsignore G. Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1994; 7: 2192-8.
  47. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
  48. Laks L. Pulmonary arterial pressure in sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S41-S43.
  49. Sforza E, Krieger J, Weitzenblum E, Apprill M, Lampert E, Ratamaharo J. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 866-70.
  50. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152-8.
  51. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, Lue F, Zamel N, Moldofsky H, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 835-9.
  52. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2079-83.
  53. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-5.
  54. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
  55. Moruzzi P, Sarzi-Braga S, Rossi M, Contini M. Sleep apnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes. *Heart* 1999; 82: 343-7.
  56. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179-84.
  57. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
  58. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111: 387-93.
  59. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-7.
  60. Bedwell S, Dean RT, Jessup W. The action of defined oxygen-centred free radicals on human low-density lipoprotein. *Biochem J* 1989; 262: 707-12.
  61. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S15-S21.
  62. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertension* 1988; 6 (Suppl): S529-S531.
  63. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal conti-

- nuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625-30.
64. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648-52.
  65. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-6.
  66. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 787-91.
  67. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
  68. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlsson J. 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.
  69. Philip P, Guilleminault C. ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 558-9.
  70. 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.
  71. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
  72. Racionero MA, García Río F, Ortuño F, Pino García JM, Ruiz Peña A, Ramírez Prieto MT, et al. Episodios de arritmias y de isquemia electrocardiográfica en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y en roncodores simples. *Rev Patol Respir* 2000; 3 (Suppl 1): 48 (Abs).
  73. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11: 434-9.
  74. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000; 139: 142-8.
  75. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591-5.
  76. Fletcher EC, Shah A, Qian W, Miller CC, III. "Near miss" death in obstructive sleep apnea: a critical care syndrome. *Crit Care Med* 1991; 19: 1158-64.
  77. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-6.
  78. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Alderson M. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 100-105.
  79. Malone S, Liu P, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338: 1480-4.
  80. Alonso A, García Río F, Mediano O, Pino JM, Álvaro D, Gómez de Ferreros J, et al. Disminución de la respuesta del gasto cardíaco al ejercicio en enfermos con SAOS. *Rev Patol Respir* 2002; 5 (Suppl 1): 34 (Abs).
  81. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1538-44.
  82. Krieger J, Grucker D, Sforza E, Chambron J, Kurtz D. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnea. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1991; 100: 917-21.
  83. Liston R, Deegan PC, McCreery C, Costello R, Maurer B, McNicholas WT. Haemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure in severe congestive heart failure. *Eur Respir J* 1995; 8: 430-5.
  84. Garpesta E, Katayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1743-8.
  85. Chen L, Shi Q, Scharf SM. Haemodynamic effects of periodic obstructive apneas in sedated pigs with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1051-60.
  86. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-82.

87. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252-9.
88. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-7.
89. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, Quintó L. Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (Suppl 2): 8.
90. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-80.
91. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167-73.
92. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1587-91.
93. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29: 87-93.
94. Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000; 31: 2319-234.
95. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18: 623-9.
96. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630-4.
97. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 2002; 57: 547-54.
98. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
99. Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1997; 111: 467-73.
100. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003; 107: 727-32.
101. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 272-6.
102. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.
103. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
104. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998; 19: 99-113.
105. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
106. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest* 2001; 120: 1675-85.