

**Efecte del Tractament de la Síndrome d'Apnea-Hipoapnea Obstructiva del Son
amb Pressió Positiva Contínua a la Via Aèria Superior
sobre les Alteracions del Ritme Cardíac**

Núria Grau Sanmartí

TESI DOCTORAL UPF/2018

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut

Director de la Tesi:

Miquel A. Félez Flor



Al Víctor i al Martí

"It always seems impossible until it's done"

Nelson Mandela

AGRAÏMENTS _____

L'agraïment més sincer al tutor d'aquesta tesi, a tots els companys de feina, companys d'unitat, amics i família, que tant m'heu animat i encoratjat a tirar endavant aquesta tesi que finalment veu la llum... a tots els pacients que hi han participat.... No vull posar nom i cognoms, no seria just. Si teniu entre les mans aquesta tesi vol dir que esteu en una òrbita molt propera i que us sento ben a prop, moltes gràcies.

ÍNDEX

11	RESUM
13	ABSTRACT
15	PREFACI
19	ABREVIATURES
21	1. INTRODUCCIÓ
23	1.1 Definició, epidemiologia i diagnòstic
24	1.2 Aspectes fisiopatològics i etio-patogènics: Relació entre Sd d'apnea-Hipoapnea Obstructiva del Son (SAHS) i malaltia cardiovascular
25	1.2.1 SAHS i Hipertensió Arterial (HTA)
26	1.2.2 SAHS i Cardiopatia Isquèmica
28	1.2.3 SAHS i Insuficiència Cardíaca (IC)
29	1.2.4 SAHS i Arítmies. Generalitats
31	1.2.4.1 SAHS i Fibril·lació Auricular (FA)
33	1.2.4.2 SAHS i Flutter Auricular (FIA)
34	1.2.4.3 SAHS i Taquicàrdia Auricular (TA)
35	1.2.4.4 SAHS i Variabilitat de la Freqüència Cardíaca (VFC)
39	2. HIPÒTESI GENERAL
43	3. OBJECTIUS
47	4. MATERIAL I MÈTODES
51	5. RESULTATS
53	5.1 Estudi 1
53	Hipòtesi de l'Estudi 1
53	Objectiu de l'Estudi 1
63	5.2 Estudi 2
63	Hipòtesi de l'Estudi 2
63	Objectiu de l'Estudi 2
73	5.3 Resum de resultats
75	6. DISCUSSIÓ
85	7. CONCLUSIONS
89	8. PERSPECTIVES DE FUTUR
93	9. BIBLIOGRAFIA

RESUM

La Síndrome d'apnea-hipoapnea obstructiva del son (SAHS) produeix una deficient resposta de la freqüència cardíaca (FC) als estímuls vagal i simpàtic (variabilitat de la FC -VFC- alterada). Els pacients amb flutter auricular (FIA) tenen un alt risc de presentar fibril·lació auricular (FA). Està per definir l'impacte del tractament amb pressió positiva contínua (CPAP) sobre la via aèria superior en la incidència de FA després de l'ablació del FIA i sobre la VFC. En l'Estudi 1 vam observar que els pacients amb FIA tenen una alta prevalença de SAHS (82%). El tractament amb CPAP dels pacients amb SAHS greu sense FA prèvia es va acompanyar d'una reducció en la incidència de FA ($p = 0.025$). En l'Estudi 2 vam observar que la SAHS altera els paràmetres diürns i nocturns de VFC. El tractament amb CPAP es va associar a una milloria parcial i només durant la vigília de la VFC ($p < 0.05$).

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) produces a deficient heart rate response to the vagal and sympathetic stimuli (altered heart rate variability, HRV) and increases the incidence of atrial arrhythmias. Patients with typical atrial flutter (AFI) are at high risk of developing atrial fibrillation (AF), and the incidental finding of OSA may further increase the risk of AF after AFI ablation. The role of continuous positive airway pressure (CPAP) in improving HRV and reducing the incidence of AF after AFI ablation remains undetermined. In our Study 1 we observed that OSA is a very prevalent underlying condition among AFI patients (82% have OSA of any degree) and treatment with CPAP reduced the incidence of newly diagnosed AF ($p = 0.025$). In our Study 2 we observed that HRV is altered in the setting of OSA, and CPAP only partially ameliorates such autonomic nervous system disorder and exclusively during daytime ($p < 0.05$).

PREFACI

Aquesta Tesi Doctoral es fonamenta en els següents articles científics:

Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, Benito B, Jauregui-Abularach M, Gea J, Bruguera-Cortada J, Marti-Almor J. Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter: prevalence and impact on arrhythmia control outcome. *Chest*. 2013 May;143(5):1277-83.

Grau N, Bazan V, Kallouchi M, Rodriguez D, Estirado C, Corral MI, Valls MT, Ramos P, Sanjuas C, Felez M, Valles E, Benito B, Gea J, Bruguera-Cortada J, Martí-Almor J. Long-term Impact of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Arrhythmia and Heart Rate Variability in Patients With Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2016 Jan;52(1):17-23.

Els resultats preliminars de les investigacions incloses en aquesta Tesi Doctoral s'han presentat prèviament en els següents congressos d'àmbit nacional i internacional:

- 1 Bazan V, Grau N, Vallès E, Sanjuás C, Félez M, Bruguera J, Martí J. *Incidence, characterization and clinical implications of sleep disorders and impaired pulmonary function in patients with atrial flutter*. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;30(2):177-8(Abstr).
- 2 Bazan V, Grau N, Vallès E, Sanjuás C, Félez M, Bruguera J, Martí J. *Incidence, characterization and clinical implications of sleep disorders and impaired pulmonary function in patients with atrial flutter*. *EHRA Europace*. Madrid 2011. *Europace*; volume 13 (suppl 3): NP doi:10.1093/europace/eur229.
- 3 Grau N, Bazan V, Félez M, Sanjuás C, Martí J, Gea J. *Incidence, characterization and clinical implications of sleep disorders in patients with atrial flutter*. *European Respiratory Journal* 2011; 38 (Supp 55): 403s.
- 4 Grau N, Bazan V, Valles E, Félez M, Sanjuás C, Cainzos-Achirica M, Benito B, Gea J, Bruguera J, Martí J. *Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter: clinical, prognostic and therapeutic implications*. *European Respiratory Journal* Sep 2012, 40 (Suppl 56)
- 5 Grau N, Bazan V, Félez M, Martí J, Vallès E, Gea J, Sanjuás C. *Incidència i implicacions clíniques de la síndrome d'apnea-hipoapnea del son en pacients amb Flutter auricular*. *Suplements dels Annals de Medicina* / vol. 94, supl. 2, abril 2011 (S2-29)

- 6 Bazan V, Grau N, Vallès E, Félez M, Sanjuás C, Martí J, Bruguera J. *Incidència i Implicacions Clíniques de la Síndrome d'Apnea-Hipoapnea del Son en Pacients amb Flutter Auricular*. XXIII Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia. Barcelona. 2-3 juny 2011. Sense llibre de comunicacions.
- 7 Grau N, Bazan V, Félez M, Valles E, Estirado C, Bruguera J, Martí J, Gea J, Sanjuás C. *Prevalencia e implicaciones clínicas del síndrome de apnea-hipoapnea del sueño en pacientes con flutter auricular*. Arch Bronconeumol 2012;48(Supl congreso):278.

Financiació de projectes relacionats amb la Tesi doctoral:

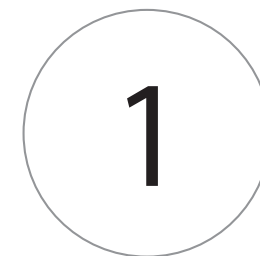
“Efectes del tractament amb CPAP en l'aparició de fibril.lació auricular de novo en pacients amb SAHS no greu”. Beca SOCAP 2016. Investigadora principal.

“Efectes del tractament amb CPAP en l'aparició de FA de novo en pacients amb SAOS no greu”.
“Projecte becat per la Marató de TV3 2014. Investigadora col.laboradora.

“Estudi de la prevalença, pronòstic i fisiopatologia dels trastorns respiratoris del son (apnea centra i obstructiva) en pacients amb insuficiència cardíaca i fracció d'ejecció preservada. Efecte del tractament amb CPAP”. Beca SOCAP 2017. Investigadora col.laboradora.

ABREVIATURES

CPAP: pressió positiva contínua a la via aèria
DAI: desfibril·lador automàtic implantable
EA: extrasistòlia auricular
ECG: electrocardiograma
EEAA: extrasístoles auriculars
EEVV: extrasístoles ventriculars
ESS: de l'anglès *Epworth Sleepiness Scale*
FA: fibril·lació auricular
FC: freqüència cardíaca
FIA: flutter auricular
HF: de l'anglès *High Frequency*
HRV: de l'anglès *Heart Rate Variability*
HTA: hipertensió arterial
IAH: índex d'apnea-hipoapnea
IC: insuficiència cardíaca
IMC: índex de massa corporal
LF: de l'anglès *Low Frequency*
MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica
PSG: polisomnografia
ROS: espècies reactives d'oxigen
SAHS: sd apnea-hipoapnea obstructiva del son
TA: taquicàrdia auricular
TANS: taquicàrdia auricular no sostinguda
TVNS: taquicàrdia ventricular no sostinguda
VAS: via aèria superior
VFC: variabilitat de la freqüència cardíaca



INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Definició, Epidemiologia i Diagnòstic

Definició

La Síndrome d'apnea-hipoapnea obstructiva del son (SAHS) es caracteritza per la presència d'episodis repetits d'obstrucció total (apnees) o parcial (hipoapnees) de la via aèria superior (VAS) degut al seu col·lapse durant el son. Aquests episodis provoquen hipoxèmia intermitent i múltiples microdespertars no conscients (*arousals*) que originen un son no reparador, causant l'excessiva somnolència diürna i el cansament que presenten aquests pacients¹.

Epidemiologia

La SAHS és una entitat altament prevalent en la població general que pot arribar a afectar a un 5-15% de la població adulta^{2,3,4}. Estudis recents mostren una tendència a un augment progressiu de la incidència de la SAHS de qualsevol grau, amb xifres d'entorn el 22% en homes (entre 9 i 37%) i del 17% en dones (1-17%)⁵. La prevalença de la SAHS és major a l'edat adulta (a partir dels 45 anys), en homes, en roncadors habituals i en la població amb obesitat (IMC \geq 30 Kg/m²)^{6,7}.

S'ha demostrat que la SAHS pot causar deteriorament de la qualitat de vida⁸, resistència insulínica⁹, malaltia cardiovascular^{10,11}, cerebrovascular¹², accidents de trànsit^{13,14,15,16} i fins i tot un augment de la mortalitat global i de causa cardiovascular^{17,18}. Més concretament, implica una major incidència d'hipertensió arterial (HTA)^{19,20,21}, de malaltia coronària^{22,23}, d'embòlia cerebral^{24,25} i de fibril·lació auricular (FA)^{26,27,28}. Donada la seva prevalença i l'elevat consum de recursos que implica, és considerat un problema de salut pública íntimament relacionat amb l'epidèmia actual d'obesitat²⁹.

La prevalença de la SAHS en pacients amb malaltia cardiovascular és d'entre 2 i 3 vegades superior a la de la població general^{30,31}. En aquest sentit, s'ha proposat que els pacients amb HTA refractària, FA i/o angina nocturna siguin tributaris d'estudi del son per a descartar una SAHS associada, independentment de la presència o no de símptomes característics d'aquesta patologia³².

La qüestió de si cal estendre el cribatge de la SAHS a pacients amb altres patologies cardiovasculars és encara matèria de debat.

Diagnòstic. Característiques especials.

La sospita clínica de la SAHS es fonamenta per la presència de roncopatia amb apnees observades juntament amb símptomes diürns secundaris a la interrupció periòdica del descans nocturn. El diagnòstic i classificació de la gravetat es realitza mitjançant la polisomnografia (PSG)³³, procediment costós i amb important llista d'espera a les Unitats del Son del nostre entorn.

En aquest sentit s'han desenvolupat qüestionaris de cara a identificar els pacients amb risc de tenir una SAHS, com són el qüestionari de Berlín³⁴ o bé l'STOP-BANG³⁵. Cal destacar el limitat rendiment diagnòstic que presenta el símptoma principal de la SAHS (l'excessiva somnolència diürna) mesurada amb l'escala de somnolència d'Epworth (ESS)³⁶, present en només una baixa proporció de pacients amb SAHS i amb un escàs valor diagnòstic, especialment en les dones⁵. A tenir en compte que una proporció molt alta (de fins al 85% segons les sèries) de pacients amb un diagnòstic de SAHS moderada o greu són diagnosticats en base a una sospita entre baixa i nul·la^{5,37,38}. Aquests qüestionaris no han estat validats per a la població amb patologia cardiovascular (com per exemple pacients amb FA) i tenen una sensibilitat i especificitat limitats, especialment en pacients amb arítmies i/o cardiopatia de base degut a que són pacients menys obesos i presenten menys somnolència que els pacients amb el mateix grau de gravetat de la SAHS però sense patologia cardiovascular associada^{39,40}.

És per tant important subratllar que la sospita de la SAHS és sovint baixa en grups de població en els que aquesta patologia té un clar impacte sobre la morbi-mortalitat cardiovascular i que, per tant, es podrien beneficiar des d'un punt de vista pronòstic de la implementació d'estratègies de cribatge per al diagnòstic de la SAHS.

1.2 Aspectes Fisiopatològics i Etiopatogènics: Relació entre SAHS i Malaltia Cardiovascular

La fisiopatologia de la SAHS és complexa i encara no del tot coneguda. Se suggereix un origen multifactorial (factors anatòmics i funcionals) conseqüència d'un desequilibri entre les forces que tendeixen a tancar la via aèria superior (pressió negativa generada per l'activitat inspiratòria del diafragma i músculs intercostals) i les forces que la mantenen oberta (músculs dilatadors orofaríngeus i abductors)⁴¹. Per tant, el manteniment de la permeabilitat de la VAS dependrà d'una correcta coordinació i sincronització entre la musculatura inspiratòria i els músculs dilatadors de la VAS⁴². Quan s'altera aquesta coordinació anatomo-funcional es generen episodis recurrents de limitació del pas de l'aire durant el son que provoquen hipòxia intermitent i micro-despertars.

Diverses alteracions anatòmiques poden comprometre les propietats mecàniques de la VAS i afavorir la seva obstrucció, com són les alteracions en les estructures cràneo-facials, hipetròfia amigdal·lar, edema en els teixits tous de la VAS i, el més important, l'obesitat^{43,44}. L'obesitat és el factor de risc més important de la SAHS i els mecanismes implicats són complexos, tot i que principalment es deu a un efecte mecànic directe. Aquestes alteracions inclouen una hipertròfia palatina i d'altres estructures oro-faríngees per dipòsit d'adipòcits amb deformació de l'eix de l'orofaringe, esdevenint l'eix llarg l'eix antero-posterior i no el lateral. Aquesta alteració de l'arquitectura oro-faríngea deixa en desavantatge mecànic relatiu els músculs dilatadors de l'orofaringe, afavorint per tant l'oclusió de la VAS⁴⁴.

Tot i que l'obesitat és el factor de risc més important per la SAHS, entre un 20 i un 40% de pacient amb SAHS no són obesos. En aquests individus influeixen factors no anatòmics (com la disfunció dels músculs dilatadors de la faringe, alteració en la resposta dels quimiorceptors a la hipòxia o el baix llindar d'arousabilitat), definint diversos fenotips de SAHS en els que caldrà personalitzar el tractament^{43,44}.

Relació entre SAHS i malaltia cardiovascular

L'alta prevalença de malaltia cardiovascular entre els pacients amb SAHS es justifica parcialment pel fet que comparteixen factors de risc, inclosos el sexe masculí, el tabaquisme, l'enolisme, l'edat, el sedentarisme i l'obesitat. Actualment disposem de suficient evidència que analitzarem individualment a continuació, per afirmar que la SAHS és també un factor de risc independent de morbiditat i mortalitat cardiovascular^{45,5}.

1.2.1 SAHS i Hipertensió Arterial

Aproximadament la meitat de pacients amb SAHS són hipertensos. A la inversa, un 30% de pacients amb HTA tenen SAHS sovint infra-diagnosticada, sobretot en aquells pacients amb HTA de predomini sistòlic i amb patró *non-dipper* o *riser* nocturn^{46,47,48}. Aquest patró, és a dir, la pèrdua del patró circadià de la pressió arterial, s'ha associat amb dany d'òrgan diana i per tant és considerat com a factor independent de risc cardiovascular^{49,50,51}. Per altra banda, cal destacar que una proporció molt elevada (superior al 70%) de pacients amb HTA refractària o resistent (definida com a pressió arterial $\geq 140/90$ tot i tractament anti-hipertensiu triple adequadament titulat) tenen una SAHS⁵² i el pes de l'evidència ha portat a les guies internacionals a reconèixer la SAHS com un dels factors de risc més comú per a HTA refractària⁵³.

La morbiditat cardiovascular associada a la SAHS es justifica fonamentalment en el fet que és un factor causal d'HTA independent d'altres variables, sobretot de l'IMC^{22,54}. Mínimes reduccions en els nivells de tensió arterial (entre 2-3 mmHg en la TAS) poden tenir significància clínica en la subsegüent reducció de la mortalitat cardiovascular (6-8% per accident cerebrovascular i 4-5% per patologia coronària)⁵⁵, per tant, el tractament a llarg termini de la SAHS en pacients amb HTA podria incidir en la prevenció cardiovascular.

Entre els aspectes etiopatogènics que actuen en la interacció entre SAHS i HTA destaca l'augment del to simpàtic (nocturn i diürn) a través de l'activació de quimiorceptors i l'alliberació de substàncies vasoactives (com per exemple l'endotelina i l'aldosterona), que indueixen una vasoconstricció perifèrica persistent^{56,57,58}. Els canvis de pressió intratoràcica semblen tenir una implicació menor.

Pel que fa a l'efecte del tractament de la SAHS amb pressió positiva contínua a la via aèria superior (CPAP) sobre el control de la tensió arterial s'ha observat una gran variabilitat, probablement degut a la naturalesa multifactorial de la HTA en aquests pacients, correlacionant-se la resposta amb la gravetat de la SAHS, les xifres d'HTA basals i les hores d'ús de la CPAP⁵⁹. Això ha despertat interès en analitzar quins subgrups de pacients podrien beneficiar-se del tractament amb CPAP, com els pacients amb hipertensió refractària en els que la SAHS és altament prevalent independentment d'altres factors de confusió com l'obesitat^{60,61}. S'accepta que el tractament amb CPAP, si bé té un efecte global modest sobre les xifres de pressió arterial, sí que redueix la gran variabilitat de les xifres de pressió durant les hores nocturnes i aquesta reducció es correlaciona amb el nombre d'hores de compliment de CPAP⁶². Això és important perquè el patró *riser* de tensió arterial condiciona el factor de risc cardiovascular conegut més elevat⁶³.

1.2.2 SAHS i Cardiopatia Isquèmica

La SAHS està implicada en una major incidència de malaltia cardiovascular i cerebrovascular a través de mecanismes fisiopatològics independents a la HTA⁶⁴. Aquesta relació etiopatogènica també inclou un augment de la incidència de cardiopatia isquèmica subclínica⁶⁵.

D'entre els mecanismes fisiopatològics implicats caldria destacar l'alliberació de factors d'inflamació sistèmica (interleukina-6, proteïna C reactiva, citoquines, molècules d'adhesió, factor de necrosi tumoral- α i d'altres), un augment de l'estrès oxidatiu i de la resistència insulínica, un augment de l'activació plaquetària (i per tant de la trombogènesi) i un augment de la pressió intratoràcica negativa^{66,67,68,69,70}. L'augment de la

inflamació sistèmica (implicada en la perpetuació del dany endotelial)⁷¹, de la trombogènesi i de la disfunció endotelial són essencials per tal de justificar l'augment de la incidència d'infart agut de miocardi en aquests pacients⁷². La disfunció endotelial, la vasoconstricció secundària a la hiperactivitat simpàtica i la hipoxèmia nocturna intermitent condueixen també a un augment de la incidència d'angina de pit nocturna^{73,74}.

L'associació entre la SAHS i cardiopatia isquèmica s'ha vist reforçada en els últims anys en nombrosos estudis en els que s'ha observat una milloria de la morbi-mortalitat cardiovascular d'aquests pacients amb el tractament amb CPAP^{75,76,77,78}. El benefici pronòstic cardiovascular aportat pel tractament amb CPAP es produeix sobretot a través d'un efecte indirecte del millor control de la HTA, no només nocturna sinó també diürna⁷⁹. Aquest efecte es justifica parcialment per la reducció dels nivells anormalment elevats d'Endotelina-1 i de catecolamines en orina en pacients amb SAHS, un cop iniciat el tractament amb CPAP^{80,81}. També hi ha implicats altres factors que actuen de forma directa en la reducció de la incidència d'infart agut de miocardi, d'arítmies auriculars i ventriculars i d'embòlies en pacients amb SAHS que inicien tractament amb CPAP⁸². Aquests factors són la reducció de la hipòxia intermitent i una millora de la funció endotelial, de la resistència insulínica i de la funció diastòlica^{83,84,85}. En aquest sentit, s'ha observat que el tractament amb CPAP reverteix parcialment la hiperagregació plaquetar disminuint els nivells de fibrinogen i de l'inhibidor-1 de l'activador del plasminogen^{86,87}.

Hi ha també dades negatives d'estudis randomitzats de diversos anys de seguiment pel que fa al benefici de la CPAP sobre la incidència d'HTA i sobre esdeveniments cardiovasculars. Cal subratllar però, que en aquests estudis la CPAP sí es mostra efectiva en aquells pacients amb millor adhesió al tractament (>4h/nit)^{88,89}. Recentment s'ha publicat un estudi internacional, multicèntric i randomitzat, dissenyat per avaluar l'eficàcia de la CPAP en la prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb patologia coronària o cerebrovascular prèvia⁹⁰. S'han estudiat uns 2700 pacients amb patologia cardiovascular prèvia i SAHS moderada-greu amb resultat negatiu pel que fa a la prevenció de nous esdeveniments cardiovasculars amb el tractament amb CPAP en un seguiment de gairebé 4 anys. Aquest estudi, tot i la rellevància que ha tingut, ha estat àmpliament discutit entre la comunitat científica. En primer lloc el diagnòstic de SAHS es va fer utilitzant un aparell d'*screening* amb únicament senyal d'oximetria i flux nasal (sense poder diferenciar esdeveniments centrals dels obstructius i per tant es van incloure probablement pacients amb apnees centrals que no responen a la CPAP i que tenen pitjor pronòstic cardiovascular). En segon lloc el compliment promig de la CPAP va ser francament baix (3.3 hores/nit). En tercer lloc, es van excloure els pacients més greus (aquells amb test d'Epworth>15 i saturació d'oxigen <80% durant >10% del registre), i l'IAH promig va ser de 29/h, en el rang de SAHS moderada, limitant també així els resultats. Per últim, el 66% de la cohort va ser

asiàtica, amb el dubte conseqüent sobre si els resultats es poden generalitzar a altres races i a altres entorns menys representats en l'estudi.

Podem dir, per tant, que el paper de la CPAP sobre la prevenció i pronòstic cardiovascular és encara incert i continua sent tema de debat de gran actualitat.

1.2.3 SAHS i Insuficiència Cardíaca (IC)

S'estima que entre un 11% i un 37% de pacients amb IC i disfunció ventricular almenys moderada (fracció d'ejecció < 40%) tenen SAHS, mentre que més del 50% de pacients amb IC i funció sistòlica preservada tenen algun grau de SAHS^{91,92,93,94,95,96}. Aquesta elevada prevalença de SAHS és independent de la proporció de pacients amb IC que també presenten apnees centrals. La presència de trastorns respiratoris del son s'associa amb pitjor pronòstic de la IC^{93,97}.

Des del punt de vista etiopatogènic i fisiopatològic, es pot afirmar que tant la SAHS indueix IC com a la inversa, que la IC indueix la SAHS. El principal mecanisme en aquesta relació entre SAHS i IC és la HTA afavorida per la SAHS, amb un augment en la incidència de cardiopatia hipertensiva, amb o sense disfunció ventricular secundària^{98,99}. Altres mecanismes implicats en la gènesi d'IC en el pacient amb una SAHS són l'augment de la post-càrrega dreta i esquerra i una disminució de la pre-càrrega esquerra com a conseqüència d'una pressió intratoràctica excessivament negativa degut a les inspiracions contra la VAS tancada¹⁰⁰ i a la vasoconstricció hipòxica pulmonar^{101,102}. L'augment de pressió transmural del ventricle esquerra genera augment de la demanda d'oxigen que no es pot satisfer per la hipòxia intermitent durant els esdeveniments respiratoris obstructius. Aquesta hipòxia intermitent pot afectar la contractilitat cardíaca provocant isquèmia miocàrdica (sobretot en pacients amb patologia coronària pre-existent)¹⁰³, pot afectar també la relaxació diastòlica i, amb el temps, contribuir en el desenvolupament o progressió del remodelat cardíac, hipertròfia i finalment a la insuficiència cardíaca.

La IC també pot tenir un paper en la fisiopatologia de la SAHS. Durant el període de descans nocturn es produeix una redistribució de líquids a l'organisme a fora de l'espai extravascular, amb un augment del mateix en les estructures oro-faríngees afavorit pel decúbit nocturn. Com a conseqüència d'aquest fenomen, el pacient amb IC, si bé pot no tenir característiques estructurals i anatòmiques que afavoreixin la presència d'una SAHS (obesitat, coll curt, hipertròfia palatina, ...), sí que pot presentar edema d'orofaringe durant la nit que afavoreixi l'obstrucció recurrent de la VAS^{104,105}.

La coexistència de SAHS i IC implica un pitjor pronòstic i una pitjor resposta al tractament d'ambdues patologies, per tant, és imprescindible l'abordatge terapèutic d'ambdues entitats. En aquest sentit, el tractament amb CPAP en el pacient amb IC millora la funció ventricular^{106,107,108}, disminueixen els costos sanitaris i l'índex de reintrès hospitalari per IC descompensada¹⁰⁹, amb un efecte marginalment significatiu sobre la mortalitat⁹³.

1.2.4 SAHS i Arítmies. Generalitats.

Diverses conseqüències fisiopatològiques de la SAHS poden conduir a la gènesi d'arítmies cardíques.

- *Hipòxia intermitent.* Actua per una banda, augmentant l'activació del sistema nerviós simpàtic i per tant augmenta la freqüència cardíaca (FC) i la pressió arterial en finalitzar cada esdeveniment apneic¹¹⁰, i per altra banda, induint l'alliberament d'espècies reactives d'oxigen (ROS) que comporten anormalitats en la repolarització i la conseqüent susceptibilitat a desenvolupar arítmies¹¹¹. S'ha vist que la CPAP redueix tant l'activació del sistema nerviós simpàtic¹¹² com els marcadors d'estrès oxidatiu¹¹³.
- *Arousals recorrents.* Es produeixen al finalitzar les apnees i les hipoapnees per tal de restaurar el patró respiratori i normalitzar els gasos en sang. Aquests, s'associen a hiperactivació del sistema nerviós simpàtic amb vasoconstricció coronària secundària que indueix microisquèmia que al seu torn condueix la dispersió i prolongació de la repolarització miocàrdica i conseqüentment, afavorint les arítmies^{114,115}.
- *Increment de pressió negativa intratoràctica.* Pot superar els -80 mmHg i està generada pels esforços inspiratoris contra la VAS col.lapsada. Per una banda incrementa els gradients de pressió transmural i entre cavitats (entre aorta i ventricle esquerre i entre aurícula i ventricle esquerre), amb el conseqüent augment de l'estrès de paret, augment de la post-càrrega, disfunció diastòlica i/o dilatació de cavitats, conduint a la remodelació elèctrica a curt termini i mecànica a llarg termini, sobretot d'aurícula i ventricle esquerres, augmentant així el risc d'arítmies tant auriculars com ventriculars^{116,117}. L'augment en la pressió negativa intratoràctica, s'associa també a un augment substancial en l'activació del sistema nerviós simpàtic comportant un augment significatiu de la pressió arterial al finalitzar els esdeveniments obstructius¹¹⁸.

Pel que fa a l'epidemiologia, fins un 50% de pacients amb una SAHS tenen arítmies, fonamentalment coincidint amb el període de repòs nocturn durant el qual es produeixen els episodis d'obstrucció recurrent de la VAS. S'accepta que la SAHS és un factor de risc per a l'aparició d'arítmies auriculars i ventriculars, independentment de l'associació amb cardiopatia estructural, HTA, obesitat i altres comorbiditats característicament associades a la SAHS i que són també factors predictors independents d'una major incidència d'arítmies¹¹⁹. En pacients amb arítmies supraventriculars, incloses taquicàrdia auricular (TA), FA i flutter auricular (FIA), la prevalença de SAHS no es coneix amb precisió, però s'estima que és almenys dues vegades superior a la població normal. D'entre les arítmies induïdes per la SAHS destaquen l'extrasistòlia auricular (EA) i ventricular (EEVV), la FA i la taquicàrdia ventricular no sostinguda (TVNS)^{120,121,122,123}.

S'ha especulat que els pacients amb SAHS també tenen un augment en la incidència d'arítmies ventriculars malignes, tal com ho suggereix l'associació amb la mort sobtada d'origen cardíac extreta d'estudis retrospectius observacionals en els que es va trobar que els pacients que morien de nit tenien un IAH més elevat; en el mateix sentit, comparant amb els pacients sense SAHS, el risc relatiu de morir durant la nit era de 2.6 pels pacient amb SAHS¹²⁴. En una sèrie retrospectiva d'aproximadament uns 11000 pacients referits per a realització de PSG per la sospita de SAHS, es va observar una incidència anual de mort sobtada cardíaca del 0.27%¹²⁵. En aquest estudi, els paràmetres polisomnogràfics que es van relacionar amb una major incidència de mort sobtada cardíaca van ser l'IAH>20/h i la saturació d'O₂ més baixa assolida durant el registre polisomnogràfic (sobretot si < 78%), juntament amb altres paràmetres com la presència de cardiopatia estructural de base o la documentació prèvia d'arítmies ventriculars. Una important limitació d'aquest estudi és que es va realitzar en pacients amb alta sospita de SAHS (un 78% dels pacients estudiats tenien SAHS) i no en una població general. Una altra dada en aquest sentit és que els pacients amb SAHS portadors de desfibril·lador automàtic implantable (DAI) tenen una major incidència de teràpies adequades del DAI per arítmies ventriculars potencialment letals¹²⁶ i que la CPAP redueix la incidència d'aquestes teràpies del DAI per a la prevenció de mort sobtada cardíaca^{123,127}.

Els pacients amb SAHS tenen també una major incidència de bradi-arítmies, fonamentalment disfunció sinusal i bloqueig aurículo-ventricular de segon grau^{123,128}. La implicació de la SAHS en la etio-patogènia del bloqueig aurículo-ventricular i de la disfunció sinusal se suggereix per l'alta incidència d'aquesta patologia en pacients que són portadors de marcapàs cardíac per bradicàrdia simptomàtica¹²⁹. Pel que fa al paper del tractament amb CPAP, la majoria de bradi-arítmies nocturnes associades al SAHS reverteixen parcialment o completament amb el tractament i per tant, hauria de ser el tractament de primera línia en aquest context clínic¹³⁰. Aproximadament dos terços de pacients portadors de marcapàs tenen SAHS, i s'accepta que la CPAP n'hauria evitat la indicació en una important proporció d'aquests pacients¹²⁹.

Pel que fa a les arítmies ventriculars no sostingudes (EEVV i TVNS), s'ha demostrat que el tractament amb CPAP en redueix la càrrega arítmica, probablement sense impacte específic sobre la supervivència^{131,132,133}.

A pesar de tot el que s'ha exposat fins ara, la demostració de la SAHS com a causa independent d'arítmies auriculars i ventriculars no és conclouent en la majoria de casos. No se sap del cert si la relació entre SAHS i arítmies es deu al propi SAHS (factor independent) o a la coexistència de factors pro-aritmogènics com per exemple la HTA o la obesitat. Igualment també està per definir el paper de la CPAP com a tractament efectiu per a restablir el ritme sinusal normal.

Seguidament analitzarem amb més deteniment la relació entre SAHS i FA, FIA, TA i la VFC, motiu d'estudi d'aquesta tesi doctoral.

1.2.4.1 SAHS i fibril·lació auricular

La FA és l'arítmia auricular sostinguda més prevalent, i es calcula que la seva incidència augmentarà en les properes dècades fins a xifres epidèmiques¹³⁴. Més enllà d'una possible relació directa de la FA com a factor de risc de mortalitat cardiovascular, el diagnòstic de FA implica una significativa reducció de la qualitat de vida i uns notables costos socio-sanitaris en el nostre medi¹³⁵.

La prevalença de la SAHS en pacients amb FA difereix àmpliament en funció del llinar de severitat d'IAH usat per a definir-la, de l'augment de sensibilitat en els registres dels estudis del son i del tipus de FA^{136,137,138,141,147,148}. Tot i aquestes limitacions metodològiques, la prevalença estimada de la SAHS en pacients amb FA és molt més elevada (18%-74%) que en els controls sense FA (3%-49%)¹⁴⁸, especialment (fins el 50%) en aquells pacients sotmesos a cardioversió elèctrica, és a dir, amb FA persistent²⁶.

Com ja s'ha comentat anteriorment, la hipoxèmia intermitent, l'activació simpàtica, els canvis de pressió transmural i la inflamació sistèmica, són els factors que contribueixen al remodelat auricular, tant elèctric com estructural, que fa que el teixit auricular esdevingui més susceptible a la gènesi i perpetuació de la FA^{117,139,140}. La relació entre SAHS i FA sembla més sòlida en pacients d'edat relativament jove (<65 anys), en els quals l'obesitat i la hipoxèmia nocturna (ambdós relacionats amb la SAHS) s'han demostrat factors de risc independents de FA¹⁴¹. S'accepta que l'obesitat és *per se* un factor afavoridor d'un estat pro-inflamatori que afecta de forma específica el teixit auricular, amb un augment dels receptors d'Endotelina-A, Endotelina-B i Endotelina-1, i un augment de l'expressió intersticial i citoplasmàtica del factor de creixement $\beta 1$ i del factor d'activació plaquetària¹⁴². A conseqüència d'això es produeix un augment

secundari del grau de fibrosi auricular que afavorit per la co-existència de la SAHS, comporta un augment de les dimensions auriculars (remodelat estructural) i de les velocitats de conducció intra i inter-auriculars (remodelat elèctric), ambdós afavoridors a la seva vegada de l'aparició i manteniment de paroxismes de FA. A edats més avançades, la relació etio-patogènica directa entre SAHS i FA queda més diluïda per la freqüent associació de potents factors pro-aritmogènics independents, com la HTA i l'augment de fibrosi auricular associada a l'envelliment, entre d'altres¹⁴³.

Pel que fa a l'impacte de la SAHS sobre el tractament de la FA, en un meta-anàlisi que va incloure aproximadament uns 4000 pacients, es va veure que els pacients amb SAHS tenien un 25% més de risc de recurrència de FA després de l'ablació comparat amb els pacients no-SAHS¹⁴⁴. En un altre estudi prospectiu amb 250 pacients amb FA, els pacients amb SAHS tenien més ablacions no exitoses (65%) comparat amb els pacients no-SAHS (45%), conclouent per tant, que la SAHS greu s'associa a més recurrència de FA¹⁴⁵. En l'estudi de Matiello et al, la SAHS s'associa també a una major incidència de recidives de FA (fins al 86% dels casos) després d'una cardioversió elèctrica o després d'una teràpia d'ablació de venes pulmonars (on rau el substracte aritmogènic causant de la FA)¹⁴⁶.

En relació al benefici del tractament de la SAHS amb CPAP en pacients amb FA, s'ha postulat que a més dels seus efectes sobre el control de la HTA sistèmica, millora el control de la FA disminuint les recurrències, tot i que aquesta teoria és encara motiu de debat. Per a exemplificar aquesta controvèrsia sobre el suposat paper 'anti-arítmic' de la CPAP, trobem estudis en ambdues direccions. Alguns autors defensen que la CPAP té un impacte significatiu en la reducció del nombre de recaigudes de FA després de l'ablació de venes pulmonars¹⁴⁷ o bé post-cardioversió elèctrica (del 82% a 42%)¹⁴⁸. Tres meta-anàlisis suporten aquesta idea, per una banda que els pacients amb SAHS que no es tracten amb CPAP tenen més risc de recurrència de FA respecte els pacients sense SAHS¹⁴⁹, i per altra, que la CPAP redueix el risc relatiu de recidiva de FA en un 42%^{150,151}. De forma oposada, en l'estudi de Matiello et al, els 11 pacients tractats de la FA amb ablació de venes pulmonars i amb SAHS greu que són tractats amb CPAP tenen tots ells recurrències de l'arítmia després de l'ablació, molt per sobre dels pacients sense SAHS¹⁴⁶.

Per tal de conciliar aquestes dues tendències, se suggereix que el tractament amb CPAP podria tenir un impacte en la reducció de les recurrències de FA, però que aquest impacte està condicionat per una història prèvia d'aquesta arítmia, fet que indica que el procés de remodelació elèctrica i estructural de l'aurícula que faciliten noves recaigudes de FA ja s'hauria iniciat. Semblaria raonable assumir doncs, que en els pacients més joves, el tractament amb CPAP revertiria en un millor control arítmic de la FA i d'una millor resposta al tractament (tant als fàrmacs anti-arítmics com a l'ablació de venes

pulmonars). Com a contrapartida, en pacients d'edat més avançada, la presència d'un substrat auricular de base ja massa evolucionat perpetuaria l'arítmia malgrat la intervenció sobre factors causals de la mateixa (com per exemple el tractament de la SAHS amb CPAP). El tractament amb CPAP podria potencialment prevenir o aturar aquest procés de remodelat auricular (implicat en la gènesi i manteniment de la FA) i, per tant, evitar l'aparició de FA *de novo* o disminuir-ne la càrrega aritmica, (prevenció primària i secundària) podent formar part de les anomenades *upstream therapies* (tractaments indicats quan la FA i el remodelat auricular encara no són manifestos i que tenen com a objectiu evitar l'aparició de FA *de novo* i disminuir-ne les recurrències). Altres consideren que, un cop la FA s'ha manifestat, tendirà a perpetuar-se, independentment de les intervencions terapèutiques que es duguin a terme, incloent la reversió de la SAHS mitjançant la CPAP (*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*).

És important tenir en compte les limitacions dels estudis comentats, tant pel que fa al diagnòstic de la SAHS com al disseny dels estudi, ja que la majoria són retrospectius i l'adherència i titulació del tractament amb CPAP no estan en general investigats amb precisió. Per tant, malgrat l'abundant informació sobre l'efecte de la CPAP en el control de la FA, manquen estudis prospectius randomitzats que incorporin el diagnòstic de la SAHS mitjançant realització de PSG a tots els pacients de l'estudi. Això no només determinaria l'autèntica prevalença dels diferents graus de SAHS en determinades subpoblacions de pacients amb FA, sinó que confirmaria d'una forma més precisa quin és l'impacte de la SAHS sobre el control de la FA i quin és el benefici del tractament amb CPAP.

En resum, de la informació que disposem actualment podem extreure que seria aconsellable investigar de forma més rutinària la presència d'una SAHS en pacients amb FA paroxística i/o persistent i tractar-los amb CPAP quan estigui indicat amb l'objectiu de disminuir les recurrències aritmiques. Això és especialment important en pacients joves (<65 anys) amb SAHS, en els quals la SAHS pot esdevenir un objectiu terapèutic prioritari. Per últim, no queda clar quin és el suposat paper 'protector' de la CPAP en reduir la incidència de FA en pacients amb SAHS no greu, sense per tant, indicació clàssica de CPAP.

1.2.4.2 SAHS i Flutter Auricular

L'atractiu d'una possible relació etio-patogènica específica entre SAHS i FIA rau en el fet que els pacients amb FIA sense encara FA associada tenen freqüentment un substrat auricular subjacent menys desenvolupat, amb menor grau de fibrosi auricular i per tant més favorable per tal que l'efecte de la CPAP sigui eficaç com a prevenció primària de FA.

Disposem de dades indirectes que apunten a la possibilitat que la SAHS pugui condicionar un augment en la incidència d'arítmies auriculars dretes, incloent el FIA típic. La SAHS condiona un augment en la post-càrrega ventricular i auricular dretes, probablement a través d'un mecanisme d'augment paroxístic de la pressió arterial pulmonar relacionat amb els episodis recurrents d'obstrucció de la via aèria superior. És sabut que els pacients amb hipertensió pulmonar tenen un augment en la prevalença d'arítmies auriculars dretes, especialment el FIA típic istme cavo-tricuspidi (ICT)-depenent¹⁵². Per altra banda, els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) presenten igualment un augment en la incidència de FIA típic, ja sigui o no a través de la presència d'hipertensió pulmonar: al voltant de l'11% de pacients amb MPOC desenvolupen FIA¹⁵³. Per tant, és plausible que els pacients amb MPOC i SAHS associat (típicament els pacients amb MPOC i obesitat) presentin una alta prevalença d'arítmies auriculars dretes en general i de FIA típic en particular.

La implicació d'altres factors etiopatogènics en la possible relació causal entre SAHS i FIA, inclosos la HTA sistèmica, l'alteració de l'equilibri del sistema nerviós autònom i factors pro-inflamatoris, és encara menys evident.

La gran majoria dels pacients amb FIA típic (al voltant del 92%) són susceptibles de la supressió de l'arítmia a llarg termini amb èxit mitjançant l'ablació per radiofreqüència de l'ICT, amb només entre el 5-9% de recidives del FIA¹⁵⁵. Tanmateix, els pacients amb FIA es troben en risc extremadament alt per al desenvolupament de FA a llarg termini (30-68% dels casos)^{26,154,155,156,157}. L'elevada incidència de FA de nova aparició després de l'ablació del FIA evita la retirada del tractament antiarítmic i sovint anticoagulant. Aquesta manca de rendiment terapèutic de l'ablació del FIA es podria mitigar mitjançant la identificació de processos patològics incidentals que afavoreixen l'ocurrència de FA *de novo* (*new onset atrial fibrillation*) posterior a l'ablació del FIA.

1.2.4.3 SAHS i taquicàrdia auricular

La TA és un trastorn benigne del ritme cardíac no implicat directament ni en una major mortalitat cardiovascular ni en un augment en la incidència d'ictus cardio-embòlic. No obstant, alguns pacients amb TA tenen major risc de desenvolupar FA, especialment quan la càrrega arítmica de TA és important¹⁵⁸. A més, en pacients amb ictus criptogènètic, la identificació d'EEAA freqüents i d'episodis no sostinguts de TA s'ha relacionat amb la identificació de FA com a causant de l'esdeveniment embòlic cerebral¹⁵⁹. Se suggereix que la TA, per tant, es presenta en alguns pacients dins un estadi preliminar del remodelat elèctric auricular que propicia l'aparició de FA a mig-llarg termini.

La presència de SAHS multiplica per 2 la incidència d'EA i de TA sostinguda i no sostinguda¹⁶⁰. Per tant, l'estratègia d'identificar paroxismes de TA com a possibles precursors de l'aparició de FA *de novo* podria tenir un interès clínic especialment important. A aquests efectes s'han desenvolupat *scores* de risc de desenvolupar FA en pacients amb EA i crisis de TA¹⁵⁸. És important destacar, però, que aquests estudis no incorporen la investigació rutinària de la SAHS i, per tant, no confirmen ni descarten una possible influència de la SAHS en una major incidència de FA *de novo* en pacients amb paroxismes de TA.

A diferència del FIA típic, l'etiopatogènia de l'EA i la TA en pacients amb SAHS sembla molt més multifactorial i no només degut a un augment de la post-càrrega ventricular i auricular dreta jugant un paper molt destacat el desbalanç del sistema nerviós autònom i els canvis de pressió intra-toràcica.

No es coneix de forma precisa quina és la prevalença de SAHS en els pacients amb TA. Tot i així, tant la TA com la SAHS són patologies que comparteixen factors etiopatogènics comuns i també implicats en l'aparició de FA, com són l'envelliment, la hipertensió i la cardiopatia estructural de base¹⁶¹.

Per tant, la investigació de la SAHS per a la prevenció primària de FA podria estar justificada en una proporció de pacients amb TA, sobretot aquells que tenen un risc elevat de desenvolupar FA, com són: pacients amb EA freqüent, d'edat avançada, amb cardiopatia de base i/o amb interval PR llarg en ritme sinusal¹⁵⁸. L'impacte, però, del tractament amb CPAP sobre una possible reducció de la càrrega arítmica de TA i la subsegüent reducció en la incidència de FA i per tant de la morbi-mortalitat cardiovascular global, es manté encara incert.

1.2.4.4 SAHS i Variabilitat de la Freqüència Cardíaca (VFC)

El sistema nerviós autònom es compon del sistema nerviós simpàtic i del sistema nerviós parasimpàtic o vagal. La resposta cardíaca a un estímul simpàtic és l'augment en la contractilitat cardíaca i la taquicardització reflexa. De forma contrària, en resposta a un estímul vagal es produeix una disminució de la freqüència cardíaca (FC). El to vagal predomina fisiològicament en les hores de repòs nocturn i el to simpàtic augmenta durant les hores de vigília, com a conseqüència es produeix una reducció durant la nit i un augment durant el dia de la FC sinusal mitja.

La FC mitja, però, està sotmesa a una gran variabilitat intra i interindividual, i per tant la seva anàlisi per a establir una possible disfunció autònoma és sovint poc específica. En canvi, la VFC està menys subjecta a variacions intra i interindividuals de la

resposta cardíaca als estímuls vagal i simpàtic, i per tant reproduceix de forma més fiable els estats fisiològic o patològic de la funció autonòmica, avaluant de forma més precisa la preservació de la resposta als estímuls vagals (bradicardització) i simpàtics (taquicardització). En pacients amb disfunció del node sinusal i, en general en pacients amb disfunció del sistema nerviós autònom (per exemple pacients amb neuropatia diabètica) es produeix una reducció patològica de la VFC, és a dir, una insuficient resposta als estímuls vagal i/o simpàtic de la FC sinusal. Per altra banda, la demostració d'una VFC reduïda pot tenir implicacions pronòstiques significatives, ja que és un indicador indirecte d'un augment en la morbi-mortalitat cardiovascular, especialment en pacients amb cardiopatia estructural de base (sobretot cardiopatia isquèmica)^{162,163}. Aquest augment de morbiditat cardiovascular inclou també un augment de la càrrega arítmica^{164,165}.

La VFC es mesura a través de diferents paràmetres i mitjançant un registre Holter ECG de 24 hores. Aquests paràmetres es divideixen en paràmetres de domini de temps (*time-domain*) i de freqüència (*frequency-domain*).

- Les variables de *domini-temps* són les següents: el SDNN (desviació estàndar dels intervals RR), una mesura simple però l'alteració de la qual té associat un pitjor pronòstic cardiovascular en pacients amb infart agut de miocardi; el SDANN (desviació estàndar dels intervals RR per períodes de 5 minuts), en el qual, a diferència del SDNN s'elimina l'efecte de la variació circadiana de la FC; el rMSSD (arrel quadrada de les diferències d'intervals RR adjacents) és fonamentalment un indicador de l'estat del sistema nerviós parasimpàtic; i el pNN50 (percentatge d'intervals RR successius que difereixen en > 50% respecte a l'interval RR previ), en el qual es té en compte l'impacte del cicle respiratori sobre la VFC i, per tant, és un indicador indirecte del to vagal.
- Les variables de *domini-freqüència* mesuren dos components o espectres del rang de FC enregistrades en el Holter de 24 hores: el component de baixa freqüència (LF, de *Low Frequency*: 0.04-0.15 Hz) i el d'alta freqüència (HF, de *High Frequency*: 0.15-0.4 Hz); a més d'establir la ratio entre LF/HF.

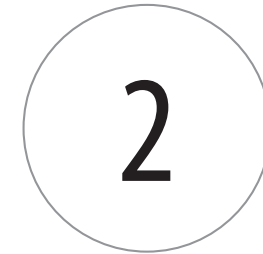
En general, els paràmetres de domini de temps són indicadors menys específics que els de freqüència dels tons vagal i simpàtic per separat, però avaluen de forma igualment acurada l'estat global del sistema nerviós autònom.

És sabut que els pacients amb SAHS tenen alterada la funció del sistema nerviós autòmic i, per tant, la resposta de la FC als estímuls simpàtic i, sobretot, parasimpàtic o vagal³². A conseqüència d'això es produeix un augment de la FC mitja i una reducció de la VFC. La influència del SAHS sobre la VFC va més enllà de les hores en què es

produeix l'obstrucció intermitent de la VAS (és a dir, durant el repòs nocturn), encara que aquesta alteració persistent de la VFC també en hores diürnes no ha estat estudiada en detall¹⁶⁶.

Es coneix que l'apnea obstructiva del son afecta l'equilibri autonòmic entre l'activitat vagal i simpàtica a través de dos mecanismes possibles. En primer lloc, s'altera l'augment normal de to vagal i el descens en el to simpàtic durant la transició normal vigília-son. En segon lloc, la hipòxia intermitent i els despertars transitoris (*arousals*) secundaris a l'obstrucció recurrent de la VAS produeixen un augment en l'activitat del sistema nerviós simpàtic i inhibició de l'activitat vagal³². Com a resultat de tot això, els pacients amb SAHS tenen una modulació vagal compromesa de la VFC. Aquesta "disautonomia" dels pacients amb SAHS té com a conseqüència fonamental una insuficient bradicardització de la FC en resposta a l'estímul vagal, per un mecanisme doble: d'hiperactivació simpàtica i, sobretot, de depressió de l'activitat vagal. Aquesta alteració de l'activitat parasimpàtica s'expressa principalment com una disminució del component d'alta freqüència (HF), que és el paràmetre que més específicament mesura la resposta de la FC a l'estímul vagal. El component HF analitza el comportament fisiològic o patològic de la VFC només en el rang de FC lentes, on el to vagal hauria de predominar per sobre del to simpàtic^{166,167}. Una alteració en el paràmetre HF traduiria, per tant, una manca de predomini del to vagal i una conseqüent inadequada bradicardització.

Es creu que la CPAP augmenta de manera aguda el to vagal i que crònicament disminueix l'activitat diürna del sistema nerviós simpàtic, augmentant per aquests dos mecanismes la VFC^{32,165,168,169}. Existeix, però, una certa controvèrsia en els estudis referent a aquest efecte de la CPAP sobre la VFC, que partien de la idea inicial que el tractament amb CPAP no augmentava la VFC durant la nit, sobretot a l'evitar estats de taquicardització nocturna excessiva¹⁷⁰. Els estudis que analitzen l'impacte del tractament amb CPAP sobre la VFC en pacients amb SAHS són, però, contradictoris (probablement per l'ús de metodologies diferents per mesurar la VFC) i en general no informen sobre l'efecte diürn ni a llarg termini d'aquesta teràpia^{166,167,171,172,173,174,175}. La utilització de registre Holter ECG de 24 hores com a eina diagnòstica per a mesurar la VFC ofereix la possibilitat d'analitzar els paràmetres de VFC durant i després del tractament amb CPAP (període nocturn i vigília respectivament). Mitjançant aquesta tècnica, per tant, es pot analitzar si el tractament amb CPAP té un impacte diferit (més enllà de les hores de tractament) sobre la VFC. La repetició a llarg termini d'aquesta prova permetria també la possibilitat d'analitzar de forma reproduïble l'impacte a llarg termini del tractament amb CPAP sobre la VFC.



HIPÒTESI GENERAL

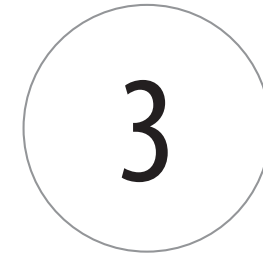
2. HIPÒTESI GENERAL

Les alteracions del ritme cardíac són una patologia cardiovascular de primer ordre per la seva elevada prevalença i perquè, algunes d'elles, tenen un impacte en la morbi-mortalitat i qualitat de vida dels pacients. Els factors que n'afavoreixen la seva aparició són diversos i un bon control d'aquests en estadis inicials del remodelat auricular (com pot ser la SAHS) pot implicar una menor incidència de FA *de novo* a llarg termini donat que un cop s'han produït episodis de FA, el procés de remodelat ja s'ha iniciat condicionant un pitjor control de l'arítmia en el seguiment posterior. Per aquest motiu es diu que el principal factor de risc de FA és el propi antecedent de paroxismes previs de FA. El SAHS és un factor de risc reconegut de FA. Per tant, el tractament amb CPAP podria reduir de manera manifesta i a llarg termini la incidència de FA, sobretot en pacients que mai han presentat aquesta arítmia, en els que encara no s'ha iniciat (o es troba en una fase molt precoç) el procés de remodelat auricular.

Els pacients amb FIA (tractat mitjançant ablació de l'ICT) i els pacients amb una elevada càrrega de TA estan sotmesos a un alt risc de desenvolupar FA *de novo* els anys següents al diagnòstic de l'arítmia inicial. Al seu torn, és plausible que una proporció important (i encara desconeguda) d'aquests pacients presentin SAHS subjacent, ja sigui clínicament manifesta o paucissimptomàtica. El tractament precoç amb CPAP podria en aquests casos disminuir la incidència de FA de nova aparició en el seguiment posterior a llarg termini. Aquesta reducció de FA en pacients que han tingut FIA o TA previs tindria unes implicacions clíniques i fins i tot pronòstiques molt importants, inclosa la possibilitat d'interrompre el tractament antiarítmic i/o anticoagulant.

La SAHS produeix una alteració de la VFC que implica una hiperactivació simpàtica i, sobretot, una menor resposta a l'estímul parasimpàtic (bradicardització insuficient). El tractament amb CPAP millora certs paràmetres de VFC, però encara no s'ha demostrat si aquesta milloria s'estén a les hores de vigília (efecte diferit de la CPAP) ni si es manté a llarg termini. Una milloria sostinguda en la VFC podria tenir potencialment efectes cardiovasculars beneficiosos, i per tant, suposar una milloria en la morbi-mortalitat cardiovascular dels pacients amb SAHS.

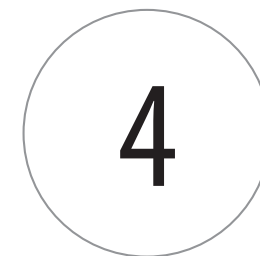
Les Hipòtesis i Objectius concrets de cada un dels estudis inclosos en aquesta Tesi Doctoral s'exposen de forma individualitzada precedint a cada un dels articles.



OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

- 1 Investigar la prevalença de SAHS en pacients amb FIA típic que se sotmeten a ablació de l'ICT.
- 2 Analitzar l'impacte a llarg termini del tractament amb CPAP en l'aparició de FA recurrent en pacients amb FIA i sense FA prèvia.
- 3 Investigar la prevalença d'arítmies auriculars i ventriculars sostingudes i no sostingudes, inclosa la TA en pacient amb SAHS greu sotmesos a registre Holter ECG de 24 hores abans de l'inici de CPAP.
- 4 Analitzar l'impacte a llarg termini de la CPAP sobre la càrrega arítmica mitjançant registre Holter ECG de 24 hores després de l'inici de CPAP.
- 5 Analitzar alteracions en els paràmetres de VFC en pacients amb SAHS greu mitjançant registre Holter ECG de 24 hores.
- 6 Analitzar si el tractament amb CPAP té un impacte beneficiós i persistent en la milloria de la VFC.



MATERIAL I MÈTODES

4. MATERIAL I MÈTODES

Per al primer objectiu es va avaluar de forma rutinària i prospectiva mitjançant estudi PSG la prevalença de SAHS en una població consecutiva de pacients sotmesos a ablatió de l'ICT per FIA típic.

Per al segon objectiu es va dividir la població a estudi en pacients amb i sense FA prèvia, amb l'objectiu d'establir en cadascuna de les dues subpoblacions l'impacte a llarg plaç del tractament amb CPAP sobre l'aparició de FA recurrent o *de novo*, respectivament.

Per al tercer, quart, cinquè i sisè objectius es va analitzar una població consecutiva de pacients amb SAHS greu en els quals s'indica inici de tractament amb CPAP i es va realitzar registre Holter ECG de 24 hores abans i a l'any de l'inici de tractament amb CPAP. Es va utilitzar un Holter ECG de 24 hores validat per a l'anàlisi acurada de cadascun dels paràmetres de VFC de domini de *freqüència* i de *temps*.

Els mètodes estadístics es detallen en cada un dels estudis exposats.



RESULTATS

5. RESULTATS

A continuació es presenten els articles originals publicats.

5.1 Estudi 1

“Obstructive Sleep Apnea in Patients With Typical Atrial Flutter. Prevalence and Impact on Arrhythmia Control Outcome”.

L'eficàcia de l'ablació per radiofreqüència de l'ICT del FIA es veu limitada per una alta incidència de FA a llarg termini post-ablació.

1 Hipòtesi

La SAHS és una patologia altament prevalent en pacients amb FIA.

El tractament amb CPAP té impacte en la reducció de la incidència de FA posterior a l'ablació de l'ICT per al tractament del FIA.

2 Objectius

Avaluar la prevalença de la SAHS en una cohort de pacients amb FIA als quals se'ls realitza una ablació de l'ICT.

Determinar l'impacte de la CPAP en la incidència de FA a llarg termini en els pacients amb FIA sotmesos a ablació de l'ICT.

Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, et al. [Obstructive Sleep Apnea in Patients With Typical Atrial Flutter](#). *Chest*. 2013 May;143(5):1277–83. DOI: 10.1378/chest.12-0697

5.2 Estudi 2

“Impacto a largo plazo del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la incidencia de arritmias y la variabilidad de frecuencia cardíaca en pacientes con apnea del sueño”.

L'alteració del sistema nerviós autòmic s'associa a una disminució de la VFC que a la seva vegada pot comportar, entre altres conseqüències cardiovasculars, un augment en la incidència d'arítmies. En la SAHS està alterat l'equilibri entre sistema nerviós simpàtic i el sistema nerviós parasimpàtic o vagal.

1 Hipòtesi

La disfunció autònoma atribuïda al SAHS es pot avaluar mitjançant registre Holter ECG de 24 hores.

El Holter ECG de 24 hores permet confirmar una possible alteració de la VFC també manifesta en hores de vigília en pacients amb SAHS.

El Holter ECG de 24 hores permet confirmar una alta prevalença d'arítmies auriculars i ventriculars (sobretot no sostingudes) en pacients amb SAHS.

El tractament amb CPAP produeix un efecte modulador sobre la funció autònoma dels pacients amb SAHS greu.

El tractament amb CPAP redueix la càrrega arítmica auricular i ventricular (mesurada per Holter ECG de 24 hores) a llarg termini.

2 Objectius

Avaluar la incidència d'arítmies i la disfunció autònoma en pacients amb SAHS greu mitjançant l'anàlisi de la VFC a través de registre Holter ECG de 24 hores.

Avaluar l'efecte modulador de la CPAP sobre el sistema nerviós autònom i l'evolució de la càrrega arítmica en pacients amb SAHS greu que inicien tractament amb CPAP.

Grau N, Bazan V, Kallouchi M, Rodriguez D, Estirado C, Corral MI, et al. [Impacto a largo plazo del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la incidencia de arritmias y la variabilidad de frecuencia cardiaca en pacientes con apnea del sueño.](#) Arch Bronconeumol. 2016 Jan 1;52(1):17–23. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.03.008

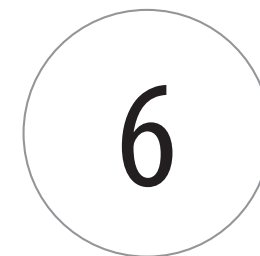
5.3 Resum resultats

Estudi 1

- En aquest estudi hem observat una alta prevalença de SAHS en pacients amb FIA (82%), dels quals un 45% tenien una SAHS greu.
- En el subgrup de pacients amb FIA i sense FA prèvia, es va demostrar una reducció estadísticament significativa en la incidència de FA *de novo* posterior a l'ablació de l'ICT només en els pacients tractats amb CPAP per SAHS greu. Aquest efecte beneficiós de la CPAP no es va observar en pacients que ja havien presentat FA prèviament a l'ablació de l'ICT.

Estudi 2

- En aquest estudi hem observat una prevalença del 32% d'episodis de TA en pacients amb SAHS greu.
- Es demostra una reducció dels episodis de TA a l'any d'iniciar el tractament amb CPAP.
- Es confirma que els pacients amb SAHS tenen alterats els paràmetres de VFC (exceptuant l'rMSSD).
- El tractament amb CPAP va condicionar una milloria selectiva i només durant les hores de vigília de la VFC.



DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

6.1 Principals Aportacions

Si bé la prevalença de SAHS en pacients amb FA és coneguda (d'entre el 24 i el 50%, segons les sèries i segons el tipus de FA), en els pacients amb FIA era poc coneguda fins a la publicació del nostre Estudi 1. Com ja s'ha comentat, hem observat una molt alta prevalença de SAHS en pacients amb FIA (82%), dels quals un 45% tenien una SAHS greu. Aquestes dades de prevalença tan elevades obliguen a considerar la necessitat d'avaluar la presència d'una SAHS en tot pacient amb FIA típic. Cal tenir en compte que en aquest estudi el diagnòstic de la SAHS mitjançant PSG es va fer de forma rutinària i prospectiva, per tant, independentment de la sospita clínica de SAHS (evitant així un biaix de selecció). La identificació de la SAHS en una població de risc (com queda demostrat que són els pacients amb FIA) té unes notables implicacions pel que fa a la morbi-mortalitat cardiovascular i cerebrovascular, a més, cal considerar l'impacte afegit sobre el pronòstic cardiovascular associat a l'inici del tractament amb CPAP en aquesta població de pacients amb FIA i SAHS greu prèviament inadvertit.

En l'Estudi 1 queda també demostrat que els pacients amb FIA, SAHS greu i sense FA prèvia es beneficien del tractament amb CPAP, amb una significativa reducció de la incidència de FA *de novo* posterior a l'ablació de l'ICT: només 1/17 (6%) pacients amb SAHS greu i sense FA prèvia que iniciaren CPAP van presentar FA durant l'evolució. Dels 13 pacients sense FA prèvia i sense indicació de CPAP, 6 (46%) van presentar FA en el seguiment ($p = 0.025$ en comparació amb els pacients sense FA prèvia i que inicien CPAP). Pel contrari, si s'ha documentat FA prèvia a l'ablació del FIA, la CPAP no té un impacte significatiu en la reducció de la incidència de FA posterior, confirmant que la història prèvia de FA és el predictor més potent per a nous paroxismes de FA, a pesar de l'adequat tractament d'altres condicions afavoridores de recurrència de FA (com són el FIA i la SAHS).

En resum, en base als resultats d'aquest estudi, semblaria aconsellable la realització d'*screening* rutinari de SAHS mitjançant estudi del son en pacients amb FIA. Aquesta estratègia tindria un important impacte pronòstic derivat de 1) la identificació de pacients amb major morbi-mortalitat cardiovascular que la població general sense SAHS; i 2) del benefici (fins i tot des d'un punt de vista de reducció de la incidència de FA) del tractament amb CPAP en pacients amb SAHS greu.

En l'Estudi 2, 8 de 26 pacients amb SAHS greu (31%) tenien episodis de TA abans de l'inici de CPAP, demostrant una alta prevalença d'aquesta arítmia en una població prospectiva i no seleccionada de pacients amb SAHS greu amb una molt baixa prevalença de cardiopatia estructural (només 2 pacients tenien cardiopatia de base, 8% del total).

És de suposar que en una població més seleccionada de pacients amb ja cardiopatia de base, aquesta prevalença de TA sigui encara superior. La identificació de TA, una arítmia suposadament benigna i que no duu *per se* un increment en el risc cardio-embòlic, pot ser d'especial interès en pacients amb edat avançada, interval PR perllongat en ritme sinusal i/o amb cardiopatia de base, ja que en aquest context els episodis de TA poden esdevenir precursors o indicadors de FA durant el seguiment i, per tant, ara sí d'un risc cardio-embòlic augmentat¹⁵⁸. És important destacar una significativa reducció en la incidència de TA a l'any d'iniciar el tractament amb CPAP (només un pacient presentava episodis de TA en el seguiment, 4%, $p = 0.024$). Aquesta troballa permet, igualment que en el cas de l'Estudi 1, confirmar la hipòtesi que els pacients amb arítmies auriculars (TA i FIA) potencialment precursors de FA però que es troben en un estadi precoç del remodelat elèctric i estructural auricular (sense cardiopatia de base, FA prèvia ni dilatació auricular) es poden beneficiar del tractament amb CPAP per una plausible disminució de l'aparició de FA *de novo* durant el seguiment.

En segon lloc, a l'Estudi 2 s'analitzen els paràmetres de VFC en una població de pacients amb SAHS greu i l'impacte a llarg plaç del tractament amb CPAP en la VFC. Els paràmetres de VFC es van analitzar mitjançant registre Holter ECG de 24 hores i no mitjançant la monitorització ECG que es realitza durant la PSG usada en d'altres estudis. Aquesta diferència metodològica va permetre en la nostra sèrie analitzar la possible alteració de la VFC que es produeix en els pacients amb SAHS més enllà del període nocturn en el que es produeixen els esdeveniments obstructius de la VAS. A més, la utilització de Holter ECG abans i a l'any d'inici de tractament amb CPAP va permetre analitzar l'impacte a llarg termini d'aquest tractament sobre la VFC.

El nostre estudi confirma que els pacients amb SAHS tenen alterats pràcticament tots els paràmetres de VFC (amb l'excepció de l'rMSSD) en comparació amb una població d'adults sans que es va utilitzar com a referència. El tractament amb CPAP va condicionar una milloria parcial (alguns paràmetres persisteixen significativament baixos respecte la població de referència) i només durant les hores de vigília de la VFC, amb milloria dels paràmetres rMSSD ($p = 0.047$), LF ($p = 0.049$) i HF ($p = 0.025$), encara que el millor indicador de la resposta a estímuls vagals (el HF) va romandre per sota del punt de tall inferior del rang de normalitat respecte la població de referència ($p < 0.001$). Aquestes troballes són indicatives d'una milloria parcial i només diürna de la VFC, persistint notablement alterada la resposta a l'estímul vagal a l'any de l'inici del tractament amb CPAP.

La VFC és un indicador reconegut de morbi-mortalitat cardiovascular, especialment en pacients amb cardiopatia isquèmica de base. Els pacients amb SAHS tenen una VFC alterada i, per tant, aquest fet podria indicar que la major morbi-mortalitat cardiovascular observada en pacients amb SAHS podria ser produïda, almenys en part, per la

pròpia alteració de la VFC. Aquesta assumpció és, però, especulativa, ja que el nostre estudi no analitza la incidència de morbi-mortalitat cardiovascular a llarg termini en funció del grau de correcció de la VFC mitjançant la CPAP, amb només una reducció en els episodis de TA. En base a les nostres troballes es podria teoritzar, però, que el benefici pronòstic que obtenen els pacients amb SAHS greu, cardiopatia isquèmica i infart de miocardi previ que inicien tractament amb CPAP, podria ser obtingut gràcies a una correcció (encara que només parcial) de la VFC, freqüentment alterada en aquests pacients. Paral·lelament, la reducció en el nombre d'episodis de TA després de l'inici de CPAP va en la línia del possible paper 'antiarrítmic' de la CPAP en fases precoces del remodelat auricular, el qual pot tenir un impacte en la reducció de la incidència de FA a llarg termini. Caldrien estudis amb major nombre de pacients inclosos i temps de seguiment més llarg per a confirmar aquestes hipòtesis. Nogensmenys, el nostre estudi aporta més coneixement de la fisiopatologia de la relació entre SAHS i malaltia cardiovascular, afegint la demostrada alteració de la VFC (i la seva correcció parcial per ús de CPAP) a d'altres factors etio-patogènics prèviament reconeguts (inflamació sistèmica, estrès oxidatiu, pressions intra-toràciques negatives, ...).

6.2 SAHS, Flutter Auricular i Fibril·lació Auricular: Impacte de les *Upstream Therapies* en el Remodelat Auricular.

Els pacients amb SAHS de grau moderat o greu ($AHI \geq 15/h$) tenen una major prevalença i grau de remodelat auricular, tant elèctric com estructural, com queda demostrat per unes majors dimensions auriculars i majors àrees de fibrosi auricular amb voltatges auriculars disminuïts (indicador indirecte d'alteració micro o macroscòpica del miocardi auricular)¹¹⁷. El remodelat elèctric i estructural auricular es tradueix en un augment patològic dels temps de conducció intra- i inter-auriculars, amb un impacte més modest sobre els períodes refractaris auriculars. Una expressió d'aquest fenomen la trobem a l'ECG de 12 derivacions durant el ritme sinusal, amb un augment de la durada de l'ona P, la qual s'ha identificat com a marcador de remodelat auricular i com a predictor de FA¹⁷⁶. Aquests fenòmens electrofisiològics que es produeixen en el teixit auricular, també observats en pacients amb HTA, diabetis i d'altres estats proinflamatoris igualment implicats en la gènesi de FA, condicionen una major predisposició del teixit auricular a iniciar i mantenir paroxismes de FA. Dit d'una altra manera, quan un pacient amb SAHS inicia episodis de FA, molt probablement el procés de remodelat auricular s'ha iniciat i, per tant, la reversió del mateix serà més improbable. Per aquest motiu existeix una creixent sensibilitat a implementar estratègies per identificar factors afavoridors del remodelat auricular (inclosa la SAHS), amb la intenció d'oferir teràpies dirigides que reverteixin la propensió de l'individu a patir FA en el futur: les anomenades *upstream therapies*. En el nostre Estudi 1 vam avaluar una doble hipòtesi: 1) els pacients amb FIA poden tenir una alta prevalença de SAHS, tal i com succeeix en els pacients amb FA; 2)

La identificació d'una SAHS greu en un pacient amb FIA i sense història prèvia de FA pot servir per a identificar un subgrup de pacients en els que el procés de remodelat auricular no està avançat i, per tant, la reversió del factor etio-patogènicament implicat (com és la SAHS mitjançant CPAP) es pot traduir en una reducció de l'aparició de FA *de novo*.

Responent a la primera hipòtesi de treball, en l'Estudi 1 vam observar una elevada prevalença de SAHS entre els pacients amb FIA sotmesos a ablació amb catèter: 82% d'ells tenien diagnòstic de SAHS (IAH > 5/h) i 45% tenien una SAHS de caràcter greu (IAH > 30/h).

Recentment s'ha publicat una escala de risc (HATCH score) d'aparició de FA *de novo* després d'una ablació efectiva de FIA¹⁵⁷. Aquesta escala té en compte l'antecedent d'HTA (1 punt), l'edat > 75 anys (1 punt) i els antecedents d'accident vascular cerebral o embòlia sistèmica (2 punts), malaltia pulmonar obstructiva crònica (1 punt) i IC (2 punts). Una puntuació ≥ 2 augmenta el risc de FA posterior a ablació de l'ICT del 27% al 69% ($p < 0.001$)¹⁵⁷. I, més important encara, una puntuació < 2 és altament específica en determinar un risc marcadament baix de desenvolupar FA després de l'ablació de l'ICT. Els autors d'aquesta publicació subratllen la importància d'identificar factors etio-patogènicament implicats en l'aparició de FA *de novo* post-ablació de FIA, inclosa la SAHS tot i que no es va avaluar la seva prevalença en la població estudiada. Cal subratllar que les variables incloses en l'escala HATCH són en la seva majoria no modificables o només parcialment modificables i per tant, l'impacte de la modificació en la puntuació HATCH en la incidència de FA post-ablació és, a priori, mínim. Contràriament, la identificació d'una variable altament modificable (com la SAHS), sembla una mesura estratègicament més rendible. En aquests sentit, el nostre estudi confirma una alta prevalença de SAHS subjacent en pacients amb FIA i un notable impacte del tractament amb CPAP en la prevenció primària de FA post-ablació de l'ICT.

El concepte que les *upstream therapies* tenen un paper molt prometedor en el control de la FA queda subratllat en un estudi que proposa un maneig agressiu dels factors etio-patogènics modificables que promouen el remodelat elèctric i estructural de l'aurícula¹⁷⁷. Aquests factors són modificats dins d'una estratègia d'*upstream therapy* que té com a objectiu evitar els canvis estructurals de l'aurícula que condicionen l'aparició o el mal control de la FA. D'entre aquests factors destaquen el tractament de la HTA amb inhibidors de la síntesi d'aldosterona (un reconegut factor pro-inflamatori implicat en la fibrosi auricular), la cardioversió elèctrica precoç ("*sinus rhythm begets sinus rhythm*"), la pèrdua de pes, la reducció dels nivells de colesterol, el control glicèmic òptim i l'abandonament dels hàbits tabàquic i enòlic. A més, aquest estudi dóna gran rellevància a la identificació d'una SAHS subjacent i de la seva modificació mitjançant tractament amb CPAP i/o mesures posturals. És altament destacable que la prevalença de SAHS greu en aquest estudi (pacients sotmesos a ablació de venes pulmonars per FA paroxística

recurrent o persistent) és altíssima (del 61% en el grup control i del 52% en el grup de tractament), percentatge condicionat probablement per la inclusió de malalts amb BMI ≥ 27 kg/m². En el grup de pacients en els que es promou un maneig 'agressiu' dels factors de risc, l'adherència al tractament amb CPAP és molt superior en comparació amb el grup control (77% vs 32%). En aquest estudi no hi ha dades sobre l'efecte individual de la CPAP sobre el control arítmic post-ablació de venes pulmonars, encara que el maneig 'agressiu' de la SAHS participa en una molt significativa reducció de la incidència de FA després de l'ablació: 9.7% de recurrències de FA vs. 32.9% després d'un primer procediment i 87% de manteniment de ritme sinusal vs. 17.8% després del darrer procediment d'ablació en el grup de tractament vs. el grup control, respectivament. El que cal destacar d'aquest estudi és que subratlla la gran importància que té la identificació i maneig ('agressiu') dels factors etio-patogènicament implicats en la gènesi de FA a través del remodelat del substrat auricular que n'afavoreix l'aparició. L'altíssima prevalença de SAHS en aquesta població i el paper de la CPAP en afavorir un adequat control arítmic subratllen la importància que pot tenir la detecció de la SAHS en la població a risc de presentar FA. S'entén que, donat que la pròpia aparició de FA és un factor major condicionant d'un pitjor control de l'arítmia, aquesta estratègia d'*screening* probablement tindrà un major impacte en l'aparició d'un primer episodi de FA (FA *de novo*), que és quan els processos de remodelat auricular estan encara en les fases inicials. En aquest sentit, els pacients amb FIA sense FA prèvia són una població ideal per a comprovar el paper 'protector' de la CPAP en la prevenció d'aparició de FA *de novo*, donada la probable alta prevalença de SAHS en aquesta població i d'uns estadis probablement inicials del procés de remodelat auricular.

El nostre estudi va confirmar una alta prevalença de SAHS i de SAHS greu en una població de pacients amb FIA, i a més subratlla que en les fases inicials del remodelat auricular (en el subgrup de pacients sense FA prèvia), el tractament de la SAHS mitjançant CPAP minimitza l'aparició de FA *de novo* (6% vs. 46% de recurrències amb o sense CPAP, $p = 0.025$). Cal subratllar que la prevalença d'altres factors etio-patogènicament implicats en el remodelat auricular (HTA, DM, tabaquisme, dislipèmia) eren similars en els pacients amb o sense SAHS greu, fet que permet suposar que l'efecte de disminució de la incidència de FA es deu pròpiament al tractament amb CPAP. Per últim, el nostre estudi va demostrar que el tractament amb CPAP no va disminuir la incidència de FA post-ablació de l'ICT en pacients que ja havien tingut FA, fet que reafirma que una història prèvia de FA és el predictor més potent de FA recurrent durant el seguiment, independentment d'un tractament adequat d'altres condicions afavoridores de la recidiva de FA (com són el FIA i la SAHS).

6.3 Control de la Taquicàrdia Auricular en pacients amb SAHS: Cap a la prevenció de la Fibril·lació Auricular?

En l'Estudi 2, 26 pacients consecutius recentment diagnosticats de SAHS van ser sotmesos a un estudi amb Holter ECG de 24 hores abans i a l'any de l'inici del tractament amb CPAP. Els resultats confirmen que la TA no sostinguda és una entitat altament prevalent en pacients amb SAHS (31%) i que l'inici del tractament amb CPAP s'acompanya d'una reducció significativa en el nombre de pacients que presenten aquesta arítmia (de 8 a 1 pacient després de CPAP; $p=0.024$). La potència de l'Estudi 2 és insuficient per a demostrar un efecte beneficiós de la CPAP sobre altres tipus d'arítmies, com per exemple les arítmies ventriculars (sostingudes o no), la prevalença de les quals en pacients amb SAHS sense cardiopatia de base (com la nostra població a estudi) és molt baixa.

La sospita i identificació de paroxismes de TA, com ja s'ha comentat, pot tenir un impacte en la prevenció de FA en pacients amb SAHS, sobretot si s'hi associen els esmentats factors clínics i ECG (edat avançada, cardiopatia de base, interval PR perllongat)¹⁵⁸. A més, el nostre estudi subratlla que els pacients amb SAHS que consultin per clínica de palpitations tenen una alta probabilitat de presentar episodis no sostinguts de TA, fins i tot aquells que no tenen cardiopatia de base. En aquest escenari, el tractament amb CPAP pot, al marge del benefici cardiovascular global reconegut, substituir el tractament anti-arítmic convencional, donada la demostrada disminució (de 8 a 1) del nombre de pacients amb episodis de TANS després de l'inici d'aquesta teràpia.

6.4. SAHS i variabilitat de la freqüència cardíaca: Impacte del tractament amb CPAP.

En l'Estudi 2 demostrem un impacte positiu de la CPAP sobre la VFC que és, però, incomplet i només durant el període de vigília: la VFC es manté parcialment alterada especialment pel que fa al component d'alta freqüència (HF), indicador de la resposta vagal, que es manté per sota del valor mínim del rang de normalitat. La manca de milloria nocturna de la VFC pot ser considerat sorprenent, ja que el tractament amb CPAP restableix la permeabilitat de la VAS durant les hores de repòs nocturn i, en canvi, l'impacte d'aquesta teràpia sobre la VFC sembla ser més manifest durant les hores diürnes.

Des del punt de vista fisiopatològic, la CPAP redueix la saturació del reflex químioreceptor durant les hores de vigília, fet que implica una disminució del to simpàtic diürn i una resposta més fisiològica a l'estímul simpàtic durant aquest període. Com a resultat, el component de baixa freqüència diürn de la VFC millora amb CPAP¹⁷⁸. D'altra banda, el canvi en la saturació dels baroreceptors produït per la CPAP durant la nit també incrementa la sensibilitat d'aquesta resposta baroreflexa a estímuls vagals durant el període

de vigília, resultant un augment del component d'alta freqüència diürn¹⁷⁸. Per tant, si bé l'efecte de la CPAP sobre la permeabilitat de la VAS es produeix a les hores nocturnes, la 'dessaturació' de químioreceptors podria explicar l'efecte de milloria VFC amb aquesta teràpia durant les hores de vigília. El fet que l'augment en l'activitat simpàtica i la reducció de la resposta a l'estímul vagal durant el període nocturn que presenten els pacients amb SAHS es trasllada a les hores de vigília no és una dada nova^{175,178}. El nostre estudi demostra de forma original que aquesta alteració diürna del to autòmic dels pacients amb SAHS es corregeix parcialment mitjançant tractament amb CPAP, reduint, per tant, el to simpàtic i millora la resposta a l'estímul vagal durant les hores de vigília.

Amb l'excepció del rMSSD, cap dels paràmetres de VFC de domini de temps milloren amb CPAP. Això probablement es deu a que aquests paràmetres analitzen de forma no selectiva la resposta als estímuls vagal i simpàtic per separat, amb l'excepció del rMSSD, considerat un equivalent al paràmetre HF (específic de la resposta vagal). A més, l'espectre de FC que abasten els paràmetres de domini de temps és més ampli que el dels de domini de freqüència (més nombre de batecs analitzats), i per tant subjectes a una major variabilitat inter i intraindividual, fet que fa, igual que en el cas de la FC mitja, restar valor diagnòstic a l'hora d'analitzar l'alteració de la VFC i la resposta al tractament amb CPAP¹⁶⁶.

La manca de milloria nocturna dels paràmetres de domini de freqüència podria ser real o deguda a un aspecte inherent a aquests paràmetres de VFC. En condicions fisiològiques, la VFC és major durant les hores de vigília. Tenint en compte que la VFC nocturna és menor i que els paràmetres de domini de freqüència analitzen només els extrems de l'espectre de FC, el nombre de batecs analitzats en les hores nocturnes pot ser excessivament baix en les hores de repòs nocturn (fins i tot en els pacients SAHS quan inicien CPAP), i per tant insuficient en el nostre estudi (amb 26 pacients inclosos) per a posar de manifest una milloria nocturna de la VFC després de CPAP. La persistència, encara que en menor nombre, d'episodis d'oclusió de la VAS en els pacients amb CPAP (per escasses hores de compliment) podria ser suficient com per a justificar que els paràmetres nocturns de VFC no reverteixin ni tan sols parcialment. Contràriament, una correcció encara que parcial del SAHS mitjançant CPAP podria ser suficient per a garantir la dessaturació de químioreceptors que condiciona la milloria diürna de la VFC.

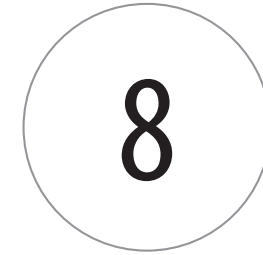
Per últim, cal destacar que la mesura de la VFC està menys influenciada pels diferents patrons respiratoris en les hores de vigília que en el període de descans nocturn, sobretot en pacients amb SAHS^{172,179}. Per tant, els canvis en la VFC deguts a l'efecte de la CPAP són més analitzables quan els canvis de patró respiratori són menys freqüents i, per tant, esdevenen un factor de confusió menys manifest, fet que es produeix durant la vigília. En tot cas, el nostre estudi permet concloure que la milloria de la VFC en pacients amb SAHS que inicien CPAP és més pronunciada en les hores de vigília.



CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

- Els pacients amb SAHS tenen un risc incrementat d'arítmies auriculars (incloses TA, FIA i FA)
- Els pacient amb SAHS greu tenen la VFC disminuïda
- Els pacients amb FIA tenen una elevada prevalença de SAHS i SAHS greu
- El tractament amb CPAP en pacients amb FIA sense FA prèvia disminueix l'aparició de FA *de novo* post-ablació de l'ICT
- El tractament amb CPAP disminueix els episodis de TA
- El tractament amb CPAP produeix una milloria, encara que parcial i només diürna, en la resposta de la FC als estímuls vagal i simpàtic.

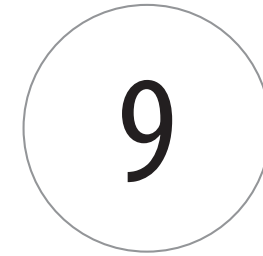


PERSPECTIVES DE FUTUR

8. PERSPECTIVES DE FUTUR

Queda per resoldre la qüestió de si el tractament amb CPAP redueix de forma significativa la incidència d'arítmies que tenen un impacte directe sobre la supervivència (mort 'arítmica'), com sobretot són les arítmies ventriculars en pacients amb cardiopatia estructural de base¹⁸⁰.

Per altra banda, queda també per definir si graus de SAHS no greus (i per tant en teoria no tributaris d'indicació habitual amb CPAP) condicionen igualment increment de la incidència de FA. Estudis previs que analitzen l'evolució clínica després d'ablació de venes pulmonars subratllen que els pacients amb SAHS no tractats (almenys una proporció dels quals són SAHS no greus) tenen una major incidència de recurrència arítmica després de l'ablació^{146,147}. Semblaria, per tant, raonable que els pacients amb FA i SAHS no greus, puguin igualment presentar pitjor control de l'arítmia i que per tant les indicacions actuals de CPAP en aquest tipus de pacients s'estenguessin per aconseguir una reducció en la incidència de recurrències arítmiques després de tractament adequat. El nostre treball ha generat altres hipòtesis d'estudi en aquest sentit. La presència d'una SAHS no greu (i per tant no tractat amb CPAP) en una proporció de pacients de l'Estudi 1 (21 dels 56 pacients tenien SAHS lleu o moderada) suggereix que la SAHS lleu-moderada podria ser també precursora del remodelat auricular. D'això se'n deriva que el tractament amb CPAP de SAHS no greus en pacients amb alt risc de desenvolupar FA (com per exemple pacients amb FIA sotmesos a ablació de l'ICT) podria igualment tenir un efecte beneficiós en la reducció de l'aparició de FA *de novo*. El nostre grup ha iniciat aquest estudi del qual se n'esperen noves dades per a demostrar si l'extensió de la indicació de CPAP a SAHS moderades pot tenir implicacions significatives en la morbi-mortalitat cardiovascular i, en aquest cas, en el control de la FA.



BIBLIOGRAFIA

- 1 Durán-Cantolla J, Puertas- Cuesta FJ, Pin- Arboledas G t el GE de S (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipoapneas del sueño. *Archivos de bronconeumol.* 2005;41(41):1-110.
- 2 Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235.
- 3 Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J.* 2013; 41: 610-615.
- 4 Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 685-689.
- 5 Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311- 1322.
- 6 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1217-1239.
- 7 Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2003;289:2230-2237.
- 8 Lacasse Y, Godbout C, Sériès F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2002;19:499-503.
- 9 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:735-741.
- 10 Young T, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1746-1752.
- 11 Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a longterm follow-up. *Eur Respir J.* 2006;28(3):596-602.
- 12 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-41.

- 13 Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:18-22.
- 14 Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara JA. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med.* 1999;340:847- 51.
- 15 Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1407-12.
- 16 Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:193-200.
- 17 Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep.* 2008;31:1071-8.
- 18 Marshall NS; Wong KKH; Liu PY; Cullen SRJ; Knuiman MW; Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-1085.
- 19 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 -1384.
- 20 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study.* *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
- 21 Lavie P, Herer P, Hoffstein V, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000; 320: 479-482
- 22 Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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.
- 23 Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
- 24 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-41.
- 25 Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1447-51.
- 26 Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110: 364-367.
- 27 R. Mehra, E. J. Benjamin, E. Shahar et al., "Association of nocturnal arrhythmias with sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006;173(8): 910-916.
- 28 Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest.* 2015; 148:945-952.
- 29 Phillipson EA: Sleep apnea - a major public health problem. *N Engl J Med* 1993; 328: 1271-1273.
- 30 Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003; 108: 9-12.
- 31 Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest.* 2003;124: 1400 1405.
- 32 Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
- 33 Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504.

- 34 Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnoea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
- 35 Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-821.
- 36 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1990;14(6):540-545.
- 37 Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath*. 2002; 6: 49 -54.
- 38 Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997; 20: 705-706.
- 39 Arzt M, Young T, Peppard PE, Finn L, Ryan CM, Bayley M et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke*. 2010;41(3):e129-34
- 40 Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1716-1722.
- 41 Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning PH, De Backer WA, O'Donnell CP, Schneider H, et al. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000; 118:1031-41.
- 42 Horner RL. The neuropharmacology of upper airway motor control in the awake and asleep states: implications for obstructive sleep apnoea. *Respir Res*. 2001;2: 286-94.
- 43 Dempsey JA, Veasey SC, Morgan B, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47-112.
- 44 Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. *Lancet*. 2014;383:736-47.
- 45 Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest*. 1988; 94: 1200-1204.
- 46 Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984;108: 373-376.
- 47 Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7:353-357.
- 48 Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000;55:736-740.
- 49 Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-1241.
- 50 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(6):793-801.
- 51 Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2010; 33: 867-871.
- 52 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19: 2271-2277.
- 53 Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-1419.
- 54 Young T, Peppard PE, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157:1746 -1752.
- 55 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-2571.

- 56 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97:943-945.
- 57 Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*. 1991;88:1054-1057.
- 58 Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:44-52.
- 59 Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al.; Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991.
- 60 Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Gil-Martínez T, Soler-Cataluña JJ, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(1):14-20.
- 61 Lloberes P, Lozano L, Sampol G, et al. Obstructive sleep apnoea and 24-hour blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res*. 2010;19(4):597-602.
- 62 Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al., for the Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hipertensión. The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-2415.
- 63 Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-1241.
- 64 Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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.
- 65 Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133: 927-933.
- 66 Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:678-683.
- 67 Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1313-1316.
- 68 Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:859-860.
- 69 Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005;99:2008-2019.
- 70 von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 2007;131:733-739.
- 71 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
- 72 Garvey, J. F., C. T. Taylor, and W. T. McNicholas. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *European Respiratory Journal*. 2009;33: 1195-1205.
- 73 Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345:1085-1087.
- 74 Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1744-1749.
- 75 He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94:9-14.
- 76 Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleepdisordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1910-1913.

- 77 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005;127:2076–2084.
- 78 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 1046-1053.
- 79 Hla KM, Skatrud JB, Finn L, et al. The effect of correction of sleep disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest*. 2002;122: 1125–1132.
- 80 Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;120:887–893.
- 81 Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17:61–66.
- 82 Moe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleepdisordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1910–1913.
- 83 Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:348–353.
- 84 Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252–259.
- 85 Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:1863–1870.
- 86 Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest*. 1995;108:625–630.
- 87 Chin K, Ohi M. New insights into the therapy and pathophysiology of patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 1998;3: 139–143.
- 88 Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161-2168.
- 89 Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with non-sleepy obstructive sleep apnea: the RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):613-20.
- 90 McEvoy R.D, Antic N.A, Heeley E, et al, for the SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016. 375:919–931.
- 91 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: 1101–1106.
- 92 Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97:2154–2159.
- 93 Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1625–1631.
- 94 Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest*. 1997;111:1488–1493.
- 95 Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep disordered breathing in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2013 Feb;22(2):104-9.
- 96 Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep disordered breathing in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2013 Feb;22(2):104-9.

- 97 Damy T, Margarit L, Noroc A, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Sep;14(9):1009-19.
- 98 Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275: 1557-1562.
- 99 Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002;121:422- 429.
- 100 Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827-35.
- 101 Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992;72:583-9.
- 102 Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1888-1896.
- 103 Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)* 1995;89:165-9.
- 104 Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121:1598-605.
- 105 Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:250 -254.
- 106 Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
- 107 Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-6.
- 108 Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2008;9:660-6.
- 109 Javaheri S, Caref EB, Chen E, et el. Sleep apnea testing and aoutcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:539-46.
- 110 Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*. 1994;120:382-388.
- 111 Brown DA, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias. *Cardiovasc Res*. 2010;88:241-249.
- 112 Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1192-1199.
- 113 Alonso-Fernández A, Garcia-Rio F, Arias MA, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomized trial. *Thorax*. 2009;64:581-586.
- 114 Verrier RL, Dickerson LW. Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep. *Circulation*. 1991;83:1181-1189.
- 115 Andreas S, von Breska B, Schaumann a, et al. Obstructive sleep apnea and signal averaged electrocardiogram. *Eur Respir J*. 1995;8:546-550.
- 116 Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147-2165.
- 117 Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:321-327.
- 118 Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1993;44:253-259.

- 119 Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910-916.
- 120 Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2007;99:1298-1302.
- 121 Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132:1863-1870.
- 122 Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490-494.
- 123 Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med.* 1982; 73:317-321.
- 124 Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206-1214.
- 125 Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:610-6.
- 126 Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(10):1155-1160.
- 127 Bitter T, Westerheide N, Prinz C et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-desfibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:61-74.
- 128 Martí-Almor J, Félez M, Balcells E, Cladellas M, Broquetas J, Bruguera J. Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con disfunción sinusal. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(1):28-32.
- 129 Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, Levy P. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007;115:1703-1709.
- 130 Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490-494.
- 131 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;118:591-595.
- 132 Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation.* 2000; 101:392-397.
- 133 Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009;18:329D36.
- 134 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Hofman A, Breteler MM, Lip GY et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949-53.
- 135 Moro C, Hernández-Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(1):10-4
- 136 Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med.* 2009;10(2):212-216.
- 137 Hoyer FF, Lickfett LM, Mittmann-Braun E, Ruland C, Kreuz J, Pabst S et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29(1):37-41.
- 138 Farrehi PM, O'Brien LM, Bas HD, Baser K, Jongnarangsin K, Latchamsetty R et al. Occult obstructive sleep apnea and clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43(3):279-286.

- 139 Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2017;230:293-300
- 140 Latina JM, Estes NAM, Garlitski AC. The relationship between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: a complex interplay. *Pulm Med.* 2013;621736.
- 141 Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565-571.
- 142 Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (1):90-100.
- 143 Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, Merle M, Relan J, Hocini M, Haïssaguerre M, Laurent F, Montaudon M, and Jaïs P. Age, Atrial Fibrillation, and Structural Heart Disease Are the Main Determinants of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a General Cardiology Population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:484-492.
- 144 Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47-51.
- 145 Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Kotkowski M, Kozluk E et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations - a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath.* 2015;19(3):849-856.
- 146 Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace.* 2010; 12: 1084-1089.
- 147 Patel D, Mohanty P, Di Biase L, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3: 445-451.
- 148 Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107: 2589-2594.
- 149 Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace.* 2014; 16: 1309-1314.
- 150 Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2015; 116: 1767-1773.
- 151 Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(1-2):41-51.
- 152 Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007; 153 (1): 127 - 132.
- 153 Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, Parker KO, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Brady PA, Rihal CS. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 15;114(2):272-277.
- 154 Rupperecht S, Hutschenreuther J, Brehm B, Figulla HR, Witte OW, Schwab M. Causality in the relationship between central sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation. *Sleep Med.* 2008; 9: 462-464.
- 155 Pérez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 393-401.
- 156 VanOosten EM, Furqan MA, Redfearn DP, Simpson CS, Fitzpatrick M, Michael KA, et al. Sleep apnea does not predict atrial flutter recurrence after atrial flutter ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012; 34: 73-78.
- 157 Chen K, Bai R, Deng W, Gao C, Zhang J, Wang X, Wang S, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm.* 2015; 12: 1483-1489.
- 158 Cabrera S, Valles E, Benito B, Alcalde O, Jimenez J, Fan R, Marti-Almor J. Simple predictors for new onset atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology.* 2016;221:515-520.

- 159 Kochhäuser S, Dechering DG, Dittrich R, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2014;45:884–886.
- 160 Selim BJ, Koo BB, Qin L, Jeon S, Won C, Redeker NS, Lampert RJ, Concato JP, Bravata DM, Ferguson J, Strohl K, Bennett A, Zinchuk A, Yaggi HK. The association between nocturnal cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing: the DREAM study. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(6):829–837.
- 161 Bazan V, Rodríguez-Font E, Viñolas X, Guerra JM, Bruguera-Cortada J, Martí-Almor J. Atrial tachycardia originating from the pulmonary vein: clinical, electrocardiographic, and differential electrophysiologic characteristics. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 149-155.
- 162 Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period risk late after myocardial infarction. *J Am Col Cardiol*. 1993;21:729–36.
- 163 Butler G, Naughton MT, Rahman A, Bradley TD, Floras JS. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure. *J Am Col Cardiol*. 1995;25:672–9.
- 164 Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med*. 1971; 285: 877-883.
- 165 Yamada S, Suzuki H, Kamioka M, Suzuki S, Kamiyama Y, Yoshihisa A, Saitoh S. Sleep-disordered breathing increases risk for fatal ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2013; 77: 1466-1473.
- 166 Malik M, on behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *EurHeart J*. 1996; 17: 354-381.
- 167 Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne P, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071–7.
- 168 Gilman MP, Floras JS, Usui K, Kaneko Y, Leung RS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical Science*. 2008; 114: 243-249.
- 169 Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1233- 1241.
- 170 Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Çuhadaroğlu Ç, Kiliçaslan Z. Acute Effects of Automated Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients with Sleep Apnea and Hypertension. *Respiration*. 2005;72:150–155.
- 171 Usui K, Bradley TD, Spaak J, Kubo T, Kaneko Y, Floras JS. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Col Cardiol*. 2005;45:2008–11.
- 172 Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Schiza SE, Karalis IK, Klapsinos NC, Siafakas NM, et al. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47:13–20.
- 173 Karasulu L, Epozturk PO, Sokucu SN, Dalar L, Altm S. Improving heart rate variability in sleep apnea patients: Differences in treatment with auto-titrating positive airway pressure (APAP) versus conventional CPAP. *Lung*. 2010;188:315–20.
- 174 Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sassoos CS. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea. Effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:807–12.
- 175 Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100:2332–5.
- 176 Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayés-Genis A, Guindo J, Viñolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45:452-3.
- 177 Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222–31.

- 178** 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: 1763-1768.
- 179** Ward NR, Cowie MR, Rosen SD, Roldao V, de Villa M, McDonagh TA, et al. Utility of overnight pulse oximetry and heart rate variability analysis to screen for sleep-disordered breathing in chronic heart failure. *Thorax*. 2012;67:1000-5.
- 180** Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTAVIR Observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique. *Eur Respir J*. 2000;15:326-331.

