



Universitat de Lleida

## Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en el desarrollo y gravedad del síndrome coronario agudo

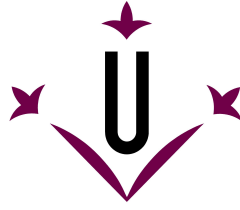
Alicia Sánchez de la Torre

<http://hdl.handle.net/10803/405762>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

Tesis Doctoral

**IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA  
DEL SUEÑO EN EL DESARROLLO Y GRAVEDAD  
DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

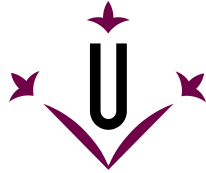
Memoria presentada por  
**Alicia Sánchez de la Torre**  
para optar al grado de Doctor

Tesis dirigida por:  
**Dr. Ferran Barbé Illa**  
**Dr. Manuel Sánchez de la Torre**

Universitat de Lleida – Departament de Medicina  
Hospital Universitari Arnau de Vilanova  
The Translational Research in Respiratory Medicine group (TRRM)  
Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLLeida)  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

Lleida, Febrero 2017





**Universitat de Lleida**

**UNIVERSITAT DE LLEIDA**  
**Departament de Medicina**

Lleida, 22 de febrer del 2017

Dr. Ferran Barbé Illa, professor agregat de la Universitat de Lleida,  
Dr. Manuel Sánchez de la Torre, professor associat de la Universitat de Lleida,  
com a directors del treball de Tesi Doctoral “Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en el desarrollo y gravedad del síndrome coronario agudo”,  
realitzat per Alicia Sánchez de la Torre.

#### CERTIFIQUEM

Que en el treball presentat per optar al Grau de Doctor de la Universitat de Lleida, s’han assolit els objectius fixats a l’inici de la Tesi els quals han estat realitzats en el Departament de Medicina de la Universitat de Lleida. La memòria que es presenta constitueix un treball compacte que dóna resposta a tota una sèrie d’interrogants plantejats a l’entorn de la relació entre la patologia del Síndrome d’Apnea del son i les malalties cardiovasculars.

Per tant, considerem apte aquest treball per procedir a la seva lectura i defensa davant la comissió corresponent.

Per que així consti signem la present certificació a Lleida a 22 de febrer del 2017.

Dr. Ferran Barbé Illa

Dr. Manuel Sánchez de la Torre



A ti papá,  
porque aunque estés lejos, te siento cerca.  
A ti mamá,  
por tu corazón que es una casa de puertas abiertas.



... es la rebelión de la vida  
es la impetuosa fuerza del ser, que es desde siempre y para siempre  
ignorante de dudas y confabulaciones  
diosa de su destino, inamovible, inalterable.  
El hombre, eterno buscador y eterno defraudado  
juega a perderse en los dobleces de su pensamiento.  
La vida, es a pesar del hombre,  
y la muerte, es a pesar del hombre.  
La ciencia balbucea y la fe se desquebraja.  
Y el universo todo, gira y revoluciona, imparabile, resolutivo.  
Ella, la vida, viajó antes y después vertiginosamente en el tiempo y en el espacio  
y fue así desde siempre, desde antes de ser.  
Ya descansa el alma abatida  
rota la duda, dormido el miedo  
y duerme agradecida el sueño de la luz.

*(Papá. 1983)*

Diseño original de la portada: Daniel Sánchez de la Torre.





## AGRADECIMIENTOS

*Toda aventura comienza con un Sí. Esa ha sido la frase que siempre me he dicho a mi misma cada vez que me he enfrentado a un cambio. Nunca sabes como evolucionarán las cosas, pero ha sido mi característica inquietud por querer más, lo que me ha empujado a arriesgarme sin vacilaciones. Gracias a eso estoy aquí ahora, escribiendo estas líneas, deseosa de avanzar y de enfrentarme a lo que vendrá. Puede que sea difícil, pero soy de las que piensan que ningún mar en calma hizo experto a un marinero.*

*El doctorado no ha sido más que eso, una aventura, y al llegar su fin me he dado cuenta de que además de un título, es sinónimo de evolución. Es una etapa en la que, no sólo te cambia la forma de pensar y te ayuda a trazar el itinerario que te conducirá a un terreno de múltiples oportunidades, sino que además te empuja a explorar y a desarrollar tu verdadero potencial. Y la verdad es que cuando pienso en estos últimos años, siento orgullo de hasta donde he llegado y tengo fe en hasta donde soy capaz de llegar.*

*Tan importante ha sido esta etapa para mí, que siento el deseo y el deber de dar las gracias a todas las personas que me han acompañado.*

*Gracias a la Universitat de Lleida y al Institut de Recerca Biomèdica de Lleida por concederme las becas para la realización de la presente tesis. Así como a las entidades que han dado soporte económico para llevar a cabo el proyecto de investigación a partir del cual ha sido posible el desarrollo de este trabajo. De igual modo, quiero agradecer a cada una de las personas que forman parte del equipo ISAACC de los 15 centros participantes en el estudio. Gracias al esfuerzo de cada uno de ellos y a la unión de todo el equipo estamos consiguiendo llevar a cabo uno de los proyectos más potentes del Grupo Español de Sueño. Sin duda este trabajo es una muestra de que los grandes jugadores marcan goles, pero los equipos ganan partidos.*

*Gracias al honorable tribunal por su ofrecimiento desinteresado para la evaluación de la presente tesis doctoral.*

*Gracias a mis directores de tesis, Ferran y Manu. Gracias por enseñarme tanto, por recordarme en cada momento que nada es fácil y que lo primero que has de aprender es a enfrentarte al miedo que supone lo desconocido. Jamás olvidaré vuestras emblemáticas frases como: “Rodéate siempre de gente brillante”, “No hacerlo, no es una opción”, “Si no chutas, no gol”, “Si quieres ir rápido ve solo. Si quieres llegar lejos ve acompañado”, o “Lo hacemos porque somos la hostia!”. Lo mejor de todo es que el recuerdo de estos últimos*

*años siempre va acompañado de buenos momentos, toques de humor y sobretodo una grata sensación de que siempre habéis confiado en mi. Ahora acaba una etapa, pero quisiera remarcaros que los vínculos no finalizan, sólo es posible transformarlos, y espero que sea así en nuestro caso, ya que no concibo otro escenario más prometedor que no sea el seguir desarrollándome profesionalmente en vuestro grupo de investigación.*

*Gracias papá, mamá, María, Dani, Lidia y Manuel. No me imagino una mejor familia que esta. Soy quien soy gracias a vosotros, y aunque dedique el resto de mi vida a daros las gracias por todo lo que me aportáis, siempre será insuficiente. Gracias por estar siempre a mi lado, por todo el cariño que me dais y por ser tan increíblemente especiales y perfectos. Es curioso sentir como si el tiempo se detuviera cuando estamos juntos, y por otro lado sentir que el tiempo no avanza cuando estoy lejos de vosotros. Estoy orgullosa de teneros.*

*Gracias Quique, Silvia, Ruth y Nono, me siento afortunada de poder decir que sois como mis hermanos, por ello os transmito de igual modo mi cariño, admiración y gratitud. Gracias también a mis sobrinos, hacéis que me sienta especialmente viva cada vez que os abrazo.*

*Gracias Manuel y Silvia, por vuestra generosidad cuando le di ese giro a mi vida y decidí venirme a Lleida. Fue difícil, pero vosotros habéis ayudado a que a día de hoy tenga la sensación de que escogí el mejor camino. Manuel, no puedo avanzar sin antes dedicarte un sitio especial en esta parte de la tesis. Porque eres mi mitad, y así lo llevo sintiendo desde pequeña. Y lo siento así, porque eres la persona que más me contagia su estado de humor, si tú estás bien yo también lo estoy. Gracias por tus palabras de auxilio en muchos momentos de agobio, por tus conversaciones que me han abierto la mente y me han hecho ver con mayor claridad. Gracias de todo corazón, parte de esta tesis es tuya.*

*Gracias a ti, Sebas, gracias por ser como eres. El mundo necesita más personas como tú. Cada día que pasa tengo más claro que quiero seguir esta aventura contigo. Ha sido tu calma, tu equilibrio, tu protección, tu coherencia, tu apoyo y tu forma de ver la vida lo que me ha ayudado siempre a tomar la decisión adecuada. Gracias por esas largas conversaciones llenas de consejos que me han permitido ver las cosas con perspectiva. Sabes que siento una gran admiración por ti y de verdad que me alegro de haber compartido contigo esta etapa tan importante para mi. Carinyo, moltes gràcies per fer-me sentir tan especial i per fer-me veure que tot el bo està per venir.*

*Moltes gràcies a la meva família de Lleida, Sebastià, Anna, Marta y Bruno, pel vostre afecte i per fer-me sentir com a casa.*

*Gracias a todos los amigos que me habéis ido acompañando durante este camino haciéndome vivir momentos que tanto me han reconfortado, muchos de vosotros le dais calidad a la palabra amistad. Gracias Cristina M., contigo encontré una bonita complicidad que sé que durará por siempre. Gracias Anna, Albert y Cinthia, no os lo he dicho nunca, pero en momentos de tensión vuestras incesantes dosis de risa me han permitido analizar aquello que me preocupaba de manera más inteligente. Vosotros completáis mi familia de Lleida.*

*Gracias a mis compañeros del Grupo Translational Research in Respiratory Medicine, de una manera u otra cada uno de vosotros ha contribuido en lograr que esta tesis sea una realidad. Gracias Anabel, Fernando, Roger, Esther, Silvia, Ana M., Cristina G. e Isabel, por los momentos compartidos que tanto disfruté junto a vosotros. Gracias Maricel, por enseñarme en más de una ocasión que a veces una crisis es una oportunidad disfrazada. Gracias por las veces que sé que te has preocupado por mi y por el apoyo tan grande que he encontrado en ti, no sabré nunca cómo agradeceréte. Gracias Sandra, Iván y Montse, si os dijera la de veces que mientras me hablabais de estadística he oído en mi cabeza la frase “Qué leches me estará diciendo...!”, pero he de reconocer que vosotros habéis hecho que entienda la estadística y le dé el valor tan grande que tiene. Gracias Albina, Olga, Jordi, Cecilia, Mireia, Silvia G., Asun, Luisfer, Nuria N., Nunci, Marina F., Nuria T., Estefanía, Lydia y Rafi, por toda vuestra ayuda y buenos momentos durante esta etapa.*

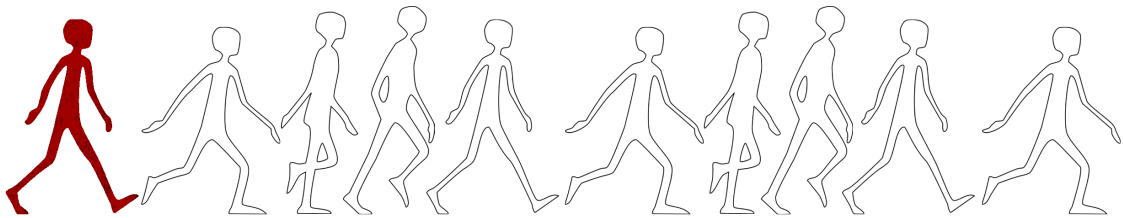
*Gracias a todas aquellas personas que me han acompañado y que no por no mencionarlas, sienta que son menos protagonistas de esta importante aventura.*

*Concluyo contigo papá, por todas las veces que he necesitado hablar contigo y luego he sentido como si lo hiciera. Gracias por los valores que me has inculcado, por guiarme y por uno de los tantos consejos que me has dado y que tan importante ha sido para mi: “Antes de correr, camina”.*

*Ahora sí compañeros, con esta tesis acaba una gran etapa pero, ¡sigamos disfrutando!*



# PRESENTACIÓN





## PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral se estructura según las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales en formato artículos, aprobada por el Acuerdo num. 67/2014 de la Junta de Gobierno de 10 de Abril del 2014 de la Universidad de Lleida.

Los estudios presentados en la presente tesis pertenecen a una misma línea de investigación iniciada en 2013 y dirigida a profundizar en el conocimiento de la relación del síndrome de apnea-hipopnea del sueño y la enfermedad cardiovascular. Los resultados obtenidos han aportado información relevante en este campo y han dado lugar a tres artículos publicados en revistas internacionales y a un trabajo cuyos resultados pretenden ser publicados próximamente.

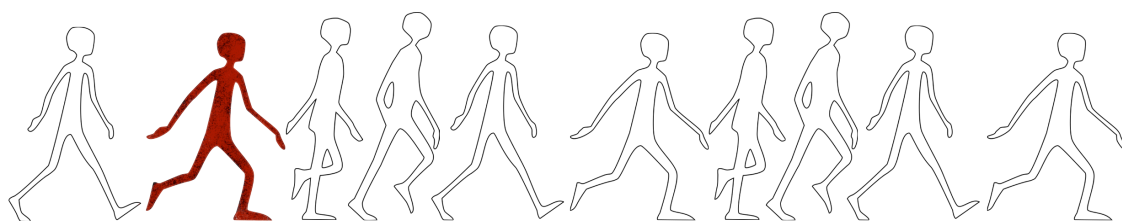
1. Ferran Barbé, Alicia Sánchez-de-la-Torre, Jorge Abad, Joaquín Durán-Cantolla, Olga Mediano, Jose Amilibia, Maria José Masdeu, Marina Florés, Antonia Barceló, Mónica de la Peña, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Gerard Castellà and Manuel Sánchez-de-la-Torre on behalf of the Spanish Sleep Network. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Eur Respir J.* 2015 Feb;45(2):419-27. Cuartil 1, Factor de Impacto 8.33.
2. Alicia Sánchez-de-la-Torre, Jorge Abad, Joaquín Durán-Cantolla, Olga Mediano, Valentín Cabriada, María José Masdeu, Joaquín Terán, Juan Fernando Masa, Mónica de la Peña, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Ferran Barbé, Manuel Sánchez-de-la-Torre, Spanish Sleep Group. Effect of patient sex on the severity of coronary artery disease in patients with newly diagnosis of obstructive sleep apnoea admitted by an acute coronary syndrome. *Plos One.* 2016 Jul 14;11(7):e0159207. Cuartil 1, Factor de Impacto: 3.54.



3. Chieh-Yang Koo, Alicia Sánchez-de-la-Torre, Germaine Loo, Manuel Sánchez-de-la-Torre, Junjie Zhang, Joaquin Duran-Cantolla, Ruogu Li, Mercé Mayos, Rishi Sethi, Jorge Abad, Sofia F Furlan, Ramón Coloma, Thet Hein, Hee-Hwa Ho, Man-Hong Jim, Thun-How Ong, Bee-Choo Tai, Cecilia Turino, Luciano F Drager, Chi-Hang Lee and Ferran Barbé. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation*. 2016 Nov 15. pii: S1443-9506(16)31654-7. Cuartil 2, Factor de Impacto: 1.57.
  
4. Alicia Sánchez-de-la-Torre, Xavier Soler, Ferran Barbé, Marina Florés, Alan Maisel, Atul Malhotra, Montserrat Rue, Sandra Bertran, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Chi-Hang Lee, Cecilia Turino, Estefanía Galera, Jordi de Batlle, Manuel Sánchez-de-la-Torre on behalf of the Spanish Sleep Group. Time course of cardiac troponin in patients with acute coronary syndrome and sleep apnoea (Submitted).

En los cuatro estudios, la doctoranda ha sido responsable de todos los aspectos referentes a la metodología de investigación, análisis de los resultados, interpretación de los mismos y extracción de conclusiones, así como de la redacción de los manuscritos.

# ÍNDICE





# ÍNDICE

|  |            |
|--|------------|
| <b>RESUMEN</b> .....   | <b>23</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>31</b>  |
| <b>1. SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO</b> .....                     | <b>33</b>  |
| 1.a Definición .....   | 33         |
| 1.b Factores de riesgo .....   | 35         |
| 1.b.1 Sexo .....   | 35         |
| 1.b.2 Obesidad .....   | 37         |
| 1.b.3 Edad.....  | 39         |
| 1.b.4 Anatomía de la vía aérea.....                                      | 39         |
| 1.c Diagnóstico.....   | 41         |
| 1.d Tratamiento .....  | 42         |
| <b>2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b> .....                                | <b>43</b>  |
| <b>3. FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR..</b> 47       |            |
| 3.a Mecanismos fisiopatológicos del SAHS y enfermedad cardiovascular .47 |            |
| 3.a.1 Estrés oxidativo .....   | 48         |
| 3.a.2 Incremento de la actividad simpática.....                          | 50         |
| 3.a.3 Inflamación .....  | 51         |
| 3.a.4 Disfunción endotelial .....  | 53         |
| 3.a.5 Desregulación metabólica .....                                     | 55         |
| 3.a.6 Hipercoagulabilidad .....  | 56         |
| 3.b Consecuencias cardiovasculares del SAHS .....                        | 57         |
| 3.b.1 Hipertensión arterial .....  | 57         |
| 3.b.2 Ictus.....   | 59         |
| 3.b.3 Enfermedad coronaria .....   | 61         |
| 3.b.4 Arritmia .....   | 62         |
| 3.b.5 Insuficiencia cardíaca .....                                       | 63         |
| <b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....                                       | <b>65</b>  |
| <b>ATÍCULOS</b> .....  | <b>77</b>  |
| <b>ESTUDIO 1</b> .....   | <b>79</b>  |
| <b>ESTUDIO 2</b> .....   | <b>91</b>  |
| <b>ESTUDIO 3</b> .....   | <b>105</b> |
| <b>ESTUDIO 4</b> .....   | <b>117</b> |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....   | <b>149</b> |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....  | <b>161</b> |
| <b>REFERENCIAS</b> .....   | <b>165</b> |
| <b>APÉNDICE</b> .....  | <b>185</b> |



## ABREVIATURAS

ACS: Acute coronary syndrome.

AHI: Apnea-Hypopnea Index.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea; Continuous Positive Airway Pressure.

CPE: Células progenitoras endoteliales.

cTn: Troponina cardíaca; Cardiac troponin.

cTn-I: Troponina cardíaca-I; Cardiac troponin-I

CVD: Cardiovascular disease.

ECG: Electrocardiograma.

EPC: Endothelial progenitor cell.

ERAM: Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.

HIF $_{1-\alpha}$  : Factor inducible por hipoxia-1.

HTA: Hipertensión arterial.

IAH: Índice de Apneas-Hipopneas.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IMC: Índice de masa corporal.

NF-kB: Factor nuclear kB.

ODI: Oxygen desaturation index.

OSA: Obstructive Sleep Apnoea.

PCR: Poligrafía cardiorrespiratoria.

PSG: Polisomnografía.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; Sleep apnea-hypopnea syndrome.

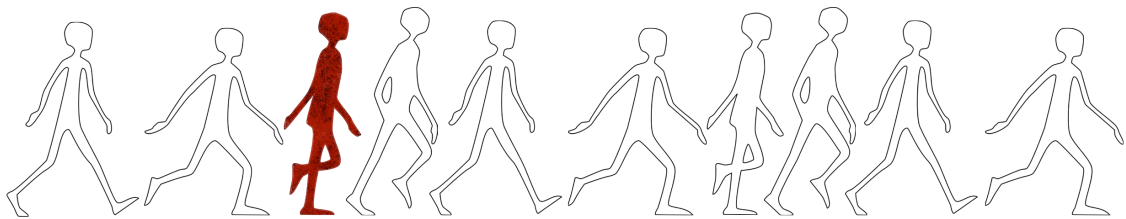
SaO $_2$ : Saturación arterial de oxígeno.

SCA: Síndrome coronario agudo.

TA: Tensión arterial.



# RESUMEN







## RESUMEN

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) afecta al 4-6% de la población general de mediana edad, y dicha prevalencia va aumentando con la edad. El SAHS se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, causando hipoxemia intermitente e interrupción del sueño. El SAHS se relaciona con un deterioro de la calidad de vida, somnolencia diurna excesiva, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, y además con un exceso de mortalidad, principalmente por enfermedad cardiovascular. En cuanto a los factores de riesgo, la edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal son los más importantes. Cada evento apnéico finaliza con un arousal (despertar electroencefalográfico). Los episodios de hipoxia intermitente y los arousals provocan un aumento de la actividad simpática y cambios repentinos de la presión arterial, que contribuyen al desarrollo de hipertrofia miocárdica, arritmias cardíacas y muerte por causa cardiovascular. Además, dichos episodios repetidos de hipoxia-reoxigenación, y el aumento de la actividad simpática pueden activar diferentes vías patogénicas que favorecen la aterogénesis como son: estrés oxidativo, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina. Estas alteraciones fisiológicas explicarían el mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en pacientes con SAHS. No obstante no hay suficiente evidencia para apoyar el tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.

En el primer estudio que se expone en la presente memoria de trabajo de tesis doctoral (F. Barbé et al. *Eur Respir J* 2015) se evaluó el impacto del SAHS en la gravedad (fracción de eyección, clasificación Killip, número de vasos afectados, número de stents implantados y nivel plasmático de troponina cardíaca (cTn) pico) y pronóstico a corto plazo (días de estancia en la unidad coronaria, días de estancia hospitalaria, complicaciones y mortalidad) de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Los resultados de este estudio indicaron que el SAHS está correlacionado con un aumento de los niveles de cTn pico, número de vasos

afectados y duración de la estancia en la unidad coronaria.

En el segundo estudio (A. Sánchez-de-la-Torre et al. *PLOS ONE* 2016) se evaluó la influencia del sexo en la gravedad del SCA (fracción de eyección, clasificación Killip, número de vasos afectados, número de stents implantados y nivel plasmático de cTn pico) en pacientes con diagnóstico reciente de SAHS admitidos por SCA. Se observó que el sexo influye en la gravedad del SCA en pacientes con SAHS, de tal manera que los hombres muestran un aumento en el número de vasos afectados y número de stents implantados y además una menor fracción de eyección con respecto a las mujeres.

En el tercer estudio (Chieh-Yang Koo et al. *Heart, Lung and Circulation* 2016) se determinó la influencia étnica en la prevalencia del SAHS en pacientes que presentaban SCA. Pudimos observar que existía una variación étnica significativa en la prevalencia del SAHS en pacientes con SCA. El aumento por unidad de índice de masa corporal se asoció con un mayor aumento en la prevalencia de SAHS en pacientes de origen asiático que en pacientes españoles.

En el cuarto estudio (A. Sánchez-de-la-Torre et al. (Submitted)) se evaluó si la presencia de episodios de hipoxia crónica intermitente en pacientes con SAHS afecta a la evolución temporal de la expresión de la cTn y en los niveles de cTn pico en pacientes que han sufrido un SCA. Se observó que el SAHS y su gravedad se asocian con una evolución diferente de los niveles de cTn así como menores niveles de cTn pico, lo que podría sugerir la existencia de una posible protección miocárdica en los pacientes con SAHS grave que sufren un SCA.

En conjunto, los estudios que componen la presente tesis doctoral han contribuido en el avance del conocimiento de la relación existente entre el SAHS y la enfermedad cardiovascular, teniendo como objetivo: i) evaluar en primer lugar el impacto del SAHS en la gravedad del SCA, ii) analizar el efecto del sexo del paciente con SAHS, en la gravedad del SCA, iii) explorar la prevalencia del SAHS entre diversos grupos étnicos y su interacción con factores de riesgo como la obesidad en cada grupo étnico, y finalmente iv) investigar el impacto del SAHS en la evolución temporal de marcadores de severidad del SCA.

## RESUM

La síndrome d'apnea-hipopnea de la son (SAHS) afecta el 4-6% de la població general de mitjana edat, i aquesta prevalença va augmentant amb l'edat. La SAHS es caracteritza per episodis repetits d'obstrucció de la via aèria superior durant el son, causant hipoxèmia intermitent i interrupció del son. La SAHS es relaciona amb un deteriorament de la qualitat de vida, somnolència diürna excessiva, malalties cardiovasculars i cerebrovasculars, i a més amb un excés de mortalitat, principalment per malaltia cardiovascular. Pel que fa als factors de risc, l'edat, el sexe masculí i l'índex de massa corporal són els més importants. Cada esdeveniment apneic finalitza amb un arousal (despertar electroencefalogràfic). Els episodis d'hipòxia intermitent i els arousals provoquen un augment de l'activitat simpàtica i canvis sobtats de la pressió arterial sistèmica, que contribueixen al desenvolupament d'hipertrofia miocàrdica, arítmies cardíques i mort per causa cardiovascular. A més, aquests episodis repetits d'hipòxia-reoxigenació, i l'augment de l'activitat simpàtica poden activar diferents vies patogèniques que afavoreixen l'aterogènesi com són: estrès oxidatiu, disfunció endotelial, hipercoagulabilitat i alteracions metabòliques com resistència a la insulina. Aquestes alteracions fisiològiques explicarien el risc més elevat de desenvolupar malaltia cardiovascular en els pacients amb SAHS. Tot i això, no hi ha evidència suficient per donar suport al tractament amb pressió positiva contínua sobre la via aèria (CPAP) per la prevenció primària o secundària de la malaltia cardiovascular.

En el primer estudi que s'exposa en la present memòria de tesi doctoral (F. Barbé et al. *Eur Respir J* 2015) es va avaluar l'efecte de la SAHS en la gravetat (fracció d'ejecció, classificació Killip, nombre de vasos afectats, nombre de stents implantats i nivell plasmàtic de troponina cardíaca (cTn) pic) i pronòstic a curt termini (dies d'estada a la unitat coronària, dies d'estada hospitalària, complicacions i mortalitat) de pacients amb síndrome coronària aguda (SCA). Els resultats d'aquest estudi van indicar que la SAHS està correlacionada amb un augment dels nivells de cTn pic, nombre de vasos afectats i durada de l'estada en la unitat coronària.

En el segon estudi (A. Sánchez-de-la-Torre et al. *PLOS ONE* 2016) es va avaluar la influència del sexe en la gravetat del SCA (fracció d'ejecció, classificació Killip, nombre de vasos afectats, nombre de stents implantats i nivell plasmàtic de cTn pic) en pacients amb diagnòstic recent de SAHS admesos per SCA. Es va observar que el sexe influeix en la gravetat de la SCA, de tal manera que els homes mostren un augment en el nombre de vasos afectats i nombre de stents implantats i a més una menor fracció d'ejecció pel que fa a les dones.

En el tercer estudi (Chieh-Yang Koo et al. *Heart, Lung and Circulation* 2016) es va determinar la influència ètnica en la prevalença de la SAHS en pacients que presentaven SCA. Vam poder observar que existia una variació ètnica significativa en la prevalença de la SAHS en pacients amb SCA. L'augment per unitat de l'índex de massa corporal es va associar amb un major augment en la prevalença de SAHS en pacients d'origen asiàtic que en pacients espanyols.

En el quart estudi (A. Sánchez-de-la-Torre et al. (Submitted)) es va avaluar si la presència d'episodis d'hipòxia intermitent crònica en pacients amb SAHS afecta l'evolució temporal de l'expressió de la cTn i en els nivells de cTn pic en pacients que han patit un SCA. Es va observar que la SAHS i la seva gravetat s'associen amb una evolució diferent dels nivells de cTn així com menors nivells de cTn pic, el que podria suggerir l'existència d'una possible protecció miocàrdica en els pacients amb SAHS greu que pateixen un SCA.

En conjunt, els estudis que componen la present tesi doctoral han contribuït en l'avenç del coneixement de la relació existent entre la SAHS i la malaltia cardiovascular, tenint com a objectiu: i) avaluar en primer lloc l'impacte de la SAHS en la gravetat de la SCA, ii) analitzar l'efecte del sexe del pacient amb SAHS en la gravetat de la SCA, iii) explorar la prevalença de la SAHS entre els diversos grups ètnics i la seva interacció amb factors de risc com l'obesitat en cada grup ètnic, i finalment iv) investigar l'impacte de la SAHS en l'evolució temporal de marcadors de severitat de la SCA.

## ABSTRACT

Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) affects 4-6% of the general middle-aged population, and this prevalence increases with age. SAHS is characterized by repeated episodes of obstruction of the upper airway during sleep, causing intermittent hypoxemia and sleep disruption. SAHS is related with impaired quality of life, excessive daytime sleepiness, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and also with an excess of mortality, mainly due to cardiovascular disease. Regarding risk factors, age, male gender and body mass index are the most important. Each apnoeic event ends with an arousal (waking electroencephalogram). Intermittent episodes of hypoxia and arousals cause an increase in sympathetic activity and sudden changes in systemic blood pressure, contributing to the development of myocardial hypertrophy, cardiac arrhythmias and death due to cardiovascular disease. In addition, repeated episodes of hypoxia-reoxygenation and increased sympathetic activity can activate different pathogenic pathways that promote atherogenesis, such as: oxidative stress, endothelial dysfunction, hypercoagulability, and metabolic disorders like insulin resistance. These physiological changes may explain the increased risk of developing cardiovascular disease in patients with SAHS. However, there is not enough evidence to support treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) for primary or secondary prevention of cardiovascular disease.

In the first study that is exposed in the present memory of doctoral thesis (F. Barbé et al. *Eur Respir J* 2015) we evaluated the influence of SAHS on the severity (ejection fraction, Killip class, number of diseased vessels, number of implanted stents and plasma cardiac peak troponin (cTn) level) and short-term prognosis (length of stay in the coronary unit, length of hospitalization, complications and mortality) of patients with acute coronary syndrome (ACS). The results of this study indicate that SAHS is related to an increase in the peak cTn levels, number of diseased vessels, and length of stay in the coronary care unit.

In the second study (A. Sánchez-de-la-Torre et al. *PLOS ONE* 2016) we evaluated the influence of sex on the severity of ACS (ejection fraction, Killip

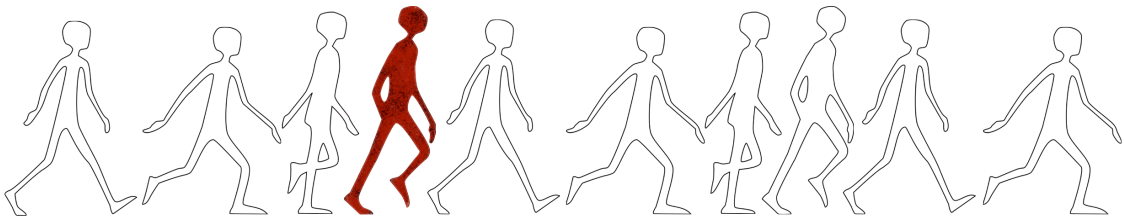
class, number of diseased vessels, number of stents implanted and plasma peak cTn level) in patients with a recent diagnosis of SAHS admitted by ACS. It was observed that sex influences on the severity of ACS in patients with SAHS, so that men show an increased number of diseased vessels and number of stents implanted and also a lower ejection fraction with respect to women.

The third study (Chieh-Yang Koo et al. *Heart, Lung and Circulation* 2016) we determined the effects of ethnicity on the prevalence of SAHS in patients with ACS and who underwent a sleep study. We could observe that there was a significant ethnic variation in the prevalence of SAHS in patients with ACS. The increase per unit of body mass index was associated with a greater increase in the prevalence of SAHS in Asian patients than in Spanish patients.

In the fourth study (A. Sánchez-de-la-Torre et al. (Submitted)) it was evaluated whether the presence of chronic intermittent hypoxia episodes in SAHS patients during sleep affected the time course of cardiac troponin expression and the peak cTn levels in patients who have suffered an episode of ACS. It was observed that SAHS and its severity are associated with a different temporal evolution of cTn levels as well as lower levels of peak cTn, which could suggest the existence of a possible myocardial protection in patients with severe SAHS who suffer an ACS.

Overall, the studies that compose this doctoral thesis have contributed to the advancement of knowledge about the relationship between SAHS and cardiovascular disease, with the objective of: i) to evaluate the impact of SAHS on the severity of ACS, ii) to analyze the effect of the sex of patients with SAHS on the severity of ACS, iii) to explore the prevalence of SAHS among the various ethnic groups and their interaction with risk factors such as obesity in each ethnic group, and finally iv) to investigate the impact of SAHS on the temporal evolution of markers of ACS severity.

# INTRODUCCIÓN







## 1. SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO

### 1.a DEFINICIÓN

En los últimos años, los trastornos respiratorios del sueño y especialmente el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS), han generado un interés creciente en la comunidad médica. Diferentes estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y Europa, han puesto de manifiesto que el SAHS es un enfermedad muy prevalente, que afecta a entre un 4-6% de hombres y 2-4% de mujeres en la población general adulta de edades medias (1), aumentando su prevalencia claramente con la edad y siendo 2 ó 3 veces más frecuente en varones que en mujeres (2) tendiendo a igualarse a partir de la menopausia.

El SAHS se define como un cuadro caracterizado por hipersomnolencia excesiva, trastornos cognitivos-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a una alteración anatómica y funcional de la vía respiratoria superior que conduce a episodios repetidos de obstrucción total o parcial durante el sueño (Figura 1), lo cual provoca descensos de la saturación arterial de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) y despertares transitorios o arousals que dan lugar a un sueño no reparador (3). Estos episodios se miden con el Índice de Apneas-hipopneas (IAH) expresado como número de episodios por hora de sueño.

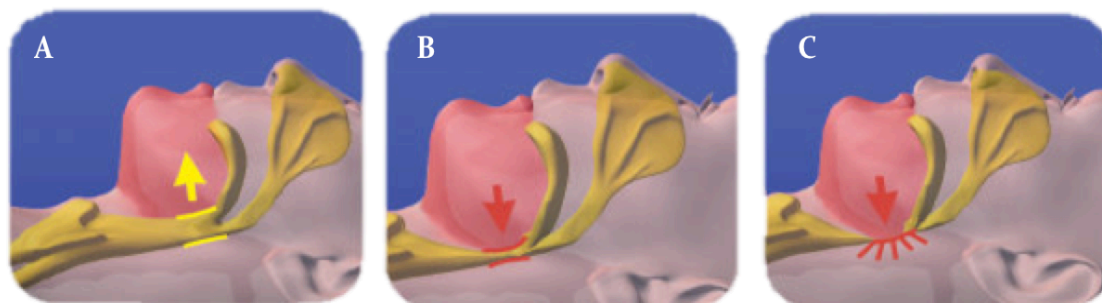


Figura 1. Obstrucción de la vía aérea superior en el SAHS. En individuos sanos durante el sueño la vía aérea permite el paso de aire desde el exterior hasta los pulmones sin ejercer resistencia al aire (A). En pacientes con SAHS puede ocurrir una oclusión parcial debida a una mayor resistencia al flujo de aire que en muchos de los casos puede llegar a generar ronquido (B) o una oclusión total, en cuyo caso el flujo de aire hacia los pulmones es nulo (C).

Para definir este trastorno respiratorio *The American Academy of Sleep Medicine (AASM)* ha establecido un conjunto de parámetros clínicos y analíticos:

- I. Somnolencia diurna excesiva no explicable por otras causas.
- II. Dos o más de los siguientes criterios no explicables por otros motivos:
  - a) Apneas durante el sueño
  - b) Sueño fragmentado
  - c) Sueño no reparador
  - d) Astenia y fatiga al despertar
  - e) Disminución de la capacidad de concentración
- III. Índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor o igual a 5.

El diagnóstico se establece con un criterio 1 ó 2, más el criterio 3.

El SAHS es un problema importante de salud pública, ya que está relacionado con un incremento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares tales como la hipertensión sistémica, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y embolias cerebrales (4), tiene un papel causal en accidentes de tráfico (5,6) y además influye negativamente en la calidad de vida (Figura 2).

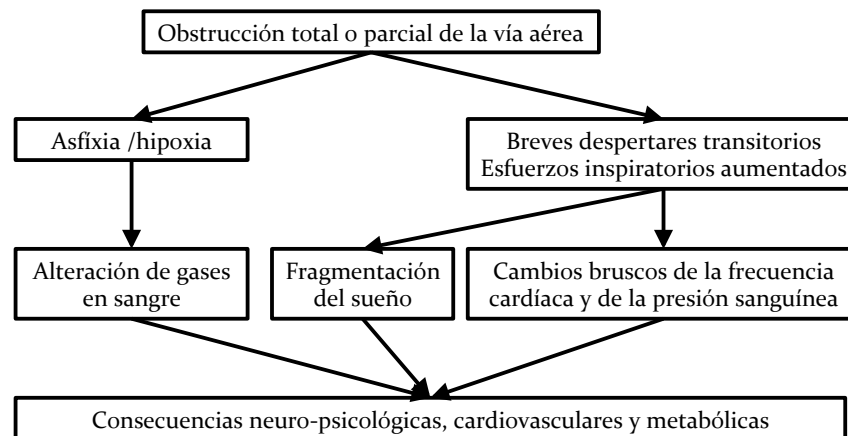


Figura 2. Cuadro resumen de los trastornos respiratorios durante el sueño y las consecuencias clínicas observadas en pacientes con SAHS.

## 1.b FACTORES DE RIESGO

Todos los pacientes con SAHS sufren episodios repetitivos de obstrucción de las vías respiratorias, y los factores de riesgo más habituales incluyen:

- Sexo varón (2,7,8)
- Incremento de la edad (7-9)
- Obesidad (1,10-12)
- Alteraciones de la anatomía craneofacial y del cuello (13)
- Menopausia (14)
- Hipotiroidismo (15)
- Antecedentes familiares de ronquido y SAHS (16,17)
- Uso de sedantes, tabaquismo y alcohol (18,19)

Sin embargo, no todos los pacientes presentan estas características (20). Por consiguiente, los intentos para construir relaciones causales entre los potenciales factores de riesgo genético y la forma de presentación clínica del SAHS deben tener en cuenta esta variabilidad en su forma de presentación. Además, no está claro si los factores asociados con el SAHS son causas o efectos del síndrome. Tal dificultad para determinar la dirección causal de estas asociaciones aumenta el reto de identificar y comprender de qué modo los factores de riesgo del SAHS se relacionan con la enfermedad.

### 1.b.1 *Sexo*

El SAHS es una enfermedad que establece diferencias entre sexos en cuanto a la prevalencia, fisiopatología y hallazgos polisomnográficos (Tabla 1).

|   | HOMBRES  | MUJERES   |
|---|--|---|
| Prevalencia de IAH ( $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) | 13%  | 6%  |
| Edad común de diagnóstico                       | 40-60 años   | 50-60 años  |
| Síntomas referidos                              | Ronquidos, pausas de apnea e hipersomnolencia diurna                           | Depresión, ansiedad, insomnio, cefalea y astenia  |
| Obesidad  | Obesidad central   | Obesidad periférica (las mujeres suelen ser más obesas que los hombres)                     |
| Vía aérea superior                              | Más colapsable   | Menos colapsable  |
| Hormonas sexuales                               | Papel poco importante  | Papel muy importante: progesterona/estrógenos protegen del SAHS                             |
| Datos polisomnográficos                         | IAH más grave.<br>Más dependiente de la posición y menos de la fase del sueño. | IAH más leve.<br>Obstrucción parcial de la vía aérea superior más común que en los hombres. |

Tabla 1.- Diferencias entre ambos sexos en prevalencia, fisiopatología y manifestaciones clínicas en pacientes con SAHS.

Diversos estudios de investigación han confirmado que el SAHS es más común en hombres que en mujeres (2,21). A pesar de que es poco conocido se cree que las diferencias inherentes en la distribución de grasa corporal, longitud y colapso de las vías respiratorias superiores, mecanismos neuroquímicos de control, la respuesta al arousal y las hormonas sexuales contribuyen a la disparidad en la prevalencia entre ambos sexos (22).

Se han encontrado diferencias significativas en la circunferencia del cuello entre hombres y mujeres con el mismo índice de masa corporal (IMC). Los hombres tienden generalmente a depositar el tejido adiposo alrededor del tronco y abdomen, mientras que las mujeres muestran la deposición alrededor de la periferia: brazos superiores, caderas y muslos. Este hecho podría explicar que los hombres presenten mayor circunferencia del cuello que las mujeres con IMC similares. Dicha deposición de grasa a nivel de la vía aérea superior se ha asociado con el desarrollo de SAHS.

El impacto del SAHS en las mujeres también podría ser diferente al de los hombres sobre todo en la premenopausia, modulada por el estado hormonal.

Además, la presentación clínica en mujeres puede variar respecto a la típica de varones sobre todo por una mayor frecuencia de síntomas depresivos, ansiedad, cansancio general, falta de energía y cefalea. Tener en consideración

estas variaciones clínicas es importante a la hora de decidir la probabilidad clínica pretest de la paciente y el método diagnóstico a utilizar (23).

El SAHS es un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial (HTA) en hombres. La asociación entre SAHS y HTA en mujeres aún es discutido. Un estudio encontró que las diferencias que aparecían entre la tensión arterial (TA) durante la mañana y la noche estaban linealmente relacionadas con la gravedad del SAHS en hombres, pero no en mujeres (24).

### **1.b.2 Obesidad**

Todos los pacientes con SAHS padecen una obstrucción repetitiva de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Dada esta definición, parece razonable que la asociación de factores como la obesidad predispongan a los pacientes al SAHS por estrechamiento de las vías respiratorias superiores y aumento de la probabilidad de obstrucción de las vías respiratorias. Aunque no todos los pacientes con SAHS tienen sobrepeso, la obesidad (definida como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) sigue siendo, junto con el sexo masculino, uno de los rasgos más característicos del SAHS (25). Estudios epidemiológicos indican que la obesidad se halla presente en el 60-90% de los pacientes evaluados en las clínicas del sueño (20). Además, aumentos del grado de obesidad se correlacionan con aumentos en la intensidad y prevalencia del SAHS. En un estudio de 1993 (2) en 602 sujetos preseleccionados por trastornos del sueño y ronquidos habituales, cada aumento de 10 kg en el peso corporal duplicó la probabilidad de trastornos respiratorios durante el sueño. Otros estudios han observado que pacientes con SAHS severo tienen mayores volúmenes laterales de las paredes faríngeas, lengua y partes blandas de las vías respiratorias superiores que sujetos control, y que por cada aumento de 3 mm en el grosor de la grasa faríngea se multiplicó por 6 la probabilidad de desarrollar SAHS (26).

Se ha demostrado que la obesidad y SAHS están asociados con un incremento de la resistencia a la insulina y a la diabetes (27).

Tal y como hemos visto, el riesgo de desarrollar SAHS aumenta considerablemente con un mayor IMC. La obesidad multiplica por 10 el riesgo de SAHS (28). En casos de obesidad mórbida (IMC  $>40$  kg/m<sup>2</sup>), el riesgo de

desarrollar SAHS se encuentra entre 65-98% (29). La circunferencia del cuello es mejor predictor del SAHS que el IMC. Aún más interesante, la circunferencia abdominal ha demostrado ser un mejor predictor del SAHS que la circunferencia del cuello y el IMC (30,31). Los anteriores datos demuestran que la distribución de la grasa puede ser un factor aún más significativo que el peso global en la génesis del SAHS. La grasa localizada en la parte superior del cuerpo o en el cuello y en el área parafaríngea indica un riesgo significativamente mayor de SAHS que la grasa por sí misma. A nivel celular, la grasa abdominal y visceral de la parte corporal superior es metabólicamente más activa y tiene una mayor sensibilidad lipolítica  $\beta$ -adrenérgica que la grasa femoral y glútea. La grasa de la parte inferior del cuerpo, más común en las mujeres, es metabólicamente menos activa (32). Estos diferentes fenotipos de obesidad no sólo tienen características celulares diferentes sino que también producen consecuencias metabólicas espectacularmente diferentes, a nivel sistémico. Las incidencias de resistencia a la insulina, HTA, diabetes, perfiles lipídicos desfavorables, accidente cerebrovascular y arteriopatía coronaria son mayores en los patrones de distribución de la grasa en la parte corporal superior que en los patrones de distribución inferior.

En el SAHS, la vía aérea superior se colapsa a una presión crítica determinada. Se cree que las alteraciones en el control neuromuscular de los músculos faríngeos dilatorios no protegen a la vía aérea superior contra el aumento de presión extra-luminal (33). La obesidad parece jugar un papel importante en el aumento de la presión mecánica pasiva, que contribuye a la obstrucción de la vía aérea mediante el aumento de los depósitos de grasa alrededor de los tejidos blandos del cuello y de la lengua, lo que contribuye a un aumento de las presiones extra-luminales que eleva la presión crítica de colapso, con lo que aumenta las posibilidades de colapso de las vías respiratorias (34). También se ha demostrado que los niveles aumentados de obesidad empeora la hipoxemia nocturna en el SAHS, en parte debido a un aumento de la demanda de oxígeno. Durante la apnea, los pacientes obesos desaturan a un ritmo más rápido que los no obesos (35).

### **1.b.3 Edad**

El envejecimiento en sí mismo se asocia con numerosos cambios fisiológicos. Durán et al (1), en población española refieren que la prevalencia de SAHS se incrementa con la edad, tanto en hombres como en mujeres, afirmando que el IAH se dobla cada 10 años, hasta los 60-65 años, a partir de ese momento la curva de aumento se aplana y deja de aumentar la prevalencia.

### **1.b.4 Anatomía de la vía aérea**

El normal funcionamiento del ciclo respiratorio requiere la permeabilidad constante de la vía aérea. El armazón óseo que rodea a las fosas nasales y el soporte cartilaginoso propio de la laringe y la tráquea proporcionan a estas estructuras un esqueleto rígido, que impide su colapso inspiratorio. La faringe es, sin embargo, una zona potencialmente colapsable, no sólo por la composición anatómica de sus paredes, esencialmente musculares, sino también por sus características funcionales.

Durante la inspiración normal, la contracción de los músculos respiratorios, sobre todo la del diafragma, crea una presión intratorácica negativa, que induce el movimiento del aire hacia las vías aéreas inferiores y los alveolos pulmonares. Esta presión negativa o de succión tiende a colapsar las paredes faríngeas, lo que normalmente no ocurre gracias a la contracción simultánea de los músculos locales, que convierten a la faringe en un tubo rígido. En definitiva, para que la función ventilatoria se lleve a cabo adecuadamente se requiere una perfecta coordinación, tanto en intensidad como en tiempo, entre los músculos respiratorios y los faríngeos.

El sueño, sobre todo en su fase REM (“movimientos oculares rápidos”) y en las fases profundas no-REM, caracterizadas por una gran hipotonía muscular, favorece la pérdida de dicha coordinación, al disminuir la actividad de la musculatura faríngea respecto a la del diafragma. Con ello, la luz de la vía aérea superior tiende a estrecharse, por lo que aumenta la resistencia al paso del aire. Finalmente, el colapso orofaríngeo, cuando se produce, da lugar a una apnea, si la obstrucción es completa, o a una hipopnea si es incompleta y permite un cierto grado de ventilación.



Los mecanismos patogénicos descritos explican también por qué las alteraciones anatómicas o funcionales del tracto respiratorio superior facilitan la aparición de apneas y de hipopneas (Tabla 2). Estas alteraciones aumentan la resistencia al paso del aire e incrementan, durante la inspiración, la negatividad de la presión intraluminal de la vía aérea, con la consiguiente tendencia al colapso de las paredes faríngeas. Entre todas ellas la más importante, por su frecuencia y repercusión, es la obesidad. Cuando no existe alteración anatomofuncional alguna, hay datos que sugieren que, no obstante, la estructura del tracto respiratorio superior es determinante en el colapso faríngeo que origina el SAHS. Cabe señalar, finalmente, que las apneas obstructivas se producen más fácilmente en decúbito supino que en decúbito lateral o prono, quizás como consecuencia del desplazamiento posterior de la lengua.

|  |   |
|--|---|
| <b>Anomalías estructurales o funcionales de las fosas nasales o de la oronasofaringe</b> | Desviación del tabique nasal  |
|  | Pólipos y tumores nasales   |
|  | Hipertrofia de los cornetes nasales                                       |
|  | Adenoides o tumores rinofaríngeos   |
|  | Macroglosía   |
|  | Pliegues faringoamigdalinos hipertróficos                                 |
|  | Hipertrofia amigdalal o velopalatina                                      |
| <b>Trastornos neuromusculares que afectan a la oronasofaringe</b>                        | Micrognatia, retrognatia u otros defectos estructurales del macizo facial |
|  | Distrofia miotónica   |
|  | Siringomielina  |
|  | Poliomielitis   |
|  | Esclerosis lateral amiotrófica  |
| <b>Depósito de grasa u otras sustancias en las paredes de la vía aérea superior</b>      | Miopatías   |
|  | Obesidad  |
|  | Linfomas y otros tumores  |
|  | Lipomatosis   |
|  | Bocios  |
| <b>Enfermedades endocrino-metabólicas</b>  | Masas cervicales diversas   |
|  | Obesidad  |
|  | Acromegalia   |
|  | Hipotiroidismo  |
|  | Amiloidosis y tesaurismosis   |

Tabla 2.- Alteraciones anatómicas o funcionales de la vía aérea superior que pueden favorecer o estar implicadas en el origen del SAHS.

## 1.c **D**IAGNÓSTICO

En los últimos años el SAHS, principal exponente de los trastornos respiratorios durante el sueño, resulta de interés para la comunidad médica y las autoridades sanitarias. A pesar de una disposición creciente, la patología del sueño en la actualidad sigue contando con un elevado grado de infradiagnóstico. En el caso del SAHS tan sólo reciben un correcto tratamiento entre un 5-9% de los potenciales pacientes afectados.

Para el estudio del SAHS es fundamental una historia clínica detallada, que incluya los hábitos nocturnos del paciente: problemas de inicio y mantenimiento del sueño, duración del sueño, periodos de insomnio y presencia de paradas respiratorias y/o ronquidos. De igual modo, es importante conocer la historia de hipersomnias diurnas, cefaleas matutinas, irritabilidad, dificultad de la concentración y cambios de personalidad. La historia debe completarse con los antecedentes de uso de medicamentos o tóxicos que pueden afectar a la calidad de sueño. La ingesta de alcohol generalmente de carácter agudo, puede incrementar el número y duración de las apneas.

El examen físico puede aportar información sobre la predisposición a la oclusión de la vía aérea superior. El SAHS está estrechamente relacionado con la obesidad (36). Aunque las personas obesas disponen de grasa depositada en diferentes regiones del organismo de forma más o menos homogénea, la deposición en el cuello es la que genera una mayor reducción en el lumen aéreo de la faringe (37).

La prueba de referencia para establecer el diagnóstico del SAHS es la polisomnografía nocturna (PSG). Se trata del registro de una serie de variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas que nos permiten conocer la cantidad y calidad del sueño, así como la repercusión en las apneas e hipopneas en el sueño. A pesar de que la PSG es considerada como la prueba diagnóstica *gold standard* del SAHS, además existe otra prueba alternativa para la cual se han desarrollado equipos portátiles que registran todas o algunas de las variables cardiorrespiratorias de la PSG, denominándose poligrafía cardiorrespiratoria (PCR).

Los episodios obstructivos nocturnos pueden clasificarse en apneas (obstruktiva, central o mixta), hipopnea, o esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) (Tabla 3). Tal y como ha sido mencionado anteriormente, estos episodios se cuantifican mediante el IAH expresado como número de episodios por hora de sueño. Este parámetro es el más frecuentemente utilizado para valorar la gravedad de los trastornos respiratorios durante el sueño y en base al cual podremos clasificar el SAHS en:

- \* Leve (IAH: 5-14 h<sup>-1</sup>)
- \* Moderado (IAH: 15-29 h<sup>-1</sup>)
- \* Grave (IAH >30 h<sup>-1</sup>) (38).

|  |  |
|--|--|
| <b>Apnea obstructiva</b>   | Ausencia o reducción >90% de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas tóraco-abdominales.  |
| <b>Apnea central</b>   | Ausencia o reducción >90% de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas tóraco-abdominales.   |
| <b>Apnea mixta</b>   | Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.   |
| <b>Hipopnea</b>  | Reducción discernible (>30% y <90%) de la amplitud de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio tóraco-abdominal que se acompaña de unas desaturaciones (>3%) y/o un microdespertar en el EEG. |
| <b>Esfuerzos Respiratorios asociados a microdespertares (ERAM)</b> | Periodo de más de 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (detectado por un aumento de presión esofágica) que acaban con un microdespertar.   |
| <b>Índice de apneas-hipopneas (IAH)</b>                            | Suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño.   |

Tabla 3.- Definiciones de los principales eventos respiratorios.

## 1.d TRATAMIENTO

El empleo de la presión positiva continua sobre la vía aérea, conocida como CPAP (del inglés, *Continuos Positive Airway Pressure*), es el tratamiento de elección *gold-standard* del SAHS y hoy en día cuenta con un amplia evidencia científica (39-43). La CPAP actúa como un compresor que, utilizando aire del ambiente, genera una presión de aire positiva suficiente para evitar el colapso

inspiratorio de la vía respiratoria superior. La CPAP nasal mejora la somnolencia y la calidad de vida de los pacientes con SAHS. Además, corrige los fenómenos obstructivos, los ronquidos, las desaturaciones y los arousals secundarios a eventos respiratorios, la arquitectura de sueño, la capacidad de atención, entre otras variables cognitivas, reduce el riesgo de accidentes de tráfico y normaliza las cifras de TA en un porcentaje de enfermos hipertensos (44-47). Además los pacientes con SAHS tratados con CPAP presentan menos eventos cardiovasculares que los pacientes sin tratamiento (48).

Tal y como ha sido mencionado anteriormente, la CPAP es la terapia de primera línea en el SAHS. Aunque es un tratamiento altamente efectivo, el éxito de la CPAP es dependiente del uso regular así como del cumplimiento. Se estima, que el cumplimiento nocturno mínimo necesario para que la CPAP sea eficaz debe ser superior o igual a 4 horas cada noche (49,50). Distintos estudios demuestran que el 65-80% de los pacientes cumplen el tratamiento de forma adecuada (51,52). Varios factores han sido asociados con un menor cumplimiento, que incluyen principalmente problemas con la máscara (53) y presencia de efectos adversos secundarios a la CPAP (51). Considerando que esta afección no tiene tratamiento definitivo, resulta importante desarrollar estrategias destinadas a lograr un uso adecuado y regular de la CPAP.

## **2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en el mundo. En España, representan el 32% del total de muertes en los varones y el 44% en las mujeres (54). El riesgo de desarrollar enfermedad coronaria a lo largo de la vida después de los 40 años es 49% para hombres y 32% para mujeres. En el estudio ARIC (riesgo de arteriosclerosis en comunidades, por sus siglas en inglés) del NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute), la incidencia promedio ajustada por edad para enfermedad coronaria por 1000 personas/año es 12.5, hombres blancos; 10.6, hombres negros; 4.0, mujeres blancas, y 5.1 para mujeres negras (55). El promedio de edad del primer infarto agudo de miocardio (IAM) es 65.8 años para los hombres y 70.4 años para las mujeres (56). La

incidencia de enfermedad coronaria en mujeres después de la menopausia es 2 a 3 veces mayor que en las de mujeres de la misma edad antes de la menopausia (57). En cuanto al pronóstico, las personas que sobreviven a un IAM, tienen una probabilidad de enfermar o morir 1.5 a 15 veces mayor que la población general. El riesgo de sufrir otro IAM, muerte súbita, angina de pecho, fallo cardíaco y ataque cerebrovascular es sustancial en este grupo de pacientes.

Alrededor del 38% de las personas que padecen un ataque al corazón, en un año dado fallecerán por esto mismo (56). Rea et al, en un estudio que evaluó la incidencia de paro cardíaco extrahospitalario, informaron una incidencia de 6/1000 sujetos/año en personas con cualquier manifestación clínica de enfermedad cardíaca en comparación con 0.8/1000 sujetos/año para aquellos sin enfermedad cardíaca. Más aún, la incidencia de paro cardíaco fue de 13.6/1000 sujetos año en sujetos con IAM previo, hecho que revela la importancia crítica del Síndrome Coronario Agudo (SCA) en los paros cardíacos (58).

Desde hace décadas, se están incrementando los esfuerzos por identificar sus factores de riesgo, entre los cuales la HTA es probablemente el más importante (59-61). Datos de estudios poblacionales permitieron la predicción de enfermedad coronaria durante un intervalo de seguimiento de varios años, basado en la presión arterial, la historia de tabaquismo, los niveles de colesterol total y colesterol HDL, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma. Estos algoritmos de predicción han sido adaptados a hojas de puntuación simplificadas que permiten a los médicos estimar el riesgo multivariable de enfermedad coronaria en pacientes de mediana edad (62).

Una de cada cuatro muertes por cualquier causa y una de cada dos muertes de origen cardiovascular, están relacionadas con la HTA, lo cual es todavía más impactante si pensamos que el 35% de la población general y el 75% de los individuos de la tercera edad son hipertensos (54). Las causas de HTA son múltiples, en la mayoría de las ocasiones no se consigue descubrir su etiología, a pesar de la realización de múltiples pruebas complementarias. Ello ha hecho que en los últimos tiempos se haya buscado con interés la presencia de nuevos factores etiológicos de la HTA, especialmente aquellos modificables con el tratamiento.

El ictus es la primera causa de discapacidad grave en el adulto, la primera causa de mortalidad entre las mujeres, la segunda en los varones y supone un porcentaje elevado de los costes sanitarios, según datos del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. En España la incidencia de ictus es de 200 casos por cada 100.000 habitantes/año. Esta enfermedad es más frecuente a partir de los 55 años y su riesgo aumenta proporcionalmente con la edad. Según los expertos, si se controlan los factores de riesgo se podrían evitar hasta el 80% de los casos de ictus; entre estos factores se encuentran la HTA, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, el hábito anólico, el sedentarismo, la fibrilación auricular y la diabetes mellitus.

El SCA es un problema mayor de salud pública en todo el mundo. El SCA incluye IAM, con o sin elevación del ST y la angina inestable (63). De forma casi invariable la enfermedad que subyace en el SCA es la formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica que produce una reducción aguda al flujo coronario y de la oxigenación miocárdica (Figura 3). Más raramente se debe a espasmo puro de arteria coronaria sobre placa no complicada o sin evidencia de lesiones.

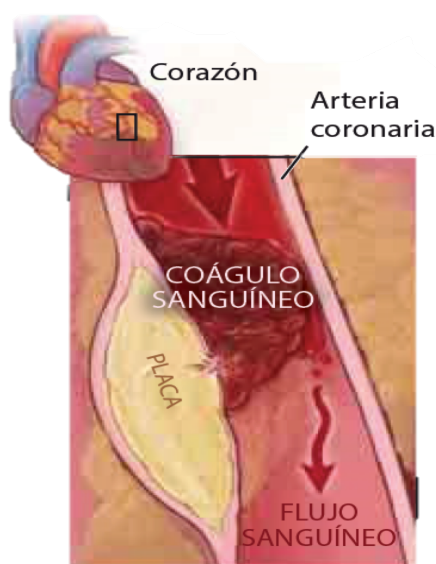


Figura 3.- Vaso sanguíneo bloqueado que abastece el músculo cardíaco.

La incidencia anual de IAM es 565.000 nuevos eventos y 300.000 ataques recurrentes cada año. Los SCA deben diferenciarse de otras causas de dolor torácico en base a una correcta evaluación clínica. Existen ciertos datos de la

historia, así como información del examen físico, hallazgos del laboratorio y electrocardiograma (ECG) que aumentan la probabilidad de que un sujeto con dolor torácico tenga como origen de éste un SCA (Tabla 4).

| Historia  | Examen  | Exámenes  |
|---|---|---|
| Angina típica<br>Edad >70 años<br>Sexo masculino<br>Diabetes Mellitus | Edema pulmonar<br>Hipotensión arterial<br>Enfermedad vascular | Ondas Q patológicas<br>Segmento ST anormal<br>Inversión de T $\geq 0.02\text{mV}$<br>Biomarcadores cardíacos aumentados |

Tabla 4.- Características clínicas que incrementan la posibilidad de un SCA.

El diagnóstico del SCA se basa en la combinación de la presentación clínica, alteraciones electrocardiográficas y aumento de la concentración de enzimas miocárdicas. En este sentido, el dolor torácico que sugiere un origen isquémico es el detonante para el proceso de diagnóstico y, junto con las alteraciones del ECG, determina el enfoque inicial. Si, además, se elevan los biomarcadores cardíacos (troponinas cardíacas y creatinquinasa-MB principalmente, por su elevada especificidad), se llegará al diagnóstico final de IAM (Figura 4).

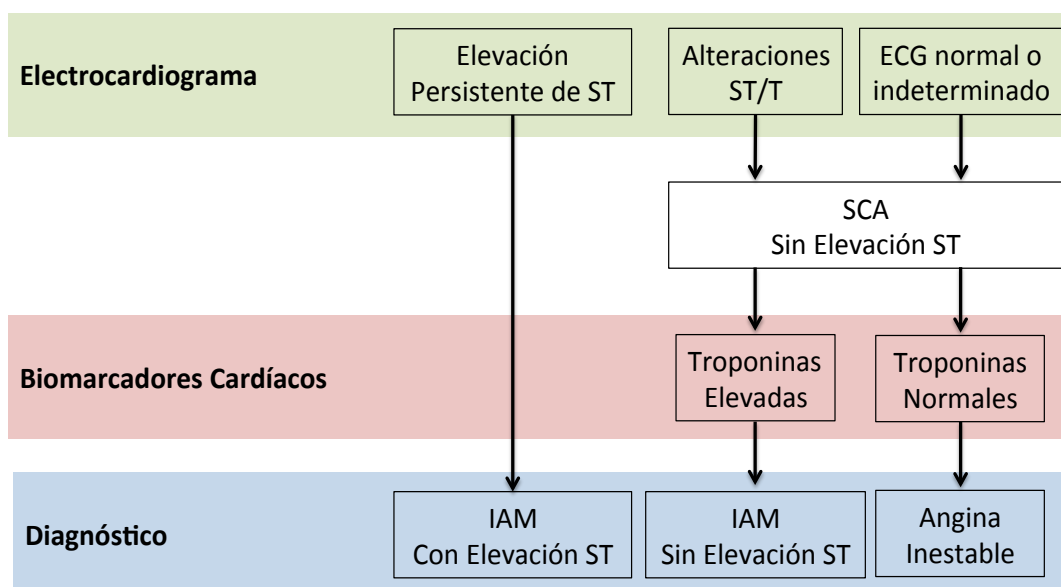


Figura 4.- Protocolo diagnóstico del Síndrome Coronario Agudo (ECG: Electrocardiograma; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; SCA: Síndrome Coronario Agudo).

### 3. FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

#### 3.a MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL SAHS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los eventos asociados con el colapso de la vía aérea superior tienen como consecuencia la aparición de despertares transitorios en el EEG o *arousals*, cambios en la presión intratorácica y episodios intermitentes de hipoxia-reoxigenación. Estos eventos se repiten de forma cíclica durante el periodo de sueño e inducen la activación de mecanismos intermedios. Estos mecanismos intermedios que vinculan el SAHS con enfermedades cardiovasculares, están estrechamente interrelacionados, se manifiestan simultáneamente y predisponen al paciente SAHS al desarrollo de enfermedad cardiovascular (4) (Figura 5). Dichos mecanismos intermedios son: estrés oxidativo, actividad simpática, inflamación, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y la desregulación metabólica.

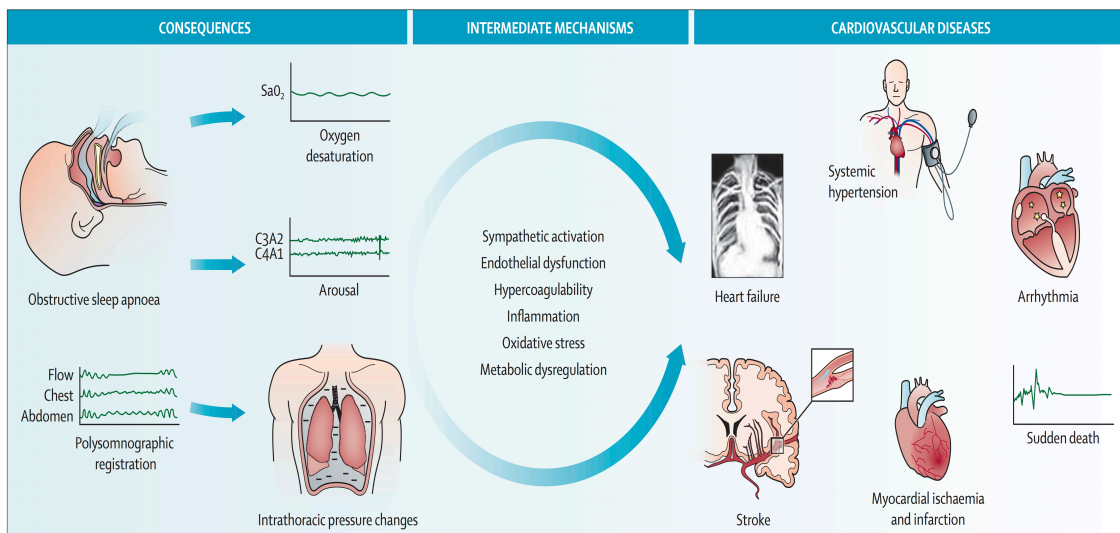
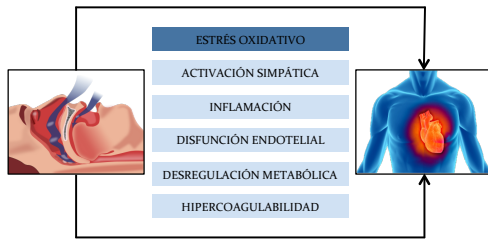


Figura 5. Consecuencias de la apnea obstructiva del sueño y mecanismos intermedios que potencialmente contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular (Sánchez-de-la-Torre et al. Lancet Respir Med, 2012 (4)).



### 3.a.1 Estrés oxidativo



El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre el sistema oxidante y anti-oxidante (desequilibrio estado redox). Es el resultado de una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) que pueden reaccionar con y dañar a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, base patogénica de enfermedades relacionadas con la edad y crónicas tales como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, inflamación crónica, y trastornos neurodegenerativos. Las concentraciones bajas o moderadas de ROS actúan en las vías de señalización vitales que son esenciales para la reparación y la supervivencia. Sin embargo, a altas cantidades, las ROS promueven la inflamación y lesión. La hipótesis de que la hipoxia intermitente causa estrés oxidativo se deriva de las observaciones que muestran que el daño asociado a hipoxia-reoxigenación desencadena un aumento en la producción de ROS, principalmente durante la restauración de la oxigenación de los tejidos (64,65). La disfunción mitocondrial es la principal fuente de ROS en las morbilidades asociadas a fenómenos de isquemia/reperfusión. Por lo tanto, las mitocondrias se consideran un objetivo potencial para la cardioprotección en la isquemia miocárdica aguda. Estudios llevados a cabo en células en cultivo, modelos animales que imitan SAHS, y en pacientes con SAHS, sugieren que la hipoxia intermitente induce la disfunción mitocondrial, generando un aumento en el estrés oxidativo (66).

En los últimos años, se han realizado numerosos estudios que relacionan al estrés oxidativo con el SAHS. La mayoría de estos estudios proporcionan evidencia indirecta en base a varios marcadores relacionados con el estrés oxidativo. En un modelo de ratón de SAHS que consiste en la exposición de los animales a la hipoxia intermitente, se observó que la hipoxia intermitente causó estrés oxidativo específico de tejido y éste estaba relacionado con la intensidad hipóxica (67). Además, en un modelo animal de exposición a hipoxia intermitente se observó un aumento de la apoptosis de las células  $\beta$ -pancreáticas lo que sugería un papel crítico del estrés oxidativo en la regulación de la

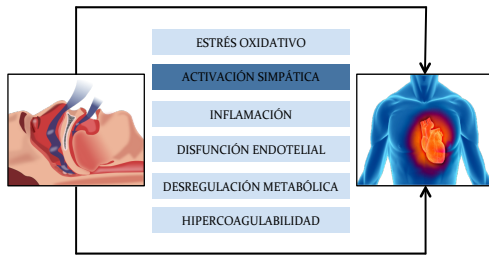
apoptosis. Asimismo, se observó que el tratamiento previo antioxidante disminuyó significativamente la apoptosis mediada por hipoxia intermitente en células  $\beta$  (68).

Los estudios clínicos observacionales y de intervención han evaluado el efecto de la hipoxia intermitente en el estrés oxidativo en pacientes con SAHS. La mayoría de los estudios que evalúan el tratamiento con CPAP muestran una disminución significativa en el estrés oxidativo y un aumento de la capacidad antioxidante. Los ensayos controlados no aleatorios en pacientes con SAHS han demostrado un aumento de la producción de ROS en subpoblaciones de monocitos y granulocitos, el aumento de la concentración de isoprostano en el condensado exhalado, y el aumento de malondialdehído en suero y la producción de superóxido en neutrófilos (69). Varios autores han informado que el tratamiento con CPAP reduce los niveles de marcadores de estrés oxidativo en saliva, suero y orina (69-75). Además, en niños con SAHS de moderado a grave, se observó un aumento de los niveles de peróxido de hidrógeno en el condensado de aire exhalado por la mañana, siendo este un índice indirecto del estado redox alterado en el tracto respiratorio (68). El SAHS en niños también ha demostrado estar asociado con un aumento de la peroxidación lipídica (69).

Además del aumento de la producción de ROS, algunos investigadores han sugerido que el SAHS podría aumentar el estrés oxidativo mediante la reducción de la capacidad antioxidante de la sangre (76).

El grado de estrés oxidativo varía entre pacientes con SAHS siendo poco común en pacientes sin comorbilidades asociadas (77). Resultan destacables las observaciones que sugieren un impacto diferencial de la exposición a las consecuencias de la apnea del sueño en el desarrollo de estrés oxidativo según el sexo. Así, se ha descrito una diferente susceptibilidad al estrés oxidativo entre ambos sexos. En un modelo animal de daño cerebral oxidativo inducido se ha descrito que hembras premenopáusicas presentaban una mayor protección que machos de la misma edad o hembras ovariectomizadas (78). Esta susceptibilidad dependiente del sexo podría estar relacionada con las diferencias en la morbilidad cardiovascular asociadas con el SAHS entre sexos. La revisión publicada por Lavie *et al* muestra con mayor detalle la relación entre estrés oxidativo y SAHS (65).

### 3.a.2 Incremento de la actividad simpática

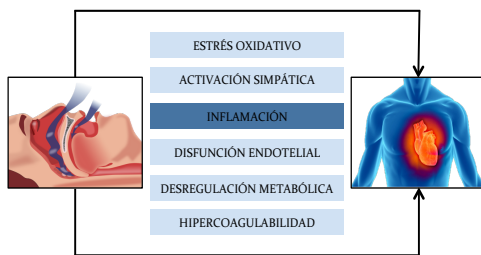


Uno de los principales mecanismos que relacionan el SAHS con la patología cardiovascular es el incremento de la actividad simpática. El incremento de la actividad del sistema nervioso simpático

produce una vasoconstricción y aumenta el gasto cardíaco (79). El grado de activación del sistema nervioso simpático se correlaciona con el grado de aumento de la presión arterial siendo más pronunciado en el contexto de enfermedad metabólica como diabetes, obesidad y síndrome metabólico (80). La hipoxia y la hipercapnia actúan de forma sinérgica generando un incremento en la actividad simpática y este efecto es especialmente marcado durante el episodio de apnea. La hiperactivación de quimiorreceptores centrales y periféricos en el SAHS contribuye al incremento de la actividad simpática. El SAHS se relaciona de forma estrecha con el desarrollo de HTA siendo el quimiorreflejo el principal factor contribuyente. Los pacientes con SAHS presentan una elevada actividad simpática en vigilia, y muestran un incremento en la presión arterial y actividad simpática durante el sueño (79). La medición de la actividad nerviosa simpática en el músculo genera información precisa y directa acerca de los impulsos nerviosos simpáticos. Por otra parte, el tono simpático puede ser evaluado mediante la medida de catecolaminas en plasma y orina, un biomarcador robusto que refleja la hiperactividad simpática. En modelo murino se ha descrito el papel de la hipoxia intermitente en el aumento de los niveles de catecolaminas y actividad nerviosa simpática (81,82), que parece estar mediado por el incremento en la formación de ROS como consecuencia de la exposición a hipoxia (83,84). En los pacientes con SAHS normotensos se ha descrito un incremento en los niveles en orina de epinefrina y norepinefrina tanto durante el día como durante la noche (85). El tratamiento habitual del SAHS con CPAP produce una disminución en la actividad simpática (79) y este efecto era mayor en los pacientes que presentaban un mejor cumplimiento del tratamiento (mayor número de horas de uso de CPAP) (86). Varios estudios aleatorizados también han demostrado que el

tratamiento con CPAP reduce la actividad del sistema nervioso simpático y atenúa el tono simpático aumentado en los pacientes con SAHS (87-89). Este hecho probablemente contribuya a la disminución de la presión arterial observada tras el tratamiento con CPAP (90). Así pues, la reducción en la actividad simpática es, probablemente, uno de los principales mecanismos que explican la reducción de la presión arterial en pacientes con SAHS tratados con CPAP.

### 3.a.3 Inflamación



El papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis está bien establecido, y la inflamación crónica está estrechamente relacionada con la formación y la progresión de la aterosclerosis (91). Las

ROS y el estrés oxidativo se han implicado en el desarrollo de los procesos inflamatorios, y un gran número de factores de transcripción y vías de señalización son modulados por ROS. El SAHS parece estar asociada con la inflamación local y sistémica. El ronquido en pacientes con SAHS, podría promover la inflamación local, mediante la activación de frecuencias de vibración que se asocian con el daño de los tejidos blandos. El análisis histológico de los tejidos de los pacientes con SAHS sometidos uvulopalatofaringoplastia mostró edema subepitelial sustancial, la infiltración de células plasmáticas, y la reducción en el área superficial de las papilas del tejido conectivo. Además, se observó un incremento de leucocitos polimorfonucleares en el lavado nasal de los pacientes con SAHS, en comparación con individuos sin SAHS (92). Además, la hipoxia intermitente crónica induce la inflamación local del cuerpo carotídeo de rata a través de la regulación positiva funcional de vías de las citoquinas proinflamatorias (93).

La aplicación de la hipoxia intermitente mediante la modificación de la concentración de oxígeno en el gas respirado es capaz de inducir la inflamación sistémica. Algunos modelos además de la hipoxia intermitente, permiten la aplicación de oscilaciones de presión negativa intratorácica, siendo esta otra de

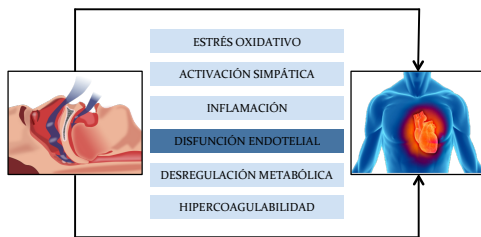
las principales consecuencias del SAHS (Figura 5). Estos modelos mostraron que los esfuerzos inspiratorios agravan la temprana respuesta inflamatoria local provocada de forma independiente por la hipoxia intermitente (94).

Además de inflamación local, se ha descrito la existencia de inflamación sistémica en pacientes con SAHS. La exposición a hipoxia intermitente facilita la síntesis de factores de transcripción, tales como el factor inducible por hipoxia-1 (HIF1- $\alpha$ ) y el factor nuclear kB (NF-kB). NF-kB es uno de los reguladores clave de la inflamación. Se ha descrito en SAHS un incremento en los niveles de marcadores inflamatorios dependientes de NF-kB tales como metaloproteinasas de matriz, proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión endoteliales, y moléculas de adhesión a células vasculares (95-99). Además, se ha descrito un incremento de NF-kB en pacientes con SAHS en comparación con controles sanos, además de una reducción en los niveles de NF-kB después de tratamiento CPAP (91). No obstante, también existen estudios que no demostraron un efecto del tratamiento con CPAP en los niveles de marcadores inflamatorios bien reconocidos como la proteína C reactiva, relacionada con riesgo cardiovascular (100). Otros estudios no encontraron ningún efecto de la CPAP a corto plazo sobre las concentraciones de biomarcadores inflamatorios antes y después del sueño (101). En este mismo sentido, el estudio MOSAIC, un estudio aleatorizado en el que se evaluó el efecto de 6 meses de tratamiento con CPAP en pacientes SAHS con síntomas mínimos, mostró que la CPAP no produjo un cambio significativo en ninguno de los marcadores de inflamación sistémica estudiados (102).

La obesidad es la comorbilidad más común y está presente en más de la mitad de los pacientes con SAHS. La adipoquinas están involucradas en una variedad de procesos, incluyendo inmunidad e inflamación, y varios estudios han demostrado que los pacientes con SAHS tienen mayores concentraciones de adipoquinas proinflamatorias que los pacientes sin SAHS (103). Las adipoquinas proinflamatorias parecen contribuir de forma significativa al estado inflamatorio de los pacientes obesos. La obesidad se considera una condición inflamatoria crónica en sí misma, y podría ser el factor de confusión más importante en la asociación entre el SAHS y la inflamación. Así, se encontró que la obesidad tenía

una fuerte asociación con la proteína C reactiva, pero no con SAHS (104). Además, los resultados de un ensayo aleatorizado mostraron que el tratamiento con CPAP no modificaba los niveles de marcadores inflamatorios (105). Por último, el efecto inflamatorio de la hipoxia intermitente está modulado por los estrógenos lo que sugiere diferencias relacionadas con el sexo en el impacto de la hipoxia intermitente en la inflamación (106).

### 3.a.4 Disfunción endotelial



La relación entre la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular está bien establecida. El endotelio vascular es una monocapa celular biológicamente activa que recubre todo el compartimento

interno vascular y es la interfase entre la sangre y la pared del vaso. El endotelio vascular está íntimamente involucrado en el control del tono vasomotor y es el principal regulador de la hemostasia vascular. El endotelio ajusta continuamente el equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación; si este equilibrio se inclina hacia la vasoconstricción, la disfunción endotelial se produce, causando daños a la pared arterial. El endotelio sano produce óxido nítrico y es antiaterogénico a través de los siguientes mecanismos: efectos paracrinos favorables sobre la vasodilatación; inhibición de la adhesión de leucocitos, agregación de plaquetas y coagulación; inhibición de la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la migración de los monocitos que se transforman en macrófagos; y la promoción de la reparación del daño endotelial a través de células progenitoras endoteliales (EPC) (107).

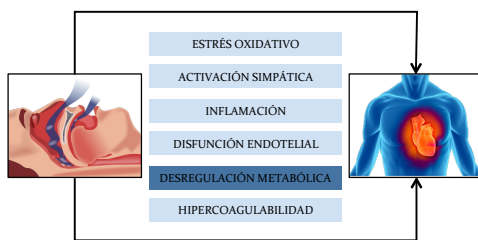
La disfunción endotelial es la anomalía detectable más temprana que se produce en respuesta a los factores de riesgo cardiovascular y puede preceder o acelerar el desarrollo de la aterosclerosis. Las modificaciones preateroscleróticas incluyen un aumento del grosor íntima-media con hipertrofia de las células del músculo liso, alteraciones de fibras elásticas, degeneración mucoide, y la infiltración de leucocitos en la adventicia. La iniciación puede comenzar años antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad vascular. Se dispone de

una evidencia considerable que sugiere que la alteración de la función endotelial está presente en el SAHS. El aumento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el SAHS se asocia con la disfunción endotelial (74,108) y el aumento del grosor íntima-media carotídea. Las EPC son elementos clave para el mantenimiento del endotelio vascular. Se ha observado que la población de EPC circulantes está disminuida en pacientes con SAHS (109-111). Los posibles mecanismos subyacentes a dicha disminución incluyen una respuesta inflamatoria prolongada, incremento del estrés oxidativo y aumento de la activación simpática. El tratamiento con CPAP adecuado ( $\geq 4$  horas/noche) se asocia con un aumento en los niveles de EPC. Varios estudios han demostrado evidencia indirecta de la reducción en la disponibilidad de óxido nítrico y un incremento en la concentración de moléculas de adhesión (77). Aunque los datos de estudios transversales sugieren una asociación entre la gravedad del SAHS y la alteración de la función endotelial, no todos los estudios confirman este hallazgo independiente de otros factores de riesgo. Los estudios que evalúan el efecto del tratamiento con CPAP sobre la función endotelial también arrojaron resultados contradictorios. Algunos estudios mostraron una mejora en la vasodilatación dependiente del endotelio después del tratamiento con CPAP, mientras que otros estudios no muestran este cambio (112).

Se ha informado de que la terapia eficaz con CPAP (4 horas o más cada noche) revierte la disfunción endotelial vascular y la inflamación, y mejora la capacidad de reparación del endotelio (112). Adicionalmente, se ha demostrado que el tratamiento CPAP mejora la función endotelial (113), la enfermedad microvascular y la vasodilatación coronaria inducida por nitroglicerina (61). Además, la retirada de CPAP se ha asociado con una alteración de la función endotelial (114). En los pacientes con SAHS la disfunción endotelial es proporcional a la hipoxemia y se mejora por el tratamiento con CPAP (115). El ensayo MOSAIC informó recientemente que el tratamiento con CPAP mejora la función endotelial en el SAHS mínimamente sintomático (116). Sin embargo, otros estudios aleatorizados recientes demostraron que en pacientes sin enfermedad cardiovascular, la CPAP no modificó la función endotelial (117).

En general, el SAHS parece afectar directamente el endotelio vascular mediante la promoción de la inflamación y el estrés oxidativo, así como la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y la capacidad de reparación. Por lo tanto, la disfunción endotelial, un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, se asocia con el SAHS independiente de la obesidad (118). Además, el tratamiento con CPAP revierte la disfunción endotelial y aumenta la capacidad de reparación endotelial. Por último, algunos autores han postulado que puede haber diferencias de género en la vulnerabilidad del endotelio vascular a los efectos adversos del SAHS (119,120). Estos estudios sugieren que las mujeres con trastornos respiratorios del sueño pueden ser más vulnerables a las enfermedades cardiovasculares relacionadas con trastornos respiratorios del sueño que los hombres. Hoyos *et al.* desarrollan con más detalle la relación entre la función endotelial y el SAHS (121).

### 3.a.5 Desregulación metabólica



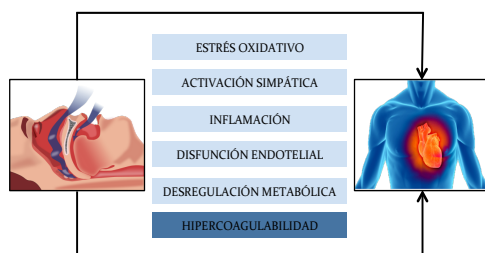
Factores asociados al SAHS tales como el incremento de la actividad simpática, la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente, contribuyen al desarrollo de desregulación metabólica (122). El

síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo, que incluye resistencia a la insulina, dislipidemia, HTA y obesidad abdominal, que de forma conjunta, contribuyen al incremento del riesgo cardiovascular (123). El síndrome metabólico es frecuente en los pacientes con SAHS, y el SAHS se encuentra con frecuencia en condiciones asociadas con anomalías metabólicas (124). Distintos estudios muestran que los pacientes con SAHS tienen concentraciones de ácidos grasos libres más altos que en los controles, y esto podría ser uno de los mecanismos implicados en las complicaciones metabólicas del SAHS. Sin embargo, no hay un patrón metabólico claro asociado con SAHS, y los componentes individuales del síndrome metabólico encontrado en pacientes con SAHS puede variar.



Actualmente se desconoce si el SAHS provoca un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 y si el tratamiento con CPAP podría revertir la resistencia a la insulina. Se ha descrito que el tratamiento con CPAP reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol total. Varios ensayos clínicos, sin embargo, han mostrado un beneficio parcial o nulo del tratamiento con CPAP sobre los componentes metabólicos, tales como sensibilidad a la insulina, grasa abdominal visceral, grasa del hígado o tolerancia a la glucosa. Del mismo modo, el tratamiento con CPAP en comparación con el tratamiento *sham*-CPAP (CPAP placebo), no mejoró las medidas de control de la glucemia o la resistencia a la insulina en los hombres con diabetes tipo 2 y SAHS. Sin embargo, otro estudio mostró que el tratamiento con CPAP mejoró rápidamente la sensibilidad a la insulina en pacientes con SAHS no obesos. Además, un estudio aleatorizado mostró que el tratamiento con CPAP durante 1 semana mejoró la sensibilidad a la insulina en hombres sin diabetes y en aquellos con obesidad moderada. Esta mejora parecía ser mantenida después de 12 semanas de tratamiento en las personas con obesidad moderada (125). Dado que la obesidad a menudo coexiste con SAHS, aún no está claro si la presencia de trastornos metabólicos es una consecuencia del SAHS o simplemente refleja los efectos de la coexistencia de obesidad (121,126). Por este motivo, el impacto del SAHS podría ser diferente según el IMC del paciente y/o su condición metabólica. De esta forma en pacientes obesos con patología metabólica el impacto del SAHS podría tener un menor efecto que en pacientes no obesos sin patología metabólica. Este hecho destaca la necesidad de identificar los diferentes fenotipos existentes de SAHS y el impacto de la enfermedad y su tratamiento en cada uno de estos fenotipos.

### 3.a.6 Hipercoagulabilidad



Uno de los posibles mecanismos que contribuyen a la iniciación y progresión de la aterosclerosis en el SAHS es un estado protrombótico debido a un desequilibrio hemostático entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis (61). Hay evidencia de un estado de hipercoagulabilidad

en pacientes con SAHS, que podría contribuir en un aumento del riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y un pico observado en la muerte súbita por causas cardíacas durante las horas de sueño (114). Una placa vulnerable puede romperse cuando se expone a una elevada tensión física durante los picos de presión arterial en el evento apneico. En el momento de rotura de la placa aterosclerótica, el aumento de la coagulación puede acelerar el desarrollo de trombos, induciendo con ello el infarto o isquemia cerebral. Los pacientes con SAHS muestran un aumento, en la mañana, de la concentración de fibrinógeno en plasma y la viscosidad sanguínea total, así como la baja actividad fibrinolítica (115). Los pacientes con SAHS muestran una mayor activación y agregación plaquetaria, aunque los mecanismos de activación plaquetaria no son completamente conocidos, pudiendo estar relacionados con el aumento de la actividad simpática en el SAHS. Los datos disponibles sugieren que los pacientes con SAHS están en un estado procoagulante, pero la relación entre el SAHS y factores de coagulación individuales no se han identificado.

### 3.b CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES DEL SAHS

Estudios clínicos controlados han demostrado que el SAHS provoca HTA y estudios epidemiológicos han indicado que el SAHS podría ser un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular. Así pues, existe una gran variabilidad entre los diferentes estudios que relacionan el SAHS y las siguientes consecuencias cardiovasculares:

#### 3.b.1 Hipertensión arterial

La HTA es muy prevalente en pacientes con SAHS. La tercera parte de los hipertensos también padece SAHS, y la mitad de los que padecen SAHS tienen cifras elevadas de tensión arterial (TA). Esta asociación es especialmente sólida en pacientes con HTA resistente al tratamiento, es decir, en los que no se obtienen un buen control de la arterial ( $TA \geq 140/90$  mm Hg) con tres o más (79) fármacos antihipertensivos administrados a dosis máxima establecida (127). Cerca del 80%

de los pacientes hipertensos tienen un IAH  $>10 \text{ h}^{-1}$  y es la principal causa reconocible de HTA en alrededor de dos tercios de estos pacientes (4).

Algunas normativas internacionales de mayor impacto sobre HTA ya consideran al SAHS como la causa identificable más frecuente de HTA (128) por los siguientes motivos:

- I. aparición en los últimos años de una serie de estudios epidemiológicos que sustentan con firmeza una relación entre ambas patologías en las que el SAHS funcionaría como factor de riesgo (129,130)
- II. incremento de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con SAHS no tratados (48)
- III. por el hecho de haberse demostrado que por una serie de mecanismos biológicos y de activación simpática el SAHS induce HTA.

Los continuos ciclos de desoxigenación-reoxigenación provocan un aumento de la actividad simpática (79), la liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina (131,132) y disminuyen los niveles de óxido nítrico (133). Además se ha demostrado que la concentración plasmática de aldosterona se asocia positivamente con IAH en estos pacientes, y la gravedad del SAHS se ha reportado como peor en pacientes con hiperaldosteronismo (134), produciendo vasoconstricción periférica, una mayor absorción de sodio a nivel del túbulo renal y retención de agua lo cual genera un incremento significativo de la presión arterial, y un aumento del movimiento de los fluidos a los tejidos circundantes, particularmente el cuello, que podría contribuir a una mayor propensión al colapso de las vías respiratorias durante el sueño.

El mecanismo más relevante en la elevación de la TA en los pacientes con SAHS parece ser la activación simpática, puesto que se ha comprobado que este aumento de la TA se ve atenuado al bloquear farmacológicamente el sistema nervioso autónomo en animales de experimentación (135,136).

Resultados de un estudio prospectivo poblacional sugieren que el SAHS moderado-severo es un factor de riesgo independiente de HTA (129). En el *Sleep Heart Health Study*, un estudio prospectivo de 2.470 sujetos no hipertensos a los que se le hizo un seguimiento durante 5 años, aunque se identificó una relación dosis-respuesta entre la IAH y el riesgo de HTA incidente, esta asociación no se

encontró después del ajuste para el IMC (137). Por otro lado, en una cohorte de población general, de los cuales se hizo un seguimiento de 1.180 sujetos de edades comprendidas entre 30 y 70 años durante 7,5 años, excluyendo a los que eran hipertensos al inicio del estudio, se encontró un aumento de incidencia de HTA en pacientes con SAHS, pero dicha asociación se perdía al ajustar los resultados por edad, IMC, perímetro cervical, consumo de tabaco o alcohol y actividad física (138). Estos estudios sugieren que la asociación entre SAHS e HTA podría no ser tan fuerte como se pensaba en un principio.

Otra forma de investigar el SAHS como posible causa de la HTA es evaluar las cifras de presión sanguínea en los pacientes tratados con CPAP. Numerosos metaanálisis (139-141) coinciden en que el tratamiento con CPAP reduce significativamente las cifras de TA, en torno a 2 mmHg, hecho que afianza aún más el vínculo existente entre el SAHS y la HTA. Las principales limitaciones de estos estudios fueron el escaso número de pacientes reclutados, incluir a pacientes no hipertensos y el corto periodo de seguimiento. A pesar de estas dificultades, parece claro que el tratamiento con CPAP consigue reducir de forma significativa la TA en los pacientes más hipertensos, en los que tienen HTA de control difícil (90,142), en los pacientes con un SAHS más grave y en los pacientes cumplidores, es decir, los que muestran una adherencia a la CPAP superior o igual a 4 horas diarias (49,143).

### 3.b.2 Ictus

Se han publicado diferentes estudios de prevalencia para demostrar la asociación entre SAHS e ictus, entre ellos, Shahar et al (144), en un estudio transversal y en una muestra de la cohorte del *Sleep Heart Health Study* de 6.424 individuos de la población general, observaron que la prevalencia de ictus se incrementaba de manera lineal cuanto mayor era el IAH. Individuos con un IAH  $>11 \text{ h}^{-1}$  tenían un riesgo de padecer ictus de 1,58 (1,02-2,46) veces mayor que aquellos con IAH  $<1,3 \text{ h}^{-1}$  con una  $p=0,03$ . Sin embargo tras realizar un ajuste completo de todos los factores de confusión no se encontró significación estadística. Artz et al (145), en un estudio transversal con 1.475 pacientes extraídos de la cohorte de Wisconsin, observaron, al igual que en el anterior estudio, que

individuos que presentaban un IAH  $\geq 20$  h<sup>-1</sup> tenían más riesgo de padecer ictus comparado con sujetos de IAH  $< 5$  h<sup>-1</sup> tras ajustar factores de confusión. Valham et al (146) hallaron que el SAHS estaba asociado de manera independiente con un mayor riesgo de sufrir ictus en un estudio de 392 pacientes con enfermedad coronaria que fueron seguidos durante 10 años. Los autores de un estudio en el que siguieron prospectivamente a 132 pacientes con ictus mostraron que el riesgo de muerte era mayor en los pacientes con SAHS moderado-grave (147). Un metaanálisis reciente (148) muestra que cada aumento de 10 unidades en el IAH se asocia con un aumento relativo del 36% en las probabilidades de tener un evento cerebrovascular.

Otros estudios han analizado si el SAHS puede preceder o ser una consecuencia de accidente cerebrovascular. Parra et al (128) observaron que 3 meses después de un ictus, el número de eventos centrales disminuyó significativamente, mientras que el número de eventos obstructivos se mantuvo sin cambios, lo que sugiere que los eventos obstructivos pueden estar presentes antes del daño vascular neurológico. De acuerdo con esta hipótesis, la prevalencia de la SAHS es mayor en pacientes con accidente cerebrovascular que en la población general, que van desde 50-70% (149). Del mismo modo, los pacientes con accidentes cerebrovasculares recurrentes tenían una mayor prevalencia de SAHS que aquellos que lo desarrollaban por primera vez (74% vs. 57%) (149).

Aunque el tratamiento temprano del SAHS en pacientes con ictus debe, en principio, protegerles de daños cerebrales adicionales y recuperar la función cerebral, los datos disponibles son conflictivos (150,151). Estudios observacionales han demostrados un efecto beneficioso de la CPAP en enfermedades cardiovascular. Martínez-García et al (142,152) siguieron prospectivamente a 166 pacientes con ictus isquémico y con IAH de al menos 20 h<sup>-1</sup>. Los pacientes que usaron la CPAP durante al menos 4 h por día tuvieron un riesgo de mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares no mortales similar al del grupo control, mientras que los pacientes con SAHS que no toleraron la CPAP tuvieron un incremento en el riesgo ajustado de mortalidad (HR 1,58; IC 95%: 1,01-2,49; p=0,04) y un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales, especialmente nuevos ictus isquémicos (HR 2,87; IC 95%: 1,11-7,71; p=0,03).

A pesar de las notables pruebas científicas que muestran el SAHS como factor de riesgo independiente para la aparición de ictus, existen hoy en día pocos estudios para comprobar si el tratamiento con CPAP tiene influencia en la aparición del ictus o en sus consecuencias. En un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado, siguieron a 140 pacientes con primer episodio de ictus isquémico y un IAH  $>20 \text{ h}^{-1}$  que fueron asignados al azar a CPAP o tratamiento habitual durante 2 años. El tratamiento con CPAP no mejoró la supervivencia ni los resultados funcionales, a pesar de un cumplimiento promedio de 5,3 h por día (153). Un punto clave en la investigación de la función de la CPAP en el accidente cerebrovascular es el momento del tratamiento, que en la mayoría de los estudios no comenzó durante la fase aguda (primeras 24h) del inicio del accidente cerebrovascular, sino varios días después. El estudio SAVE (154) incluyó 2.717 pacientes con ESS  $<15$  de 45 a 75 años con antecedentes de enfermedad coronaria o cerebrovascular, y SAHS definida por un ODI de  $12 \text{ h}^{-1}$ . Los pacientes fueron asignados a tratamiento con CPAP o tratamiento de atención habitual durante una media de 3,7 años. En este estudio, se observó que el tratamiento con CPAP no tuvo efecto significativo en la prevención de eventos cardiovasculares graves recurrentes, a pesar de la reducción significativa de la somnolencia y otros síntomas del SAHS y mejoras en la calidad de vida de estos pacientes. Además, se comprobó que los pacientes que usaban la CPAP al menos 4 h/día tenían un menor riesgo de accidente cerebrovascular que aquellos que habían seguido el tratamiento de atención habitual.

### **3.b.3 Enfermedad coronaria**

La prevalencia de SAHS en pacientes con enfermedad coronaria es alrededor de dos veces más alta que en la población general, y hasta el 70% de los pacientes ingresados por enfermedad cardíaca coronaria aguda tiene SAHS sin diagnosticar. Un 67% de los pacientes con SAHS presentan calcificaciones de la arteria coronaria, siendo éste un marcador de enfermedad coronaria subclínica (155).

Varios estudios prospectivos han demostrado la prevalencia del SAHS en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica. Moore et al llevaron a cabo dos

estudios de similares características, uno en hombres (156) y otro en mujeres (157), en los que se analizó la presencia de SAHS en pacientes que habían experimentado una angina de pecho y presentaban enfermedad coronaria y lo compararon con un grupo control sin antecedentes de enfermedad coronaria. En ambos se vieron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de SAHS con IAH  $>5 \text{ h}^{-1}$ . Con respecto al riesgo de padecer enfermedad coronaria en las mujeres, se vio que un IAH  $>5 \text{ h}^{-1}$  multiplicaba por cuatro el riesgo de padecer enfermedad coronaria, y en los hombres, tras comparar por cuartiles, el cuartil con IAH más elevado (IAH  $>12 \text{ h}^{-1}$ ) presentaba un aumento del riesgo con respecto al cuartil de IAH más bajo.

En hombres, el SAHS podría ser un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad coronaria (158) o para tener un resultado peor, en pacientes con enfermedad coronaria previa. Yumino et al (159) observaron que el SAHS es un predictor independiente de un peor resultado después de la intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria aguda. Sin embargo, estudios epidemiológicos no encontraron una asociación clara entre el SAHS y la enfermedad coronaria después de ajustar por factores de confusión (158).

Diferentes estudios han demostrado los beneficios del tratamiento con CPAP en la cardiopatía isquémica. Capodanno et al (160), en un estudio con pacientes remitidos para cateterismo coronario a los que se les hizo un estudio del sueño, seleccionaron pacientes que presentaban enfermedad coronaria confirmada y SAHS en un grado moderado-grave de cara a evaluar la aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Observaron que la incidencia de aparición de estos eventos fue significativamente menor en grupo tratado con CPAP.

### **3.b.4 Arritmia**

Se han descrito trastornos del ritmo cardíaco en pacientes con SAHS. Los tipos más comunes son la taquicardia ventricular no sostenida, paro sinusal, y en segundo grado bloqueos de la conducción auriculoventricular (161). Las bradiarritmias pueden ser provocadas por la activación vagal cardíaca causada

por la hipoxemia secundaria a la apnea. Aunque un estudio mostró que las arritmias tenían 18 veces más probabilidades de ocurrir después de un episodio apneico que después de la respiración normal (162), la prevalencia y la relevancia clínica de las arritmias cardíacas en pacientes con SAHS son aún desconocidas. En un estudio realizado por Mehra et al (163) concluyeron que aquellos pacientes que sufren de graves trastornos respiratorios del sueño tienen de dos a cuatro veces más probabilidad de presentar arritmias complejas que aquellos que no los sufren. La disminución de la saturación nocturna de oxígeno se ha identificado como un factor predictivo de la fibrilación auricular, independientemente de la obesidad (164). El SAHS no tratado frente al SAHS tratado también se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia de fibrilación auricular tras una ablación por radiofrecuencia (165).

### **3.b.5 Insuficiencia cardíaca**

El SAHS podría inducir o empeorar la insuficiencia cardíaca a través de varios mecanismos, independientemente de la HTA. La hipoxemia, un sello del SAHS, es un predictor independiente de la relajación ventricular disminuida y la contractilidad miocárdica. Reducciones repetitivas y agudas de la presión intratorácica causan un aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo y una disminución de la precarga del ventrículo izquierdo, acompañada por reducciones en el volumen sistólico.

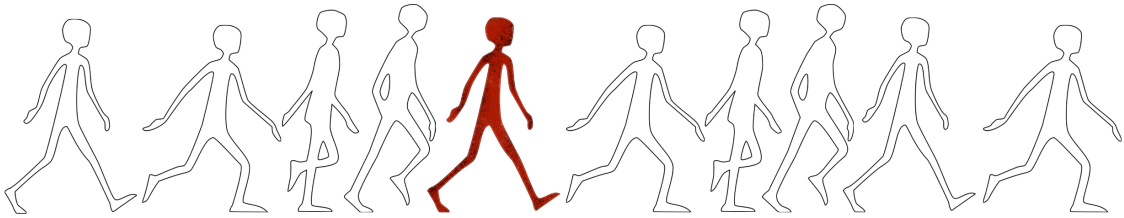
La prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con SAHS es elevada y aumenta de forma directa con la gravedad del SAHS. En un estudio se observó una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes que presentaban un IAH  $>11 \text{ h}^{-1}$  que en los que tenían un IAH  $\leq 3 \text{ h}^{-1}$  y la prevalencia de insuficiencia cardíaca aumentaba progresivamente con el IAH (144). Gottlieb et al (158) en un estudio prospectivo observaron que solo los hombres tuvieron un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, con un aumento de la incidencia del 58% en los varones con IAH  $\geq 30 \text{ h}^{-1}$  en comparación con los que tenían un IAH  $< 5 \text{ h}^{-1}$ . Además, un aumento del IAH de 10 puntos, se asoció con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca.



Varios ensayos aleatorios han demostrado un efecto beneficioso de la CPAP sobre la función cardíaca, con mejoras en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (166-168). También se ha demostrado que disminuye la actividad simpática, la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca, lo que contribuye a mejorar el gasto cardíaco en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, no hay suficiente evidencia para apoyar que el tratamiento con CPAP juega un papel en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Con el fin de esclarecer el impacto del SAHS y su tratamiento en las enfermedades cardiovasculares y poder responder a una serie de interrogantes que, a pesar de los estudios desarrollados hasta el momento aún quedan inciertos, se plantea la presente tesis que propone ampliar el conocimiento del efecto del SAHS en el SCA.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## HIPÓTESIS

El SAHS ejerce un efecto deletéreo sobre la gravedad y evolución clínica del SCA y en ello influyen el género y la raza. Así mismo, el SAHS desempeña un papel en la magnitud del daño miocárdico en pacientes que han sufrido un SCA.

Para internar dar respuesta a la hipótesis del presente trabajo, en esta tesis doctoral se han plantado los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar el efecto del SAHS en la gravedad y pronóstico a corto plazo en pacientes admitidos por SCA.
2. Evaluar el efecto del sexo en la gravedad de la enfermedad coronaria en pacientes con diagnóstico reciente de SAHS admitidos por SCA.
3. Determinar los efectos de la etnicidad sobre la prevalencia de SAHS en pacientes que presentaban SCA y a los que se le realizó un estudio del sueño.
4. Evaluar si la presencia de episodios de hipoxia intermitente crónica en pacientes con SAHS afecta la evolución temporal de la expresión de la cTn y en los niveles de cTn pico en pacientes que han sufrido un SCA.



## ESTUDIO 1

### **Efecto de la apnea obstructiva del sueño en la gravedad y pronóstico a corto plazo del síndrome coronario agudo**

Este estudio corresponde con el siguiente artículo:

Ferran Barbé, **Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Jorge Abad, Joaquín Durán-Cantolla, Olga Mediano, Jose Amilibia, Maria José Masdeu, Marina Florés, Antonia Barceló, Mónica de la Peña, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Gerard Castellà and Manuel Sánchez-de-la-Torre on behalf of the Spanish Sleep Network.

*“Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome”*. Eur Respir J. 2015 Feb;45(2):419-27.

Factor de Impacto: 8.33

## HIPÓTESIS

Los episodios de hipoxia y reoxigenación y el incremento de la actividad simpática asociada al SAHS, se asocian con un aumento de la gravedad del SCA y un peor pronóstico a corto plazo.

## OBJETIVO

Evaluar el efecto del SAHS en la gravedad y pronóstico a corto plazo en pacientes admitidos por SCA.



## ESTUDIO 2

### **Efecto del sexo del paciente en la gravedad de la enfermedad coronaria en pacientes con diagnóstico reciente de apnea obstructiva del sueño admitidos por un síndrome coronario agudo**

Este estudio corresponde con el siguiente artículo:

**Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Jorge Abad, Joaquín Durán-Cantolla, Olga Mediano, Valentín Cabriada, María José Masdeu, Joaquín Terán, Juan Fernando Masa, Mónica de la Peña, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Ferran Barbé, Manuel Sánchez-de-la-Torre, Spanish Sleep Group.

*“Effect of patient sex on the severity of coronary artery disease in patients with newly diagnosis of obstructive sleep apnoea admitted by an acute coronary syndrome”*. PLOS ONE. 2016 Jul 14;11(7):e0159207.

Factor de Impacto: 3.54

## HIPÓTESIS

Las diferencias en la fisiopatología de SAHS, específicas del sexo del paciente, se relacionarían con una diferente gravedad del SCA según el sexo. La identificación de las características específicas del paciente con SAHS, en función del sexo, puede tener implicaciones directas para la estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes con SAHS y SCA.

## OBJETIVO

Evaluar la influencia del sexo en la gravedad del SCA en pacientes con diagnóstico reciente de SAHS admitidos por SCA.





## ESTUDIO 3

### **Efectos de la etnicidad en la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome coronario agudo: un análisis agrupado del Estudio ISAACC y el Estudio *Sleep and Stent*.**

Este estudio corresponde con el siguiente artículo:

Chieh-Yang Koo, Alicia Sánchez de la Torre, Germaine Loo, Manuel Sánchez-de-la Torre, Junjie Zhang, Joaquin Duran-Cantolla, Ruogu Li, Mercé Mayos, Rishi Sethi, Jorge Abad, Sofia F. Furlan, Ramón Coloma, Thet Hein, Hee-Hwa Ho, Man-Hong Jim, Thun-How Ong, Bee-Choo Tai, Cecilia Turino, Luciano F. Drager, Chi-Hang Lee, Ferran Barbe.

*“Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study”*. Heart, Lung and Circulation. 2016 Nov 15. pii: S1443-9506(16)31654-7.

Factor de Impacto: 1,57

## HIPÓTESIS

La prevalencia del SAHS difiere según el grupo étnico en pacientes que han sufrido un SCA.

## OBJETIVO

Determinar los efectos de la etnicidad sobre la prevalencia de SAHS en pacientes que han sufrido un SCA.



## ESTUDIO 4

### **Evolución temporal de la troponina cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo y apnea del sueño: un estudio piloto.**

Este estudio corresponde con el siguiente artículo:

**Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Xavier Soler, Ferran Barbé, Marina Florés, Alan Maisel, Atul Malhotra, Montserrat Rue, Sandra Bertran, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Chi-Hang Lee, Cecilia Turino, Estefanía Galera, Jordi de Batlle, Manuel Sánchez-de-la-Torre on behalf of the Spanish Sleep Group.

*“Time course of cardiac troponin in patients with acute coronary syndrome and sleep apnoea: a pilot study”* (Submitted).

## HIPÓTESIS

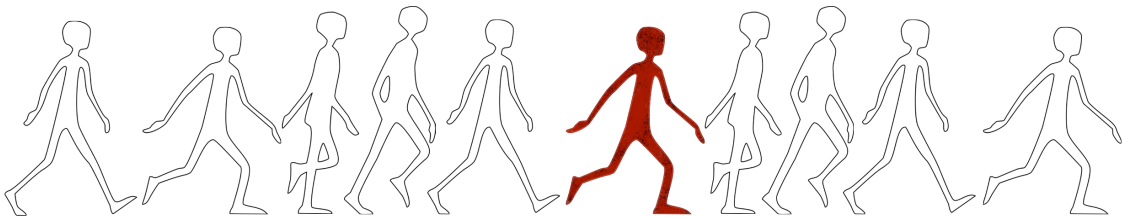
La presencia de episodios de hipoxia intermitente crónica durante el sueño en pacientes con SAHS afecta la expresión de cTn en pacientes que han sufrido un episodio de SCA.

## OBJETIVO

Evaluar si la presencia de episodios de hipoxia intermitente crónica en pacientes con SAHS afecta la evolución temporal de la expresión de la cTn y en los niveles de cTn pico en pacientes que han sufrido un SCA.



# ARTÍCULOS





**ESTUDIO 1**

---

***“Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome”.***

Ferran Barbé, **Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Jorge Abad, Joaquín Durán-Cantolla, Olga Mediano, Jose Amilibia, Maria José Masdeu, Marina Florés, Antonia Barceló, Mónica de la Peña, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Gerard Castellà and Manuel Sánchez-de-la-Torre on behalf of the Spanish Sleep Network. *Eur Respir J.* 2015 Feb;45(2):419-27.







## Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome

Ferran Barbé<sup>1,2</sup>, Alicia Sánchez-de-la-Torre<sup>1,2</sup>, Jorge Abad<sup>3</sup>, Joaquin Durán-Cantolla<sup>2,4</sup>, Olga Mediano<sup>5</sup>, Jose Amilibia<sup>6</sup>, Maria José Masdeu<sup>7</sup>, Marina Florés<sup>1</sup>, Antonia Barceló<sup>2,8</sup>, Mónica de la Peña<sup>2,8</sup>, Albina Aldomá<sup>9</sup>, Fernando Worner<sup>9</sup>, Joan Valls<sup>10</sup>, Gerard Castellà<sup>10</sup> and Manuel Sánchez-de-la-Torre<sup>1,2</sup> on behalf of the Spanish Sleep Network

**Affiliations:** <sup>1</sup>Respiratory Dept, Hosp Universitari Arnau de Vilanova and Santa Maria, IRBLleida, Lleida, Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain. <sup>3</sup>Respiratory Dept, Hosp Universitari Germans Trias I Pujol, Badalona, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Bio-Araba Research Institute, Araba University Hospital, Dept of Medicine of Basque Country University, Vitoria-Gasteiz, Spain. <sup>5</sup>Respiratory Dept, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain. <sup>6</sup>Respiratory Dept, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain. <sup>7</sup>Respiratory Dept, Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, Spain. <sup>8</sup>Clinic Analysis and Respiratory Services, Hospital Universitari Son Espases, Institut de investigació sanitària de Palma (IdisPa), Palma de Mallorca, Spain. <sup>9</sup>Cardiology Dept, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, IRBLleida, Lleida, Spain. <sup>10</sup>Dept of Statistics, IRB Lleida, Lleida, Spain.

**Correspondence:** Ferran Barbé, Respiratory Dept, Hospital Univ Arnau de Vilanova, Rovira Roure, 80, 25198 Lleida, Spain. E-mail: febarbe.lleida.ics@gencat.cat

**ABSTRACT** The goal of this study was to evaluate the influence of obstructive sleep apnoea on the severity and short-term prognosis of patients admitted for acute coronary syndrome.

Obstructive sleep apnoea was defined as an apnoea-hypopnoea index (AHI)  $>15 \text{ h}^{-1}$ . We evaluated the acute coronary syndrome severity (ejection fraction, Killip class, number of diseased vessels, and plasma peak troponin) and short-term prognosis (length of hospitalisation, complications and mortality).

We included 213 patients with obstructive sleep apnoea (mean $\pm$ SD AHI  $30\pm 14 \text{ h}^{-1}$ ,  $61\pm 10$  years, 80% males) and 218 controls (AHI  $6\pm 4 \text{ h}^{-1}$ ,  $57\pm 12$  years, 82% males). Patients with obstructive sleep apnoea exhibited a higher prevalence of systemic hypertension (55% *versus* 37%,  $p<0.001$ ), higher body mass index ( $29\pm 4 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  *versus*  $26\pm 4 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,  $p<0.001$ ), and lower percentage of smokers (61% *versus* 71%,  $p=0.04$ ). After adjusting for smoking, age, body mass index and hypertension, the plasma peak troponin levels were significantly elevated in the obstructive sleep apnoea group ( $831\pm 908 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  *versus*  $987\pm 884 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $p=0.03$ ) and higher AHI severity was associated with an increased number of diseased vessels ( $p=0.04$ ). The mean length of stay in the coronary care unit was higher in the obstructive sleep apnoea group ( $p=0.03$ ).

This study indicates that obstructive sleep apnoea is related to an increase in the peak plasma troponin levels, number of diseased vessels, and length of stay in the coronary care unit.



@ERSpublications

OSA is associated with an increase in the severity of acute coronary syndrome and extended coronary unit stay <http://ow.ly/FEsBA>

This article has supplementary material available from [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Received: April 16 2014 | Accepted after revision: Oct 02 2014

Support statement: Supported by ResMed Ltd. (Australia), Fondo de Investigación Sanitaria (PI10/02763 and PI10/02745), the Spanish Respiratory Society (SEPAR), the Catalanian Cardiology Society, Esteve-Teijin (Spain), Oxigen Salud (Spain), ALLER and Neumomadrid.

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Copyright ©ERS 2015

## Introduction

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common disease that affects 3–7% of the general population [1, 2]. Sleep apnoea is caused by the collapse of the upper airway during sleep, which leads to transient asphyxia. OSA is associated with an increased risk of fatal and nonfatal cardiovascular events [3] and effective continuous positive airway pressure (CPAP) treatment reduces the incidence of hypertension and cardiovascular events [4]. The consequences of OSA are largely mediated by chronic intermittent hypoxia and sleep fragmentation, which may contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease in patients with sleep apnoea [5]. Intermittent episodes of hypoxia and arousal cause an increase in sympathetic activity [6] and sudden changes in systemic blood pressure [7], which contribute to the development of myocardial hypertrophy, cardiac arrhythmias and death. OSA is associated with abnormalities in cardiac autonomic and electrophysiological factors, including heart rate variability, the duration of the QT interval, baroreflex function, and chemoreceptor sensitivity. Serious and potentially fatal arrhythmias occur during sleep in patients with OSA [8] and are attenuated by effective treatment with CPAP [9]. Subjects with OSA are at increased risk of sudden death from cardiac causes during sleeping hours [10].

These pathogenic factors in OSA patients may play an aggravating role in the severity of acute myocardial infarction (AMI) and the short-term prognosis of patients. Nevertheless, a cardioprotective role of OSA in the context of AMI, *via* ischaemic preconditioning, has also been postulated. This latter hypothesis implies the activation of adaptive mechanisms, such as the increased recruitment of proliferative and angiogenic endothelial progenitor cells [11]. Furthermore, patients with OSA reportedly exhibit less severe cardiac injury during an acute nonfatal myocardial infarction compared with patients without OSA [12].

Due to this contradictory evidence, we performed an observational study to evaluate the impact of OSA on the severity and short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS). The objective of the study was to compare the ejection fraction, Killip class, number of diseased vessels, peak troponin, length of hospitalisation, number of complications, and mortality rate of a cohort of ACS patients with and without OSA.

## Methods

### Patients

This is an ancillary study of the ISAACC study (a randomised trial of NCT01335087 (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Patients With Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea (OSA) (ISAACC)), which is a multicentre, open-label, parallel, prospective, randomised, controlled trial [13]. The ISAACC study evaluates the effect of CPAP treatment on the incidence of new cardiovascular events in patients with an episode of ACS and OSA. The ISAACC study includes nonsleepy patients because it is unethical to fail to treat OSA patients with excessive daytime sleepiness. We evaluated patients who were admitted for ACS to coronary care units or cardiology hospitalisation wards at fourteen teaching hospitals in Spain (male and females aged  $\geq 18$  years). Those patients who met the inclusion criteria and did not meet any of the exclusion criteria underwent respiratory polygraphy during the first 48–72 h after admission. Patients with an apnoea–hypopnoea index (AHI)  $>15$  events·h<sup>-1</sup> were randomised to conservative or CPAP treatment. Those patients with an AHI  $\leq 15$  events·h<sup>-1</sup> were considered controls. Because we expected that 70% of the patients who underwent respiratory polygraphy would exhibit an AHI  $\leq 15$  events·h<sup>-1</sup>, we randomly excluded two thirds of these patients to guarantee the same rate of inclusion as in the OSA group. It was performed using a computer-generated random numbers list. For the current study, we compared the short-term prognosis and severity of the ACS for patients included in the conservative arm *versus* the control group (fig. 1).

Acute coronary syndrome was defined as the acute presentation of coronary disease with or without ST elevation infarction, unstable angina, or type 1 MI [14]. The exclusion criteria included the following: previous treatment with CPAP; psychophysical inability to complete questionnaires; the presence of any previously diagnosed sleep disorder; patients with  $>50\%$  central apnoeas or the presence of Cheyne–Stokes respiration; daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale (ESS)  $>10$ ); patients with chronic diseases, *e.g.* neoplasms, renal insufficiency (GFR  $<15$  mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>), severe chronic obstructive pulmonary disorder (a forced expiratory volume in 1 s  $<50\%$ ), chronic depression, and other limiting chronic diseases; a medical history that could interfere with the study objectives; any processes, whether cardiovascular or otherwise, that reduce life expectancy to  $<1$  year; and patients in cardiogenic shock.

The ethics committee of each participating centre approved the study (approval number in the coordinator centre: 2010-852), and patients provided written informed consent.

### Procedures

The diagnosis was based on the results of overnight cardio-respiratory polygraphy, which is in accordance with the guidelines of the Spanish national consensus on the apnoea–hypopnoea syndrome [15].

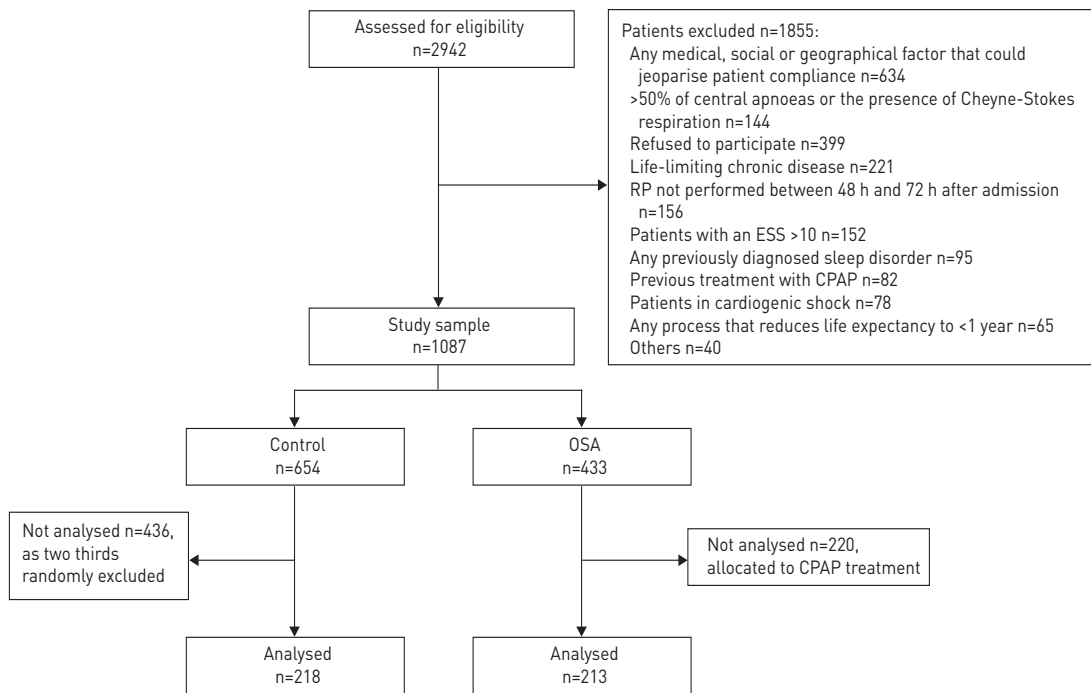


FIGURE 1 Study flowchart showing recruitment to study. RP: respiratory polygraphy; ESS: Epworth Sleepiness Scale; CPAP: continuous positive airway pressure; OSA: obstructive sleep apnoea.

All participant centres used the same model of polygraph (Embletta; ResMed, Bella Vista, Australia) for the diagnosis of OSA. Oronasal flow, thoracoabdominal movements, ECG, and pulse oximetry were recorded. Apnoea was defined as an absence of airflow lasting  $\geq 10$  s. Hypopnoea was defined as a reduction in airflow lasting  $\geq 10$  s associated with oxygen desaturation. Oxygen desaturation was defined as a decrease in arterial oxygen saturation  $>4\%$ . Respiratory polygraphy studies were performed without supplemental oxygen. The AHI was defined as the number of episodes of apnoea and hypopnoea per hour of recording. The degree of self-reported sleepiness/drowsiness was analysed by the Spanish version of the ESS test [16]. Echocardiographic evaluation and Killip classification were routinely performed during patient admission. The Killip classification focuses on physical examination and the development of heart failure to predict risk. The classification considers four classes (I–IV). Class I indicates no evidence of heart failure, and Class IV represents cardiogenic shock. During hospitalisation, we evaluated the severity of the ACS (ejection fraction, the Killip scale, number of affected vessels, number of stents implanted and peak troponin) and the short-term prognosis (length of stay in the coronary unit, length of hospitalisation, complications and mortality). The cardiologists who evaluated the ACS severity were blinded to OSA *versus* control status.

#### Data analysis

Data for each participant were uploaded to a database. Only the coordinating centre (Hospital Univ. Arnau de Vilanova and Santa Maria, IRBLEida, Lleida, Spain) had full access to the database. The mean $\pm$ SD or frequencies (%) were computed to evaluate the differences between the control and OSA patients with respect to anthropometric and clinical variables and ACS related risk factors, assessing the significance with Mann–Whitney or Chi-squared tests, respectively. Secondly, the association between OSA and variables related to ACS severity and short-term prognosis were assessed with the Mann–Whitney or Chi-squared tests and linear or logistic regression models, as appropriate. Additionally, the models were adjusted for tobacco (current or former smoker *versus* nonsmoker), age, body mass index (BMI) and hypertension. To evaluate the difference in the mortality observed in patients with and without OSA, an exact test, based on independent binomial distributions, was used given that only one case was observed. Thirdly, the association of the degree of OSA with variables related to ACS severity and short-term prognosis was also assessed using AHI quartiles (Q) and the Kruskal–Wallis or Chi-squared tests and linear and logistic regression models, adjusting for tobacco (current or former smoker *versus* nonsmoker), age, BMI and

hypertension. For these analyses, p-values from ANOVA or deviance tables were calculated considering the four AHI-based groups as qualitative and ordinal integer variables. Logarithmic transformation of continuous response variables was performed for the models, assessing the log-likelihood of this transformation with a Box-Cox analysis. For ordinal qualitative variables, integer values were used to perform a linear regression model to assess the trend. Finally, for those variables related to ACS severity with a significant difference between control and OSA patients, a Gini criterion was used to determine an optimal threshold. Odds ratios, corresponding 95% confidence intervals, and p-values estimated from logistic regression models were obtained; adjusted p-values were also computed. All analyses were performed using the R statistical package [17]. The threshold for significance was set at 0.05.

**Sample size**

The sample sizes, of 213 patients with OSA and 218 controls, provided a statistical power of 84% to detect differences in the mean length of stay in the coronary care unit and a statistical power of 87% to detect differences in the distribution of plasma peak troponin levels, when compared by nonparametric tests. The significance level was fixed at 0.05.

**Results**

We included 218 patients with an AHI  $\leq 15$  events-h<sup>-1</sup> (control group) and 213 patients with an AHI  $> 15$  events-h<sup>-1</sup> (OSA group). OSA patients were slightly, but significantly, older than the controls (table 1)

TABLE 1 Anthropometric and clinical variables and acute coronary syndrome (ACS) related risk factors in controls and obstructive sleep apnoea (OSA) patients

|  | Control<br>AHI $\leq 15$ events-h <sup>-1</sup> | OSA<br>AHI $> 15$ events-h <sup>-1</sup> | p-value            |
|--|---|--|--------------------|
| Subjects n                                       | 218   | 213                                      |                    |
| Age years  | 56.9±12.2                                       | 61.1±10.5                                | <b>0.0002</b>      |
| Males  | 178 (82.0)                                      | 169 (79.7)                               | 0.63               |
| Apnoea-hypopnoea index events-h <sup>-1</sup>    | 6.4±4.2   | 30.6±14.4                                | <b>&lt;0.00001</b> |
| Oxygen desaturation index $>4\%$ h <sup>-1</sup> | 9.3±17.9  | 24.9±16.9                                | <b>&lt;0.00001</b> |
| Minimum Sa <sub>o</sub> <sub>2</sub> %           | 84.9±10.4                                       | 82.4±7.6                                 | <b>&lt;0.00001</b> |
| Mean Sa <sub>o</sub> <sub>2</sub> %              | 93.4±2.0  | 92.5±2.0                                 | <b>0.00003</b>     |
| Time with Sa <sub>o</sub> <sub>2</sub> $<90\%$ % | 5.5±13.8  | 11.7±18.9                                | <b>&lt;0.00001</b> |
| Epworth Sleepiness Scale                         | 4.3±2.6   | 5.5±2.6                                  | <b>&lt;0.00001</b> |
| Hypertensive patients                            | 75 (36.6)                                       | 105 (54.7)                               | <b>0.0004</b>      |
| Body mass index kg-m <sup>-2</sup>               | 26.1±4.2  | 28.7±4.2                                 | <b>&lt;0.00001</b> |
| Neck circumference cm                            | 40.4±3.9  | 41.0±3.4                                 | 0.14               |
| Diabetes mellitus                                | 43 (21.1)                                       | 51 (26.7)                                | 0.23               |
| Dyslipidaemia                                    | 95 (46.3)                                       | 93 (51.8)                                | 0.32               |
| First episode of ACS                             | 165 (85.9)                                      | 134 (77.5)                               | <b>0.049</b>       |
| Cardiomyopathy                                   | 36 (17.6)                                       | 47 (24.9)                                | 0.10               |
| Stroke   | 5 (2.5)   | 13 (6.8)                                 | 0.07               |
| Current or former smoker                         | 145 (71.1)                                      | 118 (61.1)                               | <b>0.047</b>       |
| Smoker   |   |  |                    |
| No   | 59 (29.0)                                       | 75 (38.9)                                |                    |
| Yes  | 98 (48.0)                                       | 79 (40.9)                                |                    |
| Former smoker                                    | 47 (23.0)                                       | 39 (20.2)                                | 0.11               |
| Total tobacco exposure pack-years                | 22.7±23.5                                       | 18.6±22.1                                | 0.09               |
| Alcohol  | 51 (27.3)                                       | 43 (23.0)                                | 0.40               |
| Diuretics  | 29 (14.3)                                       | 44 (23.9)                                | <b>0.02</b>        |
| Anticoagulants                                   | 9 (4.5)   | 11 (6.0)                                 | 0.65               |
| Antiacids  | 35 (17.3)                                       | 51 (27.7)                                | <b>0.02</b>        |
| Hypolipidemics                                   | 49 (24.1)                                       | 68 (37.0)                                | <b>0.009</b>       |
| β-blockers                                       | 41 (20.4)                                       | 42 (23.0)                                | 0.63               |
| Calcium antagonists                              | 9 (4.4)   | 27 (14.8)                                | <b>0.0009</b>      |
| Antiplatelet                                     | 28 (13.9)                                       | 46 (25.0)                                | <b>0.008</b>       |
| Insulin  | 9 (4.4)   | 16 (8.7)                                 | 0.13               |
| Oral antidiabetics                               | 32 (15.8)                                       | 37 (20.3)                                | 0.30               |

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. Sa<sub>o</sub><sub>2</sub>: arterial oxygen saturation. Mann-Whitney and Chi-squared tests were used to assess the differences in the means or proportions between groups. Statistically significant p-values are shown in bold.

( $p=0.0002$ ). Hypertension was more prevalent in patients from the OSA group (table 1) ( $p=0.0004$ ), who also exhibited an increased use of diuretics and calcium antagonists (table 1) ( $p=0.02$  and  $p=0.0009$ , respectively). Additionally, OSA patients exhibited a higher BMI and were less likely to be current or former smokers than control patients (table 1) ( $p<0.00001$  and  $p=0.04$ , respectively). 95% of OSA patients and 91% of controls underwent peripheral coronary intervention, which included 42% and 44% undergoing primary peripheral coronary intervention, respectively.

With respect to ACS severity, the percentages of patients with Killip classes II–IV and  $\geq 3$  diseased vessels were higher in the OSA group (table 2) ( $p=0.03$  and  $p=0.006$ , respectively). For OSA patients, we observed that the mean ejection fraction was lower, whereas the mean peak troponin was higher (table 2) ( $p=0.04$  and  $p=0.005$ , respectively). However, the analysis adjusted for smoking, age, BMI and hypertension revealed that only the peak troponin levels were statistically significant (table 2) ( $p=0.03$ ).

With respect to the ACS short-term prognosis, the mean length of stay in the coronary care unit was higher in the OSA group even after adjustment (table 3) ( $p=0.01$  and  $p=0.03$ ). Nevertheless, the length of hospitalisation, number of complications and mortality rate during hospitalisation were similar between the groups.

To further investigate the strength of the association of ACS severity-related variables with OSA severity, we classified the patients into four groups according to AHI Q1–4. The results confirmed that the peak troponin levels increased with each AHI Q, even after adjustment (table 4 and fig. 2) ( $p=0.0003$  and  $p=0.002$ ). Additionally, this analysis revealed that the number of diseased vessels was higher for the most severe OSA group ( $\text{AHI} > 27.2 \text{ events}\cdot\text{h}^{-1}$ ), even after adjustment (table 4 and fig. 2) ( $p=0.001$  and  $p=0.04$ ). Moreover, the odds ratios for three or more diseased vessels (with respect to one vessel) were 2.07, 2.08 and 2.36, when comparing individuals above AHI Q1–3 with respect to those below Q2–4, respectively (table S1,  $p=0.11$ ,  $p=0.006$  and  $p=0.04$ ). However, when analysing the association between ACS short-term prognosis with OSA severity, there was no statistically significant association (table 5).

Finally, we determined an optimal threshold for each ACS severity outcome to discriminate between OSA and control patients with the goal of obtaining a more detailed description of this association. This analysis demonstrated a significant increase in the risk of an OSA patient to have a peak plasma troponin

TABLE 2 Variables related to acute coronary syndrome (ACS) severity in controls and obstructive sleep apnoea (OSA) patients

|  | Control  | OSA   | p-value      |                          |                         |
|--|--|---|--------------|--------------------------|-------------------------|
|  | AHI $\leq 15 \text{ events}\cdot\text{h}^{-1}$ | AHI $> 15 \text{ events}\cdot\text{h}^{-1}$ | A            | B                        | C                       |
| <b>Subjects n</b>                      | 218  | 213   |              |                          |                         |
| <b>ACS category</b>                    |  |   |              |                          |                         |
| Unstable                               | 30 (14.8)                                      | 26 (13.3)                                   |              |                          |                         |
| Non-STEMI                              | 87 (42.6)                                      | 81 (41.5)                                   |              |                          |                         |
| STEMI                                  | 87 (42.6)                                      | 88 (45.2)                                   | 0.86         | 0.58 <sup>#</sup>        | 0.60 <sup>#</sup>       |
| <b>Killip class</b>                    |  |   |              |                          |                         |
| I                                      | 148 (94.3)                                     | 135 (87.7)                                  |              |                          |                         |
| II                                     | 7 (4.4)  | 13 (8.4)                                    |              |                          |                         |
| III                                    | 2 (1.3)  | 4 (2.6)                                     |              |                          |                         |
| IV                                     | 0 (0)  | 2 (1.3)                                     | 0.17         | <b>0.03<sup>#</sup></b>  | 0.30 <sup>#</sup>       |
| <b>Diseased vessels n</b>              |  |   |              |                          |                         |
| 1                                      | 106 (55.8)                                     | 77 (43.7)                                   |              |                          |                         |
| 2                                      | 49 (25.8)                                      | 45 (25.6)                                   |              |                          |                         |
| $\geq 3$                               | 35 (18.4)                                      | 54 (30.7)                                   | <b>0.02</b>  | <b>0.006<sup>#</sup></b> | 0.12 <sup>#</sup>       |
| <b>Stents implanted n</b>              | 1.4 $\pm$ 1.0                                  | 1.4 $\pm$ 1.0                               | 0.87         | 0.82                     | 0.44                    |
| <b>Ejection fraction %</b>             | 57.0 $\pm$ 9.5                                 | 54.8 $\pm$ 11.6                             | <b>0.04</b>  | <b>0.04<sup>¶</sup></b>  | 0.17 <sup>¶</sup>       |
| <b>Peak troponin ng·L<sup>-1</sup></b> | 831.7 $\pm$ 908.4                              | 987.2 $\pm$ 884.9                           | <b>0.002</b> | <b>0.005<sup>¶</sup></b> | <b>0.03<sup>¶</sup></b> |

Data are presented as n [%] or mean $\pm$ SD, unless otherwise stated. AHI: apnoea-hypopnoea index; STEMI: ST-elevation myocardial infarction. p-values, evaluating the differences between groups, were calculated from the following: Mann-Whitney and Chi-squared tests as appropriate (A); regression models (B); regression models adjusted for tobacco (current or former smoker versus nonsmoker), age, body mass index and hypertension (C). <sup>#</sup>: ordinal integer values considered in the linear model analyses to evaluate the differences in the trend for the ACS category, Killip classification and number of diseased vessels. <sup>¶</sup>: Log-transformed values considered in linear model analyses for the ejection fraction and peak troponin. Statistically significant p-values are shown in bold.

TABLE 3 Variables related to the short-term prognosis of acute coronary syndrome (ACS) in controls and obstructive sleep apnoea (OSA) patients

|   | Control                        | OSA                            | p-value           |             |             |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------|-------------|
|   | AHI ≤15 events·h <sup>-1</sup> | AHI >15 events·h <sup>-1</sup> | A                 | B           | C           |
| Subjects n                              | 218                            | 213                            |                   |             |             |
| Length of stay in the CCU days          | 2.3±1.0                        | 2.6±1.3                        | <b>0.04</b>       | <b>0.01</b> | <b>0.03</b> |
| Length of hospitalisation days          | 6.5±3.7                        | 6.8±3.8                        | 0.4               | 0.55        | 0.68        |
| CV complications during hospitalisation | 14 (8.1)                       | 16 (9.8)                       | 0.73              | 0.59        | 0.67        |
| Mortality during hospitalisation        | 0 (0)                          | 1 (0.7)                        | 0.29 <sup>#</sup> | #           | #           |

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. AHI: apnoea-hypopnoea index; CCU, coronary care unit; CV: cardiovascular. p-values, to evaluate differences between the groups, were calculated using: Mann-Whitney and Chi-squared tests as appropriate (A); linear and logistic regression models (B); and regression models adjusted by tobacco (current or former smoker versus nonsmoker), age, body mass index and hypertension (C). #: exact test based on the binomial distribution. Logistic regression models were not fit due to the lack of death cases. Statistically significant p-values are shown in bold.

level >724.5 ng·L<sup>-1</sup> (table 6) (OR 2.59, p=0.02). This analysis also revealed a significant increase in the risk of an OSA patient to exhibit an ejection fraction lower than 51.5% (table 6) (OR 2.05, p=0.04) and a tendency to present with more than three diseased vessels (table 6) (OR 1.96, p=0.06).

Discussion

The results of this observational study suggest that OSA influences the severity of ACS and its short-term prognosis. OSA is related to an increase in peak plasma troponin level, a decrease in the ejection fraction, and an increase in the number of diseased vessels. After adjusting for smoking, hypertension, and BMI, only the peak plasma troponin levels remained significantly related to OSA. The OSA severity, evaluated by AHI, is related to the number of diseased vessels and the peak plasma troponin levels. Patients with

TABLE 4 Variables related to acute coronary syndrome (ACS) severity in control subjects and obstructive sleep apnoea (OSA) patients, considering the apnoea-hypopnoea index (AHI) quartiles (Q)

|                                  | AHI events·h <sup>-1</sup> |             |             |              | p-value      |                          |                           |                         |                          |
|----------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                  | Q1 <6                      | Q2 6.1-14.9 | Q3 15-27.2  | Q4 >27.2     | A            | B                        |                           | C                       |                          |
|                                  |                            |             |             |              |              | Qualitative              | Ordinal                   | Qualitative             | Ordinal                  |
| Subjects n                       | 106                        | 109         | 107         | 109          |              |                          |                           |                         |                          |
| ACS category                     |                            |             |             |              |              |                          |                           |                         |                          |
| Unstable                         | 14 (14.6)                  | 16 (15.2)   | 12 (12.0)   | 10 (14.3)    |              |                          |                           |                         |                          |
| Non-STEMI                        | 37 (38.5)                  | 50 (47.6)   | 38 (38.0)   | 43 (43.9)    |              |                          |                           |                         |                          |
| STEMI                            | 45 (46.9)                  | 39 (37.2)   | 50 (50.0)   | 41 (41.8)    | 0.65         | 0.41 <sup>#</sup>        | 0.93 <sup>#</sup>         | 0.45 <sup>#</sup>       | 0.91 <sup>#</sup>        |
| Killip class                     |                            |             |             |              |              |                          |                           |                         |                          |
| I                                | 71 (92.2)                  | 75 (96.2)   | 73 (92.4)   | 64 (83.1)    |              |                          |                           |                         |                          |
| II                               | 4 (5.2)                    | 3 (3.8)     | 5 (6.3)     | 8 (10.4)     |              |                          |                           |                         |                          |
| III                              | 2 (2.6)                    | 0 (0)       | 1 (1.3)     | 3 (3.9)      |              |                          |                           |                         |                          |
| IV                               | 0 (0)                      | 0 (0)       | 0 (0)       | 2 (2.6)      | 0.16         | <b>0.009<sup>#</sup></b> | <b>0.02<sup>#</sup></b>   | 0.21 <sup>#</sup>       | 0.36 <sup>#</sup>        |
| Diseased vessels n               |                            |             |             |              |              |                          |                           |                         |                          |
| 1                                | 54 (58.1)                  | 51 (53.7)   | 40 (44.9)   | 38 (42.7)    |              |                          |                           |                         |                          |
| 2                                | 24 (25.8)                  | 24 (25.3)   | 29 (32.6)   | 17 (19.1)    |              |                          |                           |                         |                          |
| ≥3                               | 15 (16.1)                  | 20 (21.1)   | 20 (22.5)   | 34 (38.2)    | <b>0.01</b>  | <b>0.01<sup>#</sup></b>  | <b>0.001<sup>#</sup></b>  | 0.19 <sup>#</sup>       | <b>0.04<sup>#</sup></b>  |
| Stents implanted n               | 1.4±0.8                    | 1.5±1.2     | 1.4±0.7     | 1.5±1.1      | 0.99         | 0.74                     | 0.72                      | 0.70                    | 0.85                     |
| Ejection fraction %              | 56.8±10.6                  | 56.8±8.6    | 53.8±11.3   | 56.2±11.8    | 0.21         | 0.16 <sup>¶</sup>        | 0.27 <sup>¶</sup>         | 0.70 <sup>¶</sup>       | 0.36 <sup>¶</sup>        |
| Peak troponin ng·L <sup>-1</sup> | 762.7±836.4                | 857.7±885.3 | 897.2±852.1 | 1119.6±988.5 | <b>0.002</b> | <b>0.004<sup>¶</sup></b> | <b>0.0003<sup>¶</sup></b> | <b>0.01<sup>¶</sup></b> | <b>0.002<sup>¶</sup></b> |

Data are presented as n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. STEMI: ST-elevation myocardial infarction. p-values, to evaluate differences among groups, were computed with: Kruskal-Wallis and Chi-squared tests (A); regression models (B); and regression models adjusted for tobacco (current or former smoker versus nonsmoker), age, body mass index and hypertension (C). #: ordinal integer values were considered in linear model analyses to evaluate the differences in the trends for the ACS category, Killip classification and number of diseased vessels; ¶: Log-transformed values were considered in linear model analyses for ejection fraction and peak troponin. In both B and C, p-values from ANOVA tables were obtained when considering the four AHI-based groups, both as qualitative and ordinal integer variables. Statistically significant p-values are shown in bold.

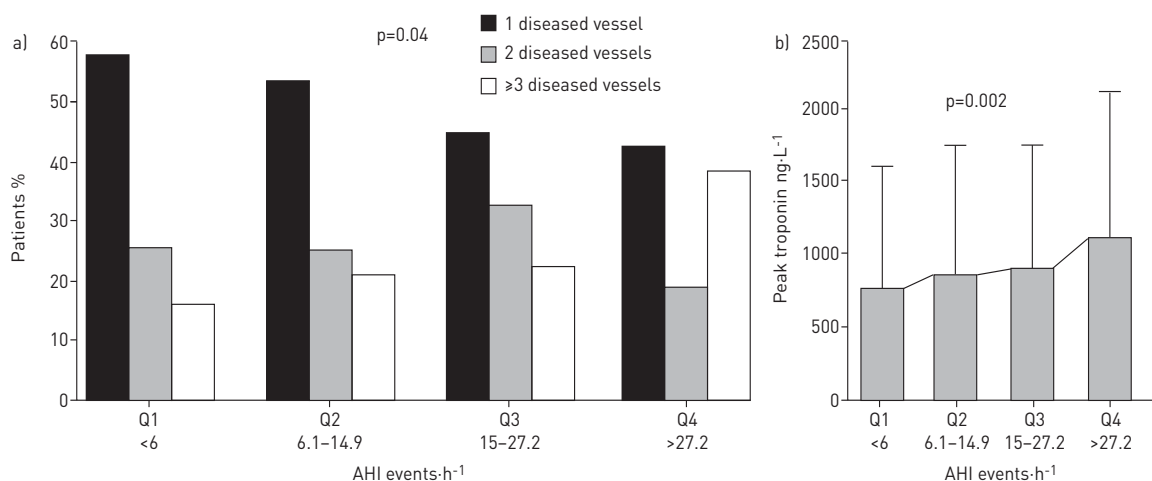


FIGURE 2 Association between acute coronary syndrome severity variables and obstructive sleep apnoea. a) Frequency distribution for the number of diseased vessels in apnoea-hypopnoea index (AHI) quartiles (Q). b) Peak troponin mean values for AHI Q1–4, segments represent one standard deviation. The analysis was adjusted by smoking, age, body mass index, and hypertension. The adjusted p-values in table 4 are shown.

OSA spent more time in the coronary care unit, although the length of hospitalisation was similar between patients with and without OSA.

Available data from clinic-based cohorts suggest that OSA is an independent risk factor for myocardial infarction and other coronary events [3, 18–21]. Furthermore, OSA worsens the long-term prognosis of ACS [22, 23]. Several pathogenic factors are proposed as intermediate mechanisms linking OSA with cardiovascular disease [5]. It has been described that systemic inflammation induced by chronic intermittent hypoxia may play a key role in atherogenesis in OSA patients [24]. These intermediate mechanisms can produce cardiac hyper-excitability and increase the sympathetic tone, oxidative stress and hypercoagulability, which could in turn increase the severity of ACS in OSA patients and worsen the prognosis of ACS. Additionally, chronic intermittent hypoxia increases the infarct size in animal models [25]. Also, the deleterious effects of sleep disordered breathing in infarct expansion and impaired healing of myocardial tissue and coronary artery plaque burden have been described [26–28]. The increased number of affected vessels and the increase in the peak plasma troponin levels in the group of patients with OSA could be associated with worse long-term prognosis. In contrast to our results, LEE *et al.* [29] reported similar severity in acute myocardial infarction in patients with and without OSA. This study also demonstrated that there was no significant association between OSA and impaired microvascular perfusion after primary percutaneous coronary intervention. Interestingly, SHAH *et al.* [12] explained that patients with OSA exhibit less severe cardiac injuries during an acute nonfatal myocardial infarction compared

Table 5 Variables related to acute coronary syndrome short-term prognosis in control subjects and obstructive sleep apnoea

|  | AHI events-h <sup>-1</sup> |             |            |          | A    | p-value     |         |             |         |
|--|----------------------------|-------------|------------|----------|------|-------------|---------|-------------|---------|
|  | Q1 <6                      | Q2 6.1–14.9 | Q3 15–27.2 | Q4 >27.2 |      | B           |         | C           |         |
|  |                            |             |            |          |      | Qualitative | Ordinal | Qualitative | Ordinal |
| <b>Subjects n</b>                              | 106                        | 109         | 107        | 109      |      |             |         |             |         |
| <b>Length of stay in the CCU days</b>          | 2.3±1.1                    | 2.3±0.8     | 2.6±1.4    | 2.6±1.1  | 0.25 | 0.12        | 0.06    | 0.19        | 0.14    |
| <b>Length of hospitalisation days</b>          | 6.6±3.8                    | 6.5±3.7     | 7.0±4.4    | 6.5±3.0  | 0.88 | 0.80        | 0.88    | 0.72        | 0.81    |
| <b>CV complications during hospitalisation</b> | 7 (8.3)                    | 7 (8.1)     | 10 (11.6)  | 6 (7.4)  | 0.78 | 0.79        | 0.94    | 0.68        | 0.43    |

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. Q: quartile; AHI: apnoea-hypopnoea index; CCU, coronary care unit; CV: cardiovascular. p-values to evaluate differences among groups were computed with: Kruskal-Wallis and Chi-squared tests (A); linear and logistic regression models (B); and regression models adjusted for tobacco (current or former smoker *versus* nonsmoker), age, body mass index and hypertension (C). In both B and C the p-values from ANOVA or deviance tables were obtained when considering the fourth AHI-based groups, both as qualitative and ordinal integer variables.



Table 6 Variables related to acute coronary syndrome severity in controls and obstructive sleep apnoea (OSA) patients, considering an optimal threshold for the responses

|  | Univariate model |                  | Adjusted model |
|--|------------------|------------------|----------------|
|  | OR (95% CI)      | p-value          | p-value        |
| <b>Ejection fraction &lt;51.5%</b>             |                  |                  |                |
| Control  | 1                |                  |                |
| OSA  | 2.05 (1.24–3.43) | <b>0.005</b>     | <b>0.04</b>    |
| <b>Killip classification &gt;I</b>             |                  |                  |                |
| Control  | 1                |                  |                |
| OSA  | 2.31 (1.04–5.53) | <b>0.046</b>     | 0.17           |
| <b>≥3 diseased vessels</b>                     |                  |                  |                |
| Control  | 1                |                  |                |
| OSA  | 1.96 (1.21–3.21) | <b>0.007</b>     | 0.06           |
| <b>Peak troponin ≥724.5 ng·mL<sup>-1</sup></b> |                  |                  |                |
| Control  | 1                |                  |                |
| OSA  | 2.59 (1.53–4.46) | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.02</b>    |

The Gini criterion was used to determine an optimal threshold to discriminate between OSA and control patients for each variable. The odds ratio (OR) and the corresponding 95% confidence interval (CI) and p-values estimated from logistic regression models. p-values from the logistic regression models adjusted for tobacco (current or former smoker *versus* nonsmoker), age, body mass index and hypertension are also provided. Only significant variables identified in table 2 were considered. Statistically significant p-values are shown in bold.

with patients without OSA. The authors suggest a cardioprotective role of OSA during acute myocardial infarction induced by ischaemic preconditioning. BERGER *et al.* [11] demonstrate that patients with AMI, who exhibit mild-to-moderate sleep disordered breathing, can activate adaptive mechanisms and may improve endothelial function and provide cardioprotection in the context of acute myocardial infarction. Additionally, organ autoregulation could be a mechanism implicated in maintaining a constant blood flow during fluctuations in its perfusion pressure in patients with ACS [30].

The strengths of our study include its multicentre design with a large number of patients. All participating centres performed the same methodology and the sleep study was performed with the same model of polygraph. Nevertheless, this study has several potential limitations. First, we excluded patients with the more severe ACS and worse prognosis (cardiogenic shock). Additionally, we excluded patients with daytime sleepiness who exhibited the most severe OSA. Nevertheless, the number of excluded patients for these causes was relatively low. Secondly, subjects in this study were predominantly male, therefore, the results cannot be extrapolated to females. Thirdly, the diagnosis is based on respiratory polygraphy, which could underestimate the severity of OSA. However, due to the critical situation of the patients, full polysomnography monitoring could be a stressful procedure for this high-risk patient group. Finally, the design of this study does not allow us to draw definitive conclusions and further randomised control trials on this topic will be necessary.

### Conclusions

The results of this study indicate that OSA is correlated with an increase in the peak plasma troponin levels, number of diseased vessels, and length of stay in the coronary unit. These correlations may have both short- and long-term consequences. Large-scale randomised control trials are urgently needed to evaluate interventions in this setting.

### References

- 1 Durán J, Esnaola S, Rubio R, *et al.* 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.
- 2 Peppard PE, Young T, Barnett JH, *et al.* Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–1014.
- 3 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
- 4 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.

- 5 Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F, *et al.* Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 61–72.
- 6 Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677–685.
- 7 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, *et al.* Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904.
- 8 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: 610–616.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Berger S, Aronson D, Lavie P, *et al.* Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 90–98.
- 12 Shah N, Redline S, Yaggi HK, *et al.* Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning?. *Sleep Breath* 2013; 17: 819–826.
- 13 Esquinas C, Sánchez-de-la-Torre M, Aldomá A, *et al.* Rationale and methodology of the impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and nonsleepy OSA: the ISAACC Trial. *Clin Cardiol* 2013; 36: 495–501.
- 14 Deckers JW. Classification of myocardial infarction and unstable angina: a re-assessment. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2387–2390.
- 15 Spanish National Consensus in Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (SAHS). *Arch Bronconeumol* 2005; 41: Suppl. 4, 3–11.
- 16 Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, *et al.* Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422–427.
- 17 R Core Team. R A. Language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2013. [www.R-project.org/](http://www.R-project.org/) Date last accessed: November 4:2014
- 18 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.
- 19 Schäfer H, Koehler U, Ewig S, *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79–84.
- 20 Shah NA, Yaggi HK, Concato J, *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010; 14: 131–136.
- 21 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.
- 22 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, *et al.* Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–86.
- 23 Mooe T, Franklin KA, Holmström K, *et al.* Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910–1913.
- 24 Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor- $\kappa$ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 824–830.
- 25 Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, *et al.* Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1309–1317.
- 26 Buchner S, Satz A, Debl K, *et al.* Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur H J* 2014; 35: 192–199.
- 27 Sorajja D, Gami AS, Somers VK, *et al.* Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927–933.
- 28 Kent BD, Garvey JF, Ryan S, *et al.* Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1263–1270.
- 29 Lee CH, Khoo SM, Tai BC, *et al.* Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction: prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135: 1488–1495.
- 30 Urbano F, Roux F, Schindler J, *et al.* Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1852–1857.



## ESTUDIO 2

---

***“Effect of patient sex on the severity of coronary artery disease in patients with newly diagnosis of obstructive sleep apnoea admitted by an acute coronary syndrome”***. Alicia Sánchez-de-la-Torre, Jorge Abad, Joaquín Durán-Cantolla, Olga Mediano, Valentín Cabriada, María José Masdeu, Joaquín Terán, Juan Fernando Masa, Mónica de la Peña, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Ferran Barbé, Manuel Sánchez-de-la-Torre, Spanish Sleep Group. *PLOS ONE*. 2016 Jul 14;11(7):e0159207.



## RESEARCH ARTICLE

# Effect of Patient Sex on the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Newly Diagnosis of Obstructive Sleep Apnoea Admitted by an Acute Coronary Syndrome

Alicia Sánchez-de-la-Torre<sup>1,2</sup>, Jorge Abad<sup>2,3</sup>, Joaquín Durán-Cantolla<sup>2,4</sup>, Olga Mediano<sup>2,5</sup>, Valentín Cabriada<sup>6</sup>, María José Masdeu<sup>7</sup>, Joaquín Terán<sup>2,8</sup>, Juan Fernando Masa<sup>2,9</sup>, Mónica de la Peña<sup>2,10</sup>, Albina Aldomá<sup>11</sup>, Fernando Worner<sup>11</sup>, Joan Valls<sup>12</sup>, Ferran Barbé<sup>1,2</sup>, Manuel Sánchez-de-la-Torre<sup>1,2\*</sup>, Spanish Sleep Group<sup>¶</sup>



CrossMark  
click for updates

 OPEN ACCESS

**Citation:** Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Cabriada V, Masdeu MJ, et al. (2016) Effect of Patient Sex on the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Newly Diagnosis of Obstructive Sleep Apnoea Admitted by an Acute Coronary Syndrome. PLoS ONE 11(7): e0159207. doi:10.1371/journal.pone.0159207

**Editor:** Andreas Zirlik, University Heart Center Freiburg, GERMANY

**Received:** March 15, 2016

**Accepted:** June 28, 2016

**Published:** July 14, 2016

**Copyright:** © 2016 Sánchez-de-la-Torre et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper.

**Funding:** This research was supported by ResMed Ltd. (Australia), the Fondo de Investigación Sanitaria (Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) Una manera de hacer Europa (PI10/02763 and PI10/02745)), the Spanish Respiratory Society (SEPAR), the Catalan Cardiology Society, Esteve-Tejijn (Spain), Oxigen Salud (Spain), and ALLER. The funders had no role in study design, data collection

**1** Respiratory Department, Group of Translational Research in Respiratory Medicine, Hospital Universitari Arnau de Vilanova and Santa Maria, IRBLLeida, Lleida, Catalonia, Spain, **2** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain, **3** Respiratory Department, Hosp Universitari Germans Trias I Pujol, Badalona, Barcelona, Catalonia, Spain, **4** Bio-Araba Research Institute, Araba University Hospital, Department of Medicine of Basque Country University, Vitoria-Gasteiz Spain, **5** Respiratory Department, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain, **6** Respiratory Department, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain, **7** Respiratory Department, Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, Catalonia, Spain, **8** Respiratory Department, Hospital General Yagüe, Burgos, Spain, **9** Respiratory Department, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, Spain, **10** Clinic Analysis and Respiratory Services, Hospital Universitari Son Espases, Institut de investigació sanitària de Palma (IdisPa), Palma de Mallorca, Spain, **11** Cardiology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, IRBLLeida, Lleida, Catalonia, Spain, **12** Department of Statistics, IRB Lleida, Lleida, Catalonia, Spain

¶ Membership of the Spanish Sleep Group can be found in the Acknowledgments.

\* [sanchezdelatorre@gmail.com](mailto:sanchezdelatorre@gmail.com)

## Abstract

### Background

The cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea (OSA) differ by sex. We hypothesized that sex influences the severity of acute coronary syndrome (ACS) in patients with OSA. OSA was defined as an apnoea-hypopnoea index (AHI) > 15 events·h<sup>-1</sup>. We evaluated the severity of ACS according to the ejection fraction, Killip class, number of diseased vessels, number of stents implanted and plasma peak troponin level.

### Methods

We included 663 men (mean±SD, AHI 37±18 events·h<sup>-1</sup>) and 133 women (AHI 35±18 events·h<sup>-1</sup>) with OSA.

### Results

The men were younger than the women (59±11 versus 66±11 years, p<0.0001), exhibited a higher neck circumference (p<0.0001), and were more likely to be smokers and alcohol users than women (p<0.0001, p = 0.0005, respectively). Body mass index and percentage of hypertensive patients or diabetics were similar between sexes. We observed a slight

and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** Ferran Barbé received a research grant from: ResMed Inc., Australia, a company that develops products related to sleep apnoea, the Health Research Fund, Spanish Ministry of Health, the Spanish Respiratory Society (SEPAR), the Catalanian Cardiology Society, Esteve-Teijin (Spain), Oxigen Salud (Spain), and ALLER to develop the ISAACC clinical trial (NCT01335087). ResMed Inc., Australia, a commercial source, partly funded this study and did not have any participation/decision in the development of the study or the present manuscript. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

tendency for a higher Killip classification in women, although it was not statistically significant ( $p = 0.055$ ). For men, we observed that the number of diseased vessels and the number of stents implanted were higher ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.001$ , respectively), and a decrease in the ejection fraction ( $p = 0.002$ ).

## Conclusions

This study shows that sex in OSA influences the severity of ACS. Men show a lower ejection fraction and an increased number of diseased vessels and number of stents implanted.

## Introduction

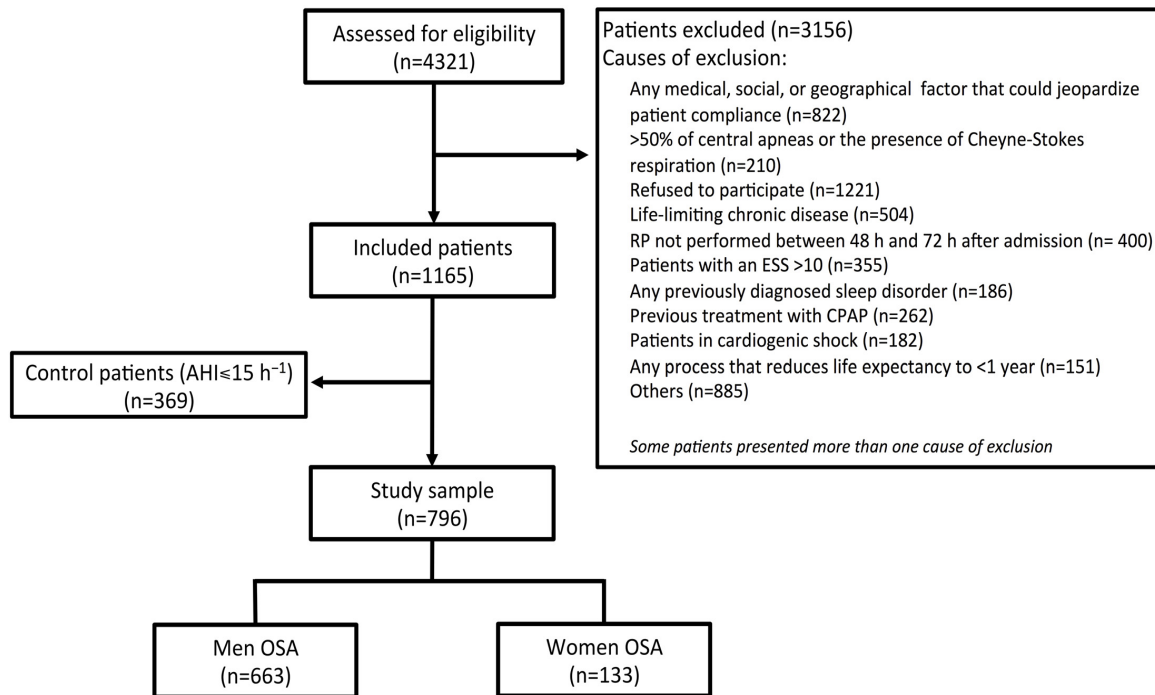
Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common disease that affects approximately 10% of the middle-aged population and becomes more prevalent with age. It has been estimated that OSA affects at least 17% of men and 9% of women [1,2]. Obstructive apnoeic events incorporate a range of stressors that activate mechanisms contributing to the initiation and progression of cardiac diseases [3]. According to published data, OSA has been associated with significant cardiovascular morbidity and mortality and seems to be an independent risk factor for cardiovascular diseases [4,5]. Epidemiological studies suggest an association between OSA and hypertension, coronary heart disease, heart failure, and stroke [4]. Moreover, OSA is associated with an increased severity of acute coronary syndrome (ACS) [6]. Nevertheless, the cardiovascular consequences of OSA differ by sex as epidemiological studies suggest sex-based differences in the association between OSA and cardiovascular outcomes [7–9]. The effect of the gender into OSA associated cardiovascular comorbidities remain incompletely understood because of the underrepresentation of women in prior studies exploring the burden of comorbidities associated with OSA. A recent study which includes a large sample size of men and women with OSA reported sex-differences on the prevalence of comorbidities associated with OSA, as ischaemic heart disease were more prevalent in men with OSA [10]. Further clinical trials are needed to assess the role of sex in the context of severity of cardiovascular comorbidities associated with OSA.

We hypothesized that sex-specific differences in the pathophysiology of OSA would result in significant sex differences in the severity of ACS. Exploring the sex-specific aspects of OSA and cardiovascular disease may have direct implications for risk stratification and management of these patients.

## Methods

### Study Design and Subjects

This was an ancillary study of the ISAACC study, a multicentre, open-label, parallel, prospective, randomized controlled trial (NCT01335087) (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Patients With Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnoea (ISAACC)) [11]. The ISAACC study assesses the impact of CPAP treatment on the incidence of new cardiovascular events in patients with ACS and OSA. Briefly, the ISAACC study include consecutive patients with an ACS diagnosis evaluated in coronary care units or cardiology hospitalization wards at fourteen participating hospitals in Spain (men and women aged  $\geq 18$  years). During a hospital stay, these patients are subjected to cardio-respiratory polygraphy. Patients with an apnoea-hypopnoea index (AHI)  $> 15$  events·h<sup>-1</sup> are randomized to CPAP treatment or



**Fig 1. Study flowchart showing recruitment for the study.** RP: respiratory polygraphy; ESS: Epworth Sleepiness Scale; CPAP: continuous positive airway pressure; OSA: obstructive sleep apnoea.

doi:10.1371/journal.pone.0159207.g001

conservative treatment. Those patients with an  $AHI \leq 15$  events  $\cdot h^{-1}$  are considered controls. In this study, we investigate the effects of gender on the severity of ACS in patients with OSA (Fig 1).

The exclusion criteria included previous treatment with CPAP; psychophysical inability to complete questionnaires; the presence of any previously diagnosed sleep disorder; patients with  $>50\%$  central apnoeas or the presence of Cheyne–Stokes respiration; daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale (ESS)  $>10$ ); patients with chronic diseases, e.g., neoplasms, renal insufficiency ( $GFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ), severe chronic obstructive pulmonary disorder (a forced expiratory volume in 1 s  $<50\%$ ), chronic depression, and other limiting chronic diseases; a medical history that could interfere with the study objectives; any processes, whether cardiovascular or otherwise, that reduce life expectancy to  $<1$  year; and patients in cardiogenic shock.

This study was approved by the ethics committee of each participating centre (approval number in the coordinator centre: “Ethical Clinical Research Committee of Lleida (CEIC-Lleida)” (2010–852)). All participants provided informed signed consent to participate in the study. This study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

## Procedures

The ISAACC study procedures have been described previously [6,11]. All the included patients underwent an attended respiratory polygraphy in the sleep laboratory of each centre, according



to the guidelines of the Spanish national consensus on the apnoea-hypopnoea syndrome [12]. All the participating hospitals used the same model of polygraph (Embletta; ResMed, Bella Vista, Australia). Respiratory polygraphy included continuous recording of oronasal flow and pressure, heart rate, thoracic and abdominal respiratory movements, and oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>). Polygraphy data were scored manually by trained personnel. Apnoea was defined as an interruption of oronasal airflow for more than 10 seconds. Hypopnoea was defined as a decrease in arterial oxygen saturation >4%. Respiratory polygraphy studies were performed without supplemental oxygen. The AHI was defined as the number of apnoeas plus hypopnoeas per hour of recording, and the TSat<sub>90</sub> was defined as the percentage of recording time with a SaO<sub>2</sub> less than 90%. The degree of daytime sleepiness (ESS score) was assessed in patients treated in the coronary care unit with a diagnosis of ACS. During patient admission, an electrocardiogram evaluation and Killip classification were performed. To provide a clinical estimate of the severity of the myocardial derangement, each patient was classified into one of the following classes: I) no heart failure, with no clinical signs of cardiac decompensation; II) heart failure as demonstrated by the presence of rales, an S3 gallop, and/or venous hypertension; III) severe heart failure or frank pulmonary oedema; and IV) cardiogenic shock [13]. During the patient's hospital stay, we evaluated the severity of ACS according to the ejection fraction, the Killip scale, number of affected vessels, number of stents implanted and peak troponin level.

### Statistical analysis

Mean (and standard deviation) or absolute frequency (and percentage) was used to describe quantitative and qualitative variables, respectively. First, a homogeneity analysis was performed to compare men and women with regards to anthropometric, clinical, treatment variables and ACS-related risk factors, using the Mann-Whitney test or Fisher test to assess the significance of the differences. Second, the association of sex with ACS severity-related variables was assessed using linear regression models and computing the corresponding p-values. Variables potentially confounded with sex, as detected in the homogeneity analysis, were also considered in the models to calculate an adjusted p-value (age, ESS, neck circumference, tobacco exposure (pack-years) and alcohol). Finally, an analysis to evaluate the association of sex with ACS severity variables, while taking into account the OSA severity (moderate OSA for AHI between 15–30 vs. severe OSA for AHI ≥30), was performed. For this purpose, stratified analyses for moderate and severe OSA patients were performed, using the same models as previously described. Further homogeneity analyses to detect variables potentially confounded to sex were also applied by each OSA severity level to determine the variables to be considered in the adjusted models. All analyses were performed using the R statistical package, setting the threshold for significance at 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

### Sample size

The sample population included 133 women and 663 men, which provided a statistical power of 80% to detect a minimum increase in mean troponin levels (scaled) of 16.25% and a minimum decrease in the mean ejection fraction of 5.09% in men with respect to women. These calculations were performed based on the mean values and standard deviations reported in [Table 1](#) and using a two-sample T-test to statistically assess the differences with a 5% type I error ( $\alpha = 0.05$ ).

### Results

A total of 663 men and 133 women with OSA were included. Anthropometric, clinical variables and ACS-related risk factors are presented in [Table 2](#). The women were older than the men ( $p < 0.0001$ ), and the men showed slightly, but significantly, higher ESS scores than the

**Table 1. Differences in ACS severity-related variables between men and women with OSA.**

|                              | OSA patients (n = 796) | Sex             |                  | p-value      | Adjusted p-value |
|------------------------------|------------------------|-----------------|------------------|--------------|------------------|
|                              |                        | Women—(n = 133) | Men—(n = 663)    |              |                  |
| ACS category *               |                        |                 |                  | 0.34         | 0.8              |
| Unstable                     | 74 (11.56%)            | 17 (16.50%)     | 57 (10.61%)      |              |                  |
| Non-STEMI                    | 306 (47.81%)           | 45 (43.69%)     | 261 (48.60%)     |              |                  |
| STEMI                        | 260 (40.62%)           | 41 (39.81%)     | 219 (40.78%)     |              |                  |
| Killip classification *      |                        |                 |                  | <b>0.02</b>  | 0.055            |
| Killip I                     | 544 (89.92%)           | 86 (84.31%)     | 458 (91.05%)     |              |                  |
| Killip II                    | 52 (8.60%)             | 12 (11.76%)     | 40 (7.95%)       |              |                  |
| Killip III                   | 6 (0.99%)              | 3 (2.94%)       | 3 (0.60%)        |              |                  |
| Killip IV                    | 3 (0.50%)              | 1 (0.98%)       | 2 (0.40%)        |              |                  |
| Number of diseased vessels * |                        |                 |                  | <b>0.02</b>  | <b>0.02</b>      |
| 0                            | 17 (2.41%)             | 5 (4.31%)       | 12 (2.04%)       |              |                  |
| 1                            | 333 (47.30%)           | 61 (52.59%)     | 272 (46.26%)     |              |                  |
| 2                            | 198 (28.12%)           | 33 (28.45%)     | 165 (28.06%)     |              |                  |
| 3                            | 156 (22.16%)           | 17 (14.66%)     | 139 (23.64%)     |              |                  |
| Number of stents implanted   | 1.47 (0.99)            | 1.19 (0.68)     | 1.53 (1.03)      | <b>0.001</b> | <b>0.001</b>     |
| Ejection fraction, %         | 55.02 (10.83)          | 57.38 (11.16)   | 54.54 (10.71)    | <b>0.02</b>  | <b>0.002</b>     |
| Peak troponin, rank*         | 0.50 (0.29)            | 0.48 (0.30)     | 0.51 (0.29)      | 0.48         | 0.11             |
| CPK, U/l                     | 744.45 (1133.58)       | 582.24 (879.00) | 776.70 (1175.71) | 0.12         | 0.17             |

Data are presented as the mean (and standard deviation) and frequency (and percentage) for quantitative and qualitative variables, respectively. P-values and adjusted p-values to assess the differences were computed with linear regression models, considering age, ESS, neck circumference, tobacco exposure (pack-years) and alcohol for adjustment.

\* Numerical order for the categories was considered in the linear regression models.

\* For assessing differences in the peak troponin levels, the rank of the data was used for each type of troponin evaluated.

doi:10.1371/journal.pone.0159207.t001

women ( $p = 0.03$ ). Additionally, men exhibited a higher neck circumference ( $p < 0.0001$ ) and were more likely than women to be smokers and alcohol users ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0005$ , respectively). Compared with men, women used more diuretics and antacids ( $p = 0.0006$ ,  $p = 0.0008$ , respectively).

In relation to ACS severity, the percentages of patients with Killip classes II-IV were higher among women ( $p = 0.02$ ). The analysis adjusted for age, ESS score, neck circumference, tobacco exposure (pack-years) and alcohol revealed a slight tendency for a higher Killip classification in women, although this difference was not statistically significant ( $p = 0.055$ ). Mean troponin levels were similar between groups ( $p = 0.48$ ) (Table 1). For the group of men, the adjusted analysis showed that the number of diseased vessels and number of stents implanted were higher ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.001$ , respectively), and the men also exhibited a decrease in the ejection fraction ( $p = 0.002$ ) (Table 1) (Fig 2).

To further evaluate the strength of the effect of the sex of OSA patients on ACS severity-related variables, we classified the patients into two groups according to OSA severity; specifically, we analysed the differences in sex for ACS severity-related variables in patients with severe ( $AHI \geq 30$  events·h<sup>-1</sup>) and moderate ( $AHI 15-30$  events·h<sup>-1</sup>) OSA. The results showed that men with moderate OSA had a higher number of stents implanted ( $p = 0.02$ ) than women with moderate OSA. Moreover, the analysis adjusted by age, ESS score, neck circumference, dyslipidemia, tobacco exposure and alcohol revealed that the mean ejection fraction was lower in men with moderate OSA ( $p = 0.003$ ). For severe OSA patients, the men exhibited a lower Killip classification, a higher number of diseased vessels and a higher number of stents

**Table 2. Differences in anthropometric, clinical, and treatment variables and ACS-related risk factors between men and women with OSA.**

|   | OSA patients (n = 796) | Sex             |               | p-value  |
|---|------------------------|-----------------|---------------|----------|
|   |                        | Women (n = 133) | Men (n = 663) |          |
| Age, years                                    | 60.46 (10.49)          | 65.56 (10.51)   | 59.44 (10.19) | <0.00001 |
| Apnoea-hypopnoea index events h <sup>-1</sup> | 36.48 (18.09)          | 35.04 (17.70)   | 36.77 (18.17) | 0.27     |
| Oxygen desaturation index >4% h <sup>-1</sup> | 34.22 (37.23)          | 30.98 (37.79)   | 34.90 (37.11) | 0.1      |
| Minimum SaO <sub>2</sub> , %                  | 80.87 (10.10)          | 81.25 (10.21)   | 80.79 (10.08) | 0.76     |
| Mean SaO <sub>2</sub> , %                     | 90.74 (12.60)          | 91.11 (11.60)   | 90.66 (12.80) | 0.8      |
| Time with SaO <sub>2</sub> <90%, min          | 51.48 (82.09)          | 57.56 (88.91)   | 50.24 (80.64) | 0.98     |
| Time with SaO <sub>2</sub> <90%, %            | 14.09 (39.44)          | 14.23 (20.36)   | 14.06 (42.26) | 0.76     |
| Epworth Sleepiness Scale                      | 5.46 (2.49)            | 4.99 (2.59)     | 5.55 (2.46)   | 0.03     |
| Hypertensive patients                         | 406 (53.99%)           | 76 (60.32%)     | 330 (52.72%)  | 0.14     |
| Body mass index, kg·m <sup>-2</sup>           | 29.36 (4.91)           | 29.82 (5.45)    | 29.27 (4.80)  | 0.67     |
| Neck circumference, cm                        | 41.17 (3.53)           | 37.59 (3.04)    | 41.86 (3.18)  | <0.00001 |
| Diabetes mellitus                             | 184 (24.50%)           | 34 (26.98%)     | 150 (24.00%)  | 0.5      |
| Dyslipidaemia                                 | 392 (52.06%)           | 73 (57.94%)     | 319 (50.88%)  | 0.17     |
| First episode of ACS                          | 569 (82.11%)           | 91 (81.98%)     | 478 (82.13%)  | 1        |
| Cardiomyopathy                                | 163 (21.97%)           | 28 (22.76%)     | 135 (21.81%)  | 0.81     |
| Stroke  | 25 (3.39%)             | 1 (0.82%)       | 24 (3.90%)    | 0.1      |
| Current or former smoker                      | 543 (72.40%)           | 59 (47.58%)     | 484 (77.32%)  | <0.00001 |
| Smoker  |                        |                 |               | 0.0005   |
| No  | 207 (27.60%)           | 65 (52.42%)     | 142 (22.68%)  |          |
| Yes   | 348 (46.40%)           | 42 (33.87%)     | 306 (48.88%)  |          |
| Former smoker                                 | 195 (26.00%)           | 17 (13.71%)     | 178 (28.43%)  |          |
| Total tobacco exposure, pack-years            | 23.19 (27.30)          | 13.64 (21.21)   | 25.32 (28.05) | <0.00001 |
| Alcohol                                       |                        |                 |               | 0.0005   |
| No  | 521 (72.66%)           | 116 (95.87%)    | 405 (67.95%)  |          |
| Yes   | 190 (26.50%)           | 5 (4.13%)       | 185 (31.04%)  |          |
| Former alcoholism                             | 6 (0.84%)              | 0 (0%)          | 6 (1.01%)     |          |
| Diuretics                                     | 141 (19.13%)           | 38 (31.15%)     | 103 (16.75%)  | 0.0006   |
| Anticoagulants                                | 51 (6.93%)             | 11 (9.02%)      | 40 (6.51%)    | 0.33     |
| Antacids                                      | 202 (27.48%)           | 49 (40.16%)     | 153 (24.96%)  | 0.0008   |
| Hypolipidemics                                | 274 (37.18%)           | 52 (42.62%)     | 222 (36.10%)  | 0.18     |
| β-Blockers                                    | 160 (21.71%)           | 30 (24.59%)     | 130 (21.14%)  | 0.4      |
| Calcium antagonists                           | 108 (14.69%)           | 22 (18.03%)     | 86 (14.03%)   | 0.26     |
| Antiplatelet                                  | 165 (22.45%)           | 30 (24.59%)     | 135 (22.02%)  | 0.55     |
| Insulin                                       | 48 (6.53%)             | 13 (10.66%)     | 35 (5.71%)    | 0.07     |
| Oral antidiabetics                            | 140 (19.02%)           | 26 (21.31%)     | 114 (18.57%)  | 0.53     |

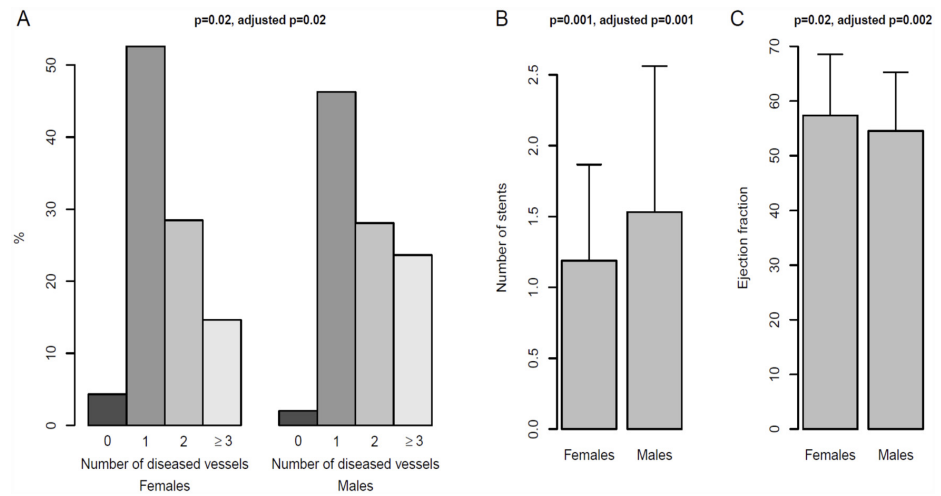
Data are presented as the mean (and standard deviation) and absolute frequency (and percentage) for quantitative and qualitative variables, respectively. SaO<sub>2</sub>: arterial oxygen saturation. P-values to assess differences in means or proportions between groups were computed using Mann-Whitney and Fisher tests, respectively.

doi:10.1371/journal.pone.0159207.t002

implanted (p = 0.001, p = 0.02 and p = 0.01, respectively). Nevertheless, after adjustment, only the number of stents implanted was statistically significant (p = 0.02) (Table 3) (Fig 3).

### Discussion

The results of this observational study suggest that in patients with OSA, sex influences the severity of ACS. Men with OSA showed a higher ACS severity than women, as well as a



**Fig 2. Number of diseased vessels (A), number of stents (B) and ejection fraction (C) in men and women with OSA.** Percentages and means are represented by bars, and the standard deviation is represented by segments. P-values from linear regression models to assess the significance of the association are shown. Adjusted p-values including total tobacco exposure (pack-years), age, Epworth sleep score, neck circumference and alcohol are also shown. Integer values were considered for models in (A).

doi:10.1371/journal.pone.0159207.g002

decrease in the ejection fraction, and an increase in the number of diseased vessels and the number of stents implanted. To further investigate the strength of the association of ACS severity-related variables with OSA severity, we classified male and female patients according to OSA severity. These results showed that with increasing severity of OSA, the gender-related differences in the severity of ACS were more evident as men with severe OSA were also those with a higher severity of ACS, with a higher number of stents implanted and a greater tendency to have a higher number of affected vessels than women with severe OSA. Cigarettes and alcohol are well known risk factors for OSA and cardiovascular disease. The fact that men were significantly more exposed to both of these risk factors could explain the differences in severity. Nevertheless, the results previously indicated were adequately adjusted for this potentially confounding variables.

Despite several confounding factors, including age, sex and obesity, there is accumulating evidence regarding strong associations between OSA and cardiovascular diseases, such as hypertension [14,15], coronary artery disease (CAD) [16] and cerebrovascular disease [17–19]. Although the coexistence of these conditions with OSA not prove causality, epidemiological data support the concept that OSA can participate in the initiation or progression of several cardiovascular diseases [20–26]. Previous studies have suggested that sex influences the cardiovascular risk in OSA. However, the limited number of studies addressing the impact of sex on the relationship between OSA and cardiovascular outcomes have yielded conflicting results. The Sleep and Heart Health Study showed that men, but not women, with severe OSA showed higher rates of total mortality [8] and cardiovascular events [7]. This study did not find any association between OSA and mortality or other incident cardiovascular outcomes, including stroke and coronary heart disease, in 3,000 women followed for over 8 years. However, severe OSA accounted for only 3% of all the women sampled in the Sleep and Heart Health Study, which might have biased the results. In contrast, a recent observational study in a cohort of middle-aged (mean age 62.5±5.5 years) community-dwelling individuals comprising 752 men

**Table 3. Differences in ACS severity-related variables between men and women with moderate or severe OSA.**

|                              | Moderate OSA (AHI 15–30)  |                   |                   |             |                      | Severe OSA (AHI ≥30)      |                   |                   |              |                      |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------|----------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|--------------|----------------------|
|                              | OSA patients<br>(n = 377) | Sex               |                   | p-value     | Adjusted p-value (1) | OSA patients<br>(n = 446) | Sex               |                   | p-value      | Adjusted p-value (2) |
|                              |                           | Women<br>(n = 72) | Men<br>(n = 305)  |             |                      |                           | Women<br>(n = 67) | Men<br>(n = 379)  |              |                      |
| ACS category *               |                           |                   |                   | 0.58        | 0.38                 |                           |                   |                   | 0.45         | 0.64                 |
| Unstable                     | 37 (12.59%)               | 9 (15.52%)        | 28 (11.86%)       |             |                      | 42 (11.29%)               | 9 (17.65%)        | 33 (10.28%)       |              |                      |
| Non-STEMI                    | 136 (46.26%)              | 26 (44.83%)       | 110 (46.61%)      |             |                      | 176 (47.31%)              | 21 (41.18%)       | 155 (48.29%)      |              |                      |
| STEMI                        | 121 (41.16%)              | 23 (39.66%)       | 98 (41.53%)       |             |                      | 154 (41.40%)              | 21 (41.18%)       | 133 (41.43%)      |              |                      |
| Killip classification *      |                           |                   |                   | 0.82        | 0.33                 |                           |                   |                   | <b>0.001</b> | 0.16                 |
| Killip I                     | 261 (91.9%)               | 49 (90.74%)       | 212 (92.17%)      |             |                      | 300 (87.72%)              | 40 (75.47%)       | 260 (89.97%)      |              |                      |
| Killip II                    | 22 (7.75%)                | 5 (9.26%)         | 17 (7.39%)        |             |                      | 34 (9.94%)                | 9 (16.98%)        | 25 (8.65%)        |              |                      |
| Killip III                   | 1 (0.35%)                 | 0 (0%)            | 1 (0.43%)         |             |                      | 5 (1.46%)                 | 3 (5.66%)         | 2 (0.69%)         |              |                      |
| Killip IV                    | 0 (0%)                    | 0 (0%)            | 0 (0%)            |             |                      | 3 (0.88%)                 | 1 (1.89%)         | 2 (0.69%)         |              |                      |
| Number of diseased vessels * |                           |                   |                   | 0.61        | 0.43                 |                           |                   |                   | <b>0.02</b>  | 0.052                |
| 0                            | 7 (2.07%)                 | 0 (0%)            | 7 (2.55%)         |             |                      | 12 (3.08%)                | 5 (8.62%)         | 7 (2.11%)         |              |                      |
| 1                            | 165 (48.82%)              | 36 (56.25%)       | 129 (47.08%)      |             |                      | 180 (46.27%)              | 28 (48.28%)       | 152 (45.92%)      |              |                      |
| 2                            | 98 (28.99%)               | 16 (25.00%)       | 82 (29.93%)       |             |                      | 105 (26.99%)              | 18 (31.03%)       | 87 (26.28%)       |              |                      |
| 3                            | 68 (20.12%)               | 12 (18.75%)       | 56 (20.44%)       |             |                      | 92 (23.65%)               | 7 (12.07%)        | 85 (25.68%)       |              |                      |
| Number of stents implanted   | 1.48 (0.89)               | 1.25 (0.65)       | 1.54 (0.93)       | <b>0.02</b> | 0.08                 | 1.48 (1.06)               | 1.14 (0.69)       | 1.54 (1.10)       | <b>0.01</b>  | <b>0.02</b>          |
| Ejection fraction, %         | 54.97 (10.76)             | 57.53 (10.39)     | 54.35 (10.78)     | 0.07        | <b>0.003</b>         | 54.88 (10.86)             | 56.81 (12.12)     | 54.54 (10.61)     | 0.19         | 0.08                 |
| Peak troponin, rank*         | 0.50 (0.29)               | 0.48 (0.28)       | 0.51 (0.29)       | 0.4         | 0.33                 | 0.50 (0.29)               | 0.50 (0.32)       | 0.50 (0.28)       | 0.97         | 0.24                 |
| CPK, U/l                     | 705.99 (1103.03)          | 573.05 (886.65)   | 739.23 (1,150.05) | 0.31        | 0.85                 | 764.01 (1,152.41)         | 551.33 (842.10)   | 798.61 (1,192.87) | 0.17         | 0.08                 |

Data are presented as the mean (and standard deviation) and absolute frequency (and percentage) for quantitative and qualitative variables, respectively. P-values and adjusted p-values to assess the differences were computed with linear regression models, considering (1) age, ESS score, neck circumference, dyslipidaemia, tobacco exposure (pack-years) and alcohol for adjustment in moderate OSA patients and (2) age, neck circumference, tobacco exposure (pack-years), alcohol, diuretics, antacids and insulin for adjustment in severe OSA patients, respectively.

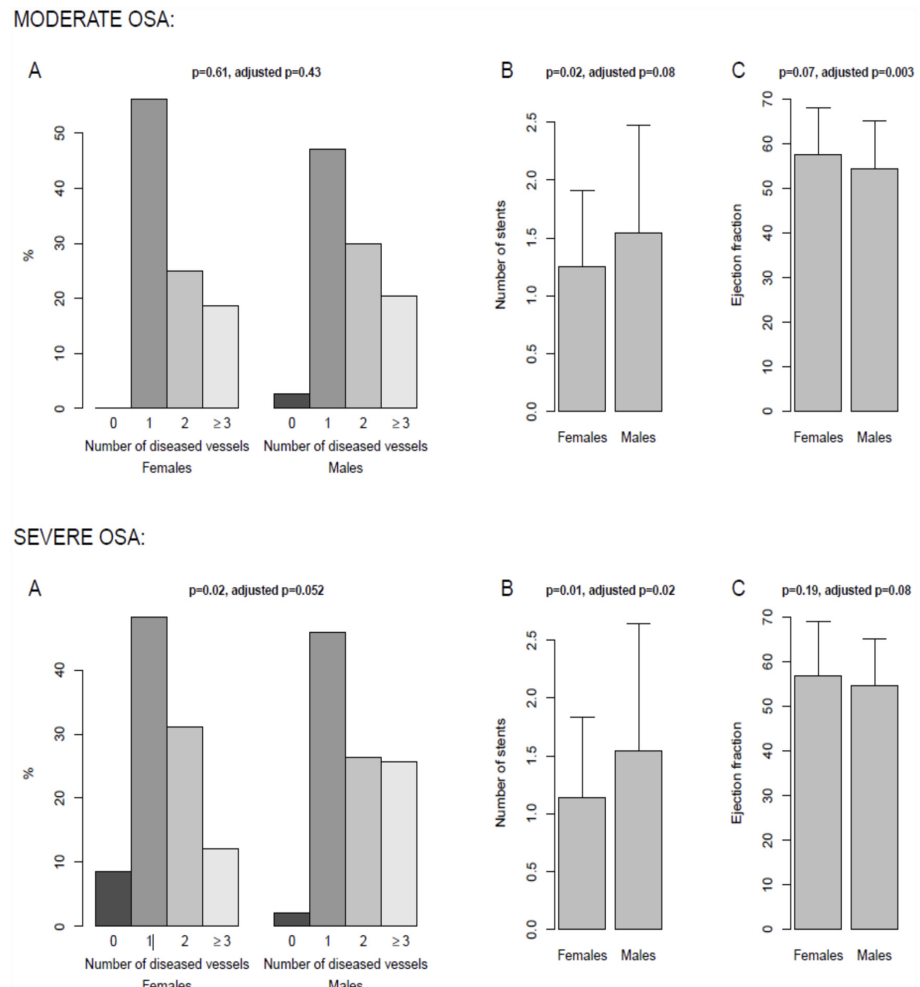
\* Numerical order for the categories was considered in the linear regression models.

\* For assessing differences in the peak troponin levels, the rank of the data was used for each type of troponin evaluated

doi:10.1371/journal.pone.0159207.t003

and 893 women followed for 13 years showed that OSA was associated with incident heart failure or death only among women [9]. Together, this suggests that although women seem more vulnerable to the cardiovascular consequences of OSA, the present study showed that men show a greater severity of ACS.

The result of this study suggest that men showed an increased vascular involvement (higher number of diseased vessels and number of stents implanted and lower ejection fraction). However, troponin levels related to ACS are similar between sex. A plausible explanation is that the increased structural damage at myocardial level in men does not have to be accompanied by greater myocardial damage when an acute ischemic episode occurs. Indeed, after and ACS the



**Fig 3. Number of diseased vessels (A), number of stents (B) and ejection fraction (C) in men and women with moderate or severe OSA.** Percentages and means are represented by bars, and the standard deviation is represented by segments. P-values from linear regression models to assess the significance of the association are shown. Adjusted p-values including total tobacco exposure (pack-years), age, Epworth sleep score, neck circumference and alcohol are also shown. Integer values were considered for models in (A).

doi:10.1371/journal.pone.0159207.g003

consequences could be similar between gender in part due to the ischemic preconditioning previously postulated [29]. The influence of sex on the severity of ACS in OSA that we observed in the present study may reflect sex differences in the pathobiology of OSA. In fact, the activation of several pathogenic factors proposed as intermediate mechanisms linking OSA with cardiovascular disease such as sympathetic activation [27] and endothelial dysfunction [27,28] varies between men and women. Moreover, OSA severity is more strongly positively associated with higher plasma levels of biomarkers of subclinical myocardial injury such as high-sensitivity troponin T in women compared with men [9]. The cardiac adaptations to haemodynamic stress could also differ by sex, and these differences could explain why women with OSA are better adapted to cardiac stress than men; this would also support the development of

ischaemic preconditioning in women that has been postulated in OSA [29]. Therefore, the sex differences in the pathobiology of OSA may reflect differences in the response to cardiovascular stressors and/or differences in the influence of OSA on cardiac injury or other cardiovascular diseases.

The strength of our study was its multicentre design that comprised a large number of patients. All participating centres performed the same methodology, and the sleep study was performed with the same polygraph model. Nevertheless, our findings must be interpreted in light of the limitations of the present study. First, we excluded patients with daytime sleepiness that could be related to the most severe forms of OSA. However, the number of excluded patients for these causes was relatively low (8%). Second, the diagnosis of OSA was based on respiratory polygraphy, which could underestimate the severity of OSA. However, due to the critical situation of the patients, full polysomnography monitoring could be a stressful procedure for this high-risk patient group. Moreover, numerous studies have demonstrated the utility of respiratory polygraphy for OSA diagnosis with similar results to polysomnography. Third, this study comprises a limited number of women. However, this study is a large series of patients consecutively included that reflect the incidence of this disease, and moreover, sample size allows us to meet the objectives raised with an adequate statistical power. Despite these limitations, our study provides evidence that sex in OSA influences the severity of ACS.

## Conclusions

The results of the present study show that in OSA patients, patient sex influences the severity of ACS, such that men showed an increase in the number of diseased vessels and number of stents implanted and a lower ejection fraction with respect to women. The results of this study indicate that personalized clinical attention in patients with OSA and ACS should be adequately adapted based on sex. Further research assessing the survival of male and female OSA patients with ACS in population-based studies is required before conclusions can be made regarding patient survival.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the clinicians of the Sleep and Cardiovascular Risk Units of participating centers of ISAACC Study, as well as the support from Maricel Arbones, Cristina Girón, Montserrat Martínez, Ana Martínez, Olga Mínguez, Lydia Pascual, and Silvia Ortega for technical contributions to this work and Unión Europea: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER): "Una manera de hacer Europa".

## Contributors

Members of the Spanish Sleep Network are: Gerard Castellà, Anunciación Cortijo, Cecilia Turino, Marina Florés, Estefanía Galera, Aida Muñoz Ferrer, Laura Abad Chamorro, Miguel Cervantes, Susana Pou Serramià, Carlos Egea Santaolalla, Berenice Muria, Sandra Inglés, Jaime Marcos, Jose Román- Sánchez, María Isabel Valiente-Díaz, Esther Viejo-Ayuso, Concepción Sanchez-Rodriguez, Amaia Urrutia Gajate, Ruth Diez Arnesto, Leire Serrano Fernández, Sonia Castro Quintas, María Piñar Fernández, Enriqueta Ramírez Prat, Isabel Rodríguez Peñalver, Luisa Alvarez Nieto, ML Alonso Alvarez, E Ordax Carbajo, Jaime Corral, Javier Gomez de Terros, Andrés Carrillo, Ramón Coloma, Mercè Mayos, Ana M<sup>o</sup> Fortuna Gutierrez, JM Montserrat, Onintza Garmendia, Salvador Perelló, Eusebi Chiner, Gemma Rubinós.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AS FB MST. Performed the experiments: AS JA JD OM VC MJM JT JFM MP AA FW FB MST. Analyzed the data: AS MST FB AA FW JV. Wrote the paper: AS JA JD OM VC MJM JT JFM MP AA FW JV FB MST. Guarantor of the study: FB MST.

## References

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. Oxford University Press; 2013 May 1; 177(9):1006–14.
2. 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 Mar; 163(3 Pt 1):685–9. PMID: [11254524](#)
3. Somers VK, White DP, Amin R. 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. *Circulation*. 2008.
4. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013 Mar; 1(1):61–72. doi: [10.1016/S2213-2600\(12\)70051-6](#) PMID: [24321805](#)
5. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, de Atauri MJD, Somoza M, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. American Medical Association; 2013 Dec 11; 310(22):2407–15.
6. Barbe F, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Amilibia J, et al. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *European Respiratory Journal*. 2015 Feb; 45(2):419–27. doi: [10.1183/09031936.00071714](#) PMID: [25573410](#)
7. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010 Jul 27; 122(4):352–60. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801](#) PMID: [20625114](#)
8. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009 Aug; 6(8):e1000132. doi: [10.1371/journal.pmed.1000132](#) PMID: [19688045](#)
9. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2015 Oct 6; 132(14):1329–37.
10. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *European Respiratory Journal*. 2016 Jan 21;:ERJ-01618–2015.
11. Esquinas C, Sánchez-de-la-Torre M, Aldomá A, Florés M, Martínez M, Barceló A, et al. Rationale and Methodology of the Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Patients With ACS and Non-sleepy OSA: The ISAACC Trial. *Clin Cardiol*. 2013 Jul 10; 36(9):495–501. doi: [10.1002/clc.22166](#) PMID: [23843147](#)
12. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García M-A, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Archivos de bronconeumología*. 2011. pp. 143–56. doi: [10.1016/j.arbres.2011.01.001](#) PMID: [21398016](#)
13. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct; 20(4):457–64. PMID: [6059183](#)
14. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. 2000 Jul 19;:1–7.
15. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001 Dec; 19(12):2271–7. PMID: [11725173](#)
16. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999 Jul; 14(1):179–84. PMID: [10489848](#)



17. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *SLEEP*. 1999 Mar 15; 22(2):217–23. PMID: [10201066](#)
18. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *SLEEP*. 2003 May 1; 26(3):293–7. PMID: [12749548](#)
19. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1; 172(11):1447–51. PMID: [16141444](#)
20. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2000 May 11; 342(19):1378–84. PMID: [10805822](#)
21. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 15; 172(12):1590–5. PMID: [16192452](#)
22. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15; 173(8):910–6. PMID: [16424443](#)
23. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15; 160(6):521–30. PMID: [15353412](#)
24. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1; 165(5):677–82. PMID: [11874813](#)
25. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 163(1):19–25.
26. Munoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006 Sep; 37(9):2317–21. PMID: [16888274](#)
27. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Heart rate responses to autonomic challenges in obstructive sleep apnea. *PLoS ONE*. 2013; 8(10):e76631. doi: [10.1371/journal.pone.0076631](#) PMID: [24194842](#)
28. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *SLEEP*. 2004 Sep 15; 27(6):1113–20. PMID: [15532205](#)
29. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction and Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan; 187(1):90–8. doi: [10.1164/rccm.201206-1144OC](#) PMID: [23155141](#)

### ESTUDIO 3

---

*“Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study”*. Chieh-Yang Koo, **Alicia Sánchez de la Torre**, Germaine Loo, Manuel Sánchez-de-la Torre, Junjie Zhang, Joaquin Duran-Cantolla, Ruogu Li, Mercé Mayos, Rishi Sethi, Jorge Abad, Sofia F. Furlan, Ramón Coloma, Thet Hein, Hee-Hwa Ho, Man-Hong Jim, Thun-How Ong, Bee-Choo Tai, Cecilia Turino, Luciano F. Drager, Chi-Hang Lee, Ferran Barbe. *Heart, Lung and Circulation*. 2016 Nov 15. pii: S1443-9506(16)31654-7.



Heart, Lung and Circulation (2016) xx, 1–9  
 1443-9506/04/\$36.00  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

## Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study

Chieh-Yang Koo, MBBS<sup>a,b\*</sup>, Alicia Sánchez de la Torre, MD<sup>c,d</sup>,  
 Germaine Loo, MBBS<sup>a,b</sup>, Manuel Sánchez-de-la Torre, MD<sup>c,d</sup>,  
 Junjie Zhang, MD<sup>e</sup>, Joaquin Duran-Cantolla, MD<sup>d,f</sup>, Ruogu Li, MD<sup>g</sup>,  
 Mercé Mayos, MD<sup>d,h</sup>, Rishi Sethi, MD<sup>i</sup>, Jorge Abad, MD<sup>j</sup>,  
 Sofia F. Furlan, MD<sup>k</sup>, Ramón Coloma, MD<sup>l</sup>, Thet Hein, MD<sup>m</sup>,  
 Hee-Hwa Ho, MBBS<sup>n</sup>, Man-Hong Jim, MD<sup>o</sup>, Thun-How Ong, MBBS<sup>p</sup>,  
 Bee-Choo Tai, PhD<sup>q</sup>, Cecilia Turino, MD<sup>c</sup>, Luciano F. Drager, MD, PhD<sup>k</sup>,  
 Chi-Hang Lee, MD<sup>a,b</sup>, Ferran Barbe, MD<sup>c,d\*\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Cardiology, National University Heart Centre, Singapore

<sup>b</sup>Department of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

<sup>c</sup>Respiratory Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova and Santa Maria, IRB Lleida, Lleida, Spain

<sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain

<sup>e</sup>Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing, China

<sup>f</sup>Bio-Araba Research Institute, Araba University Hospital, Department of Medicine of Basque Country University, Vitoria-Gasteiz, Spain

<sup>g</sup>Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai, China

<sup>h</sup>Sleep Unit, Department of Respiratory Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>i</sup>Department of Cardiology, King George's Medical University, Lucknow, India

<sup>j</sup>Respiratory Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain

<sup>k</sup>Hypertension Unit-Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil

<sup>l</sup>Respiratory Department, Hospital General Universitario de Albacete, Spain

<sup>m</sup>No (1) 1000 bedded Defence Services General Hospital, Mingaladon, Yangon, Myanmar

<sup>n</sup>Department of Cardiology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

<sup>o</sup>Cardiac Medical Unit, The Grantham Hospital, Hong Kong

<sup>p</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Singapore General Hospital, Singapore

<sup>q</sup>Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore, Singapore

Received 15 July 2016; received in revised form 2 September 2016; accepted 12 September 2016; online published-ahead-of-print xxx

\*Corresponding author at: Department of Cardiology, National University Heart Centre, Singapore, 5 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119074.

Tel.: +65-6772 2493; fax: +65-6872 2998, Email: [christopher\\_koo@nuhs.edu.sg](mailto:christopher_koo@nuhs.edu.sg)

\*\*Corresponding author at: Respiratory Diseases Research Unit, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, IRB Lleida, Rovira Roure, 80, 25198 Lleida, Spain, Email: [febarbe.lleida.ics@gencat.cat](mailto:febarbe.lleida.ics@gencat.cat)

© 2016 Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. Heart, Lung and Circulation (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Background</b> | Obstructive sleep apnoea (OSA) is an emerging risk factor for acute coronary syndrome (ACS). We sought to determine the effects of ethnicity on the prevalence of OSA in patients presenting with ACS who participated in an overnight sleep study.  |
| <b>Methods</b>    | A pooled analysis using patient-level data from the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study was performed. Using the same portable diagnostic device, OSA was defined as an apnoea-hypopnoea index of $\geq 15$ events per hour.  |
| <b>Results</b>    | A total of 1961 patients were analysed, including Spanish (53.6%, n=1050), Chinese (25.5%, n=500), Indian (12.0%, n=235), Malay (6.1%, n=119), Brazilian (1.7%, n=34) and Burmese (1.2%, n=23) populations. Significant differences in body mass index (BMI) were found among the various ethnic groups, averaging from 25.3 kg/m <sup>2</sup> for Indians and 25.4 kg/m <sup>2</sup> for Chinese to 28.6 kg/m <sup>2</sup> for Spaniards. The prevalence of OSA was highest in the Spanish (63.1%), followed by the Chinese (50.2%), Malay (47.9%), Burmese (43.5%), Brazilian (41.2%), and Indian (36.1%) patients. The estimated odds ratio of BMI on OSA was highest in the Chinese population (1.17; 95% confidence interval: 1.10–1.24), but was not significant in the Spanish, Burmese or Brazilian populations. The area under the curve (AUC) for the Asian patients (ranging from 0.6365 to 0.6692) was higher than that for the Spanish patients (0.5161). |
| <b>Conclusion</b> | There was significant ethnic variation in the prevalence of OSA in patients with ACS. The magnitude of the effect of BMI on OSA was greater in the Chinese population than in the Spanish patients.  |
| <b>Keywords</b>   | Obstructive sleep apnoea • Acute coronary syndrome   |

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality, accounting for over 17 million deaths per year worldwide. [1] Acute coronary syndrome (ACS) is the most serious cardiovascular complication of coronary atherosclerosis, with more than one million patients suffering from ACS annually in the USA. [2] Despite state-of-the-art treatment with dual antiplatelet therapy, intensive lipid lowering, and early revascularisation, subsequent fatal and non-fatal cardiovascular events occur in over 20% of the patients who survive the initial ACS. [3,4] The residual risk of cardiovascular events underscores the need for the identification and treatment of non-traditional risk factors.

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a prevalent but under-recognised form of sleep-disordered breathing, [5,6] and has been increasingly recognised as a risk factor and prognostic marker for ACS. [7–9] Studies have shown that 46–66% of the patients presenting with ACS have OSA, [9,10] and untreated OSA is associated with subsequent adverse cardiac events, worse heart remodelling, [11] and repeated revascularisation. [7–9] However, a comparison of the prevalence of OSA across different ethnic groups has been precluded by small sample sizes and the single-centre nature of the studies conducted. It is generally believed that the effects of OSA on the cardiovascular system are similar in both Western and Asian countries. However, the prevalence of OSA in the general population may differ not only between Western and Asian countries, but also within Asia itself. [12,13] The prevalence of OSA also differs within individual ethnicities, as the country of residence may potentially influence ethnic genotype. For example, the Chinese population residing in China is likely to differ from the Chinese population residing in Singapore. In this regard, Asian patients have a different prevalence of obesity as well as different craniofacial profiles compared with Caucasians. [14,15]

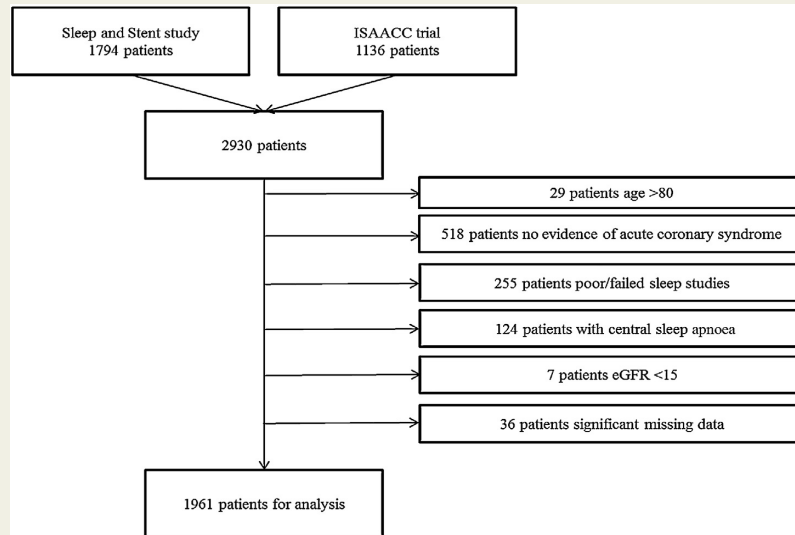
To date, the effects of ethnicity on the prevalence of OSA in patients presenting with ACS have been unknown. We conducted a pooled analysis of two large-scale, multi-centre studies that conducted overnight sleep examinations on patients presenting with ACS: the “Impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and non-sleepy OSA” (ISAACC) Trial [16] and the “Sleep and Stent Study”. [17] This was a multi-national collaborative effort aimed at determining the effects of ethnicity on the prevalence of OSA in patients with ACS, and was in response to the recognition that OSA is a prevalent, novel and treatable cardiovascular risk factor by the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology. [18,19] We hypothesised that differences in the prevalence of OSA and its interaction with obesity would be found among the various ethnic groups.

## Methods

### Study Design and Patient Population

This study was a combined analysis of two datasets – the ISAACC Trial and the Sleep and Stent Study. The details of the protocols of these two studies have been published previously. [16,17] The ISAACC was a multi-centre Spanish study designed to investigate the benefit of continuous airway positive pressure (CPAP) on patients with ACS and OSA (PI10/02763 and PI10/02745). The Sleep and Stent Study is a multi-national study that evaluates the clinical outcomes of patients and the prevalence of OSA after percutaneous coronary interventions, including patients presenting with ACS. Approval for both studies was obtained

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>



**Figure 1** Study flow chart.

by local ethics or institutional review boards, and informed consent was obtained from all patients.

A combined total of 2930 patients was available from the datasets for the Sleep and Stent Study (1794 patients) and the ISAACC Trial (1136). Among the patients available for primary analysis, 29 were excluded because they were over 80 years old, 518 were excluded because of non-ACS presentations, 255 were excluded because of poor quality or failed sleep studies, 124 were excluded because of predominantly central sleep apnoea, 7 were excluded because of renal impairment, and 36 were excluded because of a significant amount of missing data. Thus, 1961 patients were eligible for the final analysis (Figure 1).

For the analysis of the combined dataset, we included adult patients aged between 18 and 80 years who presented with ACS. The ethnicity of each individual patient was recorded during enlistment into the trials. The combined exclusion criteria were all patients with known OSA and/or on CPAP therapy, patients with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease who were on oxygen therapy, stage 5 chronic renal disease (defined as estimated glomerular filtration rate  $<15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>), haemodynamic instability requiring the insertion of an intra-aortic balloon pump or mechanical ventilation, pregnancy, a history of malignancy, sedated patients, or patients who were unable to provide consent.

The primary objective of the study was to compare the prevalence of OSA among the various ethnic groups. We also evaluated the demographic and clinical risk factors for OSA, and investigated the impact of body mass index (BMI) on the prevalence of OSA in different ethnic groups.

### Overnight Sleep Study

The sleep studies were performed using a portable cardio-pulmonary diagnostic device (Embletta Gold, Natus Medical Inc., Canada) that has been validated against in-laboratory polysomnography. [20] The parameters measured included airflow (nasal cannula and thermistor), respiratory movements (respiratory inductance plethysmography), percutaneous oxygen saturation via digital pulse oximetry, snoring episodes, echocardiography, and body position.

The apnoea-hypopnoea index (AHI), quantified as the total number of apnoeas and hypopnoeas per hour, was measured for each sleep study. Apnoea was defined as a  $\geq 90\%$  decrease in airflow from baseline for  $\geq 10$ s. Apnoeas were further classified as obstructive or central, depending on the presence of respiratory-related chest wall movement. Hypopnoea was defined as a 30–90% reduction in airflow from baseline for  $\geq 10$ s. The studies were scored according to the American Academy of Sleep Medicine 2007 (alternative) guidelines. [21] The sleep studies were conducted during the index admission, usually within 24 to 72 hours of admission. Poor quality studies were excluded from the final analysis. Patients with predominantly central sleep apnoea were also excluded from the analysis.

### Statistical Analyses

Categorical variables were presented as frequencies and percentages, and continuous variables were described as means with standard deviations or medians with ranges/interquartile ranges. Differences in the characteristics between the OSA and non-OSA groups were analysed using the independent sample t-test for continuous data or the  $\chi^2$  test for categorical data.

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

A bivariate analysis of the factors affecting AHI and an age-adjusted analysis of the effect of BMI on sleep apnoea according to ethnicity were conducted using the  $\chi^2$  test and logistic regression, respectively, the latter was carried out using effect estimates quantified on the basis of the odds ratio (OR) and its associated 95% confidence interval (CI). A receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed and the area under curve (AUC) was estimated and compared between the ethnic groups. Further, a forest plot was generated to obtain a pooled estimate of the prevalence of OSA for all ethnic groups combined, assuming a random effects model. All statistical analyses were carried out using STATA v. 13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA), assuming a two-sided test with a 5% level of significance.

## Results

### Baseline Characteristics

The baseline demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The study population was predominantly male (85.1%) with a mean age of  $57.7 \pm 10.3$  years. A total of six ethnicities were studied during the analysis, including Spanish (53.6%, n=1050), Chinese (25.5%,

n=500), Indian (12.0%, n=235), Malay (6.1%, n=119), Brazilian (1.7%, n=34), and Burmese (1.2%, n=23) populations. The Chinese, Indian, Malay and Burmese ethnicities were considered to belong to an Asian population.

Significant differences in BMI were found among the various ethnic groups, averaging from 25.3 kg/m<sup>2</sup> for the Indian and 25.4 kg/m<sup>2</sup> for the Chinese to 28.6 kg/m<sup>2</sup> for the Spanish patients. Among the six ethnic groups, Malays appeared to have the highest prevalence of risk factors for coronary artery disease, predominantly smoking, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus. Malays and Indians also showed a general trend towards presenting with ST elevation myocardial infarctions (58.0% and 64.8%, respectively). In line with current evidence-based guidelines, drug eluting stents were the preferred modality of percutaneous coronary intervention in 77.6% of the patients.

The echocardiography and laboratory characteristics across the various ethnicities are presented in Table 2. The median left ventricular ejection fraction ranged from 50% to 57%. The Brazilians appeared to have the highest serum creatinine levels among the six ethnic groups, and the Malays and Indians had the highest serum low-density lipoprotein levels compared with the other ethnicities.

**Table 1** Patient demographics and clinical characteristics.

| Characteristics                                     | Overall<br>(n = 1961) | Chinese<br>(n = 500) | Malay<br>(n = 119) | Indian<br>(n = 235) | Burmese<br>(n = 23) | Spanish<br>(n = 1050) | Brazilian<br>(n = 34) | p-value |
|---|-----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Age in years, mean (SD)                             | 57.7 (10.3)           | 58.8 (10.0)          | 53.0 (8.8)         | 54.5 (10.0)         | 52.1 (11.2)         | 58.2 (10.3)           | 65.8 (9.2)            | < 0.001 |
| Gender (n, %)                                       |                       |                      |                    |                     |                     |                       |                       | 0.003   |
| Male  | 1667 (85.1)           | 426 (85.2)           | 108 (90.8)         | 216 (91.9)          | 21 (91.3)           | 872 (83.1)            | 26 (76.5)             |         |
| Female  | 292 (14.9)            | 74 (14.8)            | 11 (9.2)           | 19 (8.1)            | 2 (8.7)             | 178 (17.0)            | 8 (23.5)              |         |
| Height (m)  | 1.68 (0.08)           | 1.67 (0.07)          | 1.65 (0.07)        | 1.68 (0.08)         | 1.67 (0.08)         | 1.69 (0.08)           | 1.65 (0.09)           | < 0.001 |
| Weight (kg)   | 76.9 (14.3)           | 70.7 (11.9)          | 74.2 (12.8)        | 71.9 (10.7)         | 76.1 (15.5)         | 81.4 (14.7)           | 74.7 (13.6)           | < 0.001 |
| Body Mass Index in<br>kg/m <sup>2</sup> , mean (SD) | 27.3 (4.4)            | 25.4 (3.3)           | 27.1 (4.2)         | 25.3 (3.5)          | 27.2 (4.7)          | 28.6 (4.6)            | 26.9 (3.2)            | < 0.001 |
| <b>Cardiovascular risk factors (n, %)</b>           |                       |                      |                    |                     |                     |                       |                       |         |
| Smoking   | 891 (45.9)            | 203 (40.6)           | 67 (56.3)          | 99 (42.5)           | 12 (52.2)           | 504 (48.9)            | 6 (17.7)              | < 0.001 |
| Hyperlipidaemia                                     | 1063 (55.1)           | 313 (62.6)           | 109 (91.6)         | 69 (31.9)           | 21 (91.3)           | 529 (51.1)            | 22 (64.7)             | < 0.001 |
| Hypertension  | 1001 (51.3)           | 303 (60.6)           | 57 (47.9)          | 108 (46.4)          | 11 (45.8)           | 492 (47.5)            | 30 (88.2)             | < 0.001 |
| Diabetes mellitus                                   | 616 (31.7)            | 182 (36.4)           | 70 (58.8)          | 95 (40.8)           | 12 (52.2)           | 241 (23.3)            | 16 (47.1)             | < 0.001 |
| Insulin dependent diabetes<br>mellitus              | 110 (7.9)             | 19 (10.4)            | 7 (10.0)           | 10 (10.5)           | 1 (8.3)             | 68 (6.7)              | 5 (31.3)              | 0.005   |
| <b>Concomitant conditions (n, %)</b>                |                       |                      |                    |                     |                     |                       |                       |         |
| Previous myocardial infarction                      | 305 (16.1)            | 81 (16.2)            | 17 (14.3)          | 26 (11.2)           | 1 (4.4)             | 169 (17.2)            | 11 (32.4)             | 0.013   |
| Previous cerebrovascular<br>accident                | 75 (3.9)              | 26 (5.2)             | 8 (6.7)            | 9 (3.9)             | 1 (4.4)             | 29 (2.8)              | 2 (5.9)               | 0.143   |
| Chronic renal failure                               | 33 (3.6)              | 18 (3.6)             | 6 (5.0)            | 3 (1.3)             | 0 (0.0)             | -                     | 6 (17.7)              | < 0.001 |
| <b>Clinical presentations (n, %)</b>                |                       |                      |                    |                     |                     |                       |                       | < 0.001 |
| ST-elevation myocardial<br>infarction               | 809 (45.6)            | 179 (35.9)           | 69 (58.0)          | 151 (64.8)          | 11 (47.8)           | 377 (43.5)            | 22 (64.7)             |         |
| Non-ST-elevation myocardial<br>infarction           | 650 (36.6)            | 140 (28.1)           | 37 (31.1)          | 68 (29.2)           | 8 (34.8)            | 394 (45.4)            | 3 (8.8)               |         |
| Unstable angina                                     | 316 (17.8)            | 180 (36.1)           | 13 (10.9)          | 14 (6.0)            | 4 (17.4)            | 96 (11.1)             | 9 (26.5)              |         |

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

**Table 2** Echocardiography and laboratory values.

| Characteristics                                    | Overall          | Chinese         | Malay            | Indian           | Burmese          | Spanish         | Brazilian       | P value |
|--|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Median left ventricular ejection fraction, % (IQR) | 55 (47 – 61)     | 55 (48.5 – 63)  | 55 (45 – 60)     | 50 (44 – 58)     | 57 (50 – 60)     | 55 (50 – 61)    | -               | < 0.001 |
| Median creatine kinase, U/L (IQR)                  | 306 (111 – 1062) | 181 (74 – 1016) | 657 (214 – 2044) | 583 (221 – 1554) | 700 (233 – 1497) | 327 (125 – 972) | 110 (90 – 166)  | < 0.001 |
| Median creatinine, µmol/L (IQR)                    | 78 (67 – 92)     | 77 (67 – 92)    | 86 (73 – 101)    | 86 (71 – 98)     | 78 (68 – 88)     | 76 (65 – 88)    | 104 (83 – 104)  | < 0.001 |
| Mean white blood cell, x10 <sup>9</sup> /L (SD)    | 9.33 (3.15)      | 8.83 (3.36)     | 10.97 (3.47)     | 8.24 (2.87)      | 10.24 (3.09)     | 9.68 (2.93)     | 7.57 (1.90)     | < 0.001 |
| Mean haemoglobin, g/dL (SD)                        | 14.21 (1.77)     | 14.3 (1.82)     | 14.46 (2.23)     | 13.90 (2.04)     | 14.13 (1.78)     | 14.29 (1.60)    | 13.13 (1.42)    | < 0.001 |
| Mean platelet, x10 <sup>9</sup> /L (SD)            | 223.2 (66.4)     | 226.3 (64.4)    | 248.1 (56.9)     | 219.5 (67.3)     | 224.9 (46.5)     | 217.4 (62.9)    | 281.4 (146.5)   | < 0.001 |
| Mean total cholesterol, mmol/L (SD)                | 4.70 (1.21)      | 4.63 (1.21)     | 5.50 (1.39)      | 5.08 (1.18)      | 4.56 (1.14)      | 4.63 (1.13)     | 3.92 (1.39)     | < 0.001 |
| Median TG, mmol/L (IQR)                            | 1.5 (1.1 – 2.1)  | 1.6 (1.2 – 2.1) | 1.7 (1.4 – 2.4)  | 1.6 (1.1 – 2.4)  | 1.7 (1.4 – 2.1)  | 1.4 (1.1 – 1.9) | 1.1 (0.9 – 2.1) | < 0.001 |
| Mean LDL, mmol/L (SD)                              | 2.92 (1.01)      | 2.83 (1.00)     | 3.52 (1.14)      | 3.27 (0.86)      | 3.13 (0.88)      | 2.9 (1.0)       | 2.1 (1.1)       | < 0.001 |
| Mean HDL, mmol/L (SD)                              | 1.08 (0.63)      | 1.05 (0.27)     | 1.01 (0.25)      | 0.97 (0.23)      | 0.92 (0.18)      | 1.12 (0.81)     | 1.17 (0.39)     | < 0.001 |

TG = triglyceride; LDL = low density lipoprotein cholesterol; HDL = High density lipoprotein cholesterol; IQR = inter-quartile range; SD = standard deviation

**Table 3** Sleep study results.

| Characteristics                                 | Overall         | Chinese          | Malay            | Indian           | Burmese          | Spanish           | Brazilian         | P value |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Median Overall AHI                              | 17 (7 – 32)     | 15 (7 – 29)      | 14 (4 – 34)      | 9 (4 – 20)       | 12 (5 – 39)      | 20 (8 – 36)       | 12.7 (4.7 – 19.3) | < 0.001 |
| Median ODI                                      | 10 (3 – 24)     | 5.9 (1.7 – 16.4) | 6.1 (1.4 – 19)   | 5.0 (1.7 – 13.1) | 5.8 (1.4 – 15.6) | 16.6 (5.3 – 32.2) | 8.9 (2.6 – 13.2)  | < 0.001 |
| Lowest SpO <sub>2</sub> , % (SD)                | 83.7 (8.7)      | 85.1 (5.8)       | 85.3 (5.9)       | 84.9 (6.8)       | 83.9 (7.7)       | 82.5 (10.3)       | 80.7 (9.5)        | < 0.001 |
| Median Total time SpO <sub>2</sub> <90%, minute | 6 (0.7 – 28)    | 4.6 (0.6 – 18.2) | 3.5 (0.4 – 16.0) | 2.6 (0.6 – 17.6) | 3.2 (0.8 – 28.1) | 8.4 (1 – 36.9)    | 9.2 (2.5 – 53)    | < 0.001 |
| Median Total % time SpO <sub>2</sub> <90%, %    | 1.5 (0.2 – 7.4) | 1 (0.1 – 4.3)    | 0.9 (0.1 – 4.3)  | 0.6 (0.1 – 4.4)  | 0.8 (0.2 – 5.6)  | 2.2 (0.2 – 9.5)   | 2.2 (0.7 – 14.5)  | < 0.001 |
| AHI ≥ 15  | 1080 (55.1)     | 251 (50.2)       | 57 (47.9)        | 85 (36.1)        | 10 (43.5)        | 663 (63.1)        | 14 (41.2)         | < 0.001 |

AHI = Apnoea-Hypopnoea Index, ODI = Oxygen Desaturation Index

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. Heart, Lung and Circulation (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>



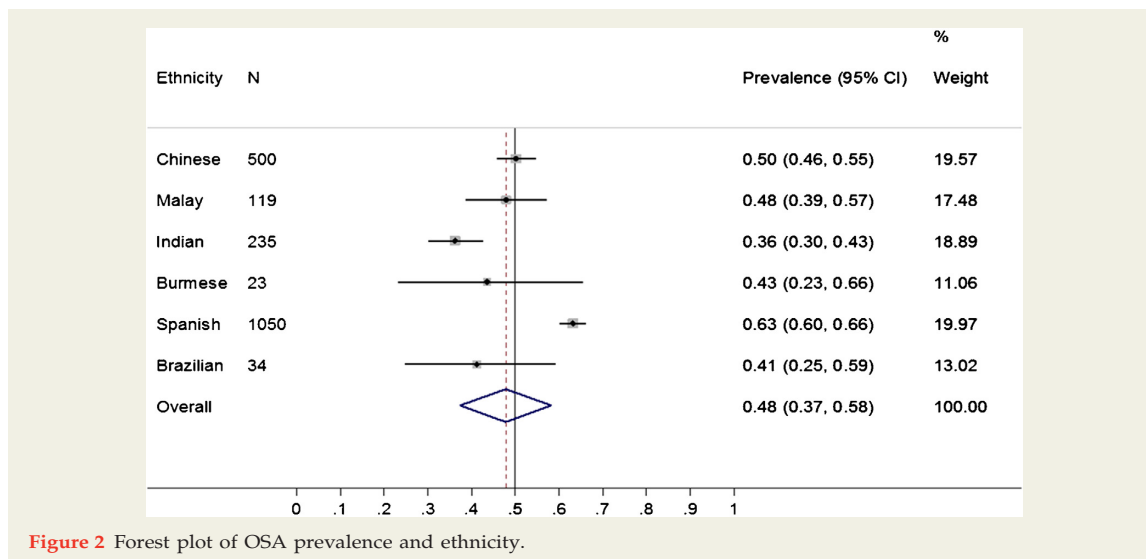


Figure 2 Forest plot of OSA prevalence and ethnicity.

### Overnight Sleep Study

The results of the sleep study are detailed in Table 3. The median overall AHI across the various ethnicities was 17 (interquartile range: 7–32), and was highest in the Spanish

population (median AHI, 20; range: 8–36) and lowest amongst the Indian population (median AHI, 9; range: 4–20). Using AHI  $\geq 15$  as the cut-off, OSA was present in 55.1% of the study population. The prevalence of OSA was highest

Table 4 Bivariate analysis of risk factors of AHI.

| Characteristics                                  | AHI $\geq 15$<br>(n = 1080) | AHI < 15<br>(n = 881) | p-value |
|--|-----------------------------|-----------------------|---------|
| Age in years, mean (SD)                          | 58.1 (10.2)                 | 57.1 (10.4)           | 0.026   |
| Gender (n, %)                                    |                             |                       | 0.319   |
| Male   | 927 (85.8)                  | 742 (84.2)            |         |
| Female   | 153 (14.2)                  | 139 (15.8)            |         |
| Height (m)                                       | 1.68 (0.08)                 | 1.67 (0.08)           | 0.001   |
| Weight (kg)                                      | 79.1 (14.6)                 | 74.2 (13.6)           | < 0.001 |
| Body Mass Index in kg/m <sup>2</sup> , mean (SD) | 27.9 (4.5)                  | 26.5 (4.1)            | < 0.001 |
| <b>Cardiovascular risk factors (n, %)</b>        |                             |                       |         |
| Smoking  | 496 (46.5)                  | 395 (45.2)            | 0.557   |
| Hyperlipidaemia                                  | 603 (56.6)                  | 460 (53.3)            | 0.145   |
| Hypertension                                     | 575 (53.6)                  | 426 (48.8)            | 0.034   |
| Diabetes mellitus                                | 340 (31.8)                  | 276 (31.6)            | 0.951   |
| Insulin dependent diabetes mellitus              | 59 (7.2)                    | 51 (9.0)              | 0.210   |
| <b>Concomitant conditions (n, %)</b>             |                             |                       |         |
| Previous myocardial infarction                   | 168 (16.2)                  | 137 (16.0)            | 0.885   |
| Previous stroke                                  | 41 (3.9)                    | 34 (3.9)              | 0.949   |
| Chronic renal failure                            | 15 (3.6)                    | 18 (3.7)              | 0.961   |
| <b>Clinical presentations (n, %)</b>             |                             |                       | 0.728   |
| ST-elevation myocardial infarction               | 435 (44.9)                  | 374 (46.5)            |         |
| Non-ST-elevation myocardial infarction           | 363 (37.4)                  | 287 (35.7)            |         |
| Unstable angina                                  | 172 (17.7)                  | 144 (17.9)            |         |

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. Heart, Lung and Circulation (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

**Table 5** Age-adjusted effect of BMI on sleep apnoea according to ethnic group.

| Characteristics                      | OR   | 95% CI     | p-value |
|--------------------------------------|------|------------|---------|
| Age (years)                          | 1.01 | 1.004–1.02 | 0.004   |
| Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) |      |            |         |
| Chinese                              | 1.17 | 1.10–1.24  | < 0.001 |
| Malay                                | 1.16 | 1.05–1.28  | 0.005   |
| Indian                               | 1.11 | 1.02–1.20  | 0.013   |
| Burmese                              | 1.05 | 0.88–1.26  | 0.596   |
| Spanish                              | 1.01 | 0.99–1.04  | 0.350   |
| Brazilian                            | 1.27 | 0.97–1.66  | 0.084   |

**Table 6** Area under curve (AUC) of effect of BMI on sleep apnoea (adjusted for age) according to ethnic group.

| Ethnicity | AUC    | 95% CI        |
|-----------|--------|---------------|
| Chinese   | 0.6365 | 0.5901–0.6809 |
| Malay     | 0.6617 | 0.5647–0.7433 |
| Indian    | 0.6403 | 0.5752–0.7026 |
| Burmese   | 0.6692 | 0.4273–0.8362 |
| Spanish   | 0.5161 | 0.4840–0.5477 |
| Brazilian | 0.6714 | 0.4947–.8261  |

in the Spanish population (63.1%), and lowest amongst the Indian population (36.1%). [Figure 2](#) shows the forest plot of the prevalence of OSA among the various ethnicities. A bivariate analysis was further conducted to investigate the predictors of OSA ([Table 4](#)). In addition to ethnicity, age, BMI, and hypertension were found to be predictors of OSA.

### Effect of BMI and Ethnicity on OSA

A further multivariable analysis of these significant predictors found that the effect of BMI on OSA differed according to ethnicity ([Table 5](#)). A significant interaction between BMI and ethnicity to predict OSA was observed. The age-adjusted effect of BMI on OSA was highest in the Chinese population with an OR of 1.17 (95% CI: 1.10–1.24), followed by 1.16 (95% CI: 1.05–1.28) in the Malay population, and 1.11 (95% CI: 1.02–1.20) in the Indian population. The effect of BMI on OSA was not as significant in the Spanish, Burmese, and Brazilian populations.

An ROC analysis was performed to assess the effect of BMI on OSA according to ethnic group. The AUC for the Asian ethnicities was generally higher (range: 0.6365–0.6692) than that for the Spanish population (0.5161) ([Table 6](#)).

## Discussion

This is the largest study to report the effects of ethnicity on the prevalence of OSA in patients presenting with ACS. The

main findings of this pooled analysis confirmed that OSA was prevalent in patients presenting with ACS, at an overall rate of 55.1%. Significant differences in the prevalence of OSA were found among the various ethnic groups, being highest in the Spanish, followed by the Chinese, Malay, Burmese, Brazilian, and Indian patients. Other clinical predictors of OSA were old age, BMI, and hypertension. We also found that the effect of BMI on OSA differed between the various ethnic groups. The per unit increase in BMI was associated with a higher increase in the prevalence of OSA in the Asian (Chinese, Malay and Indian) than in the Spanish patients. These observational findings are particularly relevant because of the lack of data on the interaction between ethnicity and OSA in patients presenting with ACS.

Epidemiological studies have reported differences in demographic profiles, clinical presentations, and long-term outcomes after ACS among patients from various ethnic groups. [22–24] In a Canadian registry that included more than 62,000 patients who presented with ACS, patients of South Asian origin were found to be younger, more likely to be male, and more likely to have diabetes mellitus and hypertension than those of European origin. [23] Similarly, in a large-scale registry in Singapore that included over 15,000 patients who presented with ACS, patients of Indian origin had the highest prevalence of diabetes mellitus, hyperlipidaemia, prior myocardial infarction, prior percutaneous coronary intervention, and prior coronary artery bypass grafting compared with those of Chinese and Malay origin. [24] It should be noted that, while OSA has been increasingly recognised as a risk factor for ACS, none of the early studies on the prevalence of OSA in patients presenting with ACS had reported a comparison across different ethnic groups.

Our findings have several important clinical and research implications. We found that the prevalence of OSA was higher in the Spanish than in the Asian patients, even though the proportion of male patients was smaller in the Spanish than in the Asian cohorts. This could probably be explained by the higher BMI and older age of the Spanish compared with the Asian patients. It should be highlighted that, in the aggregate and despite the variations observed, OSA was highly prevalent in all of the ethnic groups. The recommendation to screen for and treat OSA as a potential strategy to improve cardiovascular outcomes should therefore be a global strategy rather than focussed on certain ethnic groups. [19]

Although the BMI of the Asian cohorts appeared to be lower than that of the Spanish cohort, the impact of BMI on OSA in Asians should not be underestimated. Indeed, the results of the present study indicated that the age-adjusted effect of BMI on OSA in the Chinese, Malay, and Indian populations was more notable than that in the Spanish cohort. The OR of the per unit increase in BMI on OSA was highest in the Chinese population (1.17), implying that, for every unit increment in BMI, the Asian population has a greater risk of developing OSA than Spanish patients, in contrast with studies on non-ACS populations, in which the magnitude of the effect of BMI on OSA was similar

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

among both African Americans and Caucasians. [12,25] The mechanism linking the larger effect of BMI on OSA in Asian ethnicities is unknown, but could be due to body fat distribution patterns, with a predisposition for central or abdominal fat distribution among Asians. Increased fat deposition around the neck results in a narrower, more collapsible upper airway, while central obesity is associated with reduced lung volume from fat deposition around the chest, reducing caudal traction on the pharynx. In view of the increasing epidemic of obesity affecting Asian countries, [26] our findings underscore the importance of an efficient weight management program for the prevention of OSA.

Acute coronary syndrome remains a vexing problem in clinical practice and presents tremendous challenges to public health globally. In the past two decades, much research on OSA has focussed on its association with cardiovascular disease. As a result, the vasculopathic effects of OSA have been increasingly revealed and recognised. [27] Our collaborative effort to combine large databases from different countries has provided an insight into the potential impact of OSA in ACS patients across different ethnic groups. With the high risk of recurrent cardiovascular events from OSA and the encouraging results of CPAP treatment in attenuating cardiovascular consequences in subjects with OSA, the prompt recognition and management of OSA among patients should form an integral part of the management of ACS.

## Limitations

There are several limitations to our study. This pooled analysis combined data from two separate databases with prospectively enrolled patients, and amalgamation of the groups introduced a risk of bias. Although six ethnicities were investigated, fewer patients were Burmese and Brazilian. This small sample size within these ethnicities might have affected analyses within these subgroups. The sleep studies were analysed independently by the two study teams. Although the same portable device was used, inter-observer variability may have occurred. There was also a difference in the definition of desaturation between the Sleep and Stent Study and in the ISAACC trial, using a decrease in percutaneous oxygen saturation of  $\geq 3\%$  and  $>4\%$  respectively. Yet, this should not have changed the finding that Spanish patients have a higher prevalence of OSA. In addition, the Chinese patients were recruited from Mainland China, Hong Kong, and Singapore, and the Indian patients were from India and Singapore; therefore, differences in environmental effects on OSA may have influenced the results of this study. The only measurements of obesity available for our analysis were BMI and weight. More sophisticated parameters, including neck and waist circumference and body fat distribution were not available for analysis. Specific craniofacial measurements were not available for analysis, and this could potentially be one aspect for further research in the future, because most of the data on craniofacial variability in ethnic groups and its impact on OSA have been obtained from

observational studies. In addition, neither of these two studies was designed to evaluate the prevalence of OSA in patients with ACS. As the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study are ongoing, data on the clinical outcomes of the patients are not reported in the present study.

## Conclusions

The prevalence of OSA varied significantly between Spanish and Asian patients presenting with ACS, and also differed among the various ethnic groups within Asia. The higher prevalence of OSA in the Spanish patients was probably due to the higher prevalence of obesity. It should be noted that the effect of each per unit increase in BMI on the odds ratio for OSA was greater in the Asian patients, especially the Chinese, than in the Spanish patients. The overall high prevalence of OSA in patients with ACS and the feasibility of using a portable diagnostic device suggest that the systemic screening and treatment of OSA may be a plausible way to attenuate the risk of subsequent adverse events after ACS.

## Authors' Contributions

Conception and design: FB, CHL

Analysis and interpretation: CYK, BCT, FB, CHL

Drafting the manuscript for important intellectual content: CYK, ASD, GL, MSD, JZ, JDC, RL, MM, RS, JA, SFF, LFD, RC, TH, HHH, MHJ, THO, BCT, CT, FB, CHL

## Funding

The ISAACC trial was supported by the Fondo de Investigación Sanitaria (PI10/02763 and PI10/02745), the Spanish Respiratory Society (SEPAR), the Catalan Cardiology Society, ResMed Ltd. (Australia), Esteve-Teijin (Spain), Oxigen Salud (Spain), and ALLER. The Sleep and Stent study was supported by the Investigator Initiated Program of the Boston Scientific Corporation and Clinician Scientist Program of the National University Health System of Singapore. LFD is supported by a Young Investigator Award from FAPESP (2012/02953-2).

## Conflict of Interest

FB received a research grant from: ResMed Inc., Australia, a company that develops products related to sleep apnoea; the Health Research Fund, Spanish Ministry of Health; the Spanish Respiratory Society (SEPAR); the Catalan Cardiology Society; Esteve-Teijin (Spain); Oxigen Salud (Spain); and ALLER to develop the ISAACC clinical trial (NCT01335087). All other authors and their spouses declare that they have no conflicts of interest.

Professor Ferran Barbe (PI of ISAACC) and Associate Professor Chi-Hang Lee (PI of Sleep and Stent Study) take

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>

responsibility for the integrity of the data presented in the pooled analysis of the ISAACC trial and Sleep and Stent Study.

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the staff working at the participating centers of ISAACC and Sleep and Stent Study for their contribution to patient recruitment.

## References

- [1] Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
- [2] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
- [3] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- [4] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
- [5] 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.
- [6] Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart* 2015;101(16):1288-92.
- [7] Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with ACS. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30.
- [8] Correia LC, Souza AC, Garcia G, Sabino M, Brito M, Maraux M, et al. Obstructive sleep apnea affects hospital outcomes of patients with non-ST-elevation ACSs. *Sleep* 2012;35: 1241-5A.
- [9] Nakashima H, Kurobe M, Minami K, Furudono S, Uchida Y, Amenomori K, et al. Effects of moderate-to-severe obstructive sleep apnea on the clinical manifestations of plaque vulnerability and the progression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4(1):75-84.
- [10] Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009;135:1488-95.
- [11] Buchner S, Satzl A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Hussler O, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35(3):192-9.
- [12] Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
- [13] Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med* 1998;92:843-8.
- [14] Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:504-10.
- [15] Lee RW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA, et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:1075-80.
- [16] Esquinas C, Sánchez-de-la Torre M, Aldomá A, Florés M, Martínez M, Barceló A, et al. Rationale and methodology of the impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and nonsleepy OSA: the ISAACC Trial. *Clin Cardiol* 2013;36:495-501.
- [17] Loo G, Koo CY, Zhang J, Li R, Sethi R, Ong TH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on cardiovascular outcomes in patients treated with percutaneous coronary intervention: rationale and design of the sleep and stent study. *Clin Cardiol* 2014;37:261-9.
- [18] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
- [19] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- [20] Tiitonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Mervaala E, Töyräs J. Evaluation of a novel ambulatory device for screening of sleep apnea. *Telemed J E Health* 2009;15:283-9.
- [21] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification, 1st ed., Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [22] Koulaouzidis G, Nicoll R, Charisopoulou D, McArthur T, Jenkins PJ, Henein MY. Aggressive and diffuse coronary calcification in South Asian angina patients compared to Caucasians with similar risk factors. *Int J Cardiol* 2013;167:2472-6.
- [23] Kaila KS, Norris CM, Graham MM, Ali I, Bainey KR. Long-term survival with revascularization in South Asians admitted with an ACS (from the Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease Registry). *Am J Cardiol* 2014;114:395-400.
- [24] De Carvalho LP, Gao F, Chen Q, Hartman M, Sim LL, Koh TH, et al. Differences in late cardiovascular mortality following acute myocardial infarction in three major Asian ethnic groups. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:354-62.
- [25] Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-13.
- [26] Tofteld A. Creeping epidemic of obesity hits Asia Pacific region. *Eur Heart J* 2013;34:1768-9.
- [27] Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677-85.

Please cite this article in press as: Koo C-Y, et al. Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study. *Heart, Lung and Circulation* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.010>



**ESTUDIO 4**

---

***“Time course of cardiac troponin in patients with acute coronary syndrome and sleep apnoea: a pilot study”.*** Alicia Sánchez-de-la-Torre, Xavier Soler, Ferran Barbé, Marina Florés, Alan Maisel, Atul Malhotra, Montserrat Rue, Sandra Bertran, Albina Aldomá, Fernando Worner, Joan Valls, Chi-Hang Lee, Cecilia Turino, Estefanía Galera, Jordi de Batlle, Manuel Sánchez-de-la-Torre on behalf of the Spanish Sleep Group (Submitted).



**Word count:**

Abstract: 200

Text: 3780

References: 31

## **TIME COURSE OF CARDIAC TROPONIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND SLEEP APNOEA: A PILOT STUDY**

Alicia Sánchez-de-la-Torre<sup>1,2†</sup>, Xavier Soler<sup>3†</sup>, Ferran Barbé<sup>1,2</sup>, Marina Florés<sup>1</sup>, Alan Maisel<sup>4</sup>, Atul Malhotra<sup>3</sup>, Montserrat Rue<sup>5</sup>, Sandra Bertran<sup>5</sup>, Albina Aldomá<sup>6</sup>, Fernando Worner<sup>6</sup>, Joan Valls<sup>5</sup>, Chi-Hang Lee<sup>7</sup>, Cecilia Turino<sup>1</sup>, Estefanía Galera<sup>1</sup>, Jordi de Batlle<sup>1</sup>, Manuel Sánchez-de-la-Torre<sup>1,2\*</sup> on behalf of the Spanish Sleep Group.

<sup>1</sup> Respiratory Department, Hosp Universitari Arnau de Vilanova and Santa Maria. IRBLleida. Lleida, Catalonia, Spain.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Pulmonary Division, Critical Care and Sleep Medicine. UC San Diego, San Diego, USA.

<sup>4</sup> Cardiology Division, Veterans Affairs Medical Center, San Diego, USA.

<sup>5</sup> Department of Basic Medical Sciences, Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida)-University of Lleida, Lleida, Catalonia, Spain.

<sup>6</sup> Cardiology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IRBLleida, Lleida, Catalonia, Spain.

<sup>7</sup> Department of Cardiology, National University Heart Centre, Singapore.

† Co-first authors

\*Corresponding author

**Conflict of interest disclosures:** FB received research grants from ResMed Inc., Australia, a company that develops products related to sleep apnoea; the Health Research Fund, Spanish Ministry of Health; the Spanish Respiratory Society (SEPAR); the Catalanian Cardiology Society, Esteve-Teijin (Spain); Oxigen Salud (Spain); and ALLER to develop the ISAACC clinical trial (NCT01335087). All other authors declare that they have no conflicts of interest.

**Key words:** troponin; cardiac biomarkers; OSA; ACS; cardiovascular disease; management.

**Running title:** Effect of OSA on the time course of cardiac troponin expression in patients with ACS.

**Supported by:** ResMed Ltd. (Australia), Fondo de Investigación Sanitaria (Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI10/02763 and PI10/02745)), the Spanish Respiratory Society (SEPAR), the Catalanian Cardiology Society, Esteve-Teijin (Spain), Oxigen Salud (Spain), and ALLER.

### **CORRESPONDING AUTHOR:**

Manuel Sánchez de la Torre

Hospital Arnau de Vilanova-Santa María. IRBLleida. CIBERES

Avda. Rovira Roure 80

25198, Lleida, Spain

sanchezdelatorre@gmail.com



**ABSTRACT**

We compared the time course of cardiac troponin-I (cTn-I) in patients admitted for acute coronary syndrome (ACS) with and without obstructive sleep apnoea (OSA). Blood samples were collected every 6 hours from the time of admission until 2 consecutive assays showed a downward trend for the cTn-I assay.

We included 89 OSA and 38 non-OSA patients with an apnoea-hypopnoea index (AHI) (median [interquartile ranges (IQR)] of 32 [20.8, 46.6] h<sup>-1</sup> and 4.8 [1.6, 9.6] h<sup>-1</sup>, respectively. The daytime peak cTn-I levels were significantly higher in the non-OSA than in the OSA patients (p=0.04). In the non-OSA patients, a variation in the peak daytime cTn-I levels was observed compared with those at night: median [IQR] 54.9 [7.6,81.2] vs. 7.9 [1.2,23.1] ng·ml<sup>-1</sup>; p=0.03, respectively. In the OSA group, no significant cTn-I diurnal variation was observed. However, when the OSA patients were stratified according to the median AHI, a significant diurnal variation in the peak cTn-I levels was evident in the mild-to-moderate OSA patients (AHI <32h<sup>-1</sup>) that was not observed in the severe OSA patients.

This study suggests that OSA and its severity are associated with a different cTn-I time course, a finding that might indicate possible myocardial protection from severe OSA.

## INTRODUCTION

Acute coronary syndrome (ACS) affects 1% of the adult world population and is a leading cause of death worldwide, wherein one-third of all deaths are due to cardiovascular disease (CVD) [1]. Obstructive sleep apnoea (OSA) is a highly prevalent breathing disorder that affects at least 10% of middle-aged men and 3% of middle-aged women [2, 3]. The risk of developing OSA increases with age [4]; moreover, OSA has been associated with major cardiovascular morbidity and mortality and is likely to be an independent risk factor for CVD [5, 6].

OSA is characterized by recurrent episodes of partial or total upper airway obstruction during sleep, which leads to intermittent hypoxia, brain arousal and intrathoracic pressure changes. These events activate underlying intermediate mechanisms that predispose OSA patients to the initiation and aggravation of CVD [6].

Because of their potential negative effects when coexistent, the relationship between OSA and CVD has received increasing attention among scientists. In fact, patients with ACS are at an increased risk for fatal and non-fatal cardiac events, and the prevalence of OSA has been reported to be as high as 65.7% in patients admitted for ACS [7]. However, the interaction and impact of OSA on ACS severity and prognosis is mostly unknown. Moreover, despite the existence of closely interrelated and detrimental mechanisms that link OSA and CVD, epidemiological studies suggest that a protective mechanism may exist in patients with OSA [8]; although such a mechanism may have a pertinent clinical impact, its presence remains under debate. While several studies described superior post-operative survival in patients with OSA compared to that of patients without OSA [9] along with studies that showed increased survival of elderly patients with mild OSA [10], other authors described worse post-operative outcomes after an episode of ACS, such as myocardial infarction in patients with sleep disordered-breathing (SDB), compared with patients without SDB [11-13].

OSA may confer a degree of myocardial protection by activating ischaemic preconditioning mechanisms primarily through intermittent hypoxia. This sequence appears particularly evident in patients with acute myocardial injury and mild-to-moderate OSA [8] due to adaptive mechanisms associated with cardioprotection. Moreover, in animal models, exposure to mild or moderate

intermittent hypoxia is compatible with the activation of cardio- and neuro-protection pathways. In these models, a reduction of tissue damage (infarct size) was observed in relation to the time and degree of intermittent hypoxia (IH) exposure [14]. In contrast, other groups of investigators found deleterious effects of IH in animal models and recently described IH exposure as having potentially detrimental effects causing vascular remodelling in a mice model [15].

Cardiac troponin (cTn) is a sensitive marker of cardiac injury and is the preferred clinical biomarker for the diagnosis or exclusion of acute myocardial infarction in the acute care setting; thus, cTn has become the biomarker of choice in the assessment and evaluation of myocardial injury [16]. The magnitude of cTn elevation correlates with the extent of myocardial necrosis and is related to the subsequent risk of adverse outcomes, thereby predicting poor prognosis [17]. cTn levels are more sensitive for the diagnosis of myocardial infarction than to other clinically available biomarkers, such as myoglobin, the MB fraction of creatine kinase (CK-MB), myeloperoxidase, and heart fatty acid-binding protein [18]. Recently, more sensitive cTn assays (high-sensitivity cTn) have been developed. Interestingly, studies suggest that high-sensitivity cTn-T is elevated in patients with OSA [19, 20]. A recent study found that based on cTn-T levels, patients with OSA had less severe cardiac injury during an acute non-fatal myocardial infarction than patients without OSA [21].

Previous studies have suggested that OSA is associated with CVD. Paradoxically, as some studies have suggested, the presence of OSA might activate mechanisms with cardioprotective effects that might be reflected by a change in the expression of cardiac damage markers. The study of the time course of cardiac injury markers in patients with OSA who sustain an episode of ACS may contribute to a better understanding of the interactions and potentially the impact of OSA among ACS subjects. We sought to investigate the impact of OSA on the time course of markers of severity in ACS patients. We hypothesized that the presence of chronic intermittent hypoxia episodes during sleep in OSA patients affects cTn expression in patients who sustain an episode of ACS.

## METHODS

### Study Design and Subjects

This observational, prospective study of 127 patients admitted to the University Hospital Arnau de Vilanova (Lleida, Spain) (Fig. 1) is an ancillary study of the ISAACC cohort (a randomized trial of NCT01335087 (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Patients with Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnoea (ISAACC)). The aim of that multicentre, open-label, parallel, prospective, randomized controlled trial [22], was to evaluate the effect of CPAP treatment on the incidence of new cardiovascular events in patients with an episode of ACS and OSA. The ISAACC study includes non-sleepy patients due to the ethical issues involved in withholding treatment for OSA patients with excessive daytime sleepiness. In this study, we evaluated patients consecutively admitted to the coronary care unit or hospital cardiology room with a diagnosis of ACS. The criteria for inclusion were the detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cTn] with at least one value above the 99<sup>th</sup> percentile upper reference limit (URL). Additionally, patients were required to have at least one of the following: symptoms of ischaemia; new or presumed new significant ST-segment-T wave (ST-T) changes or new left bundle branch block (LBBB); development of pathological Q waves in the ECG; and imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality [23].

After patients agreed to participate and the consent form was signed, all patients underwent respiratory polygraphy in the first 24-72 hours after admission to assess the presence of OSA. Those patients with an apnoea-hypopnea index (AHI) of  $\geq 15$  events·h<sup>-1</sup> were considered to have OSA and were randomized to conservative or CPAP treatment. Those with an AHI of  $< 15$  events·h<sup>-1</sup> were included in the non-OSA group. Considering the higher number of patients with an AHI of  $< 15$  events·h<sup>-1</sup> than those with an AHI of  $\geq 15$  events·h<sup>-1</sup> and that the rate of inclusion into the reference group (non-OSA patients) needed to match that of the randomized patients, a probabilistic mechanism integrated into the web-based program randomly selected patients once the sleep test results were known. This probabilistic mechanism follows a random selection that includes one of each three patients with an AHI  $< 15$  events·h<sup>-1</sup>. The randomization is generated by the computer automatically through an internal function of the computer

mathematical processor, as performed by statistical packages. No external factor can affect the results of the manoeuvre. This method guarantees that the group of patients with an AHI  $<15$  events $\cdot$ h $^{-1}$  includes a similar and proportional number of patients with an AHI  $\geq 15$  events $\cdot$ h $^{-1}$ , the latter constituting the group of patients randomized to conservative or CPAP treatment in the ISAACC study. For the present study, we included all patients with an AHI  $\geq 15$  events $\cdot$ h $^{-1}$  and the randomly selected patients with an AHI  $<15$  events $\cdot$ h $^{-1}$

Only patients selected by the website were included in the study. Additionally, during the hospital stay, we analysed the time course of cTn-I expression in all the included patients. In the current study, we compared the time course of cTn-I expression in patients with ACS included in the OSA group versus the non-OSA group.

The ethics committee approved the study (approval number: 2010-852) and informed consent was obtained from all subjects.

## **Procedures**

### *Clinical Examinations and Questionnaires*

Demographic and anthropometric characteristics, a medical history and a detailed medication history were obtained, and questionnaires were administered the day before the sleep study. Cardiovascular health was assessed through the collection of information regarding a history of diabetes, hypertension, dyslipidaemia, first episode of ACS, cardiomyopathy, stroke, neuropathy and neurological disease.

### *Sleep Study*

The diagnosis of OSA was made according to the guidelines of the national consensus on the apnoea-hypopnea syndrome [24]. All participants underwent overnight cardio-respiratory polygraphy with the same model of device (Embletta; ResMed, Bella Vista, Australia). The variables measured included oronasal flow, thoracoabdominal movements, ECG, and pulse oximetry. An obstructive apnoea episode was scored when a complete cessation of airflow lasted for  $\geq 10$  seconds. An episode of hypopnea was defined as a reduction in airflow for  $\geq 10$  seconds associated with a  $>4\%$  decrease in arterial oxygen saturation. Cardio-respiratory polygraphy studies were performed without supplemental oxygen.

### *Cardiac Biomarkers*

We assessed the expression of cTn-I as a marker of myocardial injury. Routine biochemical analyses in patients admitted for ACS were performed during the hospital stay. To evaluate the time course of cTn-I, blood samples were drawn at six-hour intervals from the time of admission until decrements in two consecutive cTn-I measurements ensued. The peak cTn-I value provides a relative estimate of infarct size [25]. The quantitative determination of cTn-I levels was performed via chemiluminescence immunoassay (AccuTnI+3 Beckman-Coulter. Unicel Dxl 600 Beckman-Coulter autoanalyser).

### **Statistical Analysis**

Continuous variables were summarized as the means (standard deviations) or medians [interquartile ranges] when distributions were skewed. Participant characteristics were compared using Student's test, analysis of variance (ANOVA), or non-parametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests for skewed data.

We determined at which time of day the peak cTn-I level was reached for each patient. Then, we compared the diurnal variation in peak cTn-I for the groups analysed.

The diurnal variation in cTn-I expression was assessed using non-parametric smoothing splines to represent the observed nonlinearity of the cTn-I peak. The time course of peak cTn expression was compared between patients with and without OSA. Stratified comparisons of the peak cTn-I time course for OSA patients by AHI levels ( $15-32 \text{ events}\cdot\text{h}^{-1}$  vs.  $>32 \text{ events}\cdot\text{h}^{-1}$ ) and by oxygen desaturation index (ODI) levels ( $<20.2 \text{ h}^{-1}$  vs.  $>20.2 \text{ h}^{-1}$ ) were performed.

Additionally, this study used cluster analysis to prove whether distinct patient subgroups would emerge based on the time course of cTn-I expression. Cluster analysis is a mathematical approach to identify the existence of subgroups of individuals who cluster closer together in key measures but are dissimilar to individuals in other clusters.

All tests were two-tailed, and p-values of  $<0.05$  were considered statistically significant. The R statistical software, version 3.3.1, was used for all the analyses.

**RESULTS**

Among the 127 patients enrolled, 89 were found to have OSA (AHI  $\geq 15$  events·h<sup>-1</sup>). The clinical characteristics and demographic variables of the patients are shown in Table 1. No significant differences were observed between the OSA and non-OSA patients in terms of gender age and prevalence of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, body mass index, dyslipidaemia and smoking). Compared with the non-OSA patients, the OSA patients had a higher number of stents placed during percutaneous coronary intervention (PCI) ( $p=0.007$ ). The peak cTn was not associated with the number of stents (Spearman's rho correlation coefficient=0.13,  $p=0.16$ ). We also found that a higher percentage of OSA patients than non-OSA patients were treated with a calcium-channel antagonist ( $p=0.032$ ), likely due to the known association between OSA and hypertension [26]. Regarding the timing of the PCI (before or after the peak cTn-I), no difference was observed between the non-OSA and OSA patients ( $p=0.85$ ).

No significant differences were observed between the OSA and non-OSA patients regarding, respectively, the mean values (SD) for the time of admission (7:17 am (8 h and 41 min) and 8:39 am (8 h and 26 min);  $p=0.58$ ), time of the onset of symptoms (10:45 am (6 h and 24 min) and 11:35 am (6 h and 13 min);  $p=0.55$ ) or time to peak cTn-I levels (after 9 h and 23 min (8 h and 14 min) and after 9 h and 19 min (7h and 35 min);  $p=0.97$ ).

Three clusters of patients were identified based on the cTn-I curves obtained during the hospital stay after admission for ACS. We found a tendency towards a higher percentage of OSA patients in the cluster with lower cTn-I levels ( $p=0.05$ ) (Fig. S1 and Table S1 in the online supplemental material).

The number of cTn-I levels measurements between the non-OSA and OSA groups did not differ significantly during the hospital stay (median [IQR] 2.00 [2.00, 3.00] and 2.00 [2.00, 3.00] for the OSA and non-OSA groups respectively;  $p=0.65$ ).

For the non-OSA patients, a diurnal variation in peak cTn-I was observed, with significantly higher peak cTn-I levels during the daytime (10 am to 8 pm) than during the night-time (8 pm to 10 am) (median [IQR] 54.9 [7.6, 81.2] vs. 7.9 [1.2, 23.1] ng·ml<sup>-1</sup> for daytime and nighttime, respectively;  $p=0.03$ ). In the OSA group, no significant diurnal variation was observed (median [IQR] 4.2 [0.3, 26.5] vs. 3.8 [0.6, 13.8] ng·ml<sup>-1</sup>, for daytime and nighttime, respectively) (Figs. 2-3 and Table 2).

Additionally, we found that the diurnal variations in the peak cTn-I levels were significantly higher in non-OSA patients than in OSA patients ( $p=0.04$ ).

To further investigate the strength of the impact of OSA severity-related variables on the time course of cTn-I expression, we classified the OSA patients into two groups according to the observed AHI median value (median AHI for OSA patients =32 events·h<sup>-1</sup>). We differentiated between OSA patients with mild-to-moderate OSA (AHI 15-32 events·h<sup>-1</sup>) and OSA patients with high-severity OSA (AHI >32 events·h<sup>-1</sup>). The characteristics and demographic variables of the patients groups are shown in Table S2 in the online supplemental material. We found that in patients with high OSA severity, no diurnal variation was observed in the peak cTn-I levels (median [IQR] 2.2 [0.1, 5.0] vs. 4.5 [0.7, 35.6] ng·ml<sup>-1</sup>, for daytime and nighttime, respectively;  $p=0.22$ ). However, in patients with mild-to-moderate OSA, a diurnal variation in peak cTn-I expression existed with significantly higher peak levels during the daytime than during the night-time (median [IQR] 24.4 [1.8, 66.7] vs. 3.5 [0.5, 8.9] ng·ml<sup>-1</sup> for daytime and nighttime, respectively;  $p=0.01$ ) (Figs. 4-5 and Table 3). These results confirm that patients with mild-to-moderate OSA were similar to non-OSA patients in that the peak cTn-I levels showed significant diurnal variations that were not observed in those patients with high OSA severity. Moreover, the patients with severe OSA exhibited a significantly lower median peak cTn-I levels during the daytime than those without OSA ( $p=0.004$ ). To confirm the relationship between OSA severity and diurnal variation in peak cTn-I, we also classified the patients according to the severity of OSA based on an ODI of >4% h<sup>-1</sup>. We classified the OSA patients into two groups based on the observed median ODI value (20.2 h<sup>-1</sup>). Similar to our observations when patients were stratified by AHI severity, we observed a diurnal variation in peak cTn-I expression with significantly higher levels during the daytime than the nighttime in non-OSA subjects and patients with mild-to-moderate OSA (ODI ≤20.2 h<sup>-1</sup>) ( $p=0.03$  and  $p=0.008$ , respectively). Moreover, this diurnal variation was not found in patients with a more severe OSA (ODI >20.2 h<sup>-1</sup>) ( $p=0.48$ ) (Fig. S2 and Table S3 in the online supplemental material).



**DISCUSSION**

The results of this observational study suggest that the presence of OSA has an effect on the time course of peak cTn-I in patients with ACS. We found that patients without OSA exhibited a diurnal variation in peak cTn-I levels with significantly higher peak levels during the day than at night. In contrast, patients with OSA did not show such a diurnal variation. Among the OSA patients, we found that the diurnal variation in peak cTn-I was observed only in patients with mild-to-moderate OSA (AHI =15-32 events·h<sup>-1</sup>) but not in those with high OSA severity (AHI >32 events·h<sup>-1</sup>). These results indicate that patients with mild-to-moderate OSA behave similarly to non-OSA patients. Additionally, these results suggest that patients with higher AHI are significantly more likely to have low cTn-I levels than patients without evidence of OSA, which could imply that patients with elevated AHI, particularly those with severe OSA, may experience less severe myocardial injury.

In the present study, we have explored the extent of myocardial injury as assessed by the peak cTn-I levels. Cardiac troponins, which are structural proteins unique to the heart, are sensitive and specific biochemical markers of myocardial damage. cTn levels are superior to all other clinically available biomarkers, including myoglobin, CK-MB, myeloperoxidase, and heart fatty acid-binding protein, for the diagnosis of acute myocardial infarction [18]. The magnitude of cTn elevation correlates with the extent of myocardial necrosis and is related to subsequent risk of adverse outcomes indicating a worse prognosis [17].

The consequences of OSA have been well established to involve the activation of several intermediate mechanisms that associate OSA with cardiovascular disease [6]. The repetitive cycle of an apnoeic event during sleep leads to brain arousal, changes in intrathoracic pressure, and intermittent episodes of hypoxia and reoxygenation. These events induce the activation of intermediate mechanisms linking OSA with CVD [6]. Moreover, previous studies have postulated that OSA consequences might also promote ischaemic preconditioning [21]. Previous animal model-based studies have hypothesized the promotion of protective mechanisms related to IH exposure. A study in a rat model of hind limb ischaemia suggested that hypoxic/normoxic treatment significantly increased endothelial progenitor cell (EPC) proliferation and function and augmented the efficacy of these cells for

therapeutic neovascularization [27]. Furthermore, exposing rats to brief episodes of hypoxia has been shown to protect the heart against ischaemia/reperfusion injury by enhancing the mobilization of CD34+ progenitor cells from the bone marrow via an ischaemic preconditioning effect. Thus, although the IH model does not mimic sleep-disordered breathing, it might be considered an ischaemic preconditioning model [27, 28]. In animal models, exposure to mild or moderate intermittent hypoxia is compatible with the activation of cardio- and neuro-protection pathways. In these animal models, the reduction of infarct size was dependent on the depth and duration of exposure to intermittent hypoxia [14].

Berger et al. [8] demonstrated that recurrent episodes of hypoxia/reoxygenation in patients with acute myocardial injury with mild-to-moderate SDB activated adaptive mechanisms that improved endothelial function, providing cardioprotection in the context of acute myocardial injury. These authors also showed that the proliferative and angiogenic properties of EPC from healthy individuals were increased after exposure to IH in vitro, implicating the IH associated with SDB in the alterations of EPC numbers and functions.

Despite the existence of closely interrelated and detrimental mechanisms that link OSA and CVD, epidemiological studies suggest that a protective mechanisms may be activated in patients with OSA [8]. This possibility is germane from a clinical perspective and remains under debate. Whereas several studies described better post-operative survival in patients with OSA than in patients without OSA [9] along with studies that showed the increased survival of elderly patients with mild OSA [10], others studies described less optimal post-operative recovery after myocardial infarction in SDB patients compared with that of patients without SDB [11-13].

In contrast to our results that suggest that OSA may correlate with a reduction in infarct size, Belaidi et al. [29] showed that chronic IH in OSA patients resulted in the development of enhanced hypertension and an increase in infarct size. Conversely and in accordance with our results, a previous study suggested that patients with OSA have less severe cardiac injury during an acute non-fatal MI than patients without OSA. The authors postulate a cardioprotective role of sleep apnoea during acute MI via ischaemic preconditioning in patients with severe OSA [21].

In addition to the relationship between OSA and myocardial damage, the relationship between OSA and vascular damage has also been explored. Two animal-based studies concluded that IH exposure might have deleterious effects causing vascular remodelling [15, 30]. Moreover, previous clinical studies have indicated that OSA might be associated with increased vascular damage. Nakashima et al. [12] showed that in patients with OSA, an increased risk of ACS exists along with a higher incidence of PCI for progressive lesions. These authors suggested that increased plaque vulnerability might be related to these clinical manifestations. In our study, we observed that the number of stents implanted was significantly higher in the OSA group than in the non-OSA group. Nevertheless, the relationship between the number of stents and the cTn-I level was not statistically significant. We hypothesize that OSA patients, despite having a higher degree of coronary artery disease, have smaller infarct sizes, as determined by the peak cTn level, which may be due to ischaemic preconditioning.

Moreover, in our study, the observed relationship between ODI and cTn-I levels, as well as AHI and cTn-I levels, suggests that ODI provides a similar representative index of chronic intermittent hypoxic stress as AHI, representing specific hypoxia-related airway obstruction. We have shown previously that OSA influences the severity of ACS [31]. In that previous study, we observed that OSA was related to a significant increase in peak cTn-I levels after adjusting for confounding variables ( $p=0.03$ ). This observation contrast with the current reported findings, which show that the peak cTn-I levels were significantly higher in the non-OSA group than in the OSA group ( $p=0.04$ ). A potential explanation is that although both patient populations are from the parent ISAACC study, the current study was performed in a single-centre in a subpopulation of individuals with different clinical and anthropometrical baseline variables compared to the parent published data. Our cohort was composed of older subjects with a significantly higher prevalence of hypertension and/or diabetes.

The current study has several strengths, including the analysis of cTn-I that are superior to all other clinically available biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction [18]. Additionally, the novelty of the setting, the assessment of non-sleepy patients with an episode of ACS, and the measurement of a broad range of sociodemographic, anthropometric, clinical, pharmacological and

cardiovascular variables, while using respiratory polygraphy to determine OSA status, are advantages of this study. Nevertheless, several limitations of this analysis should be noted. First, we excluded patients with more severe ACS, as these patients represented a low proportion of the patient population (3.6% of patients assessed). Second, this study excluded sleepy subjects (Epworth Sleepiness Scale (ESS) >10), which could have included the patients who exhibited the most severe OSA. However, the number of patients excluded for these causes was relatively low (6.9% of patients assessed).

## CONCLUSIONS

Patients with ACS and OSA were found to have overall lower cTn-I levels than non-OSA patients. OSA patients did not show the time effect on peak cTn-I levels that was observed in the non-OSA group. Moreover, patients with low OSA severity showed a diurnal variation of peak cTn-I similar to non-OSA patients. Therefore, it is plausible that the existence of ischaemic preconditioning mechanisms may confer a degree of cardioprotection and potentially reduce the severity of acute ischaemic events in patients with severe OSA. However, this hypothesis should be investigated in future studies that specifically evaluate the role of OSA as a preconditioning factor in ischemic damage.

## Spanish Sleep Network

Gerard Castellà, Anunciación Cortijo, Jorge Abad, Aida Muñoz, Laura Abad, Miguel Cervantes, Joaquín Durán, Carlos Egea, Sandra Inglés, Berenice Muria, Olga Mediano, José Román-Sánchez, Maribel Valiente, Valentín Cabriada, Jose Amibilia, Amaia Urrutia, Ruth Arnesto, María José Masdeu, María Piñar, Enriqueta Ramírez, Isabel Rodríguez, Joaquín Terán, Mari Luz Alonso, Juan Fernando Masa, Jaime Corral, Mónica de la Peña, Andrés Carrillo, Ramón Coloma, Mercè Mayos, Patricia Peñacoba, Josep M<sup>a</sup> Montserrat, Ornintza Garmendia, Gil Bonet and Eusebi Chiner.

**Author Contributions:** Study design: AST, XS, FB, AM and MST; data acquisition: AST, FB, MF, AA, FW, CT, EG, JB and MST; data analysis and interpretation: AST, XS, FB, AM, MR, SB, AA, FW, JV, CHL, JB and MST; drafting of the manuscript: AST, XS, FB, AM and MST; revision of the manuscript for intellectual content and approval

of the final version: AST, XS, FB, MF, AM, AM, MR, SB, AA, FW, JV, CHL, CT, EG, JB and MST; guarantor of the study: MST.

### **Funding**

This research was supported by ResMed Ltd. (Australia), the Fondo de Investigación Sanitaria (Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI10/02763 and PI10/02745)), the Spanish Respiratory Society (SEPAR), the Catalanian Cardiology Society, Esteve-Teijin (Spain), Oxigen Salud (Spain), and ALLER.

### **Conflict of Interest Statement**

FB received research grants from ResMed Inc., Australia, a company that develops products related to sleep apnoea; the Health Research Fund, Spanish Ministry of Health; the Spanish Respiratory Society (SEPAR); the Catalanian Cardiology Society; Esteve-Teijin (Spain); Oxigen Salud (Spain); and ALLER to develop the ISAACC clinical trial (NCT01335087). All other authors declare that they have no conflicts of interest.

### **Acknowledgements**

The authors thank Maricel Arbones, Cristina Girón, Montserrat Martínez, Ana Martínez, Olga Mínguez, Lydia Pascual and Silvia Ortega for technical contributions to this study and Unión Europea: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER): "Una manera de hacer Europa".

**Table 1.** Anthropometric, clinical, and treatment characteristics in the non-obstructive sleep apnoea and obstructive sleep apnoea groups.

|  | Group                                |                                  |                |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|  | <i>non-OSA</i><br>(AHI<15)<br>(n=38) | <i>OSA</i><br>(AHI>15)<br>(n=89) | <i>p-value</i> |
| Age, years, mean (SD)  | 64.4 (13.1)                          | 63.6 (11.5)                      | 0.739          |
| Gender, n (%)  |                                      |                                  | 0.966          |
| Male   | 32 (84.2%)                           | 73 (82.0%)                       |                |
| Female   | 6 (15.8%)                            | 16 (18.0%)                       |                |
| Apnoea-hypopnoea index events·h <sup>-1</sup> , median [IQR] | 4.8 [1.6, 9.6]                       | 32.0 [20.8, 46.6]                | <0.001         |
| Oxygen desaturation index >4% h <sup>-1</sup> , median [IQR] | 4.7 [3.5, 10.1]                      | 20.2 [6.6, 38.1]                 | <0.001         |
| Minimum SaO <sub>2</sub> , %, median [IQR]                   | 87.0 [84.0, 89.0]                    | 83.0 [78.0, 87.0]                | 0.002          |
| Mean SaO <sub>2</sub> , %, median [IQR]                      | 93.3 [92.1, 94.1]                    | 93.0 [91.7, 94.2]                | 0.614          |
| Time with SaO <sub>2</sub> <90%, %, median [IQR]             | 1.6 [0.2, 10.0]                      | 4.20 [0.9, 15.6]                 | 0.130          |
| Epworth Sleepiness Scale, median [IQR]                       | 3.0 [3.0, 4.3]                       | 5.0 [3.0, 6.0]                   | 0.021          |
| Hypertensive patients, n (%)                                 | 24 (63.2%)                           | 61 (68.5%)                       | 0.701          |
| Body mass index, kg·m <sup>-2</sup> , median [IQR]           | 26.4 [24.6, 30.0]                    | 27.7 [25.0, 30.1]                | 0.402          |
| Neck circumference, cm, n (%)                                | 42.0 [39.5, 43.5]                    | 41.0 [39.5, 42.0]                | 0.247          |
| Diabetes mellitus, n (%)                                     | 10 (26.3%)                           | 33 (37.5%)                       | 0.312          |
| Dyslipidaemia, n (%)   | 18 (47.4%)                           | 53 (59.6%)                       | 0.284          |
| First episode of ACS, n (%)                                  | 28 (73.7%)                           | 70 (78.7%)                       | 0.704          |
| Cardiomyopathy, n (%)  | 11 (28.9%)                           | 28 (31.8%)                       | 0.912          |
| Stroke, n (%)  | 1 (2.7%)                             | 3 (3.5%)                         | 1              |
| Killip class, median [IQR]                                   | 1.0 [1.0, 1.0]                       | 1.0 [1.0, 1.0]                   | 0.98           |
| Number of affected vessels, median [IQR]                     | 1.0 [1.0, 2.0]                       | 1.5 [1.0, 3.0]                   | 0.622          |
| Number of stents, median [IQR]                               | 1.0 [0.0, 1.0]                       | 1.0 [1.0, 2.0]                   | 0.007          |
| Smoker, n (%)  |                                      |                                  | 0.883          |
| Former smoker  | 11 (28.9%)                           | 24 (27.0%)                       |                |
| No   | 13 (34.2%)                           | 28 (31.5%)                       |                |
| Yes  | 14 (36.8%)                           | 37 (41.6%)                       |                |
| Total tobacco exposure, pack-years, median [IQR]             | 20.0 [15.0, 30.0]                    | 28.2 [17.0, 43.8]                | 0.354          |
| Alcohol use, n (%)   |                                      |                                  | 0.333          |
| Former alcoholism  | 2 (6.5%)                             | 1 (1.56%)                        |                |
| No   | 24 (77.4%)                           | 54 (84.4%)                       |                |
| Yes  | 5 (16.1%)                            | 9 (14.1%)                        |                |
| Diuretics, n (%)   | 17 (44.7%)                           | 26 (29.9%)                       | 0.161          |
| Anticoagulants, n (%)  | 6 (15.8%)                            | 16 (18.6%)                       | 0.902          |
| Antacids, n (%)  | 11 (28.9%)                           | 35 (40.7%)                       | 0.295          |
| Hypolipidaemics, n (%)                                       | 12 (31.6%)                           | 36 (41.4%)                       | 0.403          |
| β-blockers, n (%)  | 17 (44.7%)                           | 33 (37.9%)                       | 0.606          |
| Antiplatelet agents, n (%)                                   | 6 (15.8%)                            | 15 (17.4%)                       | 1              |
| Bronchodilators, n (%)                                       | 3 (7.9%)                             | 5 (5.9%)                         | 0.701          |
| Oral antidiabetic drugs, n (%)                               | 7 (18.4%)                            | 26 (29.9%)                       | 0.264          |
| Insulin, n (%)   | 1 (2.6%)                             | 10 (11.8%)                       | 0.170          |
| Calcium antagonists, n (%)                                   | 2 (5.3%)                             | 20 (23.0%)                       | 0.032          |

IQR, interquartile range; AHI, apnoea-hypopnoea index (number of events·h<sup>-1</sup>).

**Table 2.** Peak troponin levels observed throughout the day in patients with and without obstructive sleep apnoea.

|                             | <b>Total</b>     | <b>Nighttime<br/>(From 8 pm to 10 am)</b> | <b>Daytime<br/>(From 10 am to 8 pm)</b> |                       |
|-----------------------------|------------------|---|---|-----------------------|
| <b>Total</b>                | n=127            | n=77                                      | n=50                                    | 0.17                  |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 4.7 [0.8, 25.9]  | 4.5 [0.9, 15.2]                           | 6.4 [0.7, 52.6]                         |                       |
| <b>Non-OSA (AHI &lt;15)</b> | n=38             | n=26                                      | n=12                                    | 0.03                  |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 10.7 [1.8, 40.1] | 7.9 [1.2, 23.1]                           | 54.9 [7.6, 81.2]                        |                       |
| <b>OSA (AHI ≥15)</b>        | n=89             | n=51                                      | n=38                                    | 0.5                   |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 3.8 [0.4, 24.3]  | 3.8 [0.6, 13.8]                           | 4.2 [0.3, 26.5]                         |                       |
|                             | 0.04             | 0.3                                       | 0.04                                    | <b><i>p-value</i></b> |

Data are presented as the medians [IQR]. The peak troponin level is expressed in ng·ml<sup>-1</sup>. AHI, apnoea-hypopnoea index (number of events·h<sup>-1</sup>). P-value obtained by Mann-Whitney test.

**Table 3.** Peak troponin levels observed throughout the day in patients without obstructive sleep apnoea and in patients with mild-to-moderate and high severity obstructive sleep apnoea. The severity is based on the apnoea-hypopnea index.

|                             | <b>Total</b>     | <b>Nighttime<br/>(From 8 pm to 10 am)</b> | <b>Daytime<br/>(From 10 am to 8 pm)</b> |                       |
|-----------------------------|------------------|---|---|-----------------------|
| <b>Total</b>                | n=127            | n=77                                      | n=50                                    | 0.17                  |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 4.7 [0.8, 25.9]  | 4.5 [0.9, 15.2]                           | 6.4 [0.7, 52.6]                         |                       |
| <b>Non-OSA (AHI &lt;15)</b> | n=38             | n=26                                      | n=12                                    | 0.03                  |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 10.7 [1.8, 40.1] | 7.9 [1.2, 23.1]                           | 54.9 [7.6, 81.2]                        |                       |
| <b>OSA (AHI =15-32)</b>     | n=45             | n=26                                      | n=19                                    | 0.01                  |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 5.2 [0.9, 24.3]  | 3.5 [0.5, 8.9]                            | 24.4 [1.8, 66.7]                        |                       |
| <b>OSA (AHI &gt;32)</b>     | n=44             | n=25                                      | n=19                                    | 0.22                  |
| <i>Peak troponin-I</i>      | 2.4 [0.2, 20.0]  | 4.5 [0.7, 35.6]                           | 2.2 [0.1, 5.0]                          |                       |
|                             | 0.06             | 0.36                                      | 0.004                                   | <b><i>p-value</i></b> |

Data are presented as the medians [IQR]. The peak troponin level is expressed in ng·ml<sup>-1</sup>. AHI, apnoea-hypopnoea index (number of events·h<sup>-1</sup>). P-value obtained by Mann-Whitney test.



**Table S1.** Distribution of the troponin-I curves by cluster and obstructive sleep apnoea status.

|                       | <i>Group</i>                                |  | <i>p-value</i> |
|-----------------------|---|--|----------------|
|                       | <i>non-OSA (AHI&lt;15)</i><br><i>(n=38)</i> | <i>OSA (AHI ≥ 15)</i><br><i>(n=89)</i> |                |
| <i>Cluster, n (%)</i> |   |  | 0.05           |
| A                     | 22 (40.7%)                                  | 32 (59.3%)                             |                |
| B                     | 12 (25%)                                    | 36 (75%)                               |                |
| C                     | 4 (16%)                                     | 21 (84%)                               |                |

AHI, apnoea-hypopnoea index (number of events·h<sup>-1</sup>). P value obtained by Fisher's exact test.

**Table S2.** Anthropometric, clinical, and treatment characteristics of patients with non-obstructive sleep apnoea, low-to-moderate severity obstructive sleep apnoea and high severity obstructive sleep apnoea

|  | Group                         |                              |                           | p-value |
|--|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------|
|  | non-OSA<br>(AHI<15)<br>(n=38) | OSA<br>(AHI 15-32)<br>(n=45) | OSA<br>(AHI>32)<br>(n=44) |         |
| Age, years, mean (SD)  | 64.4 (13.1)                   | 62.8 (11.6)                  | 64.5 (11.5)               | 0.757   |
| Gender, n (%)  |                               |                              |                           | 0.96    |
| Male   | 32 (84.2%)                    | 37 (82.2%)                   | 36 (81.8%)                |         |
| Female   | 6 (15.8%)                     | 8 (17.8%)                    | 8 (18.2%)                 |         |
| Apnoea-hypopnoea index events·h <sup>-1</sup> , median [IQR] | 4.8 [1.6;9.6]                 | 20.8 [17.8;26.0]             | 47.0 [39.7;55.1]          | <0.0001 |
| Oxygen desaturation index >4% h <sup>-1</sup> , median [IQR] | 4.6 [3.5;10.1]                | 15.1 [7.8;24.5]              | 32.2 [6.4;44.2]           | <0.001  |
| Minimum SaO <sub>2</sub> , %, median [IQR]                   | 87.0 [84.0;89.0]              | 84.0 [81.0;87.0]             | 82.0 [75.5;86.5]          | 0.005   |
| Mean SaO <sub>2</sub> , %, median [IQR]                      | 93.3 [92.1;94.1]              | 93.1 [91.9;94.2]             | 92.6 [91.7;94.1]          | 0.868   |
| Time with SaO <sub>2</sub> <90%, %, median [IQR]             | 1.6 [0.2;10.0]                | 3.8 [0.7;12.6]               | 8.9 [1.4;15.9]            | 0.237   |
| Epworth Sleepiness Scale, median [IQR]                       | 3.0 [3.0;4.2]                 | 5.0 [3.0;6.0]                | 4.0 [3.0;6.5]             | 0.053   |
| Hypertensive patients, n (%)                                 | 24 (63.2%)                    | 27 (60.0%)                   | 34 (77.3%)                | 0.188   |
| Body mass index, kg·m <sup>-2</sup> , median [IQR]           | 26.4 [24.6;30.0]              | 27.6 [25.2;31.0]             | 27.7 [24.9;29.5]          | 0.579   |
| Neck circumference, cm, n (%)                                | 42.0 [39.5;43.5]              | 40.0 [39.0;42.0]             | 41.0 [40.0;42.0]          | 0.443   |
| Diabetes mellitus, n (%)                                     | 10 (26.3%)                    | 14 (31.1%)                   | 19 (44.2%)                | 0.21    |
| Dyslipidaemia, n (%)   | 18 (47.4%)                    | 27 (60.0%)                   | 26 (59.1%)                | 0.447   |
| First episode of ACS, n (%)                                  | 28 (73.7%)                    | 36 (80.0%)                   | 34 (77.3%)                | 0.8     |
| Cardiomyopathy, n (%)  | 11 (28.9%)                    | 13 (28.9%)                   | 15 (34.9%)                | 0.79    |
| Stroke, n (%)  | 1 (2.7%)                      | 3 (6.7%)                     | 0 (0%)                    | 0.21    |
| Killip class, median [IQR]                                   | 1.0 [1.0;1.0]                 | 1.0 [1.0;3.0]                | 1.0 [1.0;2.0]             | 0.93    |
| Number of affected vessels, median [IQR]                     | 1.0 [1.0;2.0]                 | 1.0 [1.0;3.0]                | 2.0 [1.0;2.0]             | 0.845   |
| Number of stent, median [IQR]                                | 1.0 [0.0;1.0]                 | 1.0 [1.0;2.0]                | 1.0 [1.0;2.0]             | 0.03    |
| Smoker, n (%)  |                               |                              |                           | 0.36    |
| Former smoker  | 11 (28.9%)                    | 8 (17.8%)                    | 16 (36.4%)                |         |
| No   | 13 (34.2%)                    | 15 (33.3%)                   | 13 (29.5%)                |         |
| Yes  | 14 (36.8%)                    | 22 (48.9%)                   | 15 (34.1%)                |         |
| Total tobacco exposure, pack-years, median [IQR]             | 20.0 [15.0;30.0]              | 29.5 [20.0;46.5]             | 22.5 [7.75;36.2]          | 0.3     |
| Alcohol use, n (%)   |                               |                              |                           | 0.77    |
| Former alcoholism  | 2 (6.5%)                      | 0 (0%)                       | 1 (3.6%)                  |         |
| No   | 24 (77.4%)                    | 31 (86.1%)                   | 23 (82.1%)                |         |
| Yes  | 5 (16.1%)                     | 5 (13.9%)                    | 4 (14.3%)                 |         |
| Diuretics, n (%)   | 17 (44.7%)                    | 10 (22.7%)                   | 16 (37.2%)                | 0.1     |
| Anticoagulants, n (%)  | 6 (15.8%)                     | 6 (13.6%)                    | 10 (23.8%)                | 0.435   |
| Antacids, n (%)  | 11 (28.9%)                    | 17 (38.6%)                   | 18 (42.9%)                | 0.422   |
| Hypolipidaemics, n (%)                                       | 12 (31.6%)                    | 18 (40.9%)                   | 18 (41.9%)                | 0.582   |
| β-blockers, n (%)  | 17 (44.7%)                    | 14 (31.8%)                   | 19 (44.2%)                | 0.387   |
| Antiplatelet agents, n (%)                                   | 6 (15.8%)                     | 8 (18.2%)                    | 7 (16.7%)                 | 0.958   |
| Bronchodilators, n (%)                                       | 3 (7.9%)                      | 4 (9.1%)                     | 1 (2.4%)                  | 0.432   |
| Oral antidiabetic drugs, n (%)                               | 7 (18.4%)                     | 10 (22.7%)                   | 16 (37.2%)                | 0.126   |
| Insulin, n (%)   | 1 (2.6%)                      | 4 (9.1%)                     | 6 (14.6%)                 | 0.195   |
| Calcium antagonists, n (%)                                   | 2 (5.3%)                      | 10 (22.7%)                   | 10 (23.3%)                | 0.06    |

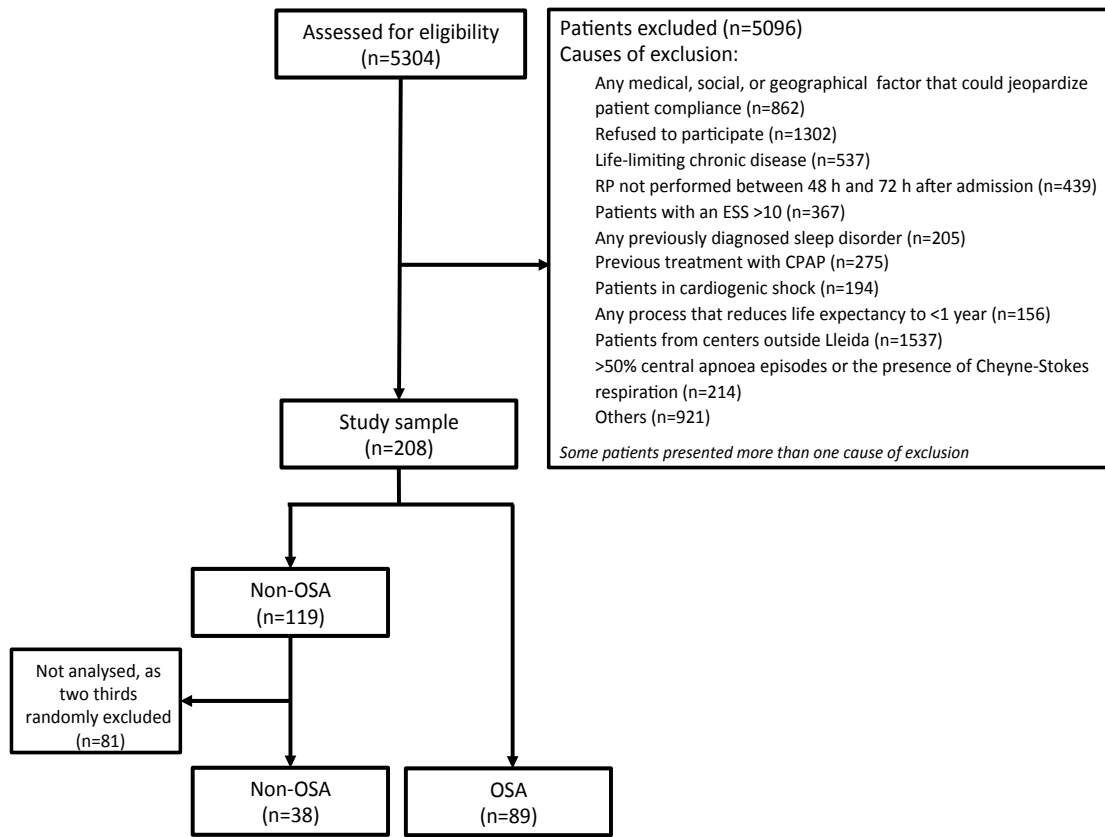
IQR, interquartile range; AHI, apnoea-hypopnoea index (number of events·h<sup>-1</sup>).

**Table S3.** Peak troponin levels observed throughout the day in patients without obstructive sleep apnoea and in patients with low-to-moderate severity and high severity obstructive sleep apnoea. The severity is based on the oxygen desaturation index.

|                           | <b>Total</b>     | <b>Night time<br/>(From 8 pm to 10 am)</b> | <b>Daytime<br/>(From 10 am to 8 pm)</b> |                       |
|---------------------------|------------------|--|---|-----------------------|
| <b>Total</b>              | n=127            | n=77                                       | n=50                                    | 0.17                  |
| <i>Peak troponin-I</i>    | 4.7 [0.8, 25.9]  | 4.5 [0.9, 15.2]                            | 6.4 [0.7, 52.6]                         |                       |
| <b>Non-OSA</b>            | n=38             | n=26                                       | n=12                                    | 0.03                  |
| <i>Peak troponin-I</i>    | 10.7 [1.8, 40.1] | 7.9 [1.2, 23.1]                            | 54.9 [7.6, 81.2]                        |                       |
| <b>OSA (ODI ≤20.2)</b>    | n=41             | n=23                                       | n=18                                    | 0.008                 |
| <i>Peak troponin-I</i>    | 2.7 [0.4, 16.7]  | 1.20 [0.2, 8.7]                            | 11.0 [2.4, 51.9]                        |                       |
| <b>OSA (ODI &gt;20.2)</b> | n=40             | n=24                                       | n=16                                    | 0.48                  |
| <i>Peak troponin-I</i>    | 4.7 [0.7, 25.3]  | 4.9 [1.9, 25.0]                            | 2.8 [0.2, 25.5]                         |                       |
|                           | 0.2              | 0.07                                       | 0.08                                    | <b><i>p-value</i></b> |

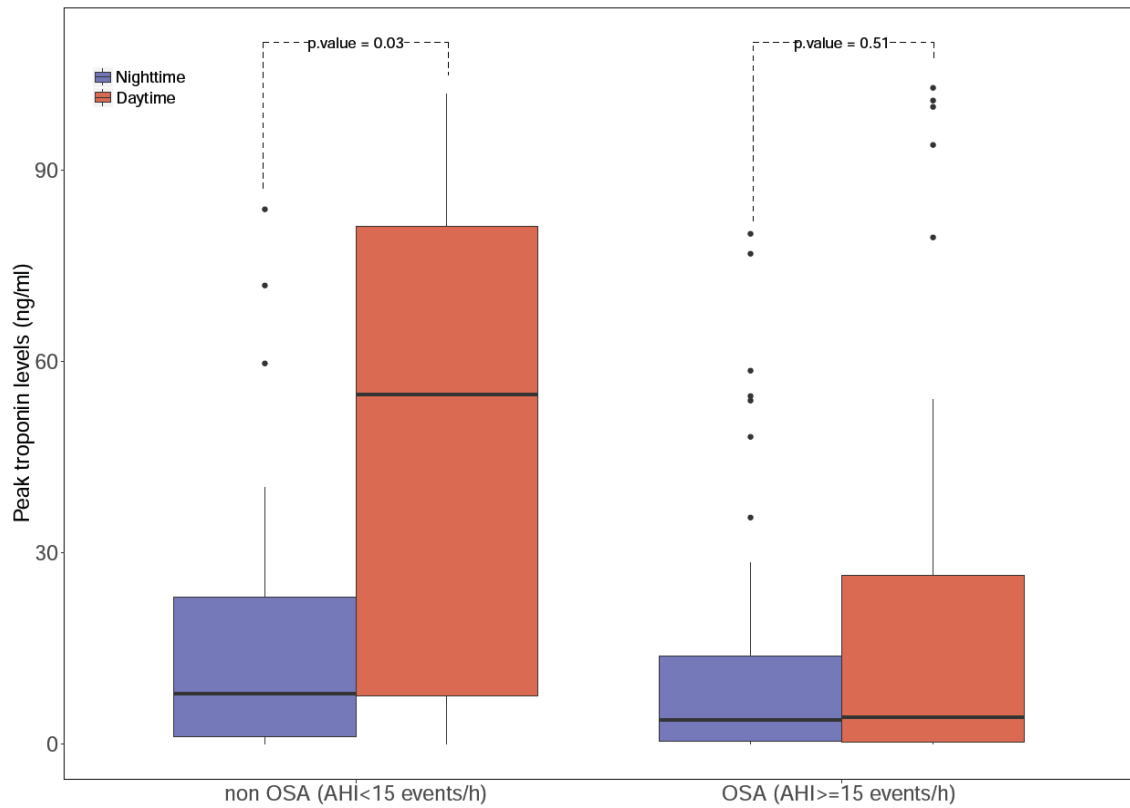
Data are presented as the medians [IQR]. The peak troponin level is expressed in ng·ml<sup>-1</sup>. AHI, apnoea-hypopnoea index (number of events·h<sup>-1</sup>). P-value obtained by Mann-Whitney test.

**Figure 1.** Flowchart of the study recruitment.



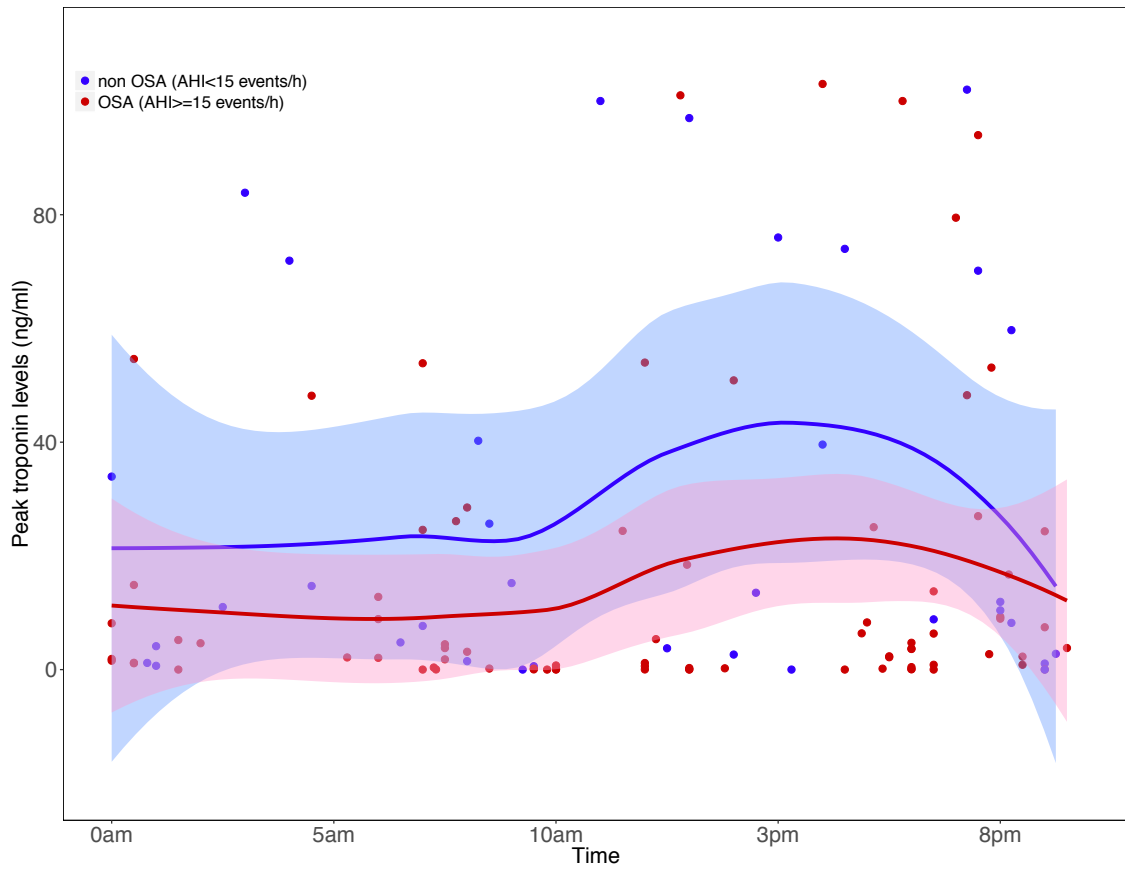
RP: respiratory polygraphy; ESS: Epworth Sleepiness Scale; CPAP: continuous positive airway pressure; OSA: obstructive sleep apnoea.

**Figure 2.** Box-plots of the peak troponin levels observed in patients with and without obstructive sleep apnoea.



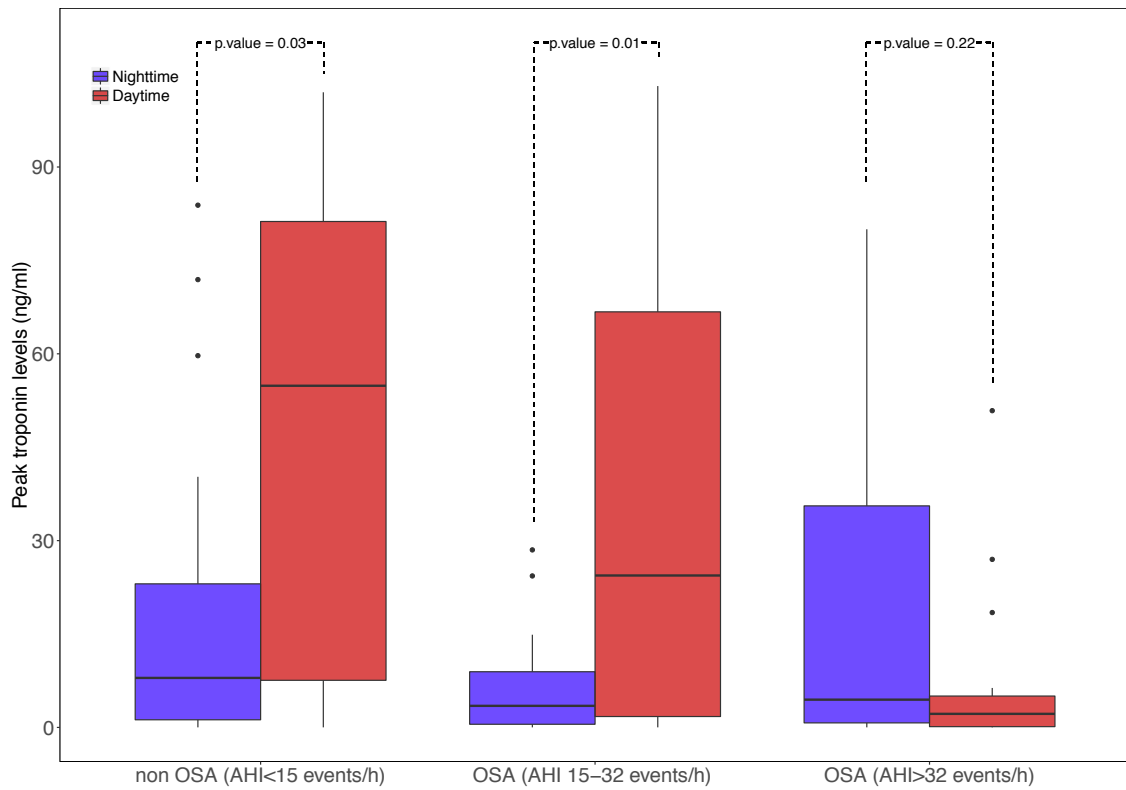
The daytime period ranges from 10 am to 8 pm and the nighttime period ranges from 8 pm to 10 am. P-values were obtained using the Mann-Whitney test.

**Figure 3.** Non-parametric smoothing splines of the peak troponin levels observed throughout the day in patients with and without obstructive sleep apnoea.



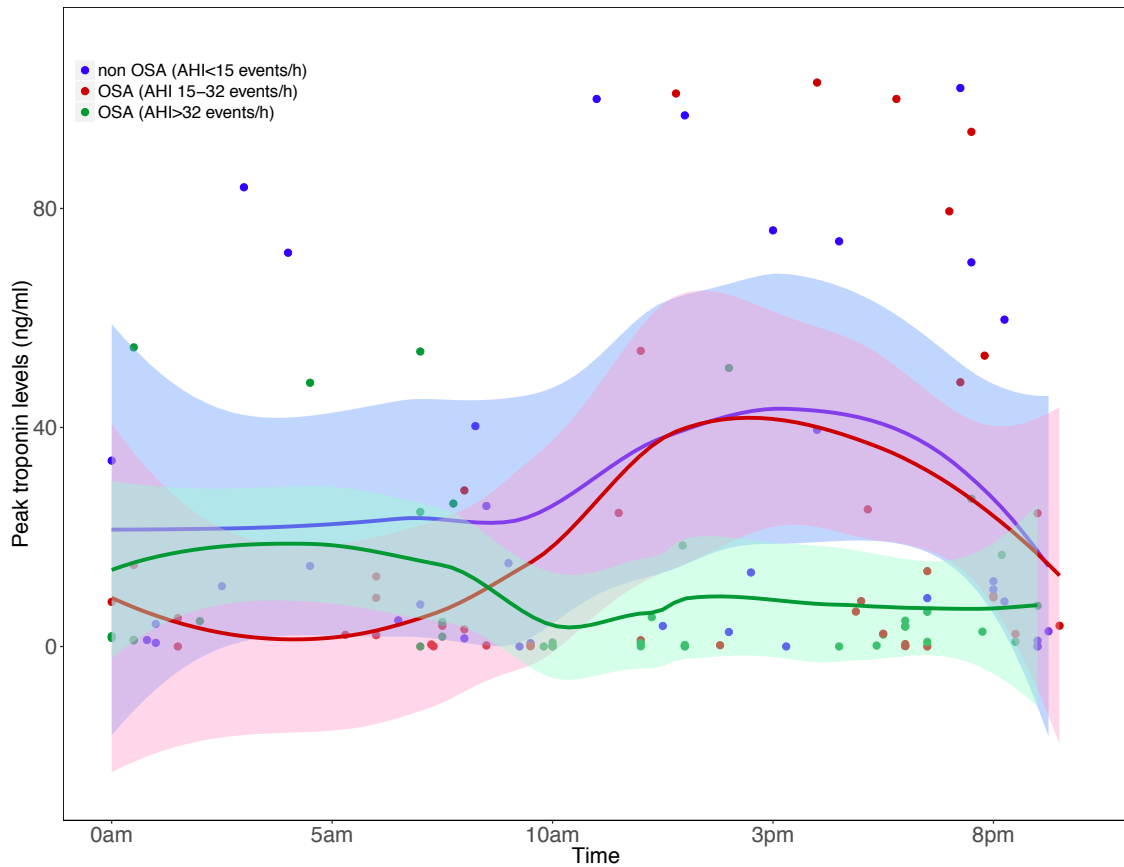
Shaded bands indicate 95% confidence intervals.

**Figure 4.** Box-plots of the peak troponin levels observed in patients without obstructive sleep apnoea and in patients with mild-to-moderate and high severity obstructive sleep apnoea.



The severity of obstructive sleep apnoea is based on the apnoea-hypopnea index (AHI). The daytime period ranges from 10 am to 8 pm, and the nighttime period ranges from 8 pm to 10 am. p-values were obtained using the Mann-Whitney test.

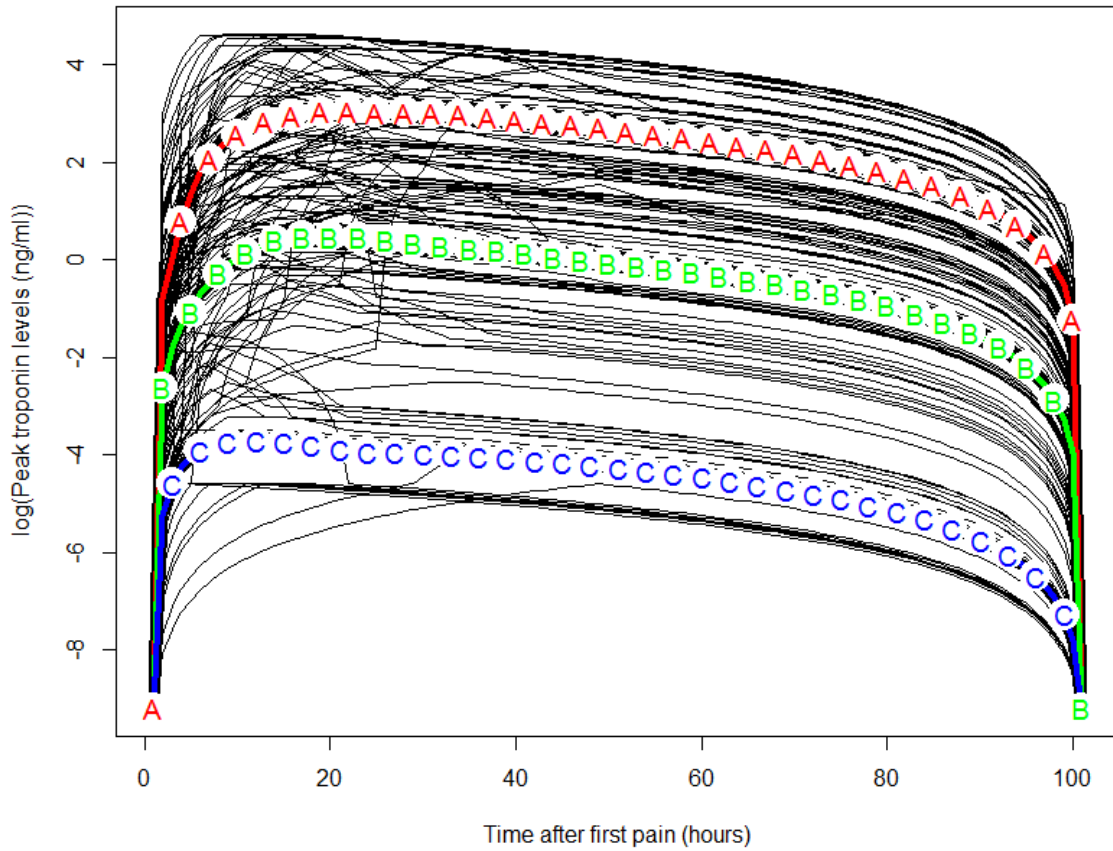
**Figure 5.** Non-parametric smoothing splines of the peak troponin levels observed throughout the day in patients without obstructive sleep apnoea and in patients with low-moderate severity and high-severity obstructive sleep apnoea.



The severity of obstructive sleep apnoea is based on the apnoea-hypopnea index (AHI). Shaded bands indicate 95% confidence intervals.

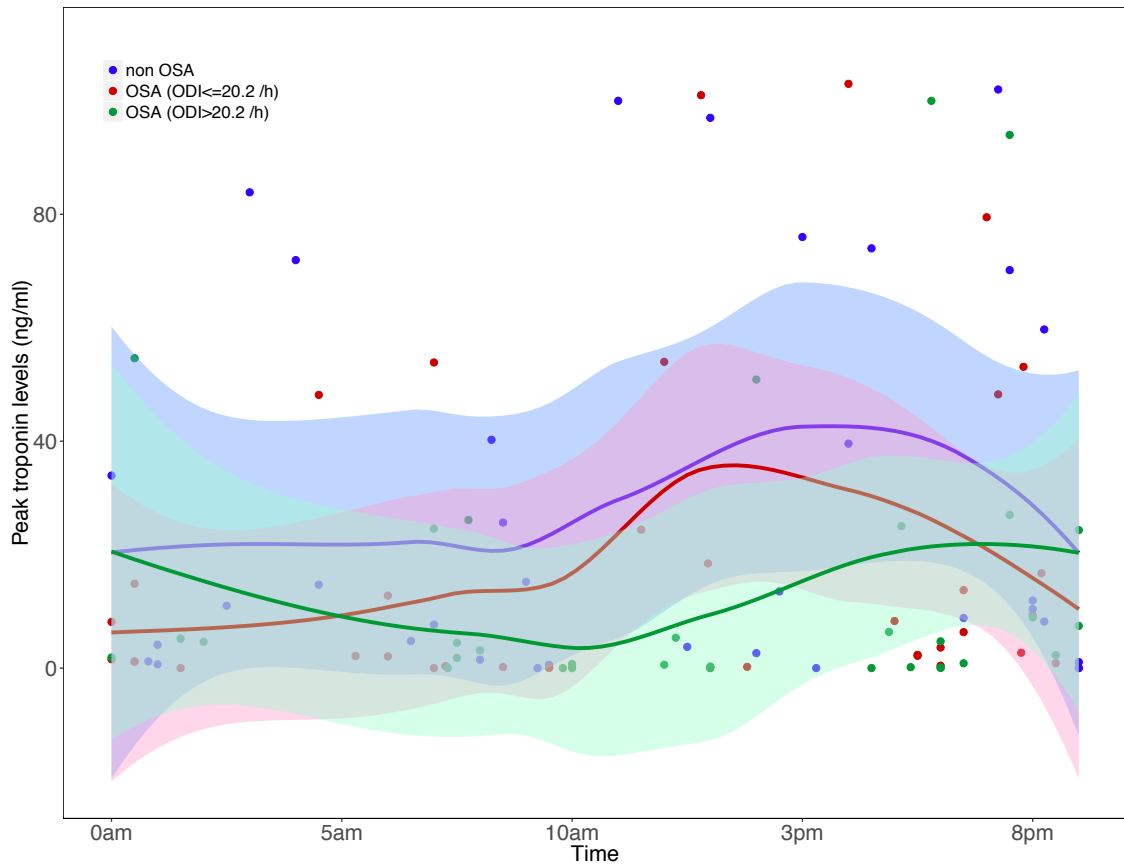


**Figure S1.** Clusters of troponin-I curves.



Trajectory of the logarithm of peak troponin levels observed after the first sign of pain in patients with and without obstructive sleep apnoea. Clusters A, B, and C included 42.5%, 37.8%, and 19.7% of the patients, respectively.

**Figure S2.** Non-parametric smoothing splines of the peak troponin levels observed throughout the day in patients without obstructive sleep apnoea and in patients with low-to-moderate severity and high severity obstructive sleep apnoea.



The severity of obstructive sleep apnoea is based on the oxygen desaturation index. Shaded bands indicate 95% confidence intervals.

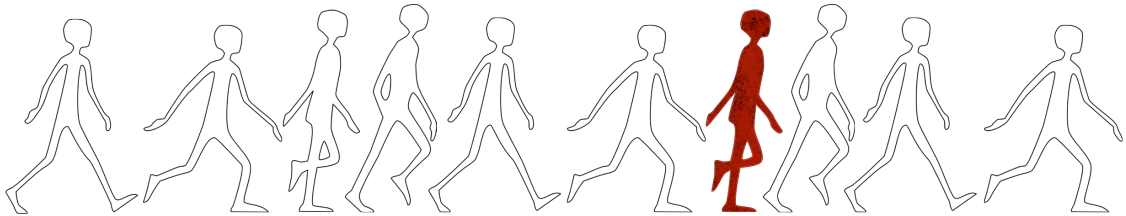
## References

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 82–292.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177: 1006–1014.
3. 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.
4. Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *SLEEP* 2008; 31: 241–248.
5. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677–685.
6. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 61–72.
7. Lee C-H, Khoo S-M, Tai B-C, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi D-X, Lee L-C, Kailasam A, Low AF, Teo S-G, Tan H-C. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135: 1488–1495.
8. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction and Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 90–98.
9. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM. Sleep-Disordered Breathing and Postoperative Outcomes After Elective Surgery. *Chest* 2013; 144: 903–914.
10. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res* 2009; 18: 397–403.
11. Buchner S, Satz A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, Hamer OW, Poschenrieder F, Fellner C, Zeman F, Riegger GAJ, Pfeifer M, Arzt M. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014; 35: 192–199.
12. Nakashima H. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2317–2322.
13. Buchner S, Eglseer M, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, Stroszczyński C, Hamer OW, Fellner C, Zeman F, Pfeifer M, Arzt M. Sleep

- disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. *Eur Respir J* 2015; 45: 680–690.
14. Beguin PC. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99: 1064–1069.
  15. Castro-Grattoni AL, Alvarez-Buvé R, Torres M, Farré R, Montserrat JM, Dalmases M, Almendros I, Barbe F, Sánchez-de-la-Torre M. Intermittent Hypoxia-Induced Cardiovascular Remodeling Is Reversed by Normoxia in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Chest* 2016; 149: 1400–1408.
  16. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007. p. e148–e304.
  17. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342–1349.
  18. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–867.
  19. Sharafkhaneh A, Katigbak J, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh H, Sharafkhaneh SP, Ballantyne CM, Bozkurt B, Nambi V. Severity of hypoxia modulates effect of CPAP on myocardial stress as measured by highly sensitive troponin T. *Respir.* 2015; 16: 126.
  20. Roca GQ, Redline S, Punjabi N, Claggett B, Ballantyne CM, Solomon SD, Shah AM. Sleep Apnea Is Associated with Subclinical Myocardial Injury in the Community. The ARIC-SHHS Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1460–1465.
  21. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, Menegus M, Tracy D, Brush E, Appel WD, Kaplan RC. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath* 2012; 17: 819–826.
  22. Esquinas C, Sánchez-de-la-Torre M, Aldomá A, Florés M, Martínez M, Barceló A, Barbe F, Spanish Sleep Network. Rationale and Methodology of the Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Patients With ACS and Nonsleepy OSA: The ISAACC Trial. *Clin Cardiol* 2013; 36: 495–501.
  23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, White HD, Chaitman BR, Bax JJ, Tendera M. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–2567.
  24. Cantolla JD, Cuesta F, Arboledas GP. Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). *Arch. Bronconeumol.* 2005.

25. Nguyen TL, Phan JAK, Hee L, Moses DA, Otton J. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* Elsevier Inc; 2015; 170: 715–725.e2.
26. 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, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Stroke Council, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing, American College of Cardiology Foundation. 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. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008. p. 1080–1111.
27. Ong L-L, Li W, Oldigs JK, Kaminski A, Gerstmayer B, Piechaczek C, Wagner W, Li R-K, Ma N, Steinhoff G. Hypoxic/normoxic preconditioning increases endothelial differentiation potential of human bone marrow CD133+ cells. *Tissue Eng Part C Methods* 2010; 16: 1069–1081.
28. Kamota T, Li TS, Morikage N, Murakami M, Ohshima M, Kubo M, Kobayashi T, Mikamo A, Ikeda Y, Matsuzaki M, Hamano K. Ischemic Pre-Conditioning Enhances the Mobilization and Recruitment of Bone Marrow Stem Cells to Protect Against Ischemia/Reperfusion Injury in the Late Phase. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1814–1822.
29. Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribuot D. Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1309–1317.
30. Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, Pepin J-L, Guillermet C, Pelli G, Burger F, Buatois V, Ribuot C, Baguet J-P, Mach F, Levy P, Dematteis M. The Inflammatory Preatherosclerotic Remodeling Induced by Intermittent Hypoxia Is Attenuated by RANTES/CCL5 Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 724–731.
31. Barbe F, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Amilibia J, Masdeu MJ, Florés M, Barceló A, la Peña de M, Aldomá A, Worner F, Valls J, Castellà G, Sánchez-de-la-Torre M, Spanish Sleep Network. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Eur Respir J* 2015; 45: 419–427.

# DISCUSIÓN





## DISCUSIÓN

Los resultados de la presente Tesis Doctoral han contribuido en el avance del conocimiento de la relación existente entre el SAHS y la enfermedad cardiovascular. Así, los trabajos que se presentan en esta memoria de tesis doctoral han tenido como objetivo: i) evaluar en primer lugar el impacto del SAHS en la gravedad del SCA, ii) analizar el efecto del sexo del paciente con SAHS, en la gravedad del SCA, iii) explorar la prevalencia del SAHS entre diversos grupos étnicos y su interacción con factores de riesgo como la obesidad en cada grupo étnico, y finalmente iv) investigar el impacto del SAHS en la evolución temporal de marcadores de severidad del SCA.

### **1. Efecto del SAHS en la gravedad y pronóstico a corto plazo del SCA.**

Los resultados del primer estudio sugieren que el SAHS influye en la gravedad y pronóstico a corto plazo del SCA. El SAHS está relacionado con un aumento en el nivel plasmático de cTn pico, una disminución en la fracción de eyección y un aumento en el número de vasos afectados. Tras ajustar por el tabaquismo, HTA e IMC, solo los niveles de cTn pico permanecieron significativamente relacionados con el SAHS. La gravedad del SAHS, evaluada por IAH, está relacionada con el número de vasos afectados y los niveles plasmáticos de cTn pico. Los pacientes con SAHS pasaron más tiempo en la unidad coronaria, aunque la duración de la hospitalización fue similar entre pacientes con y sin SAHS.

Datos disponibles de diferentes cohortes sugieren que el SAHS es un factor de riesgo independiente para infarto y otros eventos coronarios (48,144,169-171). Además, el SAHS empeora el pronóstico a largo plazo del SCA (172,173). Varios factores fisiopatogénicos son propuestos como mecanismos intermedios que vinculan el SAHS con la enfermedad cardiovascular (4). Se ha descrito que la inflamación sistémica inducida por la hipoxia intermitente puede desempeñar un papel clave en la aterogénesis en pacientes con SAHS (100). Estos mecanismos intermedios pueden producir hiper-excitabilidad cardíaca y aumentar el tono simpático, estrés oxidativo e hipercoagulabilidad, lo que a su vez podría



aumentar la gravedad del SCA en pacientes con SAHS y empeorar el pronóstico del SCA. Además, la hipoxia intermitente crónica aumenta el tamaño del infarto en modelos animales (174). También se han descrito los efectos deletéreos de los trastornos respiratorios durante el sueño en la expansión del infarto y la cicatrización deteriorada del tejido miocárdico y la carga de placa de la arteria coronaria (175,176). El incremento del número de vasos afectados y el aumento de los niveles plasmáticos de cTn pico en el grupo de pacientes con SAHS podría estar asociada con un peor pronóstico a largo plazo. En contraste con nuestros resultados, Lee et al (177) reportaron una gravedad similar en el IAM en pacientes con y sin SAHS. En este estudio también demostraron que no había asociación significativa entre el SAHS y la alteración de la perfusión microvascular después de la intervención coronaria percutánea primaria. Sin embargo, Shah et al (178) mostraron que los pacientes con SAHS presentan lesiones cardíacas menos graves durante un IAM no fatal en comparación con pacientes sin SAHS. Los autores sugieren un papel cardioprotector del SAHS durante el IAM inducido por preconditionamiento isquémico. Berger et al (119) demostraron que los pacientes con IAM, que presentan trastorno respiratorio del sueño de leve a moderado, pueden activar mecanismos adaptativos y pueden mejorar la función endotelial y proporcionar cardioprotección en el contexto de IAM. Además, la autorregulación de órganos podría ser un mecanismo implicado en mantener un flujo sanguíneo constante durante las fluctuaciones de su presión de perfusión en pacientes con SCA (179). Este hecho, aún en tela de juicio, resulta de una gran relevancia desde el punto de vista clínico y deberá ser explorado en próximos estudios.

## **2. Efecto del sexo del paciente en la gravedad de la enfermedad coronaria en pacientes con diagnóstico reciente de SAHS admitidos por un SCA.**

Los resultados de este estudio observacional sugieren que en pacientes con SAHS, el sexo influye en la gravedad del SCA. Los hombres con SAHS mostraron una mayor gravedad del SCA que las mujeres, reflejado como una disminución de la fracción de eyección, y un aumento en el número de vasos afectados y número

de stents implantados. Para investigar en profundidad la significación en la asociación de las variables relacionadas con la gravedad del SCA con la gravedad del SAHS, clasificamos a los pacientes, según su sexo, en base a la gravedad del SAHS. Estos resultados mostraron que con el aumento de la gravedad del SAHS, las diferencias relacionadas con el género en la gravedad del SCA fueron más evidentes en hombres con SAHS grave mostrando además una mayor gravedad del SCA, con un mayor número de stents implantados y una mayor tendencia a tener un mayor número de vasos afectados que las mujeres con SAHS grave. El tabaco y el alcohol son factores de riesgo bien conocidos para el SAHS y las enfermedades cardiovasculares. El hecho de que los hombres estuvieran más expuestos a ambos factores de riesgo podrían explicar las diferencias en la gravedad. No obstante, los resultados fueron ajustados para estas variables de confusión.

A pesar de diferentes factores de confusión, como la edad, el sexo y la obesidad, hay evidencia acerca de una gran asociación entre el SAHS y las enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión (129), enfermedad arterial coronaria (180) y enfermedad cerebrovascular (145,181,182). Aunque la coexistencia de estas condiciones con el SAHS no prueba causalidad, datos epidemiológicos respaldan el concepto de que el SAHS puede participar en el inicio o progresión de diferentes enfermedades cardiovasculares (129,144,163,183-186). Estudios previos han sugerido que el sexo influye en el riesgo cardiovascular en el SAHS. Sin embargo, el número limitado de estudios sobre el impacto del sexo en la relación entre el SAHS y las consecuencias cardiovasculares han proporcionado resultados contradictorios. El *Sleep and Heart Health Study* mostró que hombres, pero no mujeres, con SAHS grave mostraron mayores tasas de mortalidad total (187) y eventos cardiovasculares (158). Este estudio no encontró ninguna asociación entre SAHS y mortalidad u otras consecuencias cardiovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria, en 3.000 mujeres seguidas durante más de 8 años. Sin embargo, sólo el 3% de las mujeres incluidas en el *Sleep and Heart Health Study* tenían SAHS grave, lo que podría haber sesgado los resultados. Por el contrario, un reciente estudio observacional en una cohorte de mediana edad (con edad media de  $62,5 \pm 5,5$

años) que incluyeron 752 hombres y 893 mujeres seguidos durante 13 años mostraron que el SAHS estaba asociada con insuficiencia cardíaca o muerte sólo en mujeres (188). En conjunto, estos resultados sugieren una mayor vulnerabilidad en mujeres a las consecuencias cardiovasculares del SAHS.

El resultado de este estudio sugiere que los hombres mostraron un aumento de la afectación vascular (mayor número de vasos afectados y número de stents implantados y menor fracción de eyección). Sin embargo, los niveles de cTn relacionados con el SCA son similares entre ambos sexos. Una explicación podría ser que el aumento del daño estructural a nivel miocárdico en hombres no estaría relacionado de un mayor daño miocárdico cuando ocurre un episodio isquémico agudo. La influencia del sexo en la gravedad del SCA en el SAHS que observamos en este estudio puede reflejar diferencias de sexo en la fisiopatología del SAHS. De hecho, la activación de los diferentes factores patogénicos propuestos como mecanismos intermedios que vinculan el SAHS con enfermedades cardiovasculares tales como la activación simpática (189) y la disfunción endotelial (189,190) varía entre hombres y mujeres. Además, la gravedad del SAHS está asociada con niveles plasmáticos de biomarcadores de lesión miocárdica subclínica más elevados tales como la cTn ultrasensible en mujeres comparado con hombres (188). Las adaptaciones cardíacas al estrés hemodinámico también podría diferir por sexo, y estas diferencias podrían explicar por qué las mujeres con SAHS están mejor adaptadas al estrés cardíaco que los hombres. Por lo tanto, las diferencias de sexo en la fisiopatología del SAHS pueden reflejar diferencias en la respuesta a factores de estrés cardiovascular y/o diferencias en la influencia del SAHS en lesiones cardíacas u otras enfermedades cardiovasculares.

### **3. Efectos de la etnicidad en la prevalencia del SAHS en pacientes con SCA: un análisis agrupado del Estudio ISAACC y el Estudio *Sleep and Stent*.**

El presente trabajo se trata del estudio más amplio realizado para reportar los efectos de la etnicidad en la prevalencia del SAHS en pacientes que han sufrido un SCA. Los principales hallazgos de este análisis combinado confirman

que el SAHS fue prevalente en pacientes con SCA, con una tasa global del 55,1%. Se observaron diferencias significativas en la prevalencia del SAHS entre los distintos grupos étnicos, siendo la más elevada en los españoles, seguido por los chinos, malayos, birmanos, brasileños y los indios. Otros predictores clínicos del SAHS fueron edad avanzada, IMC e hipertensión. También se encontró que el efecto del IMC en el SAHS difirió entre los distintos grupos étnicos. El aumento por unidad de IMC se asoció con un mayor aumento en la prevalencia de SAHS en los pacientes de origen asiático (chinos, malayos e indios) que en los de origen europeo (españoles). Estos hallazgos observacionales fueron particularmente relevantes debido a la actual falta de datos sobre la interacción entre etnicidad y SAHS en pacientes con SCA.

Estudios epidemiológicos han presentado diferencias en perfiles demográficos, presentaciones clínicas y consecuencias a largo plazo tras sufrir un SCA entre pacientes de diversos grupos étnicos (191-193). En un registro canadiense que incluía a más de 62.000 pacientes con SCA, se encontró que los pacientes de origen surasiático eran más jóvenes y con más probabilidades de ser varones, de padecer diabetes mellitus e hipertensión que los de origen europeo (192). De manera similar, en un registro a gran escala de Singapur que incluyó a más de 15.000 pacientes con SCA, los pacientes de origen indio tuvieron mayor prevalencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, infarto de miocardio previo, intervención coronaria percutánea previa y cirugía de revascularización coronaria previa comparado con aquellos de origen chino y malayo (193). Cabe señalar que, aunque el SAHS ha sido reconocido como factor de riesgo para el SCA, ninguno de los primeros estudios sobre la prevalencia de SAHS en pacientes que presentaban SCA presentó una comparación entre diferentes grupos étnicos.

Nuestros hallazgos presentan importantes implicaciones clínicas. Se encontró que la prevalencia del SAHS fue mayor en los pacientes españoles que en los asiáticos, aunque la proporción de varones fue menor en la cohorte española que en la asiática. Este hecho probablemente podría explicarse por el mayor IMC y la edad más avanzada de los españoles comparados con los pacientes asiáticos. Cabe resaltar que, en su conjunto, y a pesar de las variaciones observadas, el SAHS fue altamente prevalente en todos los grupos étnicos. La

recomendación de detectar y tratar el SAHS como estrategia potencial para mejorar las consecuencias cardiovasculares debe ser una estrategia global en lugar de centrarse en ciertos grupos étnicos (194). No obstante resulta necesario identificar adecuadamente cada perfil fenotípico de paciente con SAHS, perfiles fenotípicos, por otra parte, que podrían variar según la etnia del paciente.

Aunque el IMC en los paciente de cohortes asiáticas parecía ser menor que el de la cohorte española, el impacto del IMC en el SAHS en los asiáticos no debe subestimarse. De hecho, los resultados del este estudio muestran que el efecto del IMC en el SAHS ,ajustado por la edad, en las poblaciones china, malaya e india fue más notable que en la cohorte española. El OR del aumento por unidad de IMC en SAHS fue más alto en la población china (OR=1,17), lo que implica que por cada aumento de unidad en el IMC, la población asiática tiene 17% más riesgo de desarrollar SAHS que los pacientes españoles, a diferencia de los estudios de poblaciones sin SCA, en los que la magnitud del efecto del IMC en el SAHS era similar entre los afroamericanos y los caucásicos (12,195). Los mecanismos que relacionan el mayor efecto del IMC sobre el SAHS en las etnias asiáticas son desconocidos, pero podrían relacionarse con patrones de distribución de la grasa corporal, con una predisposición a una distribución de la grasa a nivel central o abdominal entre los asiáticos. El aumento de la deposición de grasa alrededor del cuello tiene como resultado un estrechamiento y una vía aérea superior más colapsable, mientras que la obesidad central se asocia con la reducción del volumen pulmonar debido a la deposición de grasa alrededor del tórax, reduciendo la tracción caudal en la faringe. En vista de la creciente epidemia de obesidad que afecta a los países asiáticos (196), los hallazgos de este estudio subrayan la importancia de un programa eficaz de control de peso para la prevención del SAHS.

El SCA sigue siendo un problema prioritario en la práctica clínica y presenta enormes desafíos a la salud pública a nivel mundial. En las dos últimas décadas, la actividad investigadora en el SAHS se ha centrado en su asociación con enfermedades cardiovasculares. Como resultado, los efectos vasculopáticos del SAHS están siendo cada vez mejor caracterizados (197). Nuestro esfuerzo de colaboración para combinar grandes bases de datos de diferentes países ha

proporcionado una visión sobre el impacto potencial del SAHS en pacientes con SCA en diferentes grupos étnicos. Con el alto riesgo existente de morbimortalidad cardiovascular del SAHS, el rápido reconocimiento y manejo del SAHS entre los pacientes debe formar parte integral del manejo del SCA.

#### **4. Evolución temporal de la cTn en pacientes con SCA y SAHS: un estudio piloto.**

Los resultados de este estudio observacional sugieren que la presencia de SAHS tiene un efecto en la evolución temporal de los niveles de troponina cardíaca-I (cTn-I) pico en paciente que han sufrido un SCA. Se encontró que los pacientes que no tenían SAHS presentaban una variación diurna en los niveles de cTn-I pico con niveles significativamente mayores durante el día que en la noche. Por el contrario, los pacientes con SAHS no mostraron dicha variación diurna. Entre los pacientes con SAHS, encontramos que la variación diurna de los niveles de cTn-I pico era observada sólo en pacientes con SAHS leve o moderado (IAH =15-32 h<sup>-1</sup>), pero no en aquellos con SAHS grave (IAH >32 h<sup>-1</sup>). Estos resultados indican que pacientes con SAHS leve o moderado se comportan de manera similar a los pacientes sin SAHS. Además, los pacientes con IAH más elevado son significativamente más propensos a tener niveles bajos de cTn-I que los pacientes sin evidencia de SAHS, lo que podría implicar que pacientes con IAH elevado, especialmente aquellos con SAHS grave, pueden experimentar una lesión miocárdica menos grave.

En el este estudio hemos explorado el alcance de la lesión miocárdica según la evaluación de los niveles de cTn-I pico. Las cTn, proteínas estructurales únicas en el corazón, son marcadores bioquímicos y específicos del daño miocárdico. Los niveles de cTn son superiores al resto de los biomarcadores clínicamente disponibles, como la mioglobina, CK-MB, mieloperoxidasa y proteína de unión a ácidos grasos para el diagnóstico de IAM (198). La magnitud de la elevación de la cTn se correlaciona con la extensión de la necrosis miocárdica y está relacionada con el riesgo subsiguiente de resultados adversos, lo que indica un peor pronóstico (199).

Las consecuencias del SAHS están implicadas en la activación de varios mecanismos intermedios que asocian el SAHS con la enfermedad cardiovascular. El ciclo repetitivo de un episodio apneico durante el sueño conduce a la aparición de arousals, cambios en la presión intratorácica y episodios intermitentes de hipoxia y reoxigenación (4). Además estudios previos han postulado que las consecuencias del SAHS también podían promover el preconditionamiento isquémico (178). Estudios previos basados en modelos animales han supuesto la promoción de mecanismos protectores relacionados con la exposición a hipoxia intermitente. Un estudio en un modelo de rata de isquemia del miembro posterior mostró que el tratamiento de hipoxia-normoxia aumentó significativamente la proliferación y función de las células progenitoras endoteliales (CPE) y aumentó la eficacia de estas células para la neovascularización terapéutica (200). Además, se ha demostrado que la exposición de ratas a episodios breves de hipoxia protege el corazón contra lesiones de isquemia-reperfusión mejorando la movilización de células progenitoras CD34+ de la médula ósea a través de un efecto de preconditionamiento isquémico. Por lo tanto, aunque el modelo de hipoxia intermitente no imita los trastornos respiratorios del sueño, podría ser considerado un modelo de preconditionamiento isquémico (200,201). En modelos animales, la exposición a hipoxia intermitente leve o moderada es compatible con la activación de vías de cardio-neuroprotección. En estos modelos animales, la reducción del tamaño del infarto dependía de la profundidad y duración de la exposición a hipoxia intermitente (118).

Berger et al (119) demostraron que los episodios recurrentes de hipoxia-reoxigenación en pacientes con lesión miocárdica aguda con trastornos respiratorios del sueño de leve a moderado activaron mecanismos adaptativos que mejoraron la función endotelial, proporcionando cardioprotección en el contexto de lesión miocárdica aguda. Estos autores también mostraron que las propiedades proliferativas y angiogénicas de CPE de individuos sanos se incrementaron después de la exposición a hipoxia intermitente in vitro, implicando la hipoxia intermitente asociada a los trastornos respiratorios del sueño en las alteraciones del número y funciones de las CPE.

A pesar de la existencia de mecanismos perjudiciales estrechamente interrelacionados que vinculan el SAHS con la enfermedad cardiovascular, estudios epidemiológicos sugieren que pueden ser activados mecanismos de protección en pacientes con SAHS (119). Esta posibilidad es pertinente desde una perspectiva clínica y sigue siendo objeto de debate. Mientras que varios estudios describieron mejor supervivencia postoperatoria en pacientes con SAHS que en pacientes sin SAHS (116), junto con estudios que mostraron el aumento de la supervivencia de pacientes ancianos con SAHS leve (117), otros estudios describieron una recuperación post-operatoria menos óptima después de un IAM en pacientes con trastornos respiratorios del sueño en comparación con la recuperación de pacientes sin trastornos respiratorios del sueño (175,202,203).

Al contrario que nuestros resultados que sugieren que el SAHS puede correlacionarse con una reducción en el tamaño del infarto, Belaidi et al (174) mostraron que la hipoxia intermitente crónica en pacientes con SAHS resultó en el desarrollo de hipertensión mejorada y un aumento en el tamaño del infarto. Al contrario y de acuerdo con nuestros resultados, un estudio previo sugirió que los pacientes con SAHS tienen lesión cardíaca de menor gravedad durante un IAM no fatal que los pacientes sin SAHS. Los autores postulan un papel cardioprotector del SAHS durante el infarto agudo de miocardio vía preconditionamiento isquémico en pacientes con SAHS grave (178).

Además de la relación entre el SAHS y el daño miocárdico, la relación entre SAHS y daño vascular también ha sido explorada. Dos estudios basados en animales concluyeron que la exposición a hipoxia intermitente podría tener efectos deletéreos causando remodelación vascular (204,205). Además, estudios clínicos previos han indicado que el SAHS podría estar asociada con un aumento del daño vascular. Nakashima et al (202) demostraron que en pacientes con SAHS, existe un mayor riesgo de SCA junto con una mayor incidencia de intervención coronaria percutánea en lesiones progresivas. Estos autores sugirieron que una mayor vulnerabilidad de la placa podría estar relacionada con estas manifestaciones clínicas. En nuestro estudio, se observó que el número de stents implantados fue significativamente mayor en el grupo con SAHS que en el grupo sin SAHS. Sin embargo, la relación entre el número de stents y el nivel de

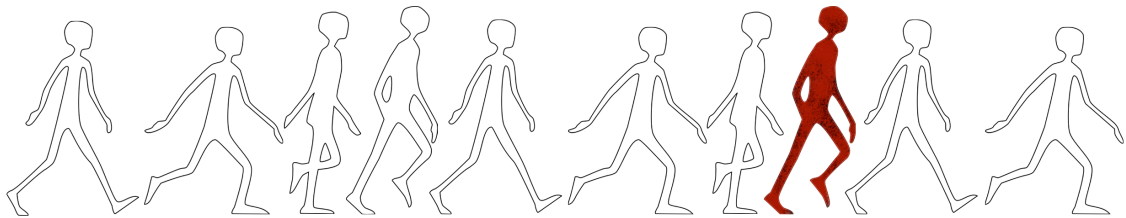


cTn-I no fue estadísticamente significativa. Se plantea la hipótesis de que los pacientes con SAHS, a pesar de tener un mayor grado de enfermedad arterial coronaria, tienen menor tamaño de infarto, según lo determinado por el nivel cTn pico, que puede ser debido al preconditionamiento isquémico.

Además, en nuestro estudio, la relación observada entre el índice de desaturación de oxígeno y los niveles de cTn-I, así como el IAH y los niveles de cTn-I sugiere que el índice de desaturación de oxígeno proporciona un índice representativo similar del estrés hipóxico intermitente crónico como el IAH, representando la obstrucción específica de la vía aérea relacionada con la hipoxia.

En un estudio anterior hemos demostrado que el SAHS influye en la gravedad del SCA (206). En dicho estudio, se observó que el SAHS estaba relacionado con un aumento significativo en los niveles de cTn-I pico después de ajustar por variables de confusión. Esta observación contrasta con los hallazgos reportados, los cuales muestran que los niveles de cTn-I pico fueron significativamente más altos en el grupo sin SAHS que en el grupo con SAHS. Una posible explicación es que, aunque ambas poblaciones de pacientes forman parte del estudio ISAACC, el presente estudio incluye a un solo centro siendo una subpoblación de individuos con diferentes variables clínicas y antropométricas de referencia en comparación con los datos publicados en el anterior estudio. La presente cohorte estaba compuesta por sujetos de mayor edad con una prevalencia significativamente mayor de hipertensión y/o diabetes.

# CONCLUSIONES





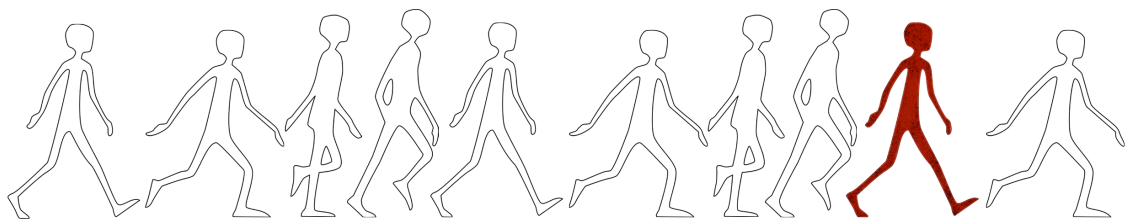
## CONCLUSIONES DE LA TESIS

Las conclusiones más relevantes de los estudios presentados son:

1. En pacientes que han sufrido un SCA, el SAHS está asociado con un aumento en la gravedad (aumento de los niveles plasmáticos de cTn pico) y pronóstico a corto plazo (aumento en la duración de estancia en la unidad coronaria).
2. En pacientes con SAHS, el sexo del paciente influye en la gravedad del SCA, de tal manera que los hombres muestran un aumento en el número de vasos afectados y número de stents implantados, además una menor fracción de eyección, con respecto a las mujeres. Así, la atención clínica personalizada de pacientes con SAHS y SCA debe adaptarse adecuadamente en función del sexo.
3. La prevalencia del SAHS varía significativamente entre pacientes españoles y asiáticos que han sufrido un SCA, y además difiere entre diferentes grupos étnicos dentro de Asia. La mayor prevalencia de SAHS en pacientes españoles probablemente es debido a una mayor prevalencia de obesidad. El aumento por unidad de IMC se asoció con un mayor aumento en la prevalencia de SAHS en los pacientes de origen asiático que en los de origen europeo.
4. Pacientes con SAHS que han desarrollado un SCA presentan niveles de cTn-I inferiores que pacientes que no presentan SAHS. Pacientes con SAHS no muestran el efecto diurno sobre los niveles de cTn-I que es observado en pacientes sin SAHS. Además, los pacientes con SAHS leve o moderado muestran una evolución diurna de los niveles de cTn-I pico similar a los pacientes sin SAHS. Por lo tanto, sería posible la existencia de mecanismos de preconditionamiento isquémico que podrían conferir un grado de cardioprotección y potencialmente reducir la gravedad de los eventos.



# REFERENCIAS





## REFERENCIAS

1. 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 Mar;163(3 Pt 1):685-9.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
3. Cantolla JD, Cuesta F, Arboledas GP. Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol*. 2005.
4. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):61-72.
5. Barbé, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):18-22.
6. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):847-51.
7. Bixler EO, Vgontzas AN, Have Ten T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):144-8.
8. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):893-900.
9. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*. 2000 Mar 15;23(2):165-70.
10. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21.
11. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2000 Oct;4(5):435-52.
12. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2408-13.



13. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology*. 1996 Sep;1(3):167-74.
14. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone Replacement Therapy and Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May;167(9):1186-92.
15. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med*. 1988 Dec;85(6):775-9.
16. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):682-7.
17. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000 Dec;4(6):583-602.
18. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994 Oct 10;154(19):2219-24.
19. Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med*. 2007 Apr 15;3(3):265-70.
20. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Aug;154(2 Pt 1):279-89.
21. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004 Oct;98(10):984-9.
22. Ryan CM. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005 Dec 1;99(6):2440-50.
23. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH.. Differences between Men and Women in the Clinical Presentation of Patients Diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2005 Feb 1;28:309-14.
24. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep*. 1997 Apr;20(4):278-83.
25. Tishler PV, Larkin EK, schluchter MD, Redline S. Incidence of Sleep-Disordered Breathing in an Urban Adult Population. *JAMA*. 2003 Apr 30;289:2230-7.
26. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive

- sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Sep 1;168(5):522-30.
27. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):702-9.
  28. Kyzer S, Charuzi I. Obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg.* 1998 Sep;22(9):998-1001.
  29. Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* Blackwell Publishing Ltd; 2000 May;8(3):262-9.
  30. Candiotti K, Sharma S, Shankar R. Obesity, obstructive sleep apnoea, and diabetes mellitus: anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 2009 Dec 11;103(Suppl 1):i23-i30.
  31. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):908-21.
  32. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001 Mar 24;322(7288):716-20.
  33. Horner RL, Bradley TD. Update in Sleep and Control of Ventilation 2006. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Mar;175(5):426-31.
  34. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2007 Jul;132(1):325-37.
  35. Sato M, Suzuki M, Suzuki J-I, Endo Y, Chiba Y, Matsuura M, et al. Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apneic events. *J Med Dent Sci.* 2008 Mar;55(1):43-7.
  36. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Circulation.* 2002.
  37. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan;157(1):280-3.
  38. McNicholas WT. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):154-60.
  39. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1944. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994

- Dec;150(6 Pt 1): 1738-45.
40. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2007 Apr 26;356(17):1751-8.
  41. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):461-7.
  42. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet.* 1994 Mar 5;343(8897):572-5.
  43. Krieger J, Meslier N, Lebrun T, Levy P, Phillip-Joet F, Saily JC, et al. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure: a prospective study. The Working Group ANTADIR, Paris and CRESGE, Lille, France. Association Nationale de Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires. *Chest.* 1997 Dec;112(6):1561-6.
  44. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C, Positive Airway Pressure Task Force, Standards of Practice Committee, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006 Mar;29(3):381-401.
  45. Gordon P, Sanders MH. Sleep.7: positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2005 Jan;60(1):68-75.
  46. Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):495-501.
  47. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 15;164(4):608-13.
  48. 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 Mar;365(9464):1046-53.
  49. Barbe F, Durán-Cantolla J, Capote F, la Peña de M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients with Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Apr;181(7):718-26.

50. Barbe F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, 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 May 23;307(20):2161–8.
51. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct;160(4):1124–9.
52. McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1108–14.
53. Russo-Magno P, O'Brien A, Panciera T, Rounds S. Compliance with CPAP therapy in older men with obstructive sleep apnea. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Sep;49(9):1205–11.
54. Giuseppe M. Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*; 2007.
55. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2285–93.
56. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008 Jan 28;117(4):e25–e146.
57. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976 Oct;85(4):447–52.
58. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1455–60.
59. Rångemark C, Hedner JA, Carlson JT, Glerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995 Apr;18(3):188–94.
60. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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. pp. 2560–72.
61. Känel von R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1956–67.
  62. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991 Jan;121(1 Pt 2):293–8.
  63. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non–st-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep 1;36(3):970–1062.
  64. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993 Dec;16(8 Suppl):S15–21; discussion S21–2.
  65. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015 Apr;20:27–45.
  66. Peng YJ, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: Implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Aug 8;100:10073–8.
  67. Quintero M, Gonzalez-Martin MDC, Vega-Agapito V, Gonzalez C, Obeso A, Farré R, et al. The effects of intermittent hypoxia on redox status, NF- $\kappa$ B activation, and plasma lipid levels are dependent on the lowest oxygen saturation. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1143–54.
  68. Fang Y, Zhang Q, Tan J, Li L, An X, Lei P. Intermittent hypoxia-induced rat pancreatic beta-cell apoptosis and protective effects of antioxidant intervention. *Nutr Diabetes*. 2014 Aug 19;4(9):e131–5.
  69. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):566–70.
  70. Barceló A, Miralles C, Barbé F, Vila M, Pons S, Agustí AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2000 Oct;16(4):644–7.
  71. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004 Feb 1;27(1):123–8.
  72. Tóthová L, Hodosy J, Mucska I, Celec P. Salivary markers of oxidative

- stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2014 Sep;18(3):563–70.
73. Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, Polimeni L, Carnevale R, Baratta F, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med*. 2012 Jul 23;12(1):36.
  74. Jurado-Gamez B, Fernandez-Marin MC, Gomez-Chaparro JL, Munoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 Mar 31;37(4):873–9.
  75. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Hernanz A, la Pena de M, Pierola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*. 2009 Jun 26;64(7):581–6.
  76. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of Effect of Sleep Apnea on Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients. *PLoS ONE*. 2012 Jun 25;7(6):e39172–5.
  77. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):934–9.
  78. Tamás A, Lubics A, Szalontay L, Lengvári I, Reglodi D. Age and gender differences in behavioral and morphological outcome after 6-hydroxydopamine-induced lesion of the substantia nigra in rats. *Behav Brain Res*. 2005 Mar 30;158(2):221–9.
  79. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct 1;96(4):1897–904.
  80. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994 Jun;89(6):2634–40.
  81. Bao G, Randhawa PM, Fletcher EC. Acute blood pressure elevation during repetitive hypocapnic and eucapnic hypoxia in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1997 Apr;82(4):1071–8.
  82. Greenberg HE, Sica AL, Scharf SM, Ruggiero DA. Expression of c-fos in the rat brainstem after chronic intermittent hypoxia. *Brain Res*. 1999 Jan 23;816(2):638–45.
  83. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*. 2013 Apr;29(4):591–6.

84. MacFarlane PM, Mitchell GS. Respiratory long-term facilitation following intermittent hypoxia requires reactive oxygen species formation. *Neuroscience*. 2008 Mar 3;152(1):189-97.
85. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1993 Mar;103(3):722-7.
86. 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 Dec 7;100(23):2332-5.
87. Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008 Dec;32(6):1488-96.
88. Nelesen RA, Yu H, Ziegler MG, Mills PJ, Clausen JL, Dimsdale JE. Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1092-101.
89. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Postprandial Lipidemia in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug;184(3):355-61.
90. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, de Atauri MJD, Somoza M, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407-15.
91. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006 Dec;10(4):189-93.
92. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. John Wiley & Sons, Inc; 1995 Feb;105(2):175-7.
93. Lam S-Y, Liu Y, Ng K-M, Lau C-F, Liong EC, Tipoe GL, et al. Chronic intermittent hypoxia induces local inflammation of the rat carotid body via functional upregulation of proinflammatory cytokine pathways. *Histochem Cell Biol*. 2011 Dec 21;137(3):303-17.
94. Farré R, Nacher M, Serrano-Mollar A, Gáldiz JB, Alvarez FJ, Navajas D, et al. Rat model of chronic recurrent airway obstructions to study the sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007 Jul;30(7):930-3.
95. 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 May;82(5):1313–6.
96. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine.* 2004 Oct 21;28(2):87–91.
97. Yokoe T. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation.* 2003 Feb 24;107(8):1129–34.
98. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1999 Jul;87(1):10–4.
99. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol.* 2003 Jan 1;94(1):179–84.
100. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of Elevated Nuclear Factor- $\kappa$ B-dependent Genes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct;174(7):824–30.
101. Maeder MT, Strobel W, Christ M, Todd J, Estis J, Wildi K, et al. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Biochem.* 2015 Mar;48(4-5):340–6.
102. Stradling JR, Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Ayers L, Nunn AJ, et al. Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax.* 2015 Feb;70(2):181–2.
103. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003 Aug 1;22(2):251–7.
104. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2004 Dec 15;27(8):1507–11.
105. Kohler M, Ayers L, Pepperell JCT, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009 Jan;64(1):67–73.
106. Torres M, Palomer X, Montserrat JM, Vázquez-Carrera M, Farré R. Effect of ovariectomy on inflammation induced by intermittent hypoxia in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014 Oct 1;202:71–4.



107. Celermajer DS. Endothelial Function Testing: At Our Fingertips? *Circulation*. 2008 May 5;117(19):2428–30.
108. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, Lavie L, Lavie P, Pillar G. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest*. 2007 Mar;131(3):740–9.
109. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. 2008 Apr 29;117(17):2270–8.
110. de la Peña M, Barceló A, Barbe F, Piérola J, Pons J, Rimbau E, et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2008;76(1):28–32.
111. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, Clair HB, Gozal D. Endothelial Progenitor Cells and Vascular Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul;182(1):92–7.
112. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015 Apr;20:15–26.
113. McGown AD, Makker H, Elwell C, Rawi Al PG et al. Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep*. 2003 Sep;26(6):710–6.
114. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1206–14.
115. Barceló A, Pierola J, la Pena de M, Esquinas C, Sánchez-de-la-Torre M, Ayllón O, et al. Day-night variations in endothelial dysfunction markers and haemostatic factors in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):913–8.
116. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM. Sleep-Disordered Breathing and Postoperative Outcomes After Elective Surgery. *Chest*. 2013 Sep 10;144(3):903–14.
117. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009 Dec;18(4):397–403.
118. Beguin PC. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol*. 2005 Sep 1;99(3):1064–9.
119. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction and Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 2013 Jan;187(1):90–8.
120. Anderson KN, Bradley AJ. Sleep disturbance in mental health problems and neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:61–75.
  121. Sánchez-de-la-Torre M, Mediano O, Barceló A, Piérola J, la Peña de M, Esquinas C, et al. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep Breath*. 2012 Sep;16(3):649–56.
  122. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jul;279(1):H234–7.
  123. Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a Who Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010 Apr;53(4):600–5.
  124. Barceló A, Pierola J, la Pena de M, Esquinas C, Fuster A, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 Jun 1;37(6):1418–23.
  125. Lam JCM, Lam B, Yao TJ, Lai AYK, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):138–45.
  126. Sánchez-de-la-Torre M, Barceló A, Pierola J, la Pena de M, Valls J, Barbé F. Impact of obstructive sleep apnea on the 24-h metabolic hormone profile. *Sleep Med*. 2014 Jun;15(6):625–30.
  127. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008. pp. 1080–111.
  128. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):375–80.
  129. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378–84.
  130. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension

- in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829–36.
131. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*. 1991 Sep 1;88(3):1054–7.
  132. 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 Jan;20(1):44–52.
  133. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2166–71.
  134. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, et al. Plasma Aldosterone Is Related to Severity of Obstructive Sleep Apnea in Subjects With Resistant Hypertension. *Chest*. 2007 Feb;131(2):453–9.
  135. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol*. 1996 Mar;80(3):773–81.
  136. Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension*. 1992 Nov;20(5):612–9.
  137. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective Study of Sleep-disordered Breathing and Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 15;179(12):1159–64.
  138. Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R, Martínez-Null C, et al. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec;184(11):1299–304.
  139. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2007 Jul 18;50(2):417–23.
  140. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):757–64.
  141. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Sleep Med.* 2012 Sep 19;1-10.
142. Martínez-García MA, Gomez-Aldaravi R, Soler-Cataluna J-J, Martinez TG, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J.* 2007 May 1;29(5):951-7.
  143. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA.* 2012 May 23;307(20):2169-76.
  144. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):19-25.
  145. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1;172(11):1447-51.
  146. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea: A 10-Year Follow-Up. *Circulation.* 2008 Aug 25;118(9):955-60.
  147. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2008 Feb 11;168(3):297-301.
  148. Loke YK, Brown J, Kwok CS. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Sep 1;5(5):720-8.
  149. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010 Apr 15;6(2):131-7.
  150. Hsu C-Y, Vennelle M, Li H-Y, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Oct;77(10):1143-9.
  151. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of Continuous Positive Airway Pressure on Outcomes of Rehabilitation in Stroke Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Stroke.* 2011 Mar 28;42(4):1062-7.
  152. Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F, Soler-Cataluna J-J, Catalan-Serra P, Roman-Sanchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP

- treatment. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):906–12.
153. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011 Apr 30;37(5):1128–36.
  154. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919–31.
  155. 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 Apr;133(4):927–33.
  156. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. 1996 Mar;109(3):659–63.
  157. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med*. 1996 Sep;101(3):251–6.
  158. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):352–60.
  159. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Clinical and Angiographic Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Jan;99(1):26–30.
  160. Capodanno D, Milazzo G, Cumbo M, Marchese A, Salemi A, Quartarone L, et al. Positive airway pressure in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 May;15(5):402–6.
  161. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med*. 2010 Jan;5(1):10–7.
  162. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of Nocturnal Arrhythmias by Sleep-Disordered Breathing Events. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov;54(19):1797–804.
  163. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):910–6.

164. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb;49(5):565-71.
165. 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 Jul 1;108(1):47-51.
166. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1233-41.
167. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarrón C, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med.* 2008 Aug;9(6):660-6.
168. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb;169(3):361-6.
169. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006 Aug 31;28(3):596-602.
170. Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology.* 1999;92(2):79-84.
171. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010 Jun;14(2):131-6.
172. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jul;162(1):81-6.
173. Moee T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1910-3.
174. Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribuot D. Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):1309-17.
175. Buchner S, Satz A, Debl K, Hetzenecker A, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients

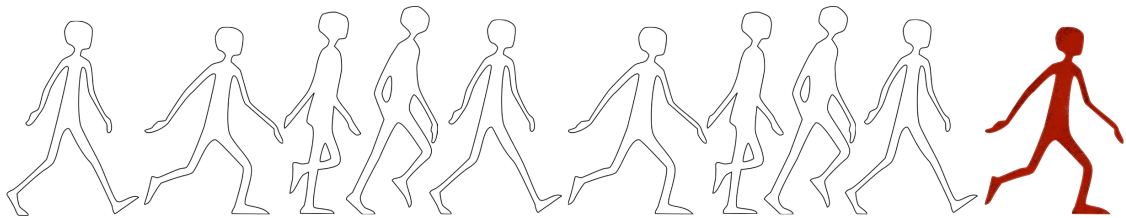
- with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014 Jan 14;35(3):192–9.
176. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *Eur Respir J.* 2013 Oct 31;42(5):1263–70.
  177. Lee C-H, Khoo S-M, Tai B-C, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest.* 2009 Jun;135(6):1488–95.
  178. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath.* 2012 Oct 23;17(2):819–26.
  179. Urbano F, Roux F, Schindler J, mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2008 Dec;105(6):1852–7.
  180. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J.* 1999 Jul;14(1):179–84.
  181. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999 Mar 15;22(2):217–23.
  182. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003 May 1;26(3):293–7.
  183. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 15;172(12):1590–5.
  184. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):677–82.
  185. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 15;160(6):521–30.
  186. Munoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2317–21.
  187. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort

- study. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(8):e1000132.
188. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2015 Oct 6;132(14):1329-37.
  189. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Heart rate responses to autonomic challenges in obstructive sleep apnea. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76631.
  190. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2004 Sep 15;27(6):1113-20.
  191. Koulaouzidis G, Nicoll R, Charisopoulou D, McArthur T, Jenkins PJ, Henein MY. Aggressive and diffuse coronary calcification in South Asian angina patients compared to Caucasians with similar risk factors. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2472-6.
  192. Kaila KS, Norris CM, Graham MM, Ali I, Bainey KR. Long-Term Survival With Revascularization in South Asians Admitted With an Acute Coronary Syndrome (from the Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease Registry). *Am J Cardiol.* 2014 Aug 1;114(3):395-400.
  193. de Carvalho LP, Gao F, Chen Q, Hartman M, Sim L-L, Koh T-H, et al. Differences in late cardiovascular mortality following acute myocardial infarction in three major Asian ethnic groups. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014 Dec;3(4):354-62.
  194. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Deaton C, Hoes A, Reiner Z, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012 Jul 1;33(13):1635-701.
  195. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):186-92.
  196. Tofield A. Creeping epidemic of obesity hits Asia Pacific region. *Eur Heart J.* 2013 Jun;:1768-9.
  197. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Dec;7(12):677-85.
  198. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-67.



199. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342–9.
200. Ong L-L, Li W, Oldigs JK, Kaminski A, Gerstmayer B, Piechaczek C, et al. Hypoxic/normoxic preconditioning increases endothelial differentiation potential of human bone marrow CD133+ cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010 Oct;16(5):1069–81.
201. Kamota T, Li TS, Morikage N, Murakami M, Ohshima M, Kubo M, et al. Ischemic Pre-Conditioning Enhances the Mobilization and Recruitment of Bone Marrow Stem Cells to Protect Against Ischemia/Reperfusion Injury in the Late Phase. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 12;53(19):1814–22.
202. Nakashima H. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006 Oct 1;27(19):2317–22.
203. Buchner S, Eglseer M, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, et al. Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):680–90.
204. Castro-Grattoni AL, Alvarez-Buvé R, Torres M, Farré R, Montserrat JM, Dalmases M, et al. Intermittent Hypoxia-Induced Cardiovascular Remodeling Is Reversed by Normoxia in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Chest*. 2016 Jun;149(6):1400–8.
205. Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, Pepin J-L, Guillermet C, Pelli G, et al. The Inflammatory Preatherosclerotic Remodeling Induced by Intermittent Hypoxia Is Attenuated by RANTES/CCL5 Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):724–31.
206. Barbe F, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Amilibia J, et al. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):419–27.

# APÉNDICE





## APÉNDICE

La doctoranda Alicia Sánchez de la Torre es licenciada en Biología (Universidad de Jaén, 2006). En 2013, realizó el Máster en Biotecnología en Ciencias de la Salud en la Universitat de Lleida, lo cual le ofreció la oportunidad de desarrollarse tanto en investigación básica como clínica, así como ampliar su experiencia en la comunicación científica.

Desde el año 2012, forma parte del grupo de investigación *Translational Research in Respiratory Medicine* del Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (Fundación Dr. Pifarré) liderado por el Dr. Barbé; grupo investigador con elevada experiencia científico-técnica en el campo de los trastornos respiratorios durante el sueño.

La doctoranda en 2012 comenzó su trayectoria investigadora participando en distintos proyectos de investigación, especializándose en el manejo de pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño, desde el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes, hasta el desarrollo de un modelo predictivo personalizado de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Además, se ha especializado principalmente en la monitorización de ensayos clínicos, siendo la persona responsable de la monitorización de un estudio multicéntrico denominado Estudio ISAACC, cuyo objetivo principal es evaluar el impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño y su tratamiento en el curso clínico de pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo.

Durante este tiempo la doctoranda ha presentado comunicaciones en congresos nacionales e internacionales, destacando:

- Evaluation of the relationship between levels of circulating biomarkers related to cardiovascular risk and endothelial function and changes in blood pressure in patients with OSA and resistant hypertension. Effect of CPAP treatment. *American Thoracic Society Congress 2015*. Denver (EEUU). Comunicación oral.

- Effect of OSA on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Barcelona Lung Conference Boston 2015*. Barcelona (España). Premio comunicación oral.
- MicroRNA biomarker profiling to predict blood pressure responders to CPAP in patients with resistant hypertension and OSA: The HIPARCO-Score. *Sleep and Breathing Conference 2015*. Barcelona (España). Póster.
- Time Course of Cardiac Troponin in Patients with Acute Coronary Syndrome and Sleep Apnea. *1st Annual Scientific Conference of the European Cardiosleep Society*. Praga (República Checa). Póster. Premio recibido como Joven Investigador.
- Time Course of Cardiac Troponin in Patients with Acute Coronary Syndrome and Sleep Apnea. *American Thoracic Society Congress 2016*. San Francisco (EEUU). Póster Discusión.

La producción científica de la doctoranda en la línea de investigación propuesta en esta tesis, se ve también reflejado en los siguientes trabajos y referencias:

- Eusebi Chiner, Ada L. Andreu, Jose N. Sancho-Chust, **Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Ferran Barbé. The use of ambulatory strategies for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Expert Review of Respiratory Medicine*. Junio 2013.
- M Sánchez-de-la-Torre, N Nadal, A Cortijo, JF Masa, J Duran-Cantolla, J Valls, S Serra, **A Sánchez-de-la-Torre**, M Gracia, F Ferrer, I Lorente, M C Urgeles, T Alonso, A Fuentes, F Armengol, M Lumbierres, F J Vázquez-

- Polo, F Barbé, for the Respiratory Medicine Research Group. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: a randomised controlled trial. *Thorax*. Marzo 2015.
- Manuel Sánchez-de-la-Torre; Abdelnaby Khalyfa; **Alicia Sánchez-de la-Torre**; Montserrat Martínez-Alonso; Miguel Ángel Martínez-García; Antonia Barceló; Patricia Lloberes; Francisco Campos-Rodriguez; Francisco Capote; Maria José Diaz-de-Atauri; Maria Somoza; Mónica González; Juan Fernando Masa; David Gozal; and Ferran Barbé, on behalf of the Spanish Sleep Network. Precision Medicine In Patients With Resistant Hypertension And Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response To Cpap Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. Septiembre 2015.
  - A Barceló, JM Bauça, A Yañez, L Fueyo, C Gomez, M de la Peña, J Pierola, A Rodriguez, M Sánchez-de-la-Torre, JM Montserrat, M Mayos, J Abad, J Amilibia, MJ Masdeu, O Mediano, J Teran, **Alicia Sánchez-de-la-Torre** and F Barbé on behalf of the Spanish Sleep Group. Impact of obstructive sleep apnea on the levels of placental growth factor (PIGF) and their value for predicting short-term adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *PLOS ONE*. Marzo 2016.
  - Marina Florés, Jordi de Batlle, **Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Manuel Sánchez-de-la-Torre, Albina Aldomá, Fernando Worner, Estefanía Galera, Asunción Seminario, Gerard Torres, Mireia Dalmases, Josep M Montserrat, Onintza Garmendia, Ferran Barbé, on behalf of the Spanish Sleep Group. Central Sleep Apnoea 1 is related to the Severity and Short term Prognosis of Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE*. Noviembre 2016.
  - Jordi de Batlle, Cecilia Turino, **Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Jorge Abad, Joaquín Duran-Cantolla, R. Douglas McEvoy, Nick A. Antic, Olga

Mediano, Valentín Cabriada, Maria José Masdeu, Joaquín Teran, Joan Valls, Ferran Barbé, Manuel Sánchez-de-la-Torre, on behalf of the Spanish Sleep Group. Predictors of Obstructive Sleep Apnoea in patients admitted for Acute Coronary Syndrome. *Eur Respir J*. Noviembre 2016.

- Josep Miquel Bauça, Aina Yañez, Laura Fueyo, Mónica de la Peña, Javier Pierola, **Alicia Sánchez-de-la-Torre**, Olga Mediano, Valentin Cabriada, Maria Jose Masdeu, Joaquin Teran, Joaquin Duran-Cantolla, Fernando Masa, Jorge Abad, Manuel Sanchez-de-la-Torre, Ferran Barbé, Antònia Barceló. Cell death biomarkers and obstructive sleep apnea: implications in the acute coronary syndrome. *Sleep*. Marzo 2017.





