

Apnea del Sueño y Arritmias Ventriculares

Marie C. Valenza¹, Michael Fitzpatrick², Jose A. Martin Navajas³, Adrian Baranchuk⁴.

¹ University of Granada, Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, Granada, Spain. ² Queen's University, Sleep Disordered Breathing Clinic, Kingston, Ontario, Canada. ³ San Cecilio University Hospital. Department of Cardiology, Granada, Spain. ⁴ Queen's University, Department of Cardiology, Kingston, Ontario, Canada.

Resumen

Introducción: La asociación entre las alteraciones cardiovasculares y la apnea del sueño (AS) ha sido extensamente descrita. Sin embargo, la relación entre la AS y las arritmias ventriculares (AV) han sido poco exploradas. El objetivo de este artículo es revisar la bibliografía disponible y discutir el impacto pronóstico de esta asociación.

Método: Revisión bibliográfica sistemática de los últimos 15 años en Medline, incluyendo ensayos clínicos y revisiones que relacionaran AS y AV en humanos, en idioma inglés y español.

Resultados: La bibliografía ha mostrado una clara asociación entre las AV y la AS. En estudios sobre sujetos con patologías del ritmo cardíaco se encontró una prevalencia de hasta el 60% de AS, mientras que en estudios sobre sujetos con AS se ha encontrado un incremento de tres veces el riesgo de padecer extrasístoles ventriculares respecto a sujetos sin AS (OR 3.40; 95% CI 1.03-11.20, p=0.004).

Conclusiones: La AS y las AV se encuentran interrelacionadas, sin embargo, diferentes hipótesis deben aún ser esclarecidas en esta relación. La importancia de esta relación merece ser estudiada de manera más profunda y sus consecuencias clínicas deben implicar de manera especial a los agentes sanitarios que intervienen en el cuidado de estos pacientes.

Palabras clave: arritmia ventricular, apnea del sueño

Correspondencia: Marie C. Valenza.
Departamento de Fisioterapia,
Facultad de Ciencias de la Salud
Av. de Madrid SN 18071 Granada, España.
Email: cvalenza@ugr.es
Teléfono: +34 958242360.

Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias

Abstract

Introduction: The association between cardiovascular alterations and sleep apnea (SA)

has been extensively described. However the relationship between SA and ventricular arrhythmias (VA) has not been explored in detail. This article aims to review the available literature on this association and discussing the impact forecast of this association.

Method: Systematic review of the literature for the last 15 years; using Medline and including studies assessing on SA and VA association in humans, both in English and Spanish.

Results: Our systematic reviewed showed a clear association between SA and VA. In studies on subjects with cardiovascular disease and heart rhythm disorders, the prevalence of SA was found up to 60%, while in studies of subjects with SA, we found three times increased the risk of developing ventricular ectopy in comparison to subjects without SA (OR 3.40; 95% CI 1.03 - 11.20, p = 0.004).

Conclusions: SA and VA are associated; however the intrinsic mechanisms of this association require further clarification. The importance of this association deserves further studies in order to bring light to the clinical consequences. Special emphasis should be given to those health care practitioners taking care of these patients.

Key Words: sleep apnea, ventricular arrhythmia

INTRODUCCIÓN

El sueño, definido en el plano de la conducta por la suspensión normal de la conciencia y desde un punto de vista electrofisiológico por criterios de ondas encefálicas específicas, consume un tercio de nuestra vida¹. Por ello, en los últimos años las patologías del sueño y sus repercusiones clínicas se han destacado como un objetivo prioritario por gran parte de la comunidad científica.

El síndrome de Apnea del Sueño (AS), también llamado síndrome de Apneas-Hipoapneas del Sueño es uno de los trastornos del sueño de mayor prevalencia, oscilando en la población general entre un 1 a 2%², y se caracteriza por un cuadro de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior, acompañada por esfuerzo respiratorio inefectivo y apneas seguidas habitualmente por respiraciones amplias de recuperación (llamadas hiperpneas) durante el sueño, que provocan constantes desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios.

La **apnea** definida como la interrupción completa del flujo inspiratorio superior a 10 segundos, puede diferenciarse en función de su origen: si se mantiene el esfuerzo ventilatorio durante este tiempo, la apnea se considerará de origen *obstructivo*, y si no existe este esfuerzo se considerará como de origen central.

Una **hipoapnea** es un episodio de definición más compleja consistente en la obstrucción parcial de las vías aéreas superiores y que produce una clara disminución del flujo aéreo en boca-nariz de duración igual o superior a 10 segundos. Se acompaña de un despertar transitorio y/o desaturación cíclica de la oxihemoglobina. Un índice de apnea e hipoapnea (IAH) (número de apneas+ número de hipoapneas por hora de sueño) superior a 5 por hora se considera patológico.

Si observamos de cerca el efecto del sueño "normal" encontramos un predominio de la modulación parasimpática y un aumento de la estabilidad eléctrica miocárdica, de este modo podemos entender que la alteración del sueño

provocada por la AS puede provocar un desequilibrio de estos mecanismos regulatorios.³ De hecho, ya ha sido descrita la relación entre la AS y alteraciones cardiovasculares como la hipertensión, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y fallo cardíaco congestivo^{3,4,5,6,7}; además de asociarse a somnolencia, disfunción neuro-cognitiva y patologías psiquiátricas. A pesar de estas asociaciones y manifestaciones clínicas, y de ser considerada entre los grandes síndromes del milenio, la AS continúa siendo una de las patologías más sub-diagnosticadas (oscilando las cifras entre un 20–30% en función del escenario clínico)^{6,8,9,10,11,12,13}.

Las alteraciones del ritmo y de la conducción cardíaca son muy frecuentes en la consulta cardiológica y se encuentran presentes en casi un 40% de la totalidad de los pacientes atendidos y en 1 de cada 5 de los que consultan por primera vez¹⁴. Estudios previos han demostrado el aumento de la incidencia de las arritmias cardíacas en pacientes con AS obstructiva. El objetivo de nuestro trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura que analice la asociación entre AS y AV.

Metodología de búsqueda

Se ha revisado la literatura de manera sistemática para determinar la asociación entre AS y AV, utilizando los términos "sleep apnea" "obstructive sleep apnea" "sleep disordered breathing" asociados a los términos "ventricular arrhythmias", "ventricular fibrillation", "ventricular tachycardia", "ventricular extrasystoles", "non-sustained ventricular contraction", "premature ventricular contraction" y "ventricular extra beats". Se realizó una búsqueda en Medline imponiendo como límite una antigüedad inferior a 15 años y la inclusión tan solo de ensayos clínicos y revisiones. La búsqueda ha sido duplicada de manera paralela e independiente por dos investigadores (MV y AB) y se han valorado las discrepancias para mayor fiabilidad de los resultados obtenidos. Además se

revisaron las referencias de los artículos seleccionados como método de revisión secundario a los resultados obtenidos.

Mecanismos de asociación entre apnea del sueño y arritmia cardíaca

Los mecanismos que vinculan la AS y las arritmias cardíacas continúan siendo objeto de especulación y debate continuo. Uno de los mecanismos potenciales de asociación es la interrelación entre el efecto proarrítmico de los

episodios intermitentes de hipoxia nocturna, isquemia miocárdica y el aumento de la actividad simpática, lo que conlleva un incremento de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas^{15,16}. Sin embargo, las especulaciones sobre los diferentes mecanismos de asociación tan solo han sido confirmadas parcialmente.

En el 2008 nuestro grupo publicó una editorial¹⁷ que describe gran parte de los mecanismos que enumeramos a continuación (Figura 1):

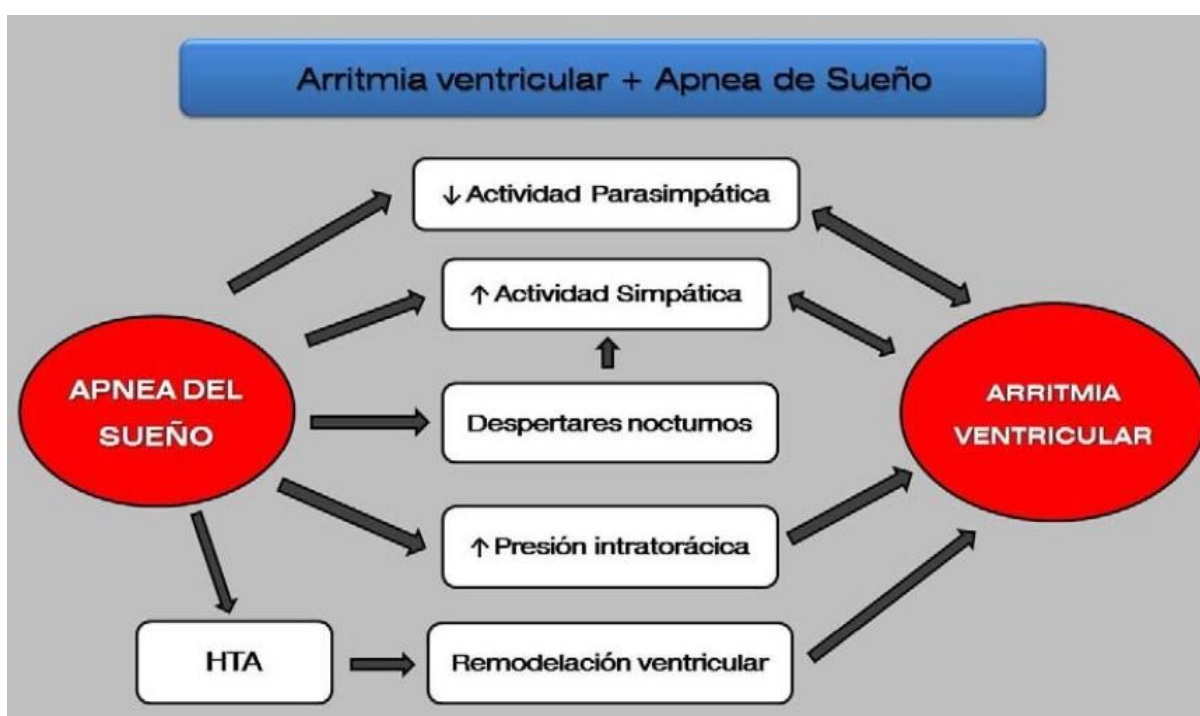


Figura 1: Descripción de los mecanismos de interacción entre apnea del sueño y arritmia ventricular. Interrelación entre AS y AV.

1. Alteración del sistema nervioso autónomo

Las alteraciones autonómicas han sido descritas en pacientes con AS como un aumento del tono simpático y/o una reducción del tono parasimpático. En los estudios de Aydin¹⁸ y Jo¹⁹ se demostró una disminución de la sensibilidad barorefleja, una reducción de la respuesta vagal y una alteración de los componentes parasimpáticos de la variabilidad de la FC (VFC) relacionada con la apnea ($P < 0.01$ y $P < 0.01$). Sin embargo, si bien la mayoría de los estudios valoraron la VFC para detectar alteraciones

autonómicas, estos resultados no pudieron ser reproducidos por nuestro grupo. Recientemente hemos publicado nuestra experiencia en una serie de pacientes con apnea del sueño severa en quienes, si bien los parámetros clásicos de VFC resultaron normales²⁰, al valorar los mismos casos utilizando *Asimetría de la Frecuencia Cardíaca*, los parámetros de aceleración y desaceleración se encontraron profundamente alterados, sugiriendo una profunda alteración autonómica²¹. Las diferencias entre nuestros trabajos^{20,21} y las publicaciones previas, pueden estar dadas por las diferentes metodologías de

registro. En nuestro caso, usamos registros de 10 minutos durante el día, mientras que en estudios previos, se incluyeron registros durante la noche, donde la influencia de las apneas sobre la VFC, es mucho mayor.

2. Incremento persistente del tono simpático

Ha sido intensamente descrita la asociación entre el aumento del tono simpático y el incremento de la ectopía ventricular²². Mehra²³ publicó en el 2009 un estudio epidemiológico con 2911 pacientes portadores de AS, y encontró una relación entre el aumento del tono simpático mediante registro de la variabilidad cardiaca y la prevalencia de ectopía ventricular compleja (OR, 1.58; 95% CI, 1.28–1.96 ($p < 0.001$)).

3. Apnea del sueño y alteraciones de la repolarización ventricular

Algunos autores reportaron aumento del QT y la dispersión del QT en sujetos con AS obstructiva, mientras que otros no han encontrado esta relación^{24,25,26}. En los estudios de Harbison²⁷, Voight²⁸ y Barta y col²⁹ los intervalos QTc nocturnos, QRd y QTcd no mostraron diferencias entre grupos con y sin AS obstructiva ($p = 0.121$). Sin embargo en estudios similares como el de Nakamura y col³⁰ encontraron que el QTcd en sujetos con AS obstructiva fue mayor durante las horas de sueño (65 ± 14.6 ms) que durante las horas de vigilia (57 ± 13.5 ms, ($P < 0.0001$)).

4. Relación entre apnea e hipertensión arterial

La relación entre AS e hipertensión arterial ha sido ratificada en numerosos estudios tanto de corte transversal como epidemiológico^{6,12} llegando las cifras incluso al 50 %³¹. La relación entre hipertensión y arritmias ventriculares^{32,33} también ha sido probada^{16,34}. En un estudio epidemiológico desarrollado en más de 30000 sujetos se evidenció la presencia de extrasístoles ventriculares asociadas a un aumento de muerte súbita en el 25% en pacientes hipertensos, aun sin patología coronaria^{35,36}.

5. Aumento de la presión intratorácica

La presión intratorácica es uno de los primeros reflejos del desarrollo patobiomecánico ligado a la AS. El mecanismo de producción de la AS obstructiva que incluye el colapso de la vía aérea asociado al esfuerzo inspiratorio ineficaz, resulta en un aumento de la presión intratorácica³⁷.

Este aumento de presión intratorácica generaría un aumento de la presión transmural cardíaca, provocando un aumento de la tensión en la pared ventricular y sobrecarga del trabajo ventricular, lo que puede desencadenar AV^{38,39}. Estos cambios de presión se producen de manera brusca en los sujetos con AS, y además suelen asociarse con hipoxemia intermitente, contribuyendo así a incrementar la frecuencia de las AV⁴⁰.

Bradley⁴¹ evidenció un incremento de la carga ventricular ($p < 0.05$). En realidad Bradley afirma que hubo un aumento de la presión VI transmural asociado a caída de la presión arterial sistólica e índice cardíaco en estos pacientes comparados con los sanos.

6. Despertares frecuentes

Los despertares frecuentes se encuentran asociados con las alteraciones en la arquitectura y cantidad de sueño asociados a la AS, lo que se traduce en una reducción de la duración del sueño. Estudios previos refieren que esta reducción significativa del tiempo de sueño, aumentaría la actividad nerviosa simpática aumentando significativamente el número de extrasístoles ventriculares que ocurren durante los periodos de vigilia^{42,43,44}. Aunque no existe un acuerdo en la comunidad científica sobre todos estos factores, sí existe un reconocimiento general sobre el carácter multifactorial de los mecanismos que relacionan la AS con las alteraciones cardiovasculares. Veremos a continuación los datos pertinentes en la relación entre AS y AV.

Arritmia ventricular en pacientes con AS

La relación entre AS y AV está en un estadio de definición menos avanzado que la

asociación entre AS y fibrilación auricular o bradiarritmias. El conocimiento de la interrelación entre la AS y las arritmias cardíacas provienen en su mayor parte de un número relativamente escaso de estudios desarrollados en pacientes referidos para evaluación o tratamiento por patología cardíaca o derivados a laboratorios del sueño^{28,30,45,46}. Sin duda, esto implica una dificultad adicional al intentar extrapolar estos hallazgos a la población general. Guilleminault⁴⁸, publicó un estudio demostrando que el 20% de 400 pacientes con AS obstructiva tenían frecuentes extrasístoles ventriculares. Algunos pacientes mostraron episodios de taquicardias ventriculares no sostenidas, que ocurrieron únicamente durante el sueño. Este patrón se opone a la prevalencia diurna habitual de las extrasístoles ventriculares en sujetos que no

tienen apnea^{47,48}. Además, encontraron una prevalencia de un 20% de arritmias ventriculares nocturnas asociadas a los episodios de mayor desaturación. En este estudio, las extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular no sostenida se asociaron con episodios de desaturación de O₂ severas, de lo que se podría suponer que la AS obstructiva actúa como un desencadenante de AV a través de la hipoxia intermitente^{49,50}. El Sleep Heart Study, que incluyó 6,441 sujetos mayores de 40 años que fueron evaluados por sospecha de AS, demostró un aumento significativo en la prevalencia de fibrilación auricular, taquicardia ventricular no sostenida y extrasístoles ventriculares nocturnas en sujetos con apnea severa comparados con sujetos sin apnea^{54,51} (4.8 versus 0.9% (p < 0.003)).(Figura 2)

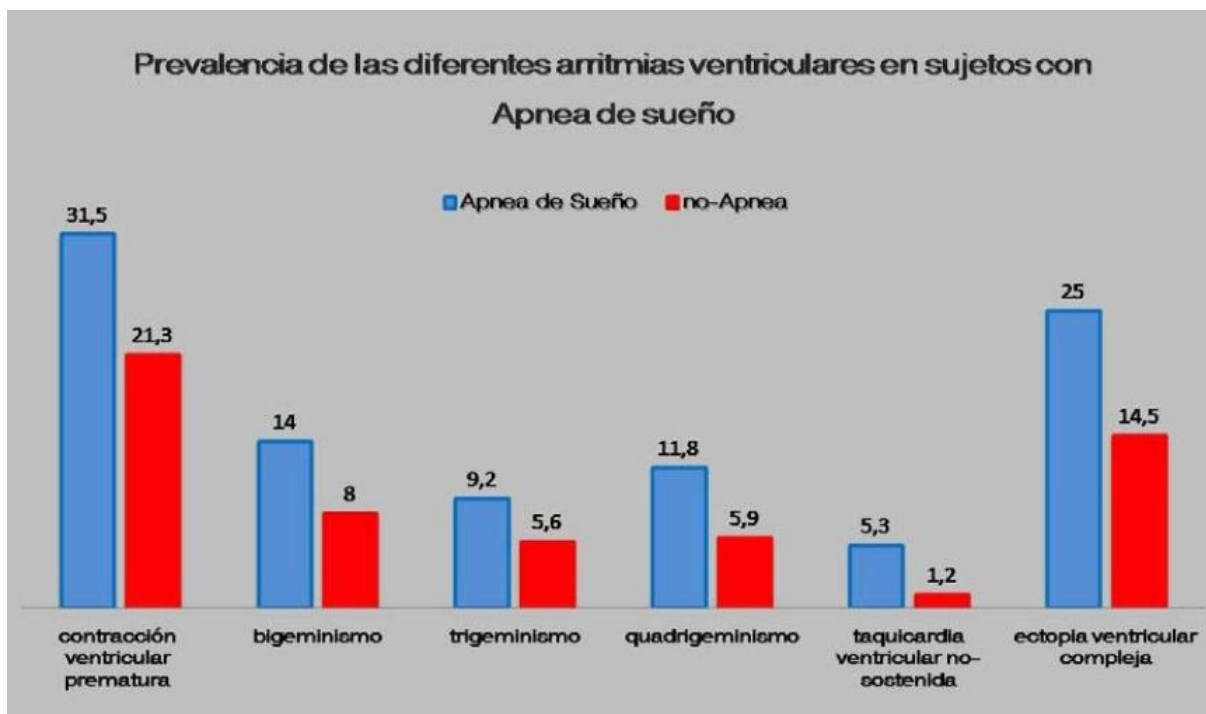


Figura 2: Descripción de la prevalencia encontrada de alteraciones del ritmo ventricular en sujetos de mediana edad con y sin apnea del sueño. Modificado de Mehra y col⁵⁴. Prevalencia de las diferentes AV en sujetos con y sin AS (modificado Mehra 2006)

Un sub-estudio del Sleep Heart Health Study²² en el que se evaluó un número mayor de pacientes, también mostró una asociación significativa entre AS y AV, contribuyendo así a incrementar la frecuencia de las AV (OR 3.40; 95% CI 1.03-11.20, p=0.004)⁵⁴.

Koshino y col⁵⁵ estudiaron 35 pacientes con AV encontrando una prevalencia del 60% de AS. En este grupo un 26% tenían AS moderada y un 34% AS severa.

Gami y col⁵² demostraron que los pacientes con AS tienen mayor frecuencia de

muerte súbita durante la noche (entre las 12 AM y 6 AM (RR 2.57, 95% CI 1.87-3.52, $p=0.01$)). Se ha teorizado sobre si estos picos de muerte súbita en pacientes con AS pueden ser atribuidos a hipoxia intermitente, a hipertensión arterial o a las alteraciones autonómicas durante el sueño⁵². La prevalencia de AS se estima en más de un 50% en pacientes con fallo cardíaco sintomático y con una fracción de eyección izquierda (FEVI) deprimida, con disfunción sistólica asintomática o con disfunción diastólica^{53,54,55}. Este hecho debe permitirnos reflexionar sobre la alta prevalencia de AS en pacientes con deterioro de la FEVI. Uno de cada dos pacientes con insuficiencia cardíaca (con o sin deterioro de la FEVI) presenta AS. Como demuestra Bradley⁵⁶ en una excelente revisión recientemente publicada, contrariamente a lo que el sentido común indicaría, la AS obstructiva es también altamente prevalente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Los mecanismos de AS central en pacientes con insuficiencia cardíaca son obvios y se relacionan con la desensitización de los núcleos centrales vinculados al hipoflujo constante. Sin embargo, la AS obstructiva es menos sencilla de explicar. En primer lugar, existe un edema de las vías aéreas superiores. Pero, como señala Bradley, el mecanismo principal es la redistribución de flujo nocturno que ocurre en pacientes con fallo congestivo. El decúbito facilita la redistribución del flujo corporal total hacia el tórax y el cuello, incrementando el edema de las vías respiratorias altas durante el sueño. Nuestro grupo ya ha demostrado que la prevalencia de AS en pacientes con cardiodesfibriladores implantables (CDI) es de por lo menos un 20%. En nuestro estudio retrospectivo de 147 pacientes con CDI, encontramos que la AS se asoció más frecuente con terapias apropiadas (31% vs. 17%; $p=0.09$) y que el tiempo transcurrido hasta la primera terapia apropiada fue más breve en pacientes con AS (8 vs. 12 meses; $p=0.12$)⁵⁷. El sesgo que añade la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio puede hacer que nuestros valores estén infraestimando la prevalencia real de esta asociación. Grimm y col. en un estudio prospectivo, evaluaron una población similar

encontrando una prevalencia muy superior (62% (44% AS central, 18% AS obstructiva))⁵⁸.

El estudio de Zeidan-Shwiri⁵⁹, uno de los más recientes, ha demostrado una sorprendente incidencia de arritmias ventriculares fatales durante las horas de sueño en sujetos con AS (OR 5.6, 95% CI 2.0-15.6, $P = .001$). Estos resultados son similares a los observados por Serizawa⁶⁰, que mostraron que las terapias adecuadas del CDI en sujetos con fallo cardíaco y fracción de eyección $\leq 35\%$ ocurren con más frecuencia en sujetos con AS que en sujetos sin AS (43% vs 17%, $P=.029$) y que la AS estaba asociada a mayor incidencia de terapias del CDI desde la medianoche a las 6 am⁶⁵. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta asociación ya han sido postulados previamente en este artículo, pero en base a los estudios de los últimos años podemos añadir ciertos detalles:

1. La AS se asocia de manera significativa con un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares no-fatales (infarto de miocardio no-fatal, ACV, insuficiencia coronaria, revascularización) (OR: 3.17, 95% CI 1.12- 7.51, $p>0.05$)⁵⁶. Esto puede representar un incremento del riesgo post- IM asociado a arritmias y riesgo a largo plazo mediado por un deterioro de la función ventricular⁹.

2. La AS podría deteriorar la FEVI.

Se ha teorizado sobre si este efecto podría estar mediado por la presión negativa intratorácica, la hipoxia intermitente alterando la contractilidad cardíaca, un aumento de la presión arterial pulmonar o isquemia cardíaca. Este deterioro de la función ventricular izquierda puede llevar a cambios humorales y celulares que pueden predisponer a muerte súbita. El tratamiento con presión positiva continua (CPAP) ha mostrado mejorar la FEVI en un grupo de 24 pacientes con AS durante un periodo de un mes (25.0 ± 2.8 a $33.8 \pm 2.4\%$, $P<0.001$)⁶¹.

3. Las extrasístoles ventriculares son comunes en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (RR 8.9, $p < 0.01$)^{34,62}. La hipertensión se asocia significativamente con AS^{5,10,17,63}.

4. La hipoxia intermitente es una consecuencia de la AS. En una situación aguda, los episodios hipóxicos severos pueden provocar extrasístoles ventriculares⁶⁴, como un desencadenante potencial para arritmias ventriculares más complejas. En una situación crónica, el estrés oxidativo repetido puede inducir remodelamiento ventricular que predisponga a la arritmia⁶⁵.

5. La alteración del control autonómico ha sido ampliamente demostrada en sujetos con AS^{18,19}. Su efecto deletéreo sobre la variabilidad de la FC y sobre el acoplamiento de los *inputs* cardiacos y ventilatorios fue reportada en varias publicaciones. La fluctuación de la actividad autónoma causada por la AS, puede tener también efectos sobre los cambios latido a latido de la repolarización ventricular, que podrían predisponer a AV⁶⁶.

6. La elevación crónica del tono simpático que ha sido observada en sujetos con AS⁶⁷ representa una alteración mayor ligada al aumento del riesgo de muerte súbita⁶⁸.

AS, insuficiencia cardíaca y AV: Consideraciones finales

Sabemos que tanto la apnea de origen central como la de origen obstructivo se encuentran presentes con gran frecuencia en sujetos con patologías cardiacas, sobre todo en sujetos con fallo cardiaco congestivo⁶⁹. Javaheri⁷⁴ encontró una asociación entre las apneas de tipo central y extrasístoles ventriculares en pacientes con fallo cardiaco congestivo y bajos niveles de PaCO₂ (PaCO₂ b35 mm Hg) comparándolos a sujetos con valores de CO₂ normales.

Lafranchi⁵⁷ encontró una incidencia elevada de arritmias ventriculares en sujetos con fallo cardiaco y con AS de tipo central severa (55%). Además encontró un aumento de episodios de taquicardias ventriculares sostenidas asociadas con mayor severidad de AS central (P=0.05).

Leung⁷⁰ reportó un estudio en sujetos con Cheyne-Stokes y AV encontrando un patrón de asociación entre AS central y extrasístoles ventriculares. En su experimento, aplicó una

dosis baja de CO₂ inhalado para eliminar las AS de origen central produciéndose una reducción significativa de las AV (de 4.7 ± 3.8 a 3.3 ± 4.0 extrasístoles ventriculares por minuto, P =.048).

En el estudio de Mehra y col en hombres mayores de 40 años con AS (MrOS Sleep Study)²³ encontraron una asociación entre AS y AV, interpretando la prevalencia de episodios de AS obstructiva como un indicador de AV. Sin embargo, los estudios que han abordado esta cuestión han abierto el debate sobre como se desarrolla la relación de causalidad entre las apneas de tipo central, las arritmias ventriculares y la patología cardíaca de base.

En cuanto a las implicaciones terapéuticas del CPAP y la AV, tan solo algunos estudios han reportado algunos resultados, siendo los mismos muy controvertidos. En un estudio aleatorizado y controlado realizado de la Universidad de Ohio coordinado por Khayat y col^{71,39}, se evidenció una mejoría de la FEVI en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca.

Se obtuvo una muestra de pacientes diagnosticados con AS durante el ingreso; el grupo control se trató con medidas convencionales y el grupo intervención se trató con autoPAP además de las medidas convencionales. En este grupo se evidenció un incremento de la función sistólica, persistiendo la significación estadística tras ajustar por posibles factores de confusión (4.6% (p = 0.03)). En el estudio de Javaheri⁷² se sometió a sujetos con fallo cardiaco y AS a tratamiento con CPAP, una sola noche, tras esto se evidenció una reducción de extrasístoles ventriculares por minuto de 66 ± 117 a 18 ± 20 , P=0.055.

CONCLUSIONES

Los estudios que han profundizado en la relación entre AS y AV han evolucionado desde la publicación de casos clínicos, a estudios observacionales con grandes grupos muestrales hasta la última generación de ensayos clínicos. Aunque los datos que asocian al AS y la AV aún son limitados, la asociación es clara y se ha demostrado reiteradamente en diferentes escenarios clínicos. En la actualidad, nuestro

grupo está categorizando las extrasístoles ventriculares en pacientes con AS, en cuanto a su morfología, sitio de origen, intervalo de acoplamiento, densidad y pausas compensadoras. Una mayor comprensión sobre esta asociación es necesaria para emprender alternativas de tratamiento racionales.

BIBLIOGRAFIA

1. Drinnan MJ, Murray A, White JES, Smithson AJ, Gibson GJ, Griffiths CJ. Evaluation of activity-based techniques to identify transient arousal in respiratory sleep disorders. *J Sleep Res* 1996; 5:173-180.
2. Thorpy MJ. Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1990:52-58.
3. Leung RS, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:2147-2165.
4. 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.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-1384.
6. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447-1451.
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–53.
8. Skomro RP, Kryger MH. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41:331–40.
9. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41:367–76.
10. 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. *JAMA*. 2000;283:1829–36.
11. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2000;108:396–402.
12. Rao A, Georgiadou P, Francis DP, Johnson A, Kremastinos DT, Simonds AK et al. Sleep-disordered breathing in a general heart failure population: relationships to neurohumoral activation and subjective symptoms. *J Sleep Res*. 2006;15:81–8.
13. Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2480-5.
14. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;16:82(8A):2N-9N.
15. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–1904.
16. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:1744–1749.
17. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. It's time to wake up! Sleep Apnea & Cardiac Arrhythmias. *Europace*. 2008;10(6):666-667.
18. Aydin M, Altin R, Ozeren A, Kart L, Bilge M, Unalacak M. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea. *Tex Heart Inst J*. 2004;31:132-136.

19. Jo JA, Blasi A, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MC. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288: H1103-1112.
20. Seaborn GEJ, Pang H, Redfearn DP, Simpson CS, Michael KA, Baranchuk A. Autonomic profile of patients referred to a sleep disorder clinic: impact of CPAP on the autonomic nervous system. *Europace* 2012 (in press)
21. Awan K, Baranchuk A, Guzik P, Krauze T, Piskorski J, Morillo CA, Redfearn DP, Simpson CS, Fitzpatrick M. The microstructure of heart rate asymmetry during sleep in relation to the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiol J*. 2011;18 (5): 588.
22. Leung RS. Sleep-Disordered Breathing: Autonomic Mechanisms and Arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 ;51(4):324-38.
23. Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, Ibrahim OA, Salem R, Redline S. Nocturnal Arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med*. 2009; 22;169(12): 1147–1155.
24. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:677–681.
25. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Sleep Med*. 2007;8:478–483.
26. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, et al. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2004;125:2107–2114.
27. 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.
28. Voigt L, Haq SA, Mitre CA, Lombardo G, Kassotis J. Effect of obstructive sleep apnea on QT dispersion: a potential mechanism of sudden cardiac death. *Cardiology*. 2011;118(1):68-73.
29. Barta K, Szabó Z, Kun C, Munkácsy C, Bene O, Tünde Magyar M, Csiba L, Lörincz I. The Effect of Sleep Apnea on QT Interval, QT Dispersion, and Arrhythmias. *Clin Cardiol*. 2010; 33(6): E35–39.
30. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, et al. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2004;125:2107–2114.
31. Shepard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992; 13:437–458.
32. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, et al. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med*. 1984;77:18-22.
33. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham heart study. *Am J Cardiol*. 1987;60:560-5.
34. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:371–8.
35. Le Heuzey JY, Guize L. Cardiac prognosis in hypertensive patients. *Am J Med* 1988; 84(Suppl 1B): 65–8.
36. Yildirim A, Batur MK, Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond *Europace*. 2002; 4:175–182.
37. Fessler HE. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur Respir J*. 1997; 10:226-237.
38. Santamore WP, Heckman JL, Bove AA. Right and left ventricular pressure/volume response to elevated pericardial pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:101-7.

39. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:1863-70.
40. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998; 98:2269–75.
41. Bradley TD, Hall MJ, Ando SI, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827–35.
42. Ozer O, Ozbala B, Sari I, Davutoglu V, Maden E, Baltaci Y, Yavuz S, Aksoy M. Acute sleep deprivation is associated with increased QT dispersion in healthy young adults. *Pacing Clin Electrophysiol* . 2008;31:979-84.
43. Stamler JS, Goldman ME, Gomes J, Matza D, Horowitz SF. The effect of stress and fatigue on cardiac rhythm in medical interns. *J Electrocardiol*. 1992;25:333-8.
44. Sgoifo A, Buwalda B, Roos M, Costoli T, Merati G, Meerlo P. Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:197-208
45. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490–494.
46. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106(2):466–471.
47. Hinkle LE, Carver ST, Stevens M. The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1969;24(5):629-50.
48. Canada WB, Woodward W, Lee G, et al: Circadian rhythm of hourly ventricular arrhythmia frequency in man. *Angiology*. 1983; 34:274-282.
49. Shepard Jr JW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985; 88:335-340.
50. O'Connor PJ, Merrill GF. Ventricular arrhythmias caused by repeat exposure to hypoxia are dependent on duration of reoxygenation. *FASEB J*. 1995;9:387– 391.
51. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Yasuda K, Tanigawa T, Takeyasu N, Watanabe S, Yamaguchi I, Aonuma K. Association of sleep disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101:882-6.
52. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-14.
53. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003;107(5):727-32.
54. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1101-6
55. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest*. 1997;111(6):1488- 93
56. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;11;57(2):119-27.
57. McIntyre WF, Baranchuk A. Sleep Disordered Breathing and Ventricular Arrhythmias: Mechanisms and Implications. *ICRJ* 2008; 2(1): 10-13
58. Grimm W, Sharkova J, Heitmann J, Jerrentrup A, Koehler U, Maisch B. Sleep-

- disordered breathing in recipients of implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32 Suppl 1:S8-11.
59. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K, Blich M, Suleiman M, Marai I, Gepstein L, Lavie L, Lavie P, Boulos M. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2011;8:657– 662.
60. Serizawa N, Yumino D, Kajimoto K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol.* 2008;102:1064 –1068.
61. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233- 1241.
62. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med.* 1984; 77: 18-22.
63. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M. Understanding the association between sleep apnea & cardiac arrhythmias. *Revista Electrofisiología & Arritmias.* 2008;1:5-6.
64. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003; 290:1906.
65. Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(9):997-1003.
66. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Costes F, Geysant A, Duverney D, Pichot V, Barthélémy JC. Alteration of QT rate dependence reflects cardiac autonomic imbalance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(7 Pt 1):1446-53.
67. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res.* 1992;2(3):171-6.
68. Zipes DP, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2006;3(1):108-13.
69. Javaheri S, Corbett WS: Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med.* 1998; 128:204-207.
70. Leung RS, Diep TM, Bowman ME, et al. Provocation of ventricular ectopy by Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep.*2004; 27:1337- 1343.
71. Khayat RN, Abraham WT, Patt B, Pu M, Jarjoura D. In-Hospital treatment of obstructive sleep apnea during decompensation of heart failure. *Chest.* 2009;136(4):991-7.
72. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation.* 2000;101:392-397.