

[r e v i s i ó n]

Alcohol y síndrome de apnea-hipopnea: implicaciones cardiometabólicas

Alcohol and sleep apnoea-hypopnoea syndrome: cardiometabolic implications

Eduardo Enríquez-Rodríguez, Freddy Andrés Delgado-Calva y David Jerves-Donoso

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Soria. Soria

Cómo citar este trabajo

Enríquez-Rodríguez E, Delgado Calva FA, Jerves-Donoso D. Alcohol y síndrome de apnea-hipopnea: implicaciones cardiometabólicas. *Nutr Clin Med* 2024;18(2):77-88

Palabras clave

Apnea del sueño, alcohol, metabolismo, enfermedad cardiovascular.

>>RESUMEN

El consumo de alcohol y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño se han relacionado en múltiples estudios con el desarrollo del síndrome cardiometabólico. Este síndrome, caracterizado por la resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipidemia e hipertensión arterial, se asocia a un mayor riesgo de aterosclerosis que puede desencadenar muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus. Además, ambas entidades pueden producir otros eventos adversos a nivel cardíaco tales como arritmias e insuficiencia cardíaca.

En el caso del consumo de alcohol, existen varios factores que modulan su efecto a nivel cardiometabólico, como la dosis ingerida y el tipo de bebida, así como otros dependientes del individuo, como el sexo y los polimorfismos genéticos. En el caso del síndrome de apnea-hipopnea del sueño, existe una clara asociación con la obesidad, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina que pueden influir en la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

Es importante mencionar que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de padecer síndrome de apnea-hipopnea del sueño, por lo que la combinación de ambas puede incrementar el riesgo cardiovascular.

El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia que relaciona el consumo de alcohol y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño con el síndrome cardiometabólico, así como con la aparición de eventos adversos cardiovasculares ateroscleróticos y no ateroscleróticos.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 77-88

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5133

Correspondencia

Eduardo Enríquez-Rodríguez
Email: educardio87@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Sleep apnoea, alcohol, metabolism, cardiovascular disease.

<<ABSTRACT

Alcohol consumption and obstructive sleep apnea syndrome have been linked in multiple studies to the development of cardiometabolic syndrome. This syndrome, characterized by insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia, and arterial hypertension, is associated with a higher risk of atherosclerosis, which can lead to cardiovascular death, acute myocardial infarction, and stroke. Additionally, both conditions can cause other adverse cardiac events such as arrhythmias and heart failure.

In the case of alcohol consumption, there are several factors that modulate its cardiometabolic effect, such as the ingested dose and the type of drink, as well as other individual-dependent factors such as sex and genetic polymorphisms. In the case of obstructive sleep apnea syndrome, there is a clear association with obesity, arterial hypertension, and insulin resistance, which can influence the occurrence of major cardiovascular events.

It is important to mention that alcohol consumption increases the risk of developing obstructive sleep apnea syndrome, so the combination of both can increase cardiovascular risk.

The aim of this review is to analyze the evidence linking alcohol consumption and obstructive sleep apnea syndrome with cardiometabolic syndrome, as well as the occurrence of atherosclerotic and non-atherosclerotic adverse cardiovascular events.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 77-88

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5133

>>INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol y el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) son dos entidades que están relacionadas. El alcohol, un depresor del sistema nervioso central con efectos relajantes de los músculos periféricos, es un factor de riesgo independiente de SAHS¹. El mecanismo por el cual el alcohol favorece la aparición de SAHS podría estar relacionado con el colapso de las vías respiratorias superiores, el daño celular alveolar tipo 2 y la reducción del glutatión de la superficie alveolar^{1,2}. Dejar de beber reduce el riesgo de SAHS, pero este nunca se equiparará al de las personas que nunca han bebido³.

Por otro lado, el síndrome cardiometabólico se define como un espectro de anomalías metabólicas que son factores de riesgo cardiovascular. Entre ellas se incluye la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina que puede ocasionar diabetes *mellitus* tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión arterial (HTA)⁴. Las personas con síndrome cardiometabólico tienen un riesgo mayor de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y enfermedad arterial periférica, que las que no lo tienen⁵.

Existen diversos estudios que demuestran que el consumo excesivo de alcohol y el SAHS pueden

producir alteraciones a nivel fisiopatológico que conducen a la aparición del síndrome cardiometabólico, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular⁶⁻⁹. Esta evidencia es más bien contradictoria en el caso del consumo moderado de alcohol, donde se carece de ensayos clínicos de suficiente potencia para valorar su impacto en diferentes parámetros cardiometabólicos y su influencia en la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia que relaciona el alcohol y el SAHS con el síndrome cardiometabólico, y posteriormente la asociación de ambas con la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

>>ALCOHOL E IMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS

El alcohol en Europa habitualmente se asocia a problemas graves de salud. "Los europeos son los mayores bebedores del mundo"¹⁰, la ingesta media de alcohol es > 25 g/día entre los adultos, con una prevalencia de bebedores en los últimos 12 meses del 72 % (61,4 % entre mujeres y 83,3 % entre hombres)^{11,12}. La prevalencia del consumo perjudicial es del 30,4 %¹¹. Se estima que en 2016

se atribuyeron 291 100 muertes al consumo de alcohol en Europa (5,5 % de las muertes europeas, 12 % de la mortalidad prematura en hombres y 2 % en mujeres)¹².

La causa más frecuente de muerte a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares (ECV)¹³. La ECV genera dos veces más mortalidad que otras enfermedades como el cáncer, infecciones o desórdenes alimentarios¹⁴. La ECV provoca mayor morbilidad que cualquier otra causa, siendo el ictus y la enfermedad coronaria los más prevalentes¹⁵. La ECV se expresa con mayor probabilidad en individuos con ciertas características, los denominados factores de riesgo cardiometabólicos. Habitualmente, los factores de riesgo principales son bien conocidos: HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus* y obesidad, entre otros; sin embargo, en el siguiente apartado hablaremos de la relación del alcohol como factor de riesgo cardiometabólico y posteriormente su implicación en las enfermedades cardiovasculares más importantes¹⁶.

>> EL ALCOHOL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

Para hablar del impacto del alcohol sobre la salud cardiovascular hay que recordar qué implicaciones presenta sobre el metabolismo celular. Dicho efecto depende de varias circunstancias asociadas e inherentes al alcohol: en primer lugar, la cantidad (gramos de alcohol) que se consume; en segundo lugar, el tipo de alcohol, y finalmente, el patrón de consumo¹⁰. Asimismo, hay factores no dependientes del consumo de alcohol, como el dimorfismo sexual (más vulnerable en el sexo femenino)¹⁷, el polimorfismo genético (predisposición individual) y noxas ambientales (existe disparidad en los resultados según la geografía subyacente, entre otras)^{8,9}.

Las implicaciones cardiometabólicas dependen del grado de alcohol de consumo:

Según las guías estadounidenses, el consumo moderado de alcohol se define como 1 copa/día para mujeres y 1-2 copas/día para hombres, mientras que el consumo excesivo o perjudicial según el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) se define como el consumo de 5 o más bebidas alcohólicas en cualquier día o 15 o más bebidas alcohólicas a la semana en el

caso de los hombres; mientras que para las mujeres se define como el consumo de 4 o más bebidas alcohólicas en cualquier día u 8 o más bebidas alcohólicas a la semana¹⁸. La Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) define el alto consumo de alcohol como el consumo excesivo y peligroso de alcohol en 5 o más días en el último mes¹⁸.

El consumo excesivo o perjudicial produce disfunción del adipocito, que libera citoquinas inflamatorias que favorecen la hiperinsulinemia. Por otro lado, las partículas de degradación del alcohol generan citotoxicidad a nivel hepático, cardíaco y renal^{8,9}. El principal órgano afectado es el hígado, producto del estrés oxidativo, la lipotoxicidad y la activación del sistema macrofágico, que desencadenará una serie de eventos adversos sobre otros órganos diana. A nivel metabólico, se produce un aumento de triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), así como aumento de la resistencia a la insulina que tarde o temprano conducirá a la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2^{8,9}. Todo esto podría verse favorecido por polimorfismos genéticos de cada individuo¹⁹.

En cuanto al efecto del consumo moderado-bajo de alcohol, depende del tipo de alcohol: el consumo moderado de cerveza quizás reduzca el riesgo cardiovascular por un mecanismo de prevención de la oxidación de LDLc. La cerveza podría evitar la formación de células espumosas (célula transcendental para la formación de placa ateromatosa) a través del aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de mejora en la capacidad oxidativa, protegiendo las propiedades endoteliales del sistema arterial²⁰. Los componentes no alcohólicos de la cerveza protegen contra la disfunción endotelial coronaria al contrarrestar el daño oxidativo vascular (mecanismos antiinflamatorios), y al evitar la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico) principalmente por inducción de la óxido-nítrico sintasa e inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa²⁰.

El vino contiene polifenoles que parecen reducir las concentraciones plasmáticas de moléculas prooxidantes, inflamatorias y moléculas de adhesión de leucocitos, disminuyendo la resistencia a la insulina y la presión arterial. Asimismo, reducen la oxidación de fosfolípidos, modulan la

señalización celular, disminuyen la agregación plaquetaria (concentraciones de monocitos y moléculas de adhesión endotelial) y la proteína C reactiva altamente sensible^{21,22}. El vino tinto tiene mayor concentración de polifenoles que el vino blanco (10 veces más) estando más asociado con salud cardiovascular²³. A nivel metabólico, se traduce en aumento de HDL²⁴, inhibición de liberación de citoquinas inflamatorias, inhibición de la peroxidación lipídica del LDLc y mejoría de la resistencia a la insulina²¹. También existen datos de que podría mejorar la microbiota intestinal²⁵.

Los licores u otras bebidas espirituosas como la ginebra y el vodka no tienen una cantidad significativa de polifenoles u otros compuestos no alcohólicos que puedan ser beneficiosos a nivel cardiovascular. Por lo tanto, los datos son relativamente limitados²⁶.

Los estudios epidemiológicos no aleatorizados han atribuido algunos beneficios al consumo moderado de alcohol sobre la cardiopatía isquémica, la diabetes o el accidente cerebrovascular isquémico, mientras que encontraron efectos perjudiciales sobre otras patologías como el suicidio, varios tipos de cáncer, las enfermedades hepáticas, los trastornos mentales y las enfermedades transmisibles^{10,12}.

La evidencia actual es heterogénea, especialmente de los estudios mendelianos, cuestionando la afirmación de que el consumo moderado de alcohol podría reducir la ECV y la mortalidad por todas las causas, concluyendo que el balance neto es poco favorable^{27,28}. Así, se han emitido mensajes como que el nivel seguro de consumo de alcohol debe ser cero y “ningún nivel de consumo de alcohol mejora la salud”^{29,30}.

Los ensayos clínicos disponibles están realizados a corto plazo con un número bajo de pacientes, sin resultados consistentes y homogéneos, y sin evaluar eventos clínicos relevantes. La mayoría valora el efecto en el perfil lipídico, glucémico e inflamatorio.

El estudio CASCADE (Cardiovascular Diabetes and Ethanol trial) es el ensayo clínico más largo hasta la fecha, con un seguimiento de dos años; incluyó 224 participantes con diabetes bien controlada, siendo todos abstemios antes de iniciar el estudio. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para

consumir con la cena agua mineral, vino blanco o vino tinto, y se observó que los participantes que consumían vino tinto tenían mayor concentración de HDLc y apolipoproteína A1, reduciendo el componente del síndrome metabólico en comparación con agua mineral. No se encontraron diferencias en cuanto a control glucémico, presión arterial, función hepática o calidad de vida³¹. En Italia, otro ensayo clínico con 131 pacientes con IAM y diabetes comparó la dieta mediterránea con o sin adición de cuatro onzas diarias de vino tinto, demostrando una mejoría de los parámetros cardiometabólicos con niveles más altos de HDL, reducciones en varios biomarcadores inflamatorios, niveles más bajos de insulina en ayunas y mejor función ventricular izquierda después de un año en aquellos que consumían vino tinto³².

En cuanto a los metaanálisis de estudios observacionales disponibles, Wood *et al.* analizaron 599 912 bebedores actuales sin ECV y encontraron una asociación directa lineal entre el consumo de alcohol y el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad hipertensiva fatal y aneurisma aórtico fatal, siendo la relación inversa con el IAM para una ingesta inferior a 200 g/semana³³. Otro metaanálisis realizado por la Global Burden of Disease encontró resultados similares. En ambos metaanálisis no se observó ninguna asociación perjudicial o beneficiosa entre el consumo moderado de alcohol y la mortalidad por todas las causas, aunque Wood *et al.* objetivaron menor riesgo entre los consumidores de menos de 300 g/semana cuyo consumo se distribuyó en 3 días o más por semana. Los autores concluyen que la suposición general de una asociación protectora entre el consumo moderado de alcohol y la ECV es errónea, y esta relación es más compleja y no se expresa únicamente como una asociación en forma de J^{12,33}.

La complejidad de la relación del alcohol y el riesgo cardiovascular aún no está esclarecida. Se espera que los resultados del ensayo clínico UNATI (Advise of Moderate Drinking Pattern Versus Advice on Abstinence on Major Disease and Mortality) aporte luz al respecto³⁴.

>>ALCOHOL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El consumo de alcohol interactúa con el riesgo cardiovascular de forma variable, lo cual ya ha

sido detallado en el apartado anterior. A pesar de la existencia de evidencia heterogénea de los beneficios del consumo bajo a moderado de alcohol sobre el corazón, existen varios efectos perjudiciales bien definidos cuando se trata de consumo excesivo o crónico³⁵.

Existen varios mecanismos que generan afección cardiovascular. La citotoxicidad directa (etanol y sus metabolitos) provoca daño y alteración de contractilidad miocárdica a través del estrés oxidativo, fibrosis cardíaca y disfunción del acoplamiento excitación-contracción²⁴. Los mecanismos indirectos se basan en el incremento de la presión arterial mediante la activación del eje neurohormonal, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona; asimismo, promueven la disfunción endotelial²⁴.

Alcohol y enfermedad vascular aterosclerótica

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo, y su prevalencia y gravedad están estrechamente relacionadas con las de los factores de riesgo modificables (estilos de vida) y no modificables³⁶.

En el registro EUROASPIRE V, que incluía 7350 sujetos con un evento coronario reciente, el 46 % de los hombres consumían alcohol, mientras que un 23 % de mujeres lo hacían³⁷.

El consumo excesivo de alcohol se relaciona con aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria tanto en mujeres como en hombres, además de un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, ya sea hemorrágico o isquémico³⁸.

En una cohorte de ocho países europeos se estudió a 32 549 participantes sin ECV de base, en los que se evaluó la asociación del consumo de alcohol con ictus e IAM fatal y no fatal. Los resultados obtenidos fueron un riesgo inverso del consumo de alcohol para IAM no fatal (riesgo relativo: 0,94; intervalo de confianza del 95 %: 0,92-0,96) por cada 12 g/día de ingesta mayor, y una asociación en forma de J entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad coronaria mortal³⁹. En cuanto al ictus mortal y no mortal, se encontró una asociación positiva por cada aumento de 12 g/día de consumo de alcohol, siendo muy

similares tanto para la etiología isquémica como hemorrágica³⁹.

En lo que respecta a la enfermedad arterial periférica, en un estudio unicéntrico observacional que incluyó a 342 participantes con más de un factor de riesgo cardiovascular o ECV confirmada, la ingesta de alcohol se correlacionó positivamente con el volumen de la placa aterosclerótica periférica medida mediante ecografía Doppler⁴⁰. En pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica también se ha observado una relación positiva con el consumo de alcohol⁴¹.

En conclusión, la relación entre el consumo de alcohol y la enfermedad vascular aterosclerótica difiere según el escenario clínico; tiene una relación positiva para el ictus y enfermedad arterial periférica, mientras que para el IAM fatal tiene una relación bifásica en forma de J, y una relación inversa cuando se trata de IAM no fatal. Estos datos deben interpretarse con cautela al ser obtenidos a partir de estudios observacionales.

Alcohol y miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada alcohólica (MCD-A) es una miocardiopatía secundaria que es difícil de diferenciar (clínica e histológicamente) de la miocardiopatía dilatada idiopática, ya que su diagnóstico es por exclusión. Por lo anterior, la MCD-A se sospecha si el paciente consume una cantidad suficiente de alcohol que justifique su diagnóstico (consumo crónico o perjudicial).

Aún no se ha definido la cantidad de alcohol (g/día) y el tiempo de exposición que se precisa para desarrollar MCD-A; sin embargo, “en consenso y basado en extrapolaciones de estudios de casos y controles, parece ser que la ingesta de alcohol de > 60 a 80 g/día durante cinco años probablemente contribuya”^{42,43}.

En un metaanálisis del año 2015, Ronksley estudió la ingesta de alcohol y su relación dosis-respuesta con la aparición de insuficiencia cardíaca, observando que el consumo de siete copas por semana se asociaba con un riesgo 17 % menor de insuficiencia cardíaca en comparación con la abstinencia⁴⁴. Los niveles más altos de consumo de alcohol se han asociado consistentemente con medidas subclínicas que predisponen a la aparición de insuficiencia cardíaca, tales como

el remodelado adverso y el aumento de la masa miocárdica del ventrículo izquierdo^{43,44}.

El polimorfismo genético tiene un papel en la MCD-A, ya que se ha observado que entre las personas que consumen alcohol de forma perjudicial existe una afección heterogénea y no todos desarrollan la enfermedad. Así lo demuestra un estudio reciente donde se ha encontrado que existen variantes genéticas en las proteínas titina y lamina causantes de la miocardiopatía dilatada idiopática, que son más prevalentes en pacientes con MCD-A que en los sujetos de control⁴⁵.

Respecto al tratamiento de la MCD-A, se ha constatado que la reducción del consumo de alcohol o abstinencia es efectiva para su tratamiento, sin que quede establecido si es mejor la abstinencia o el consumo reducido-bajo⁴². Guzzo-Merello *et al.* objetivaron que no había diferencias entre los abstemios y los que redujeron la ingesta a un nivel moderado en cuanto a supervivencia sin trasplante y mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(FEVI)⁴⁶. Otro estudio más contemporáneo demostró que la abstinencia condujo a una mejora significativa de la FEVI en comparación con el consumo moderado de alcohol⁴⁷.

Independientemente de los resultados de los estudios descritos, habitualmente se suele recomendar evitar el consumo de alcohol, dado que los pacientes con consumo excesivo suelen tener recaídas y dificultad para mantener un consumo de alcohol bajo-moderado.

En la figura 1 se muestran los mecanismos fisiopatológicos que relacionan el consumo crónico/excesivo de alcohol y la aparición de MCD-A.

Arritmias cardíacas y muerte súbita

El consumo de alcohol se ha asociado durante mucho tiempo con la arritmogénesis, incluso en personas sin cardiopatía estructural, siendo la fibrilación auricular (FA) la arritmia cardíaca más frecuente inducida por el alcohol⁴⁸. Otros tipos de arritmias asociadas al alcohol

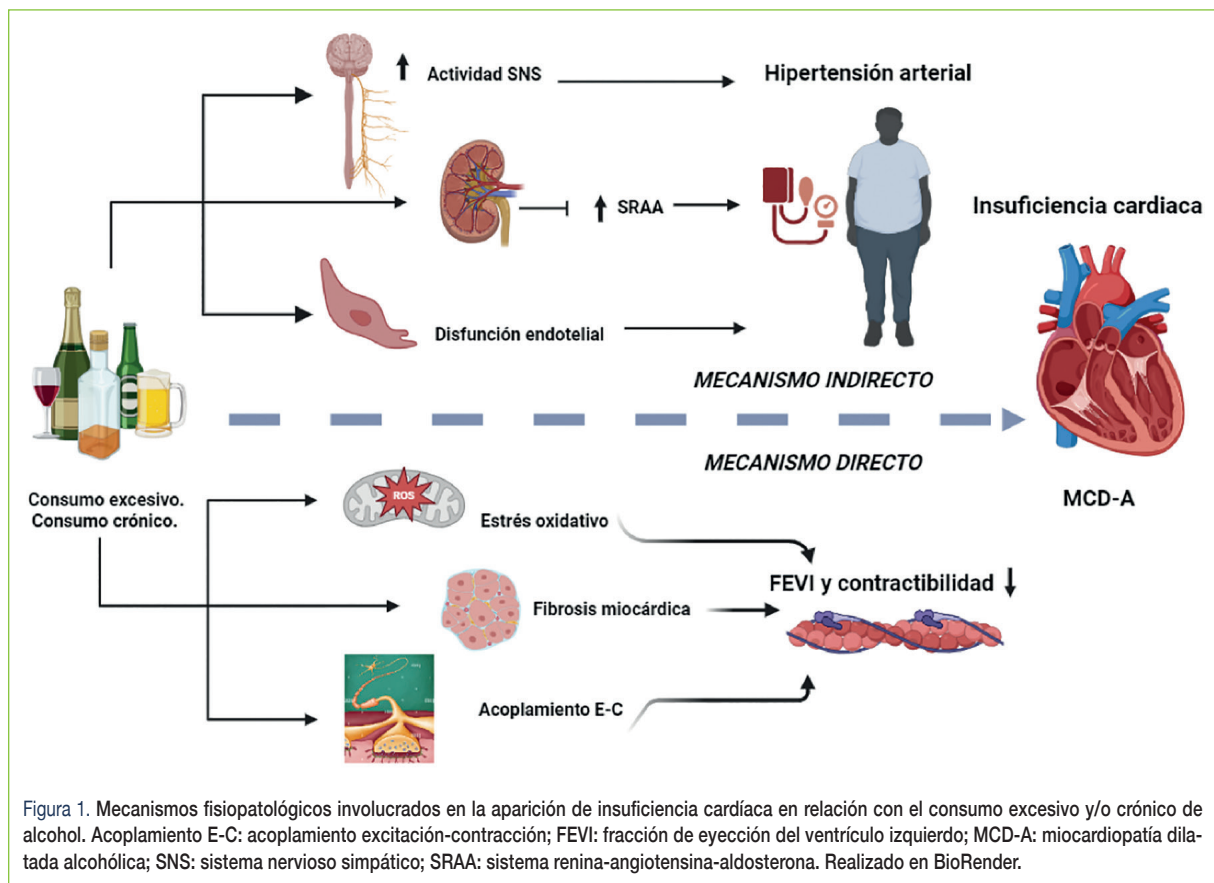


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de insuficiencia cardíaca en relación con el consumo excesivo y/o crónico de alcohol. Acoplamiento E-C: acoplamiento excitación-contracción; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCD-A: miocardiopatía dilatada alcohólica; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. Realizado en BioRender.

son: *flutter* auricular, extrasístole ventricular y supraventricular, y taquicardia auricular paroxística⁴⁸.

Este efecto arritmogénico se mantiene incluso con cantidades bajas-moderadas de alcohol. En un estudio observacional sueco, el consumo de > 1 copa/semana aumentaba el riesgo de desarrollar FA con una relación lineal dosis-dependiente (por cada copa al día, aumentaba un 10 % el riesgo de desarrollar FA)⁴⁹. El estudio de Framingham observó que aumentaba un 34 % más la probabilidad de presentar FA entre los participantes que consumían > 36 g/día de alcohol, y estos resultados se mantenían a largo plazo⁵⁰.

Existe poca evidencia en cuanto a la asociación de alcohol y las arritmias ventriculares. Tu *et al.* estudiaron a 408 712 británicos con una mediana de seguimiento de 11,5 años, concluyendo que no había una asociación clara entre el consumo de alcohol y la incidencia de arritmias ventriculares. Sin embargo, los autores observaron un mayor riesgo de arritmias ventriculares en aquellos que consumían > 14 copas de bebidas por semana^{42,51}.

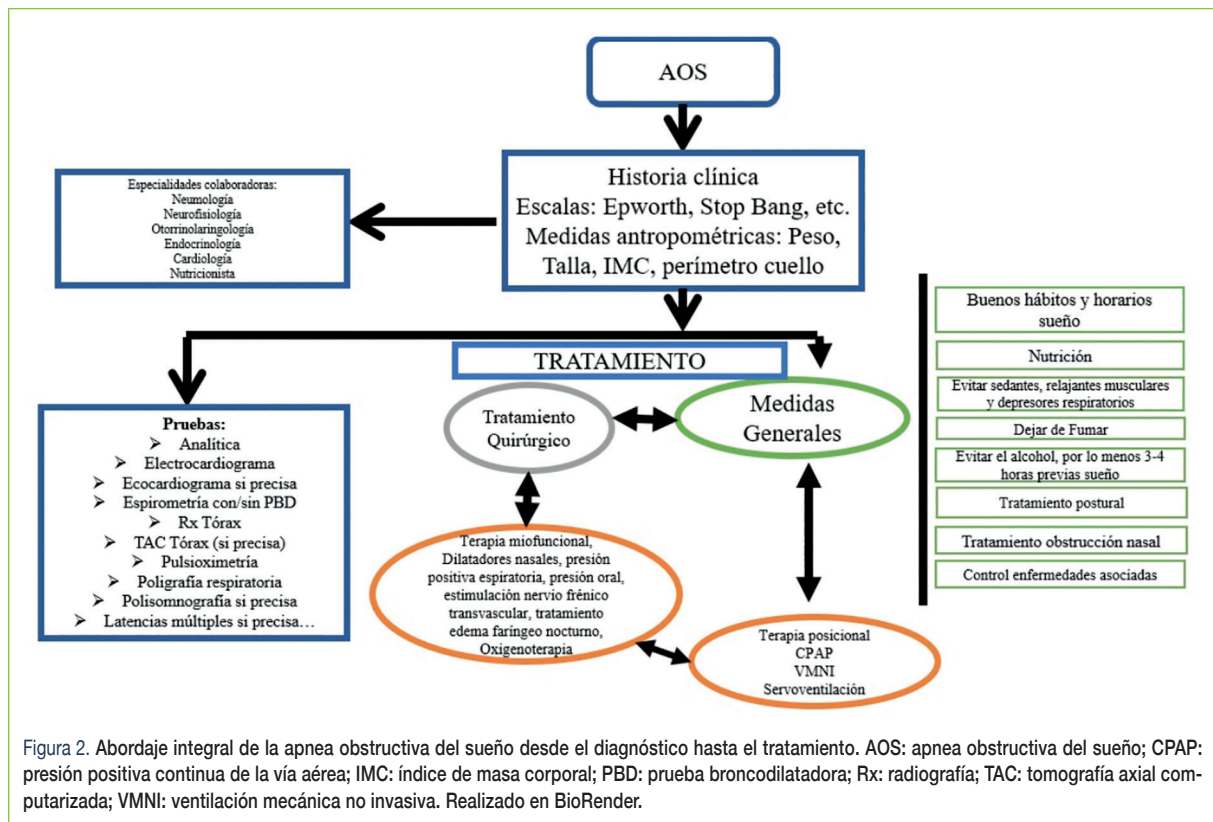
>> SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO: IMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS

El SAHS se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño⁵². En la figura 2 se explica su diagnóstico y tratamiento.

A nivel fisiopatológico, los microdespertares, la hipoxia intermitente y los cambios bruscos en las presiones intratorácicas producen un aumento de la actividad simpática, disfunción endotelial, estados de hipercoagulabilidad y proinflamación, estrés oxidativo y desregulación metabólica, que favorecen la aparición de alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa e HTA, con el consiguiente desarrollo de aterosclerosis^{6,7}.

Metabolismo glucolipídico

Entre los mecanismos que explican la alteración del metabolismo glucosado en el SAHS están su



acción sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, la activación simpática, el incremento de concentración de algunas adipocinas, el efecto proinflamatorio y el estrés oxidativo.

La resistencia a la insulina presenta una relación lineal con la gravedad del SAHS independientemente de la edad, sexo, etnia y porcentaje de grasa corporal. De igual forma, existe una relación lineal e independiente entre la gravedad del SAHS y los niveles de hemoglobina glicosilada⁵³.

El SAHS podría relacionarse con una disminución en el aclaramiento de lipoproteínas, así como con un aumento de la lipólisis, empeorando el perfil lipídico.

Hipertensión arterial

El principal mecanismo es la activación del sistema simpático y en el eje renina-angiotensina-aldosterona (este último en la HTA resistente)^{6,54}.

Diferentes metaanálisis basados en ensayos clínicos bien diseñados coinciden en señalar que el tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea reduce las cifras de tensión arterial sistólica en 2-2,5 mmHg y de tensión arterial diastólica en 1-1,5 mmHg, independientemente de otros factores⁵⁵. Estas reducciones en la tensión arterial son mayores en pacientes con HTA resistente, en torno a 4-5 mmHg de tensión arterial sistólica y 2-4 mmHg de tensión arterial diastólica⁵⁶, siendo el descenso incluso más acusado en los casos con hipertensión refractaria, sobre todo durante la noche⁵⁷.

Síndrome metabólico

Algunos autores defienden que el SAHS se asocia con la obesidad, HTA, dislipidemia y alteración del metabolismo glucosado, lo que hace suponer un mecanismo fisiopatológico común. Tanto el índice apnea-hipopnea como la hipoxia nocturna se han relacionado con un incremento de la grasa visceral⁵⁸.

Estudios transversales y longitudinales sugieren un vínculo entre la duración corta del sueño y la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2, así como alteración de la homeostasis de la glucosa. La calidad y cantidad del sueño pueden estar relacionadas con la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2⁵⁹.

Esteatosis hepática

La presencia de SAHS se ha asociado a esteatosis hepática no alcohólica, en especial en pacientes con síndrome metabólico, así como a una peor y más rápida evolución a formas más graves e incluso a cirrosis hepática⁶⁰. Además, los pacientes tienen mayores niveles de ácido úrico y de aparición de gota⁶¹.

>>SAHS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Cardiopatía isquémica

En el caso de la cardiopatía isquémica, tienen especial importancia la aterosclerosis, la hipercoagulabilidad y la disfunción endotelial producida por el SAHS.

La prevalencia de SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica es del 30-66 % y hasta el 70 % de los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo padecen SAHS no diagnosticado⁶². El SAHS puede empeorar el pronóstico de una cardiopatía isquémica preexistente, incrementando el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y de reestenosis de los *stents* coronarios tras la revascularización⁶³.

Ictus

Diversos estudios prospectivos y un metaanálisis han encontrado que el padecer SAHS aumenta entre 2 y 3 veces el riesgo de sufrir un ictus, con un incremento de incidencia del 36 % por cada 10 puntos de aumento en el índice apnea-hipopnea⁶⁴.

Entre los mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación de SAHS e ictus se encuentran el descontrol del flujo sanguíneo cerebral, la persistencia de foramen oval permeable o la aparición de arritmias auriculares como FA que aumentan la posibilidad de ictus cardioembólicos. Por lo tanto, se especula que el SAHS puede funcionar como factor de riesgo del ictus, así como factor pronóstico del mismo⁶⁵.

Arritmias

Aparecen con una prevalencia en torno al 50 %, siendo las más habituales el bloqueo auriculo-

ventricular, las pausas sinusales, y las extrasístoles auriculares y ventriculares. Estos eventos son más frecuentes cuanto mayor es la gravedad del SAHS, y, sobre todo, con la severidad de la hipoxia asociada⁶⁶. En pacientes con SAHS, las bradiarritmias suelen estar provocadas por estimulación vagal secundaria a la hipoxia en un corazón estructuralmente sano; mientras que otros tipos de arritmias como la FA o la taquicardia ventricular suelen ocurrir en el contexto de una lesión estructural cardíaca asociada. Un reciente metaanálisis compuesto fundamentalmente por estudios observacionales encontró una reducción del 42 % de riesgo de sufrir una recurrencia de FA tras cardioversión en el grupo tratado, efecto que fue más evidente en pacientes más jóvenes, género masculino y obesos⁶⁷.

Los pacientes con SAHS tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar FA que los sujetos sin SAHS⁶⁸.

Insuficiencia cardíaca

Por un lado, la hipoxia puede dificultar la relación ventricular durante la diástole, así como la contractilidad miocárdica. Por otro lado, las oscilaciones bruscas y repetidas en la presión negativa intratorácica incrementan la poscarga y reducen la precarga del ventrículo izquierdo, lo que produce una disminución en el gasto cardíaco. El exceso de líquido derivado de la insuficiencia cardíaca se redistribuiría cuando el paciente adopta el decúbito, provocando edema perifaríngeo, que facilitaría el colapso de la vía aérea superior, provocando SAHS. La prevalencia de SAHS en pacientes con insuficiencia cardíaca se sitúa en el 11-50 %⁶⁹.

Enfermedad tromboembólica venosa

El SAHS es capaz de generar estados de hipercoagulabilidad que podrían incrementar la incidencia de tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, así como una mayor recurrencia de estos. Incluso de forma inversa,

en aquellos pacientes con tromboembolismo pulmonar y disfunción del ventrículo derecho, podría existir un incremento de la prevalencia de SAHS como consecuencia de la estasis sanguínea en la zona de la musculatura faríngea en situación supina⁷⁰.

Hipertensión arterial pulmonar

Entre los mecanismos implicados estarían la vasoconstricción pulmonar hipóxica en respuesta a la hipoxia intermitente, las presiones intratorácicas muy negativas que aumentan el retorno venoso incrementando el flujo sanguíneo pulmonar, y una elevada presión de llenado del corazón izquierdo asociado a una disminución del gasto cardíaco. La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con SAHS es del 20-30 %⁷¹.

SAHS y mortalidad

La evidencia existente hasta el momento indica que la SAHS grave no tratada es un factor de riesgo independiente de mortalidad, tanto por cualquier causa como por causa cardiovascular, con un riesgo entre 1,5 y 6,2 veces mayor respecto a sujetos sin SAHS⁷².

>> OTRAS CONSECUENCIAS

Son múltiples las enfermedades metabólicas, degenerativas y neurológicas que se han asociado al SAHS en diferentes estudios. De entre ellas cabe destacar la epilepsia, con una prevalencia de SAHS moderado-grave del 15 %, en especial en las formas de difícil tratamiento.

Además, cada vez se descubren más mecanismos fisiopatológicos que vinculan la fragmentación del sueño, la hipoxia intermitente y sus consecuencias, tanto sobre el sistema inmune como sobre la neovascularización, con una mayor incidencia y mortalidad por cáncer⁷³.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Kolla BP, Foroughi M, Saiedifard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP. The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;42:59-67. DOI: 10.1016/j.smr.2018.05.007

2. Romero F, Shah D, Duong M, Stafstrom W, Hoek JB, Kallen CB, et al. Chronic alcohol ingestion in rats alters lung metabolism, promotes lipid accumulation, and impairs alveolar macrophage functions. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(6):840-9. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0127OC
3. Yang S, Guo X, Liu W, Li Y, Liu Y. Alcohol as an independent risk factor for obstructive sleep apnea. *Ir J Med Sci.* 2022;191(3):1325-30. DOI: 10.1007/s11845-021-02671-7
4. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens.* 2009;11(12):761-5. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2009.00054.x
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683
6. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61-72. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70051-6.
7. 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;20:27-45. DOI: 10.1016/j.smr.2014.07.003
8. Zhang X, Liu Y, Li S, Lichtenstein AH, Chen S, Na M, et al. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality: a prospective cohort study. *Nutr J.* 2021;20(1):13. DOI: 10.1186/s12937-021-00671-y
9. Chevli PA, Hari KJ, Kanaya AM, Talegawkar SA, Needham BL, Herrington D. Association of alcohol consumption and ideal cardiovascular health among South Asians: the mediators of atherosclerosis in South Asians living in America (MASALA) Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(9):1825-33. DOI: 10.1111/acer.14422
10. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, drinking pattern, and chronic disease. *Nutrients.* 2022;14(9):1954. DOI: 10.3390/nu14091954
11. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>
12. WHO Regional Office for Europe. Status Report on Alcohol Consumption, Harm and Policy Responses in 30 European Countries 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2019-3544-43303-60695>
13. Council of the European Union. 2586th Council Meeting—Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs. Brussels: Council of the European Union; 2004. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/pres_04_163
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
15. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. London: British Heart Foundation; 2005. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmninnkpbcajpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/ca/areas/calidadAsistencial/estrategias/saludCardiovascular/docs/opsc_est3.pdf.pdf
16. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone.* 2007;8(3):11-28. DOI: 10.1016/s1098-3597(07)80025-1
17. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191-206. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.030
18. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol's Effects on Health. 2023. Disponible en: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health>
19. Estruch R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones.* 2002;14(Supl 1):43-61. DOI: 10.20882/adicciones.14.5.
20. Krittanawong C, Isath A, Rosenson RS, Khawaja M, Wang Z, Fogg SE, et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *Am J Med.* 2022;135(10):1213-30. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.04.021
21. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Llorach R, Rotches-Ribalta M, Guillén M, Casas R, et al. Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):326-34. DOI: 10.3945/ajcn.111.022889
22. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martínez P, Casas R, Arranz S, et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):200-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.022
23. Markoski MM, Garavaglia J, Oliveira A, Olivaes J, Marcadenti A. Molecular properties of red wine compounds and cardiometabolic benefits. *Nutr Metab Insights.* 2016;9:51-7. DOI: 10.4137/NMI.S32909
24. Rasoul D, Ajay A, Abdullah A, Mathew J, Lee Wei En B, Mashida K, Sankaranarayanan R. Alcohol and Heart Failure. *Eur Cardiol Rev.* 2023;18:e65. DOI: 10.15420/ecr.2023.12
25. Estruch R, Sacanella E, Mota F, Chiva-Blanch G, Antúnez E, Casals E, et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: a randomised cross-over trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):46-53. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.07.006
26. Le Roy CI, Wells PM, Si J, Raes J, Bell JT, Spector TD. Red wine consumption associated with increased gut microbiota α -diversity in 3 independent cohorts. *Gastroenterology.* 2020;158(1):270-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.024

27. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomization analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349: g4164. DOI: 10.1136/bmj.g4164
28. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: A prospective study of 500.000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393:1831-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31772-0
29. Ma H, Li X, Zhou T, Sun D, Shai I, Heianza Y, et al. Alcohol consumption levels as compared with drinking habits in predicting all-cause mortality and cause-specific mortality in current drinkers. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1758-69. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.02.011
30. Jani BD, McQueenie R, Nicholl BI, Field R, Hanlon P, Gallacher KI, et al. Association between patterns of alcohol consumption (beverage type, frequency and consumption with food) and risk of adverse health outcomes: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2021;19(1):8. DOI: 10.1186/s12916-020-01878-2
31. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(8):569-79. DOI: 10.7326/M14-1650
32. Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, et al. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2006;23:974-81. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01886.x
33. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X
34. Advice of Moderate Drinking Pattern Versus Advice on Abstinence on Major Disease and Mortality (UNATI). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06338215>
35. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
36. Stătescu C, Clement A, Șerban IL, Sascău R. Consensus and controversy in the debate over the biphasic impact of alcohol consumption on the cardiovascular system. *Nutrients*. 2021;13(1076):1-14. DOI: 10.3390/nu13041076
37. Van-de-Luitgaarden IAT, Schrieks IC, De-Bacquer D, Van-Oort S, Mirrakhimov EM, Pogossova N, et al. Alcohol consumption patterns across Europe and adherence to the European guidelines in coronary patients: Findings from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *Atherosclerosis*. 2020;313:35-42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.009
38. Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2020;43:477-81. DOI: 10.1038/s41440-020-0417-1
39. Ricci C, Wood A, Muller D, Gunter MJ, Agudo A, Boeing H, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study. *BMJ*. 2018;361:1-9. DOI: 10.1136/bmj.k934
40. Noflatscher M, Schreinlechner M, Sommer P, Deutinger P, Theurl M, Kirchmair R, et al. Association of food and alcohol consumption with peripheral atherosclerotic plaque volume as measured by 3D-ultrasound. *Nutrients*. 2020;12(3711):1-13. DOI: 10.3390/nu12123711
41. Yang S, Wang S, Yang B, Zheng J, Cai Y, Yang Z. Alcohol consumption is a risk factor for lower extremity arterial disease in Chinese patients with T2DM. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1-6. DOI: 10.1155/2017/8756978
42. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, et al. Alcohol consumption and the risk of heart failure: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *Environ Health Prev Med*. 2023;28(26):1-10. DOI: 10.1265/ehpm.22-00231
43. Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, Gomes FV, Leal I, Reis JP, et al. Association between alcohol intake and cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1452-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.050
44. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342(d671):1-13. DOI: 10.1136/bmj.d671
45. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2293-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.462
46. Guzzo-Merello G, Segovia J, Domínguez F, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, Avellana P, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78-86. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.014
47. Cediel-Calderon G, López H, Domingo M, Codina P, Santiago E, Borrellas A, et al. Alcohol abstinence vs persistent alcohol consumption in alcoholic cardiomyopathy: impact on long-term prognosis. *Eur Heart J*. 2022;43(2):946. Disponible en: https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.946/6744226?login=false
48. Ettinger PO, Wu CF, De-La-Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the “holiday heart”: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978;95(5):555-62. DOI: 10.1016/0002-8703(78)90296-x
49. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:367-73. DOI: 10.1002/ejhf.228

50. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham study. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):710-3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.004
51. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, Linz D, Pitman BM, Hendriks JML, et al. Alcohol consumption and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: an observational study of 408,712 individuals. *Heart Rhythm.* 2022;19:177-84. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.09.040
52. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(4):1-10. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sen.es/pdf/2005/consenso_sahs_completo.pdf
53. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):218-25. DOI: 10.1164/rccm.201312-2209OC
54. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodríguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-58. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069
55. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. 2020;55(5):1901945. DOI: 10.1183/13993003.01945-2019
56. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101446. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101446
57. Navarro-Soriano C, Torres G, Barbe F, Sánchez-de-la-Torre M, Manas P, Lloberes P, et al. The HIPARCO-2 study: long-term effect of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension: a multicenter prospective study. *J Hypertens.* 2021;39(2):302-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002664
58. Masa JF, Pepin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MA. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):1-14. DOI: 10.1183/16000617.0097-2018
59. Mesarwi O, Polak J, Jun J, Polotsky VY. Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(3):617-34. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.05.001
60. Aron-Wisniewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism.* 2016;65(8):1124-35. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.004
61. Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, Mazzotti DR, Bittencourt LR, Andersen ML. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One.* 2013;8(6):e66891. DOI: 10.1371/journal.pone.0066891
62. Le-Grande MR, Beauchamp A, Driscoll A, Jackson AC. Prevalence of obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):147. DOI: 10.1186/s12872-020-01430-3
63. Zhao Y, Yu BY, Liu Y, Liu Y. Meta-analysis of the effect of obstructive sleep apnea on cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2017;120(6):1026-30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.035
64. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):720-8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783
65. Culebras A. Sleep apnea and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(1):503. DOI: 10.1007/s11910-014-0503-3
66. Bitter T, Fox H, Gaddam S, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):928-34. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.04.022
67. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1767-73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046
68. Carna Z, Osmancik P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2021;70(4):S511-25. DOI: 10.33549/physiolres.934744
69. Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):898-908. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.04.017
70. García-Ortega A, Manas E, López-Reyes R, Selma MJ, García-Sánchez A, Oscullo G, et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800893. DOI: 10.1183/13993003.00893-2018
71. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1300-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.048
72. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One.* 2013;8(7):e69432. DOI: 10.1371/journal.pone.0069432
73. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):190-4. DOI: 10.1164/rccm.201201-0130OC