

Reducción de la Prevalencia de Apnea Central en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca bajo Uso de Betabloqueante

Christiano Pereira Silva, Geraldo Lorenzi-Filho, Bianca Marcondes, Gilmar Osmundo Junior, Sandrigo Mangini, Aginaldo Figueiredo Freitas Junior, Phillipe Vieira Pires, Edimar Alcides Bocchi, Fernando Bacal

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Las apneas del sueño son enfermedades frecuentes en portadores de insuficiencia cardíaca (IC). Una estimación de la era pre betabloqueante (BB) señala hacia una prevalencia del 45% de apneas centrales en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar la influencia de los BB en la prevalencia de las apneas centrales y su interferencia en la calidad del sueño y de vida de portadores de IC.

Métodos: 65 pacientes portadores de IC fueron sometidos a polisnoografía diagnóstica. Los resultados de la polisnoografía se evaluaron según el empleo o no de BB. El día del examen, los pacientes contestaron el cuestionario de Minnesota para la calidad de vida con IC. Tras 6 y 12 meses de la fecha de la polisnoografía, hubo contacto telefónico con todos los pacientes, para la repetición del cuestionario de Minnesota.

Resultados: La prevalencia de apnea del sueño (IAH > 15/h) fue de un 46,1% en la población total, además de la apnea central se identificó en solamente un 18,4% de los pacientes. El empleo de BB, en análisis multivariado, fue el único predictor de ocurrencia de menor índice de apnea e hipopnea (IAH) central ($p=0,002$), mayor saturación ($p=0,02$) y menor desaturación promedio de oxígeno ($p=0,03$). Además de ello, el empleo de BB fue predictor de mejor calidad de vida tras 6 y 12 meses ($p=0,002$ y $0,001$ respectivamente) y de menor número de hospitalizaciones en estos períodos ($p=0,001$ y $p=0,05$ respectivamente).

Conclusión: El empleo de BB reduzo la incidencia de apnea central en la población total, si lo comparamos con los datos de la literatura. Además de esto, los BB mejoran parámetros de la calidad del sueño y de vida de portadores de IC. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 226-232)

Palabras clave: Síndromes de la apnea del sueño, insuficiencia cardíaca, betaantagonistas adrenergicos.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las enfermedades cardiovasculares de mayor morbimortalidad y de impactos económicos y sociales más significativos¹. Aproximadamente 5 millones de americanos poseen IC actualmente. En Europa, estudios vienen demostrando prevalencia que oscilan entre un 0,5% (en personas más jóvenes) hasta un 16,1% en mayores que 75 años². La IC descompensada (ICD) es la razón de, como mínimo, el 20% del total de ingresos hospitalarios entre personas del mismo grupo de edad. Así, es importante que se investigue cada variable potencialmente predictora de evolución y pronóstico de estos pacientes. Muchas de estas variables ya se conocen muy bien, mientras que otras están se popularizando rápidamente.

Una de estas variables es el disturbio respiratorio del sueño (DRS), especialmente la apnea central del sueño (ACS). El estándar conocido por Cheyne-Stokes (CS) es el más conocido estándar de este disturbio^{4,5}. La ACS ocurre especialmente en pacientes con IC, donde la prevalencia oscila entre el 30% y el 50%⁶. Lo mecanismo fisiopatológico que explica esta elevada prevalencia se fundamenta en la hipocapnia resultante de la taquipnea e hiperpnea resultantes de la congestión pulmonar. La apnea aumenta la activación simpática y el riesgo de arritmias ventriculares, factores probablemente responsables del aumento de la mortalidad observado en sus portadores⁷.

Nuestro estudio siguió a 65 pacientes con IC severa, terapia medicamentosa optimizada y portadores de síntomas relacionados a ACS. Estos pacientes se sometieron a polisnoografía nocturna y posteriormente se siguieron por el período de un año. El objetivo del estudio se evaluó el impacto que el empleo de betabloqueante provoca sobre la prevalencia de las apneas centrales. También se pretendió evaluar cuanto la presencia de ACS y la terapia de betabloqueante influyó en el tratamiento de estos pacientes.

Correspondencia: Christiano Pereira Silva •

Rua Charles Spencer Chaplin, 85/21 - Vila Andrade - 05642-010 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: chrispsilva@cardiol.br, chrispsilva@hotmail.com

Artículo recibido el 07/02/09; revisado recibido el 23/05/09; aceptado el 09/07/09.

Pacientes y métodos

Pacientes

Entre diciembre del 2004 y diciembre del 2006, se seleccionaron para el estudio a 65 pacientes consecutivos (44 varones y 21 mujeres; edad promedio $50,8 \pm 12,8$ años), portadores de IC en tratamiento en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del *Instituto do Coração de São Paulo*. Los criterios de inclusión fueron: **portadores de IC clase funcional (NYHA) II ó III**, disnea en reposo o tos seca durante la noche, apnea presenciada por la pareja y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 35\%$. **Los criterios de exclusión** comprendían enfermedad cerebrovascular previa, empleo de fármacos depresores del sistema nervioso central, índice de masa corporal > 30 y enfermedad respiratoria crónica.

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen de polisomnografía diagnóstico, donde se evaluó la ocurrencia de apnea. **La medicación de los pacientes no se alteró para la realización de los exámenes.**

El Cuestionario de Calidad de Vida de Minnesota se aplicó a todos los pacientes, inmediatamente antes del examen diagnóstico. **Se siguió toda la población durante un año. Seis y 12 meses tras el examen diagnóstico, los autores** entraron en contacto con la población estudiada, para nueva aplicación del cuestionario de Minnesota y para cuestionar sobre rehospitalizaciones y muerte.

La investigación se hizo de acuerdo con los principios delineados según la Declaración de Helsinki. **La Comisión de Ética del Hospital de Clínicas de la FMUSP aprobó el protocolo de estudio, y cada paciente/responsable** relleno un formulario de consentimiento informado antes del inicio del seguimiento.

Polisomnografía

La Polisomnografía nocturna se llevó a cabo con la utilización de un sistema digital (EMBLA 17 canales, *FLAGA hf. Medical Devices*). **La investigación consistía en** monitorizar EEG, electrooculograma, electromiograma submental, ECG, excursiones tóraco-abdominales, flujo oronasal y saturación arterial de oxígeno por oximetría de pulso. **Apnea central se definió por ausencia de flujo oronasal durante ≥ 10 segundos, asociado a la ausencia de esfuerzos respiratorios. Apnea obstructiva se definió por ausencia de flujo oronasal por ≥ 10 segundos, sin embargo, frente los movimientos toracoabdominales (esfuerzos respiratorios). Hipopnea, a su vez, se caracterizó por una reducción de $\geq 50\%$ en el flujo oronasal, por más que ≥ 10 s y asociado a $\geq 3\%$ en el descenso de la oxigenación arterial. El índice de apnea-hipopnea (IAH) se calculó teniendo en cuenta el promedio del número de apneas e hipopneas por hora de sueño. También los índices de apneas centrales (IAC) y obstructiva (IAO) fueron calculados por el promedio de estos eventos por hora.**

Análisis estadístico

Las variables clasificatorias están detalladas en tablas que contienen frecuencias absolutas (n) y relativas (%). La

asociación entre ellas se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher. **La distribución de las variables cuantitativas se evaluó con la prueba t-Student o por la prueba de Wilcoxon.** Las variables que demostraron significancia estadística en el análisis univariado se utilizaron en el modelo de regresión logística. **Se consideraron como estadísticamente significantes** cuando el valor de p fue $< 0,05$.

Resultados

Entre los pacientes sometidos a la polisomnografía diagnóstica, 55 pacientes (87,6%) utilizaban betabloqueante (carvedilol) en una dosis promedio diaria de 28,8 mg. **Hipotensión (7,6%), bradicardia (3%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1,5%) no permitirían a los demás pacientes también hacer uso de la medicación. Las características clínicas de toda la población están descritas en la Tabla 1.**

Los pacientes sin betabloqueante presentaban menor presión arterial sistólica ($p=0,02$), única diferencia significativa entre pacientes con y sin estas medicaciones.

Treinta pacientes (46,1%) presentaron IAH $> 15/h$. **Apnea central del sueño se halló en 12 pacientes (un 18,4% de toda la población, equivalente al 40% de los pacientes con IAH $> 15/h$). Apnea obstructiva se halló en tres pacientes (10%), apnea mixta en cuatro (13,3%) e hipopnea en 11 pacientes (36,6%).**

La menor prevalencia de apnea central en esta población fue una sorpresa, aunque no comparada estadísticamente con la literatura. **El análisis de regresión multivariado reveló que la utilización corriente de betabloqueante fue el único predictor independiente de ausencia de apnea central del sueño ($p < 0,002$).**

Cuando se comparó los resultados de las polisomnografías de los pacientes con y sin betabloqueante, se confirmó la ocurrencia de menor índice de apnea central entre pacientes que tomaban la medicación ($p=0,002$). Además de ello, como se detalló en la Tabla 2, los pacientes del grupo betabloqueante presentaron mayor saturación promedio nocturna de oxígeno, menor peor saturación durante la noche y menor promedio de desaturación arterial, significativamente diferentes de las del grupo sin betabloqueante ($p=0,02$, $0,01$ y $0,03$, respectivamente).

La calidad de vida, según el cuestionario de Minnesota, fue significativamente mejor, tras 6 y 12 meses, entre los pacientes sin apnea central ($p=0,002$ y $p=0,001$ respectivamente - Figuras 1 y 2). Hospitalizaciones fueron más comunes en la población con apnea central ($p=0,001$ y $p=0,005$ para 6 y 12 meses, respectivamente - Figuras 3 y 4). No hubo diferencia de tasa de mortalidad entre las poblaciones con y sin apnea central.

Discusión

Este estudio tuvo el intento de evaluar la influencia del betabloqueante en la prevalencia de la apnea central del sueño, en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como si estas medicaciones pueden interferir en la calidad del sueño de estos pacientes. **Además de ello, también pretendió investigar si la ocurrencia de apnea central impactaría en el**

Tabla 1 - Características de la población

Variables	Grupo total (n=65)	Recibiendo betabloqueantes (n=57)	Sin betabloqueantes (n=8)	p
Edad (años)	50,8 ± 12,8	50,0 ± 13,2	56,5 ± 8,0	0,07
Sexo masculino	44	37	7	0,8
IMC	23,6 ± 2,9	23,8 ± 2,8	22,6 ± 3,3	0,3
PAS	106,1 ± 10,0	107,1 ± 10,0	99,3 ± 7,7	0,02
PAD	65,6 ± 8,2	66,3 ± 8,2	60,6 ± 7,2	0,07
Etiología IC				
Chagásica	15	11	4	
Hipertensiva	6	6	-	
Idiopática	15	15	-	
Isquémica	23	20	3	
Valvular	3	2	1	
Otras	3	3	-	
NYHA				
II	29	26	3	0,4
III	36	31	5	0,7
FEVI (%)	25,1 ± 8,6	25,4 ± 8,8	22,6 ± 7,6	0,3
Ritmo sinusal	38	33	5	0,7
Medicaciones (n)				
Carvedilol	57	57	-	-
Enalapril	32	26	6	0,6
Captopril	20	20	-	-
BRA (losartan)	9	7	2	0,3
Diurético	53	45	8	0,2
Digoxina	38	30	8	0,5
Espironolactona	49	44	5	0,4
Dosis promedio (mg/d)				
Carvedilol	28,8 ± 16,6	28,8 ± 16,6	-	-
Enalapril	31,4 ± 11,7	31,7 ± 12,0	30,0 ± 10,9	0,7
Captopril	92,5 ± 43,3	92,5 ± 43,3	-	-
Losartana	66,6 ± 25,0	64,2 ± 24,4	75,0 ± 35,3	0,7
Tiazídico	27,5 ± 7,9	27,7 ± 8,3	25	0,9
Furosemina	48,8 ± 23,5	49,5 ± 24,5	45,0 ± 17,7	0,5
Digoxina	0,2 ± 0,06	0,2 ± 0,06	0,2 ± 0,06	0,8
Espironolactona	25,7 ± 5,3	25,8 ± 5,6	25	0,3

IMC - índice de masa corporal; PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA - inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA - bloqueante del receptor de angiotensina.

pronóstico y/o en la calidad de vida de estos pacientes.

La menor prevalencia de apnea central en pacientes bajo uso de betabloqueante, aunque no comparada estadísticamente con la literatura, si comparado con lo que esta describe, fue el principal hallazgo del estudio. También se confirmó lo que ya se había revelado: **disturbios respiratorios**, como apnea central, tienen influencia en el

pronóstico y afectan directamente la calidad de vida de los pacientes con IC.

Apnea central del sueño se viene asociando con el aumento de la actividad nerviosa simpática en pacientes con IC, y es una conocida predictora de progresión de este síndrome, además de predictora de arritmias ventriculares y muerte. **La presencia de ACS también está asociada a**

Tabla 2 - Resultados de polisomnografía de los pacientes con y sin betabloqueante

Polisomnografía	Total pacientes (n=65)	Con betabloq. (n=57)	Sin betabloq. (n=8)	p*
IAH %	19,3 ± 18,7	17,5 ± 18,2	32,3 ± 18,4	0,06
IAC %	6,6 ± 12,7	4,7 ± 9,7	20,0 ± 21,8	0,002
IAO %	4,2 ± 10,2	4,4 ± 10,9	2,5 ± 1,7	0,2
Saturación arterial acordado %	93,4 ± 2,4	93,6 ± 2,5	92,3 ± 1,1	0,02
Saturación arterial promedio %	92,8 ± 2,8	92,9 ± 2,9	91,9 ± 1,4	0,1
Peor saturación arterial %	82,9 ± 5,9	83,6 ± 5,9	78,0 ± 4,1	0,01
Desaturación arterial promedio %	5,9 ± 2,3	5,4 ± 1,8	8,6 ± 3,2	0,03
Epworth	8,8 ± 4,0	8,4 ± 3,6	11,1 ± 6,2	0,2
Tiempo total de sueño (min)	422,8 ± 70,2	420,6 ± 72,9	438,5 ± 46,7	0,3
Eficacia del sueño %	77,7 ± 17,8	78,0 ± 18,7	75,3 ± 9,5	0,5
Estadio del sueño 1 %	9,6 ± 12,1	10,1 ± 12,7	6,6 ± 5,2	0,1
Estadio del sueño 2 %	63,4 ± 12,9	62,6 ± 12,8	69,1 ± 13,1	0,2
Estadio del sueño 3 %	8,6 ± 6,5	8,4 ± 6,3	10,3 ± 8,5	0,6
Estadio del sueño 4 %	5,6 ± 6,1	5,8 ± 6,3	3,7 ± 3,6	0,2
REM %	14,0 ± 7,1	14,0 ± 7,0	13,6 ± 8,5	0,9

IAH - índice de apnea e hipopnea; IAC - índice de apnea central; IAO - índice de apnea obstructiva; REM - movimientos rápidos de los ojos. *p: entre pacientes que reciben betabloqueante o no.

la mayor probabilidad de trasplante cardiaco precoz. De hecho, dos estudios evidenciaron que pacientes con IC y ACS, independientemente de otros factores, tienen riesgo de mortalidad aumentado en dos a tres veces⁸⁻¹⁰. Nuestro estudio no encontró diferencia de mortalidad; sin embargo, calidad de vida y hospitalizaciones fueron significativamente distintas entre pacientes con y sin ACS, siempre en detrimento de los pacientes con apnea.

Existen pocos estudios epidemiológicos donde se evaluó la prevalencia de ACS en pacientes con IC. Los dos mayores implicaron a 450 y 81 pacientes y reportaron prevalencias del 33% y el 40%, respectivamente^{11,12}. Los principales riesgos para ACS fueron sexo masculino, hipocapnia, fibrilación atrial y edad avanzada.

Estos estudios fueron relevantes, especialmente por caracterizar la ACS como una importante comorbilidad asociada a IC. No obstante, la cuestión que este estudio intentó responder fue si la prevalencia citada anteriormente sigue la misma en la era de la terapia con betabloqueante - cuando el uso de este en pacientes con disfunción ventricular alcanza, en el Instituto do Coração, más del 90% de los pacientes¹³. Recientemente, Tamura et al¹⁴ estudiaron a 45 pacientes con IC y evidenciaron baja prevalencia de ACS entre los usuarios crónicos de betabloqueante. Además de ello, evidenciaron que cinco pacientes sin betabloqueante y con IAC > 5 redujeron significativamente este índice tras 6 meses de tratamiento con carvedilol (9,5 ± 4,9 para 1,3 ± 2,4, p=0,03). Kohnlein et al¹⁵ encontraron resultados semejantes cuando estudiaron a 50 pacientes con IC con y sin uso de betabloqueante.

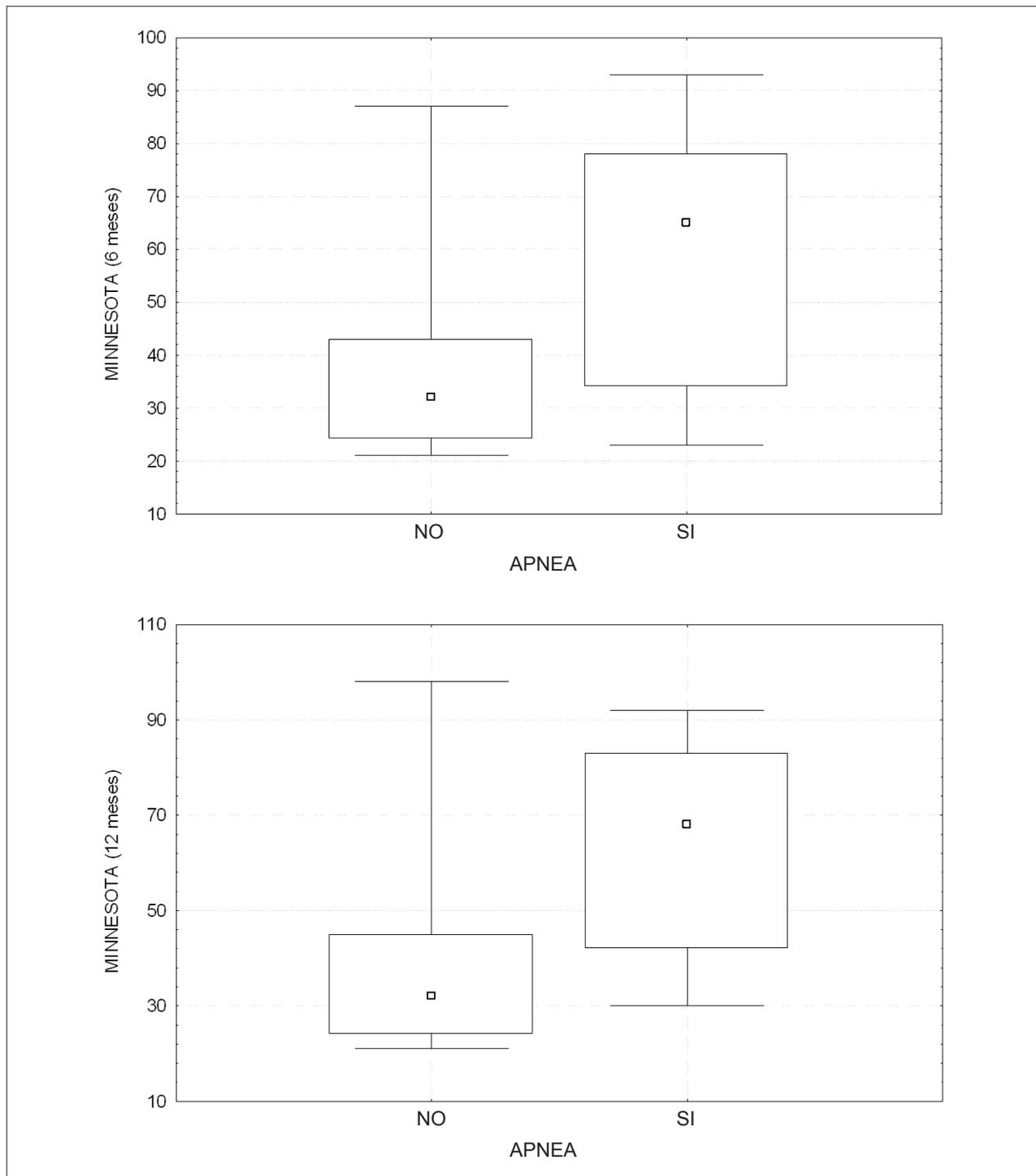
Quizá una manera de explicar el motivo de la reducción de la ACS con el betabloqueante sea debido a la mejora

incuestionable que la función ventricular izquierda tiene con estas medicaciones. Por la prevención de remodelación ventricular, profilaxis de arritmias, isquemia, fibrosis y apoptosis, drogas como carvedilol, metoprolol y bisoprolol pueden aumentar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que está comprobadamente asociado con la mejora de la calidad de vida y también con la reducción de mortalidad de estos pacientes.

La terapia con betabloqueante también puede reducir la severidad de la ACS a través de la restauración de la quimiosensibilidad central al CO₂. Esta sensibilidad puede desestabilizar la respiración durante el sueño, cuando la PaCO₂ está abajo del umbral respiratorio, lo que resulta en la ACS. Existe una significativa correlación positiva entre el aumento de la quimiosensibilidad central al CO₂ y la noraepinefrina plasmática, en pacientes con IC. La inhibición de la actividad simpática reduce el nivel de noraepinefrina plasmática e impide el aumento de la sensibilidad al CO₂. Takahashi et al¹⁶ evidenciaron esto cuando administraron propranolol endovenoso en voluntarios sanos y promovieron una depresión significativa en esta sensibilidad¹⁶.

Conclusión

En conclusión, este estudio evidenció que la terapia con betabloqueante probablemente reduce la prevalencia de apnea central del sueño en portadores de IC, y aumenta la calidad del sueño de estos pacientes. Además de esto, se comprobó una vez más que pacientes con ACS tienen peor calidad de vida y están sujetos a un mayor número de hospitalizaciones. No obstante, no hubo diferencia de mortalidad relacionada al disturbio ventilatorio.



Figuras 1 y 2 - Mejor calidad de vida en pacientes sin apnea central (cuestionario de Minnesota, tras 6 y 12 meses del examen diagnóstico).

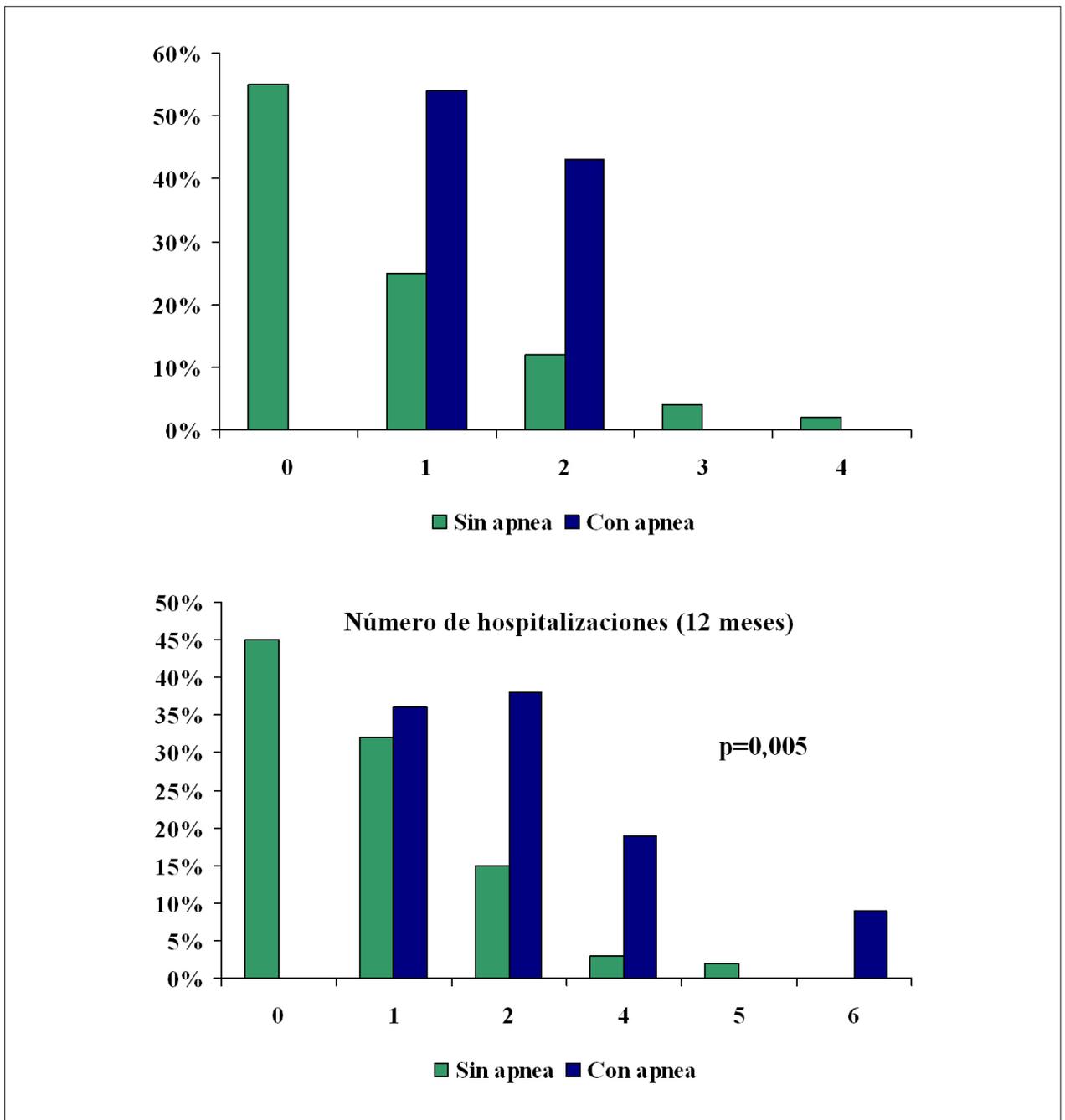
Limitaciones del Estudio

El número de pacientes del grupo sin betabloqueante fue menor que lo que pretendíamos. **Esto se debió a la gran dificultad de encontrar pacientes con IC y sin betabloqueante en seguimiento en la clínica de IC y Trasplante del InCor. Aun cuando investigamos a pacientes de otros grupos del hospital,**

la dificultad de selección de pacientes sin estas medicaciones ha permanecido.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.



Figuras 3 y 4 - Reducción de las hospitalizaciones en pacientes sin apnea central (tras 6 y 12 meses de seguimiento).

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por la FAPESP.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Christiano Pereira Silva, por el Instituto do Coração - HCFMUSP.

Referencias

1. Sin DD, Man GC. Cheyne–Stokes respiration: a consequence of a broken heart? *Chest*. 2003; 124: 1627-8.
2. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, Ohlson LO, Tibblin G, Welin L, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*. 1989; 10: 647-56.
3. Pépin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Lévy P. Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev*. 2006; 10: 33-47.
4. Tobin JM, Snyder JV. Cheyne-Stokes respiration revisited: controversies and implications. *Crit Care Med*. 1984; 12 (10): 882-7.
5. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics*. 2005; 60 (4): 333-44.
6. Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 92-7.
7. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 1435-40.
8. Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, Kripke D, Tisi G, Moser KM. Cheyne–Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J*. 1985; 78: 11-5.
9. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne–Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 272-6.
10. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne–Stokes respiration. *Circulation*. 2000; 102: 61-6.
11. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1101-6.
12. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998; 97: 2154-9.
13. Silva CP, Bacal F, Pires PV, Mangini S, Issa VS, Moreira SF, et al. Heart failure treatment profile at the β -blockers era. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (4): 475-9.
14. Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between β -blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest*. 2007; 131: 130-5.
15. Kohnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med*. 2007; 101: 850-3.
16. Takahashi T, Shinozaki T, Sugimura K, Ogawa H, Okabe S, Watanabe J, et al. Impact of beta-stimulation to central chemoreceptor sensitivity [abstract]. *Circ J*. 2004; 68 (Suppl 1): 138.