

Editorial

Síndrome de apneas del sueño y riesgo cardiovascular después del Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study (SAVE). ¿Y ahora qué?



Sleep apneas and cardiovascular risk after Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study (SAVE). What next?

 Olga Mediano^{a,e,*}, María José Masdeu^b, Doug McEvoy^c y Ferran Barbé^{d,e}
^a Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^c Adelaide Institute for Sleep Health, South Australia, Australia

^d Hospital Universitari Arnau de Vilanova y Santa Maria, IRB Lleida, Lleida, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

El Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study (SAVE)¹ es uno de los estudios más relevantes en apnea del sueño de los últimos tiempos. Se aleatorizaron pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y síndrome de apneas del sueño (SAHS) a rama de tratamiento convencional o presión positiva continua (CPAP) añadida al mismo. El objetivo principal fue determinar si la CPAP mejoraba la morbimortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes. El uso de la CPAP no supuso una disminución del número de eventos en el análisis por intención de tratar para el objetivo principal (un conjunto de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, ingreso por angor, insuficiencia cardíaca o accidente isquémico transitorio). Sí se encontró una mejoría significativa en la somnolencia diurna, calidad de vida, estado de ánimo y productividad laboral en los pacientes que utilizaron la CPAP.

A la hora de interpretar los resultados del estudio es necesario conocer sus limitaciones y fortalezas. Con respecto a las primeras cabe destacar que la presencia de SAHS moderado-grave se definió como un índice de desaturaciones mayor de 12 h (número de veces que se produce una caída $\geq 4\%/h$) por medio de un método de *screening* (Apnealink, ResMed). Se trata de un método simplificado y no del *gold estándar* utilizado en la práctica clínica, pero que cumple el objetivo para el que se utilizó en el ensayo. No habría sido posible aleatorizar 2.717 pacientes, de forma reproducible, en 7 países y 89 centros distintos, con un análisis centralizado si no se utiliza un método sencillo. Si los métodos simplificados han demostrado algo es su capacidad de identificar pacientes con SAHS relevante de entre una gran población. Otra limitación de la prueba diagnóstica es la imposibilidad de identificar eventos centrales, al no disponer de bandas pletismográficas, pero hay que destacar que la insuficiencia cardíaca grave fue criterio de exclusión, así como la presencia de morfología de respiración de Cheyne-Stokes. Esto minimizó la

inclusión de pacientes con eventos centrales, así como el control del tratamiento con registro por tarjeta de memoria de posibles eventos centrales residuales.

La principal limitación del estudio radica en la adherencia a la CPAP. El cumplimiento medio por noche fue de 3,3 h, por tanto, los pacientes permanecieron de media más de la mitad de la noche sin tratamiento. El análisis por protocolo (561 de los 1.346 en rama CPAP: 41%) tampoco encontró mejoría en los más cumplidores ($\geq 4h/noche$), aunque desconocemos si cumplimientos mejores producirían resultados diferentes.

En cuanto a las fortalezas del estudio SAVE es el único estudio en SAHS que ha conseguido aleatorizar 2.717 pacientes de nacionalidades diferentes y consiguiendo mantener la homogeneidad en el método diagnóstico y en el tratamiento con un seguimiento a largo plazo. En segundo lugar, la calidad metodológica del estudio y el rigor en la recogida de datos hacen que la conclusión encontrada goce de una mayor potencia.

En cuanto a la aplicación clínica de los resultados hay que subrayar que las características clínicas de estos pacientes difieren en algunos aspectos de los valorados habitualmente en las consultas de neumología y sueño. Se trata de pacientes no obesos, en su mayoría asiáticos, con una edad media de 63 años y mayoritariamente asintomáticos. Esto hace que las conclusiones del estudio no modifiquen de forma significativa lo que ya se venía realizando en nuestras consultas de forma generalizada hasta ahora, debido a las diferencias fenotípicas existentes entre los 2 grupos (pacientes más jóvenes, sintomáticos, con un mayor índice de masa corporal...). Una de las implicaciones más importante sería que, a la vista de la ausencia de mejoría en la morbimortalidad de los pacientes del estudio, no parece justificado realizar una búsqueda activa de pacientes con SAHS de entre aquellos que han sufrido una enfermedad vascular en ausencia de sintomatología. Sin embargo, los distintos especialistas sí deberán seguir derivando a aquellos pacientes con sospecha de SAHS, y deben ser tratados aquellos que lo requieran según nuestra normativa vigente.

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: olgamediano@hotmail.com (O. Mediano).

Por otro lado, el estudio SAVE está diseñado para prevención secundaria y por tanto sus resultados no deberían ser directamente extrapolables a prevención primaria. Existe la posibilidad de que la edad de los pacientes y la enfermedad vascular establecida hayan minimizado el efecto positivo de la CPAP. Los pacientes reclutados podrían ser «los supervivientes» que han desarrollado mecanismos compensadores que les hacen más resistentes al daño (teoría del preconditionamiento isquémico). En este sentido, dar respuesta a esta pregunta supondría un importante nuevo reto de investigación.

En el análisis por protocolo sí se encontró un posible efecto protector de la CPAP en esos pacientes más cumplidores sobre la nueva aparición de eventos cerebrovasculares (HR: 0,52; IC 95%: 0,30–0,90; $p = 0,02$). Aunque este resultado debe ser tomado con cautela, ya que han podido sumarse factores de confusión, nos hace pensar que probablemente la repercusión del SAHS a nivel cardíaco y cerebral pudieran ser diferentes. Es posible que a lo largo del tiempo de exposición al daño el corazón sea capaz de crear mecanismos protectores, mientras que el cerebro seguiría estando expuesto al daño con todas sus consecuencias. En este sentido el SAVE abre un gran abanico de posibilidades de investigaciones futuras, indicándonos por donde puede estar el camino a seguir en cuanto a líneas de investigación.

Entre los resultados positivos del estudio la CPAP sí mejoró la calidad de vida de forma significativa en estos pacientes y

disminuyó los días de absentismo relacionados con la enfermedad. Las consecuencias económicas de estos resultados no son menores y además deben hacernos reflexionar a la hora de plantear intentos terapéuticos con revaloración posterior de la indicación de tratamiento en pacientes ya diagnosticados de SAHS y que manifiestan sus síntomas de forma soslayada, pero que sí pueden beneficiarse de una clara mejoría en su situación diurna.

Aún existen ensayos clínicos en marcha, como es el estudio ISAACC (NCT01335087), con ciertas diferencias metodológicas con respecto al estudio SAVE, que sin duda aportarán resultados reveladores en este campo. Este estudio puede añadir información acerca de si el inicio más temprano de la CPAP tras el evento cardiovascular pudiera tener un efecto beneficioso.

Por tanto, el estudio SAVE ha supuesto una importantísima aportación al conocimiento en apnea del sueño que teníamos hasta la fecha, mejorando el manejo clínico de nuestros pacientes, ya que aporta información acerca del efecto de la CPAP en un determinado grupo de sujetos, y nos indica los caminos de investigación futura a seguir.

Bibliografía

1. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al., SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919–31.