

COMENTARIO EDITORIAL

Sueño y aterosclerosis: ¿El huevo, la gallina, ambos, o ninguno?

Álvaro Sosa Liprandi MD, MTSAC, FACC, Ezequiel José Zaidel MD

Existe en la comunidad científica una gran incertidumbre acerca de la posible influencia de la cantidad y la calidad del sueño en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles y particularmente en la enfermedad cardiovascular (CV). ¿Hay que “prescribir” a nuestros pacientes una “dosis” específica de sueño? Los dilemas que se reconocen actualmente son los siguientes: ¿El desarrollo de enfermedades CV es atribuido a las alteraciones del sueño o este es consecuencia de alguna condición médica o social que llevó a una privación o fragmentación del mismo? ¿Cuáles son las variables fisiológicas del sueño que frente a su alteración podrían influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares?

En los últimos años un elevado número de publicaciones han establecido una fuerte asociación entre la duración, en más o en menos y la calidad del sueño con diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte. Su principal limitación es que están basadas en cuestionarios de auto reporte y que fueron desarrollados en poblaciones con elevado riesgo CV basal o con enfermedad CV ya establecida (1-5).

Recibimos con gran entusiasmo los resultados del trabajo de Domínguez y cols. publicados en este número del JACC en Español (6), ya que evaluaron dicha asociación con mayor precisión y en un estadio más precoz de daño CV.

En el mencionado estudio, se reclutaron 3974 sujetos asintomáticos sin enfermedad CV conocida y con baja prevalencia de hipertensión y diabetes, de mediana edad, empleados de banca oriundos de Madrid, que formaron parte de la población del estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis Study).

La investigación se centró en la asociación entre ciertos parámetros del sueño objetivados mediante actigrafía y la aterosclerosis subclínica. Secundariamente se investigaron interacciones entre el sueño y factores de riesgo CV tradicionales, factores psicosociales, hábitos alimentarios y marcadores de inflamación. La evaluación de aterosclerosis se realizó mediante parámetros muy sensibles. Se buscó aterosclerosis subclínica mediante ultrasonografía

tridimensional en ambas carótidas, ambas femorales, en la aorta, así como calcificación de las arterias coronarias mediante tomografía. Por otro lado, la evaluación de alteraciones del sueño fue muy específica. Se realizó mediante actigrafía, la cual es un método validado frente a la polisomnografía, y con un acelerómetro en la muñeca de los pacientes se evaluaron los movimientos de las extremidades. Se dividió en sueño muy corto (menos de 6 hs), corto (6-7 hs), referencia (7-8 hs) y prolongado (más de 8 hs). La calidad del sueño se evaluó en base a la medición de los movimientos nocturnos, y se confeccionó un índice de fragmentación del mismo.

En dicho estudio, la duración del sueño muy corta se asoció de forma independiente con mayor carga aterosclerótica en comparación con la duración de sueño estándar, incluso ajustado a diversos factores de riesgo convencionales. Por otro lado, el grupo con mayor fragmentación del sueño presentó más cantidad de territorios ateroscleróticos afectados. No se observaron diferencias en la calcificación coronaria. Según lo expresado por los autores, “estos resultados implicarían que los hábitos del sueño pueden influenciar el desarrollo de aterosclerosis”.

La ausencia de asociación con aterosclerosis coronaria es un hecho esperable para una población asintomática con edad media de 45 años, más aun teniendo en cuenta que un muy bajo porcentaje de los sujetos presentaban puntuación de Agatston mayor que 1, por lo que las inferencias acerca de dicha asociación tienen poco poder.

En nuestra visión el estudio tiene dos grandes aportaciones. La primera de ellas es que explora esta asociación ampliando la población estudiada, incluyendo individuos de edad media y sin enfermedad CV conocida. La segunda es que utiliza una metodología objetiva para determinar la cantidad y calidad del sueño, estableciendo su valor por encima de los cuestionarios de auto reporte.

Un punto importante de reflexión es si el estudio genera suficiente evidencia para asignar causalidad entre la cantidad y calidad del sueño y la presencia de aterosclerosis subclínica. Aplicando los criterios clásicos de Bradford Hill vemos que varios de ellos no se cumplen en este caso (7).

La consistencia aún no fue demostrada ya que esta asociación no ha sido evaluada en otras poblaciones. Los hábitos de sueño y horarios laborales de estos empleados de banca de Madrid pueden no ser similares a los de sujetos de la misma edad y factores de riesgo CV que viven en climas polares, países nórdicos, tropicales, asiáticos o sujetos de otros estratos socio-económicos.

La asociación no presenta especificidad de causa, ya que la privación del sueño se relaciona con múltiples condiciones clínicas y no sólo con aterosclerosis subclínica.

Sin embargo, lo que consideramos como la debilidad más crítica es la temporalidad. La evaluación de la aterosclerosis y de las características del sueño se realizó prácticamente en forma simultánea. Por lo tanto, con los datos presentados aquí, podríamos afirmar por igual que las alteraciones del sueño provocan aterosclerosis y con la misma fuerza de evidencia, que la aterosclerosis subclínica provoca alteraciones del sueño. Al revés de lo planteado por los autores, podríamos hipotetizar que la aterosclerosis subclínica provoca alteraciones en los centros cerebrales reguladores del sueño y vigilia. Deberíamos por tanto prescribir tratamientos para la aterosclerosis con el fin de obtener un mejor sueño en vez de mejor sueño para prevenir aterosclerosis.

La plausibilidad biológica es el ítem más controvertido al evaluar la posible asociación. La privación del sueño para un humano podría plantearse como un estresor y activar el sistema nervioso simpático y marcadores inflamatorios, aunque los datos presentados en el estudio (marcadores de inflamación) no lo demuestran.

Algunos otros datos presentados son de particular interés por presentar contradicciones con información previa. El consumo de café aquí se asoció con menor sueño y aterosclerosis, cuando en diversos estudios se había comprobado un beneficio relacionado con el consumo de café en la mortalidad CV y eventos CV mayo-

res (8). En publicaciones previas se comprobó una asociación entre el estilo de vida solitario y el desarrollo de aterosclerosis, eventos CV y muerte súbita (9). Sin embargo, los autores describen la menor proporción de caídos entre los que más duermen.

Un hecho relevante es que no se describe el número de hijos pequeños de esta población de 45 años en promedio. Es reconocida la gran fragmentación y privación del sueño provocada por una estructura familiar amplia. Otro punto que debe considerarse es que no encontramos totalmente descrito los horarios y tipos de benzodiazepinas recibidas (duración de acción larga o corta) ni tipos ni horarios de ingesta de alcohol, y todo ello claramente puede influenciar en la duración y la fragmentación del sueño. Finalmente, los sujetos con duración de sueño < 6 horas consumían más alcohol, café, cigarrillos, y benzodiazepinas, por lo que podrían representar una población con mayor grado de depresión, ansiedad, o ambos. Sin embargo este hallazgo no pudo establecerse en los cuestionarios de auto reporte y posiblemente este hecho quizás exprese las limitaciones propias de este tipo de registro.

Finalmente, el estudio presentado abre las puertas para experimentaciones futuras, que probablemente requieran largos tiempos de observación, o incluso intervenciones farmacológicas para modificar los parámetros del sueño y evaluar su posible impacto sobre el desarrollo y/o regresión de la aterosclerosis.

En conclusión, concordamos con Domínguez y cols. en que parece haber correlación entre duración y fragmentación del sueño y la presencia de aterosclerosis subclínica y que estos hallazgos apoyan la necesidad de investigar si se debe recomendar una adecuada cantidad y calidad del sueño como parte de una estrategia de prevención CV. Sin embargo, la incertidumbre planteada con los datos presentados, mantiene el interrogante si estamos en presencia del huevo, la gallina, ambos, o ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585-92.
2. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e367-86.
3. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and Hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1235-42.
4. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015;38:529-37.
5. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32:1484-92.
6. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:134-44.
7. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
8. Neal D, Freedman ND, Park Y, Abnet CC et al. Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality *N Engl J Med* 2012;366:1891-1904
9. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10:227-37.