

Asociación de la duración y calidad del sueño con la aterosclerosis subclínica



Fernando Domínguez, MD, PhD,^{a,b,c} Valentín Fuster, MD, PhD,^{a,d} Juan Miguel Fernández-Alvira, PhD,^a Leticia Fernández-Friera, MD, PhD,^{a,c,e} Beatriz López-Melgar, MD, PhD,^{a,c,e} Ruth Blanco-Rojo, PhD,^f Antonio Fernández-Ortiz, MD, PhD,^{a,c,g,h} Pablo García-Pavía, MD, PhD,^{b,c,i} Javier Sanz, MD,^{a,d} José M. Mendiguren, MD,^j Borja Ibañez, MD, PhD,^{a,c,k} Héctor Bueno, MD, PhD,^{a,l,m} Enrique Lara-Pezzi, PhD,^{a,c} José M. Ordovás, PhD^{a,f,n}

RESUMEN

ANTECEDENTES La duración y la calidad del sueño se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no hay estudios grandes que hayan relacionado el sueño medido de forma objetiva con la aterosclerosis subclínica evaluada en múltiples localizaciones vasculares.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de los parámetros del sueño medidos con actigrafía con la aterosclerosis subclínica en una población de mediana edad asintomática, e investigar las interacciones entre el sueño, los factores de riesgo convencionales, los factores psicosociales, los hábitos alimentarios y la inflamación.

MÉTODOS Se realizó un registro actigráfico de siete días en 3974 participantes (edad 45,8 ± 4,3 años; 62,6% varones) del estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*). Se definieron cuatro grupos: duración del sueño muy corta <6 h, duración del sueño corta de 6 a 7 h, duración del sueño de referencia de 7 a 8 h y duración del sueño larga >8 h. El índice de fragmentación del sueño se definió como la suma del índice de movimiento y el índice de fragmentación. Se realizó una ecografía vascular tridimensional carotídea y femoral y una tomografía computarizada cardíaca para cuantificar la aterosclerosis no coronaria y la calcificación coronaria.

RESULTADOS Al aplicar un ajuste para los factores de riesgo convencionales, la duración del sueño muy corta mostró una asociación independiente con una carga aterosclerótica elevada en la ecografía vascular tridimensional, en comparación con el grupo de referencia (*odds ratio*: 1,27; intervalo de confianza del 95%: 1,06 a 1,52, $p = 0,008$). Los participantes que se encontraban en el quintil más alto de fragmentación del sueño presentaron una prevalencia superior de múltiples territorios no coronarios afectados (*odds ratio*: 1,34; intervalo de confianza del 95%: 1,09 a 1,64, $p = 0,006$). No se observaron diferencias por lo que respecta a la puntuación de calcificación arterial coronaria en los distintos grupos de sueño.

CONCLUSIONES La menor duración del sueño y el sueño fragmentado se asocian de manera independiente a un aumento del riesgo de aterosclerosis subclínica en múltiples territorios. Estos resultados resaltan la importancia de los hábitos de sueño saludables para la prevención de la enfermedad cardiovascular. (*J Am Coll Cardiol* 2019;73:134-44)

© 2019 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del *JACC*, Dr. Valentín Fuster.

Del ^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España; ^bUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España; ^cCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España; ^dZena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute/Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^eHM Hospitales-Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares HM-CIEC, Madrid, España; ^fIMDEA Food Institute, CEI UAM + CSIC, Madrid, España; ^gUniversidad Complutense, Madrid, España; ^hInstituto Cardiovascular, IDSSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; ⁱFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España; ^jBanco de Santander, Madrid, España; ^kIIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, España; ^lDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, e Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ^mFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; y el ⁿU.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts. El estudio PESA es financiado conjuntamente por el CNIC y Banco Santander. El estudio recibe también financiación del Instituto de Salud Carlos III (PI15/02019) y del Fondo para el Desarrollo Regional Europeo. El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MEIC) y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación del MEIC SEV-2015-0505). El Dr. Bueno ha recibido pagos por consultoría de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer y Novartis; ha recibido pagos por conferencias o ayuda para la asistencia a congresos científicos de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, Ferrer, Novartis y MEDSCAPE-the heart.org; y ha

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****3D** = tridimensional**TC** = tomografía computarizada**DSL** = duración del sueño larga**DSR** = duración del sueño de referencia**IFS** = índice de fragmentación del sueño**DSC** = duración del sueño corta**DSMC** = duración del sueño muy corta**VUS** = ecografía vascular

El sueño es un proceso fisiológico esencial que protege la salud física y mental. El déficit de sueño tiene una prevalencia elevada en las sociedades occidentales y los estudios epidemiológicos sugieren que no solo la duración del sueño corta (DSC) sino también la duración del sueño larga (DSL) están relacionadas con un aumento del riesgo cardiovascular (1, 2).

Varios estudios y metanálisis han descrito asociaciones entre la DSC y la hipertensión (3, 4), y algunos de ellos han observado una relación con la hipertensión de nueva aparición en individuos de edad <65 años (4, 5). No se ha observado una asociación de este tipo con la DSL (5). En un metanálisis reciente se describió un aumento del riesgo de diabetes mellitus de un 30% en los individuos que dormían <5 a 6 h/día, así como en los que dormían >8 h/día (6). Además, se ha observado que la DSC influye en el consumo de alimentos y en la obesidad (7).

Aunque la calidad y la duración del sueño se han relacionado con el riesgo de enfermedad coronaria, ictus (1) y aterosclerosis subclínica (8), la mayor parte de los estudios se basan en cuestionarios de evaluación del sueño rellenos por los propios sujetos (8, 9). El valor de los estudios previos en los que se ha usado la actigrafía y se ha evaluado la carga aterosclerótica es limitado ya que la mayor parte de ellos fueron estudios pequeños (10-12) y se centraron en pacientes con trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño (AOS) (13, 14). En estudios previos basados en una evaluación objetiva del sueño se ha observado que una menor duración del sueño se asocia a un mayor grosor de íntima-media carotídea en los varones (15), y que una mayor duración del sueño se asocia a una menor incidencia de calcificación coronaria, la cual está relacionada con la aterosclerosis subclínica (16). Sin embargo, no hay estudios en los que se hayan utilizado las técnicas de imagen más modernas y fiables para medir la aterosclerosis. Además, hasta el momento no se ha evaluado la asociación de la aterosclerosis de múltiples territorios con el sueño.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los parámetros del sueño medido con actigrafía y la aterosclerosis subclínica, investigando las posibles interacciones entre parámetros del sueño, factores de riesgo, hábitos alimentarios y marcadores inflamatorios.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO El estudio PESA-CNIC (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*—Centro Na-

cional de Investigaciones Cardiovasculares)-Santander es un estudio de cohortes prospectivo, observacional, para el que se reclutó a 4184 empleados de ambos sexos del Banco Santander en Madrid que tenían entre 40 y 54 años de edad (17). Los participantes no tenían ninguna enfermedad cardiovascular (ECV) conocida. En la visita inicial se realizó un análisis de sangre en ayunas, un análisis de orina y un electrocardiograma de 12 derivaciones. Se excluyó de este estudio a los pacientes con antecedentes de AOS en la situación inicial (n = 77) y a los que no disponían de un registro actigráfico (n = 133). La muestra final disponible para este análisis la formaron 3974 participantes. De ellos, 3804 fueron examinados en la situación inicial mediante ecografía vascular (VUS) tridimensional (3D) (170 fueron excluidos debido a que las exploraciones de VUS 3D eran incompletas o no se disponía de los datos clínicos completos para los modelos con ajuste), y 3899 fueron examinados con tomografía computarizada (TC) cardiaca (75 fueron excluidos debido a que no se disponía de los datos clínicos completos necesarios para los modelos con ajuste).

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ECV, EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL CONSUMO ALIMENTARIO

Se registraron los antecedentes patológicos de los participantes, los factores de riesgo de ECV tradicionales, las características de estilo de vida (18) y la exploración física, incluidas las características antropométricas. La obesidad se definió como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². El síndrome metabólico se definió según los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (19), que exigen la presencia de 3 o más de las siguientes características: 1) obesidad abdominal, definida como un perímetro de cintura ≥ 102 cm en los varones y ≥ 88 cm en las mujeres; 2) triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados; 3) colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en suero <40 mg/dl en los varones y <50 mg/dl en las mujeres o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo; 4) presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o tratamiento farmacológico para la presión arterial elevada; y 5) glucosa plasmática en ayunas (FPG) ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico para la glucemia elevada. Se calcularon las puntuaciones de Framingham a 10 años y a 30 años, así como la puntuación de Fuster-BEWAT (20), en todos los participantes en el estudio. Además, con objeto de evitar el posible factor de confusión de una AOS infradiagnosticada, se calculó una puntuación modificada del cuestionario STOP-BANG (por

recibido financiación para investigación del Instituto de Salud Carlos III, España (PIE16/00021 y PI17/01799), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen y Novartis. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de julio de 2018; original revisado recibido el 9 de octubre de 2018, aceptado el 12 de octubre de 2018.

las siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino) (mSTOP-BANG) y se ajustaron los resultados para esta variable. El cuestionario STOP-BANG evalúa el riesgo de apnea del sueño y se ha demostrado que es una herramienta práctica para la detección sistemática de la AOS (21). Los datos clínicos del estudio PESA incluían todos los parámetros necesarios para el cálculo de la puntuación STOP-BANG excepto el perímetro cervical, y por consiguiente, se incorporaron al estudio los resultados de una puntuación mSTOP-BANG.

Todos los participantes respondieron a una encuesta destinada a determinar los antecedentes alimentarios de forma informatizada, adaptada a la población española, que fue desarrollada y validada inicialmente en el estudio EPIC-España (22, 23). La encuesta se basa en una aplicación informática y se estructura según los episodios de consumo a lo largo de un día completo (desayuno, tentempié a media mañana, almuerzo, merienda, cena, y consumo entre las comidas) (24, 25). Una vez respondida la encuesta, el programa informático presentaba información sobre los alimentos consumidos, el consumo calórico, el consumo de macronutrientes y micronutrientes, y las diferentes formas de preparación de los alimentos, así como sobre los hábitos alimentarios específicos. Por lo que respecta a las bebidas con cafeína, se pidió a los participantes que indicaran su consumo diario en gramos, incluidos los de café, té, bebidas de cola y bebidas energéticas. Partiendo de una densidad aproximada de 1 g/cm³, los resultados se convirtieron a mililitros.

EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD Y CALIDAD DEL SUEÑO

La duración del sueño actigráfica y la descrita por el propio participante se analizaron en primer lugar como variables continuas y luego se dividieron en varias categorías para obtener grupos de un tamaño muestral suficiente, con objeto de reflejar las posibles asociaciones no lineales (en forma de U o de J) entre la duración del sueño y los resultados de riesgo. La cantidad de sueño se valoró mediante acelerometría triaxial, utilizando acelerómetros Acti Trainers (Actigraph, Pensacola, Florida, Estados Unidos) colocados en la cintura de los participantes durante 7 días. Teniendo en cuenta lo indicado en la declaración científica más reciente de la *American Heart Association* respecto a la repercusión de la duración del sueño en la salud cardiometabólica, una duración del sueño de 7 a 8 horas se consideró normal, y los participantes que se encontraban en este intervalo de valores se tomaron como grupo de duración del sueño de referencia (DSR) (26). Los demás grupos fueron los de participantes con una duración del sueño muy corta (DSMC) (<6 h), una duración del sueño corta (DSC) (6 a 7 h) y una duración del sueño larga (DSL) (>8 h).

La calidad del sueño se evaluó con el índice de fragmentación del sueño total (IFS), que se define como la suma del índice de movimiento (IM) y el índice de fragmentación (IF). El IM es el porcentaje de periodos con recuentos del eje y >0 en el tiempo de sueño. El IF es el porcentaje de periodos de sueño de 1 min frente al total de periodos de sueño durante el tiempo de sueño (27). Se dividió a los participantes en el estudio en quintiles según la fragmentación del sueño y los que tenían un sueño menos fragmentado (primer quintil) se tomaron como grupo de referencia. Además, los participantes respondieron al Cuestionario de Hábitos de Sueño (*Sleep Habits Questionnaire*), que fue desarrollado y validado en el *Sleep Heart Health Study* (28).

EVALUACIÓN PSICOSOCIAL Se evaluó la presencia de síntomas depresivos mediante la escala del *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D). Esta escala ha sido traducida y validada en la población española (29), y ha mostrado una sensibilidad y especificidad elevadas para la identificación de los síntomas depresivos en estudios epidemiológicos. Los participantes completaron también la escala *Perceived Stress Scale* (SSP) (30), que es ampliamente utilizada para medir el estrés percibido inespecífico.

EVALUACIÓN DE LA ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

Los participantes en el estudio PESA fueron examinados mediante VUS 3D con el empleo de un transductor de haz lineal volumétrico, para evaluar la carga de placa en las arterias carótidas y femorales bilaterales. Dado que en la actualidad no hay una definición estandarizada de la presencia de placa con el empleo de la VUS 3D, la aterosclerosis no coronaria se definió como la presencia de placas utilizando los criterios de Mannheim para la VUS bidimensional (31), y se registró también el número de territorios afectados (de 1 a 4). Se cuantificó el volumen de placa acumulado (carga, en mm³) y se dividió en terciles para clasificar la aterosclerosis como leve, moderada o grave (32). Se ha demostrado ya que este método de VUS 3D es exacto en la medición del volumen de las placas *in vitro* e *in vivo* (33). Además, la aterosclerosis determinada mediante VUS 3D en la cohorte del estudio PESA está correlacionada con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en especial para las arterias femorales (32). Se utilizó una TC de 16 cortes para cuantificar la puntuación de calcio coronario de Agatston (CACs), que se clasificó en las categorías de 0, <1, 1 a 100, 101 a 400 y >400 (34).

Todas las pruebas de imagen se realizaron con enmascaramiento, y el análisis lo realizó el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

EVALUACIÓN DE LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Los biomarcadores inflamatorios evaluados fueron el recuento de neutrófilos, la selectina P, la proteína C

TABLA 1 Características iniciales y duración del sueño medida con actigrafía

Tiempo total de sueño (actigrafía)	Total	DSMC < 6 h	DSC 6 a <7 h	DSR 7 a <8 h (Ref)	DSL ≥8 h	Valor de p*
Número de participantes	3974 (100,0)	1071 (27,0)	1521 (38,3)	1222 (30,7)	160 (4,0)	
Edad, años	45,8 ± 4,3	46,6 ± 4,3†	45,8 ± 4,4†	45,1 ± 4,0	44,5 ± 4,0	<0,001
Varones	62,6	74,0	65,2	52,0	43,1	<0,001
Tabaquismo						0,02
Nunca ha fumado	39,4	33,9	41,2	41,7	41,5	
Exfumador	32,4	35,1	30,8	32,9	26,4	
Fumador social	7,5	7,3	7,4	7,4	10,1	
Fumador actual	20,7	23,7	20,6	18,0	22,0	
Consumo de alcohol, g/día	5,8 (1,5-12,6)	7,2 (1,7-14,1)	6,3 (1,8-13,2)	4,7 (1,0-11,0)	4,1 (0,9-10,4)	<0,001
AFME, min/día	46,8 ± 20,7	47,9 ± 22,0	47,2 ± 20,8	46,3 ± 19,6	40,6 ± 17,0†	0,13
Casado	75,9	74,6	76,4	77,0	71,1	0,06
IMC, kg/m ²	26,1 ± 3,79	26,9 ± 3,9†	26,2 ± 3,9†	25,5 ± 3,8	24,5 ± 3,6†	<0,001
PA sistólica, mm Hg	116,2 ± 12,5	117,9 ± 12,3†	116,6 ± 12,2†	114,3 ± 12,6	114,0 ± 13,7	<0,001
PA diastólica, mm Hg	72,4 ± 9,4	73,6 ± 9,5†	72,5 ± 9,4†	71,4 ± 9,1	71,7 ± 9,6	<0,001
Hipertensión	12,1	13,9	12,5	10,0	10,0	0,03
Fármacos antihipertensivos	7,3	9,2	7,2	6,0	5,0	0,02
Glucosa en ayunas, mg/dl	90,4 ± 13,7	92,1 ± 13,1†	90,6 ± 15,7†	88,9 ± 10,2	89,3 ± 17,3	<0,001
Diabetes mellitus	1,7	2,5	1,5	1,2	1,3	0,1
Fármacos antidiabéticos	1,5	2,1	1,2	1,2	1,2	0,31
Colesterol total, mg/dl	200,0 ± 34,3	202,0 ± 34,3	200,0 ± 32,6	200,0 ± 33,3	203,0 ± 33,0	0,443
Colesterol HDL, mg/dl	49,2 ± 12,2	47,2 ± 11,8†	49,0 ± 11,7†	50,9 ± 12,8	50,8 ± 13,4	<0,001
Colesterol LDL, mg/dl	132,0 ± 29,8	134,0 ± 30,6	132,0 ± 28,8	131,0 ± 29,9	133,0 ± 31,9	0,135
Triglicéridos, mg/dl	94,5 ± 57,3	100,7 ± 61,1†	94,4 ± 55,0	89,1 ± 50,7	95,5 ± 88,3	<0,001
Fármacos hipolipemiantes	6,9	8,3	8,0	4,7	4,4	0,001
Síndrome metabólico‡	9,5	12,6	8,8	8,0	6,9	<0,001
Puntuación STOP-BANG§	1,3 ± 1,1	1,6 ± 1,1†	1,3 ± 1,02†	1,1 ± 0,9	1,0 ± 1,0	<0,001
Puntuación STOP-BANG ≥3§	13,2	18,9	13,2	9,0	6,2	<0,001
PCR, mg/dl	0,10 (0,05-0,19)	0,11 (0,05-0,20)	0,09 (0,05-0,18)	0,09 (0,05-0,19)	0,09 (0,05-0,17)	0,07
VCAM, ng/ml	617 (490-765)	593 (476-747)	621 (494-769)	627 (498-772)	630 (488-774)	0,006
Selectina P, ng/ml	129 (104-154)	133 (108-157)	129 (104-154)	127 (102-151)	122 (96-140)	0,002
Neutrófilos, %	57,6 (52,5-62,8)	57,8 (52,8-63,4)	57,3 (52,4-62,2)	57,6 (52,3-62,8)	58,3 (52,2-64,1)	0,23
Uso de benzodiazepinas y derivados	6,8	6,2	6,8	6,5	13,8	0,012

Los valores corresponden a n (%), media ± DE, %, o mediana (cuartil 1, cuartil 3). La **negrita** indica significación estadística. *Los valores de p para las variables continuas de esta columna reflejan la p para la tendencia. † p<0,05 frente a DSR (grupo de referencia). ‡ Criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). § Puntuación modificada. Perímetro cervical no disponible.

IMC = índice de masa corporal; PA = presión arterial; PCR = proteína C reactiva, HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; DSL = duración del sueño larga; AFME = actividad física moderada a enérgica; DSR = duración del sueño de referencia; STOP-BANG = siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino; DSC = duración del sueño corta; VCAM = molécula de adhesión celular vascular; DSMC = duración del sueño muy corta.

reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Las características de la población del estudio en la situación inicial se presentan en forma de porcentajes para las variables discretas y en forma de media y DE para las variables continuas. Se aplicó el método de Bonferroni (análisis de la varianza con corrección por pruebas múltiples) para las variables continuas, incluidos los valores de p para la tendencia para la comparación general de los grupos y los valores de p específicos cuando se comparaba con el

grupo de referencia. Se utilizó la prueba de χ^2 para las variables discretas.

El grado de coincidencia entre la duración del sueño actigráfica y la descrita por el propio participante se cuantificó calculando un coeficiente de correlación de concordancia. Las asociaciones entre los parámetros del sueño actigráficos (índice de fragmentación y duración del sueño) y los resultados de riesgo cardiometabólico o los marcadores inflamatorios se evaluaron con modelos de regresión ordinal multivariable ajustados según las variables de edad, sexo, actividad física, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal al día, estado civil, puntuación de CES-D/SSP

TABLA 2 Escalas de riesgo cardiovascular según la duración y la fragmentación del sueño

Tiempo total de sueño (actigrafía)	Total	DSMC < 6 h	DSC 6 a <7 h	DSR 7 a <8 h (Ref)	DSL ≥8 h	Valor de p*
Escalas de riesgo de ECV						
FRS 10%	5,9 ± 4,4	6,9 ± 4,8†	5,9 ± 4,3†	5,0 ± 3,8	5,1 ± 4,6	<0,001
FRS 30%	17,7 ± 11,8	20,9 ± 12,7†	17,7 ± 11,4†	15,2 ± 10,6	15,6 ± 12,3	<0,001
Puntuación de Fuster-BEWAT						
Mala	6,5	9,3	5,6	5,5	4,4	<0,001
Intermedia	60,1	63,4	62,2	55,6	51,6	
Ideal	33,4	27,3	32,2	38,9	44,0	
Índice de fragmentación del sueño (actigrafía)						
	Quintil 1 (Ref) 0,23-2,88	Quintil 2 2,88-4,04	Quintil 3 4,04-5,29	Quintil 4 5,29-7,38	Quintil 5 7,39-43,43	
Escalas de riesgo de ECV						
FRS 10%	5,0 ± 3,8	5,4 ± 3,9	5,9 ± 4,4†	6,3 ± 4,9†	6,8 ± 4,7†	<0,001
FRS 30%	15,2 ± 10,3	16,6 ± 10,9	17,5 ± 11,4†	18,8 ± 12,6†	20,4 ± 12,8†	<0,001
Puntuación de Fuster-BEWAT						
Mala	4,5	5,8	6,2	7,2	9,0	<0,001
Intermedia	57,8	59,8	59,7	58,3	64,8	
Ideal	37,7	34,4	34,1	34,5	26,2	

Los valores corresponden a media ± DE o %. Análisis de Bonferroni *post hoc*. La **negrita** indica significación estadística. *Los valores de p para las variables continuas de esta columna reflejan la p para la tendencia. † p < 0,05 en comparación con el grupo de referencia.
FRS = puntuación de riesgo de Framingham; Ref = referencia.

y puntuación de mSTOP-BANG. Además, para obtener los valores de p para la asociación ajustada global entre los parámetros del sueño y las variables de aterosclerosis, realizamos una prueba de cociente de verosimilitudes comparando los modelos finales y el modelo que incluía todas las variables excepto la variable predictiva en cada análisis.

Dado que se ha descrito que el sexo modifica la asociación entre el sueño y los parámetros cardiometabólicos (35), se exploraron, además, las asociaciones por separado en los hombres y en las mujeres cuando una prueba de significación de la modificación del efecto por el sexo mostraba un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

Se realizó un análisis actigráfico en un total de 2488 varones (62,6%) y 1486 mujeres (37,4%) para evaluar la duración y la calidad del sueño. La proporción de participantes con una DSR fue del 30,7%, mientras que los participantes con una DSC o una DSMC supusieron un 65,3% de los casos. Tan solo un 4% de los participantes presentaron una DSL (tabla 1). Por lo que respecta a la fragmentación del sueño, cada uno de los quintiles incluía entre 774 y 786 participantes (tabla 1 online).

Hubo una correlación significativa, aunque débil, entre la duración del sueño actigráfica y la descrita por el propio participante (coeficiente de correlación de Pearson: 0,35; p < 0,001). Además, los 3899 participantes que respondieron a los cuestionarios sobrevaloraron su duración del sueño, en comparación con los resultados obtenidos con el acelerómetro (figura 1 online).

PERFIL CLÍNICO Y PARÁMETROS DEL SUEÑO En la tabla 1 se presentan las características iniciales según la duración del sueño medida con actigrafía. La mayor edad, la presión arterial sistólica y diastólica más alta, el IMC, el colesterol HDL más bajo y el síndrome metabólico mostraron una prevalencia significativamente superior en los participantes con DSMC o DSC en comparación con los que tenían una DSR (7 a 8 h) (tabla 1). De manera similar a lo observado en los participantes con DSMC y DSC, los que se encontraban en el quintil superior del IFS eran de una edad significativamente mayor y mostraban una mayor prevalencia de tabaquismo y de hipertensión (tabla 1 online).

La puntuación de riesgo de Framingham a 10 y a 30 años mostró un riesgo cardiovascular significativamente superior en los participantes con DSMC o DSC en comparación con los que tenían una DSR, y esto se observó también en los participantes incluidos en los 3 quintiles superiores de fragmentación del sueño. Se observaron los mismos resultados con la puntuación Fuster-BEWAT recientemente descrita (20) (tabla 2). No hubo diferencias por lo que respecta a las características psicosociales en función de la duración y la fragmentación del sueño (tabla 2 online).

ASOCIACIÓN DE LA DURACIÓN Y LA CALIDAD DEL SUEÑO CON LA ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Se dispuso de exploraciones de VUS 3D de los territorios carotídeo y femoral para el análisis en 3804 participantes (tabla 3 online). Con un ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica (AFME), IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total,

TABLA 3 Carga de placa aterosclerótica y número de territorios afectados determinados mediante ecocardiografía 3D y duración del sueño: Comparación del sueño notificado por el propio participante con la actigrafía

	Actigrafía						Cuestionario de hábitos de sueño					
	Carga de placa no coronaria			Número de territorios vasculares afectados (1-4)			Carga de placa no coronaria (mm ³)			Número de territorios vasculares afectados (1-4)		
	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p
Duración total del sueño, h			0,045*			0,18*			0,33*			0,20*
<6	1,27	1,06-1,52	0,008	1,21	1,02-1,45	0,03	0,99	0,79-1,24	0,92	0,92	0,74-1,16	0,50
6-7	1,10	0,94-1,30	0,25	1,07	0,90-1,26	0,40	1,13	0,98-1,31	0,10	1,13	0,98-1,31	0,09
7-8	1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia	
>8	1,31	0,92-1,85	0,13	1,13	0,79-1,13	0,50	0,91	0,78-1,34	0,50	1,03	0,78-1,34	0,86
Duración del sueño en los varones, h			0,32*			0,41*			0,27*			0,22*
<6	1,21	0,98-1,49	0,08	1,14	0,93-1,41	0,21	1,15	0,88-1,50	0,32	1,06	0,81-1,39	0,69
6-7	1,13	0,93-1,38	0,23	1,04	0,85-1,27	0,71	1,23	1,03-1,46	0,02	1,21	1,02-1,44	0,03
7-8	1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia	
>8	0,96	0,59-1,56	0,87	1,13	0,79-1,13	0,44	0,99	0,69-1,43	0,96	1,08	0,75-1,55	0,68
Duración del sueño en las mujeres, h			0,02*			0,11*			0,37*			0,33*
<6	1,48	1,06-2,07	0,02	1,38	1,00-1,93	0,053	0,69	0,44-1,07	0,10	0,68	0,44-1,05	0,08
6-7	1,01	0,76-1,36	0,90	1,04	0,85-1,27	0,44	0,94	0,72-1,23	0,66	0,97	0,74-1,26	0,81
7-8	1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia		1,00	Referencia	
>8	1,83	1,12-3,01	0,02	1,65	1,01-2,72	0,05	0,77	0,51-1,18	0,23	0,89	0,59-1,35	0,59

Valores de *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC) de la carga total de placa medida mediante ecocardiografía tridimensional (territorios vasculares carotídeo y femoral) y territorios afectados en los diferentes grupos según la duración del sueño, en comparación con el grupo de referencia (7 a 8 h de sueño). Modelo de regresión ordinal con ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal/día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios *Center for Epidemiological Studies-Depression*, *Perceived Stress Scale* y *mSTOP-BANG*. La carga total de placa se dividió en las categorías de ausencia de placa y terciles (varones: 0, 1,09 a 31,98, 31,99 a 105,62, y 106,53 a 1241,98 mm³; mujeres: 0, 1,19 a 14,83, 15,02 a 38,89, y 40,69 a 536,34 mm³). *Valores de p para las asociaciones ajustadas globales para cada análisis (prueba de cociente de verosimilitudes). Los demás valores de p corresponden a comparaciones emparejadas con el grupo de referencia.

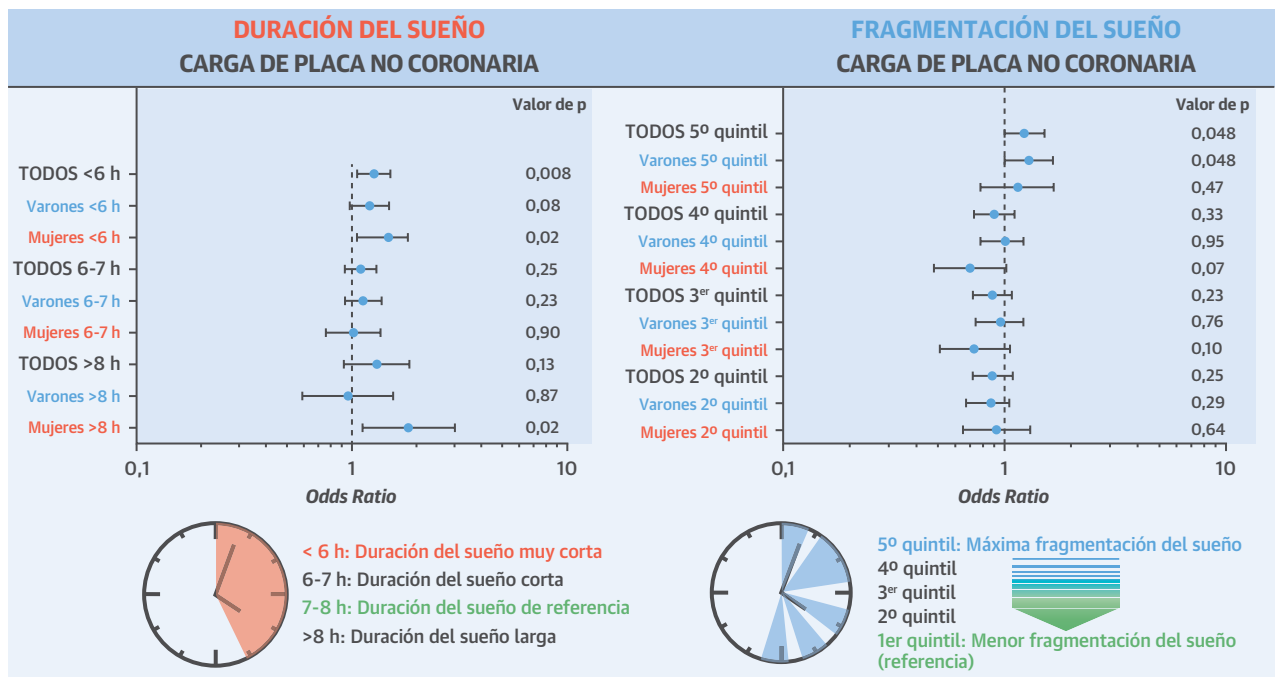
Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

consumo total de kcal al día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios CES-D, PSS y mSTOP-BANG, la DSMC mostró una asociación independiente con el aumento de la carga de placa en comparación con el grupo de referencia (duración del sueño de 7 a 8 h) (*odds ratio* [OR] para el tercil más alto de carga de placa: 1,27, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,06 a 1,52; p = 0,008) ([tabla 3, ilustración central](#)). El análisis de regresión ordinal teniendo en cuenta los terciles de carga de placa 3D y el número de territorios afectados mostró también que los participantes que dormían <6 h tenían una tendencia a una aterosclerosis más extensa, con un mayor número de territorios vasculares afectados, pero las diferencias no eran significativas (OR de presentar más territorios afectados: 1,21; IC del 95%: 1,02 a 1,45; p = 0,03, pero con un valor de p global de la prueba = 0,18). La asociación entre la aterosclerosis subclínica y la duración del sueño se investigó también con el empleo del cuestionario de hábitos de sueño. En este caso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la carga de placa ni en la puntuación CAC entre los diferentes grupos de sueño en las pruebas de asociación globales ([tabla 3](#)), lo cual resalta nuevamente la importancia de los datos objetivos del sueño para este tipo de estudios. Se realizó el mismo análisis para evaluar la repercusión de la fragmentación del sueño en la carga de placa. Observamos que el conjunto

de la cohorte, y de manera más específica los participantes varones con un sueño más fragmentado (quinto quintil) mostraban un mayor número de territorios afectados en comparación con el grupo de referencia (primer quintil) ([ilustración central](#)). Se realizó un subanálisis en el que se excluyó a los participantes con una puntuación de mSTOP-BANG ≥ 3 (n = 450; 11,8% de los participantes en el estudio en los que se dispuso de una VUS 3D) y los resultados fueron similares por lo que respecta a la DSMC y la aterosclerosis no coronaria ([tabla 4 online](#)). Además, en este caso, los participantes con una DSL mostraron una carga de placa no coronaria superior; aunque esta diferencia se observó específicamente en las mujeres (OR: 1,95; IC del 95%: 1,20 a 3,19; p = 0,007 frente a OR: 1,07; IC del 95%: 0,64 a 1,80; p = 0,80 en los varones).

A continuación investigamos la relación entre los patrones del sueño y la CACS. Se dispuso de una TC coronaria para el análisis en 3899 participantes. Los pacientes de los grupos de DSMC y DSC, así como los que tenían un sueño más alterado (quinto quintil) mostraron una asociación con una puntuación CACS superior ([tabla 5 online](#)). Con un ajuste para los factores de confusión antes mencionados, la CACS no fue significativamente mayor en los participantes con DSC, DSMC o DSL, fuera cual fuera el método utilizado para evaluar los hábitos de sueño ([tabla 4 online](#)). De igual modo, no hubo una aso-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Duración y calidad del sueño en relación con la carga de aterosclerosis subclínica



Domínguez, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2):134-44.

Gráficos de bosque en los que se muestran los valores de *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) de la carga total de placa, medida con ecocardiografía 3D (territorios carotídeos y femorales) en los diferentes grupos definidos según la duración y la fragmentación del sueño en la actigrafía, en comparación con el grupo de referencia (7 a 8 h de sueño, quintil 1). Modelo de regresión ordinal con ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal/día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios *Center for Epidemiological Studies-Depression*, *Perceived Stress Scale* y *mSTOP-BANG* (por las siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino, modificada). Los valores de p (la **negrita** indica significación estadística) para la asociación global ajustada entre los parámetros del sueño y las variables de aterosclerosis corresponden a lo siguiente: duración del sueño frente a carga de placa no coronaria: **p = 0,045** (varones: p = 0,32; mujeres: **p = 0,02**); fragmentación del sueño frente a carga de placa no coronaria: **p = 0,004** (varones: **p = 0,02**; mujeres: p = 0,09); carga total de placa dividida en las categorías de ausencia de placa y terciles (varones: 0, 1,09 a 31,98, 31,99 a 105,62, y 106,53 a 1241,98 mm³; mujeres: 0, 1,19 a 14,83, 15,02 a 38,89, y 40,69 a 536,34 mm³). Valores del índice de fragmentación del sueño, quinto quintil: 7,39 a 43,43; cuarto quintil: 5,29 a 7,38; tercer quintil: 4,04 a 5,29; segundo quintil: 2,88 a 4,04; primer quintil (grupo de referencia): 0,23 a 2,88. 3D = tridimensional; TC = tomografía computarizada; DSL = duración del sueño larga; DSR = duración del sueño de referencia; IFS = índice de fragmentación del sueño; DSC = duración del sueño corta; DSMC = duración del sueño muy corta; VUS = ecografía vascular.

ciación significativa entre la calidad del sueño y la CACS en el análisis ajustado para las variables ni tras la exclusión de los sujetos con una puntuación *mSTOP-BANG* ≥3 (figura 1, tabla 6 online).

ASOCIACIÓN DEL CONSUMO ALIMENTARIO Y LA INFLAMACIÓN CON LOS PARÁMETROS DEL SUEÑO No se observaron diferencias entre los distintos grupos de duración del sueño al ajustar la cantidad de nutrientes a gramos por 2000 kcal/día (tabla 7 online). Sin embargo, los participantes del grupo de DSMC presentaron un consumo diario de alcohol superior y los incluidos en los grupos de DSMC y DSC mostraron un consumo de cafeína superior al de los participantes del grupo de DSR (tabla 7 online). De igual modo, los participantes del quintil superior del IFS presentaron un consumo de alcohol y de cafeína superior a los del grupo de referencia, y también un aumento del consumo total de energía (tabla 8 online).

A continuación investigamos la asociación entre los marcadores inflamatorios y los patrones del sueño. Los niveles de selectina P y de PCRas fueron significativamente superiores en los participantes con una DSMC (tabla 1) y los valores de PCRas fueron significativamente mayores en el quintil superior el IF, en comparación con el quintil inferior (tabla 1 online). Sin embargo, ni la DSMC ni la DSC se asociaron a concentraciones más altas de los marcadores inflamatorios en el modelo ajustado (tabla 9 online).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que la duración y la fragmentación del sueño evaluadas de forma objetiva se asocian de modo independiente a la aterosclerosis subclínica tras aplicar un ajuste para los factores de riesgo cardiovascu-

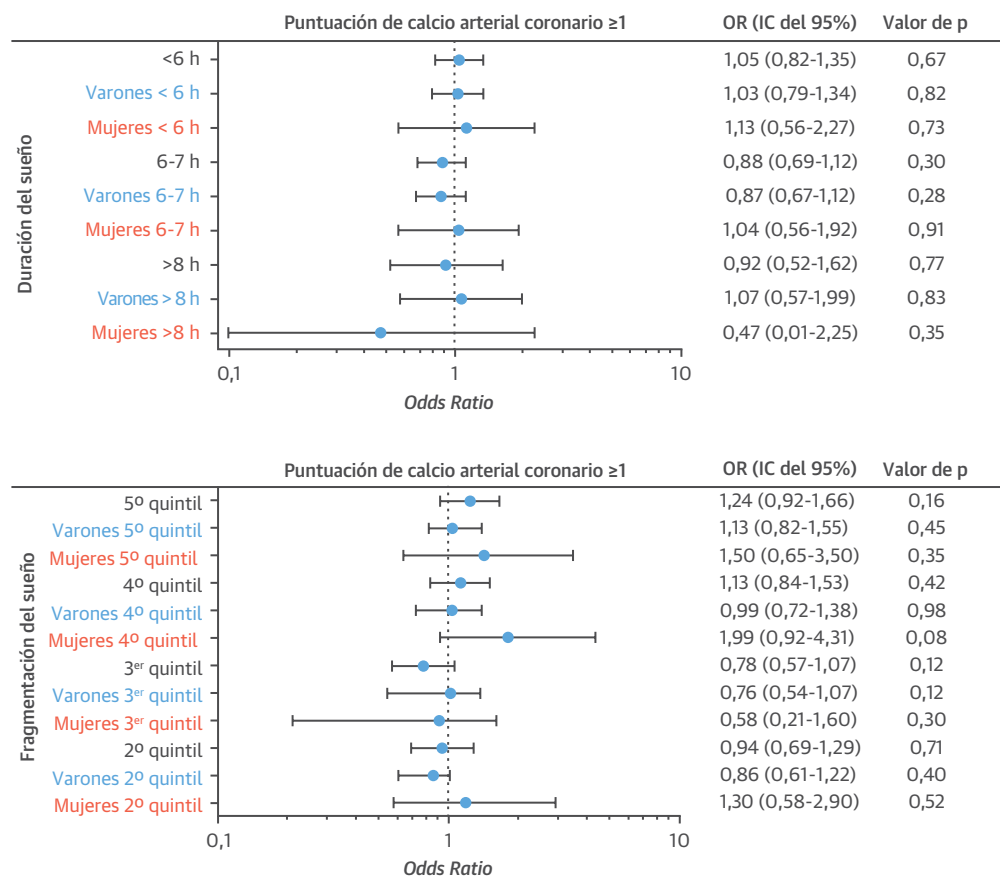
FIGURA 1 Puntuación de calcio arterial coronario frente a duración del sueño e índice de fragmentación determinados mediante actigrafía

Gráfico de bosque en el que se muestran los valores de *odds ratio* y los intervalos de confianza de las puntuaciones de calcio arterial coronario (CAC) en los diferentes grupos, en función de la duración y la fragmentación del sueño, en comparación con los grupos de referencia (7 a 8 h y primer quintil, respectivamente). La puntuación de CAC se dividió en los siguientes grupos según la puntuación de Agatston: <1, 1 a 100, 100 a 400, >400. Modelo de regresión ordinal con ajuste para las variables de edad, sexo, actividad física moderada a enérgica, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, consumo de alcohol, presión arterial sistólica, nivel de estudios, glucosa en ayunas, colesterol total, consumo total de kcal/día, estado civil, puntuaciones de los cuestionarios *Center for Epidemiological Studies-Depression*, *Perceived Stress Scale* y *mSTOP-BANG* (por las siglas en inglés de ronquidos, cansancio, apnea observada, presión arterial alta, IMC >35 kg/m², edad >50, perímetro cervical >43 cm en los varones y >41 cm en las mujeres y sexo masculino, modificada). Los valores de p para la asociación ajustada global entre los parámetros del sueño y la puntuación de CAC corresponden a (la **negrita** indica significación estadística): duración del sueño frente a la puntuación de CAC ≥ 1 : p = 0,44 (varones: p = 0,47; mujeres: p = 0,70); fragmentación del sueño frente a la puntuación de CAC ≥ 1 : **p = 0,02** (varones: p = 0,12; mujeres: p = 0,08). Carga total de placa dividida en las categorías de ausencia de placa y terciles (varones: 0, 1,09 a 33,70, 33,71 a 107,69, 108,03 a 1.241,98, y >1.241,98 mm³; mujeres: 0, 1,19 a 16,32, 16,56 a 45,24, 45,49 a 536,34, y >536,34 mm³). Valores del índice de fragmentación del sueño, quinto quintil: 7,39 a 43,43; cuarto quintil: 5,29 a 7,38; tercer quintil: 4,04 a 5,29; segundo quintil: 2,88 a 4,04; y primer quintil (grupo de referencia): 0,23 a 2,88. IC = intervalo de confianza; OR = *odds ratio*.

lar y para el riesgo de AOS. A diferencia de lo descrito en estudios previos, la carga de placa aterosclerótica se determinó con exactitud mediante 2 técnicas de imagen basadas en la VUS 3D y la TC coronaria. Dado que se evaluaron diversos territorios vasculares, este es el primer estudio en el que se presenta la repercusión de los parámetros del sueño actigráficos en la aterosclerosis de múltiples territorios, y constituye la cohorte más grande publicada hasta la fecha en la que se ha medido objetivamente el sueño a este respecto. Además, se excluyó a los

participantes con un diagnóstico de AOS, y en los resultados se aplicó un ajuste respecto a la posible presencia de AOS en función de lo determinado por la puntuación del cuestionario *mSTOP-BANG*, con lo cual se evita el efecto de confusión introducido por este trastorno del sueño en nuestro análisis.

Observamos que los participantes que dormían <6 h/noche (grupo de DSMC) presentaban una carga de aterosclerosis no coronaria superior y que los que tenían un sueño más fragmentado (quinto quintil de IF) tenían,

además, un mayor número de territorios afectados según las determinaciones de la VUS 3D, con independencia de la presencia de factores de riesgo convencionales para la ECV. Además, la DSL estaba relacionada con una mayor carga aterosclerótica específicamente en las mujeres. Sin embargo, no observamos que la duración y la calidad del sueño tuvieran efecto alguno en la CACS ni en los biomarcadores inflamatorios en la población de nuestro estudio.

En nuestro estudio, los participantes con una DSC o DSMC presentaron una prevalencia superior de factores de riesgo cardiovascular clásicos, lo cual concuerda con lo indicado por otros datos publicados con anterioridad (3, 36-38). Por consiguiente, las personas con peor sueño presentaban puntuaciones más altas en diversas escalas de riesgo cardiovascular (tabla 2). Además, los participantes con DSMC, DSC o un sueño más fragmentado (cuarto y quinto quintiles) tenían más sobrepeso ($>26 \text{ kg/m}^2$) y los que tenían una DSL y un sueño no fragmentado mostraban valores inferiores de IMC (tabla 1, tabla 1 online).

La asociación entre duración del sueño corta y mayor consumo de energía ha sido sugerida ya anteriormente (39), pero el estudio más amplio al respecto publicado hasta la fecha se basó en medidas del sueño notificadas por los propios participantes (40) y el único estudio existente con el empleo de actigrafía se realizó tan solo en mujeres (41). En nuestro estudio, tan solo los participantes del grupo con mayor alteración del sueño (quintil 5) presentaron un consumo superior de energía, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos de sueño en cuanto al consumo de grasas, carbohidratos o proteínas. Tan solo el consumo de alcohol y cafeína fue mayor en los participantes con un sueño de duración corta y alterado (tablas 5 y 6 online). Recientemente se ha descrito una asociación del consumo de café con mejores resultados cardiovasculares y con una menor mortalidad (42), pero en nuestro estudio un mayor consumo de cafeína parece estar relacionado con unos patrones del sueño menos saludables en los grupos que tienen más factores de riesgo cardiovascular.

Estos resultados respaldan la conclusión de que los individuos con una mala higiene del sueño se agrupan en conjuntos de personas que parecen estar menos comprometidas en la adopción de conductas saludables para el sistema cardiovascular. Sin embargo, aparte de confirmar la asociación directa entre la duración y calidad del sueño y los factores de riesgo cardiovascular y los hábitos alimentarios, el presente estudio es el primero que muestra que la medición objetiva del sueño se asocia de manera independiente a la aterosclerosis subclínica de múltiples territorios. El hecho de que la duración y la calidad del sueño se midieran de manera objetiva tiene importancia puesto que hemos observado que la dura-

ción del sueño referida por el propio participante puede no ser fiable. En nuestro estudio, mientras que el 27,1% de los participantes dormían $<6 \text{ h/día}$ según lo indicado por el acelerómetro, tan solo un 10,7% describieron una duración del sueño $<6 \text{ h}$ en el cuestionario de hábitos de sueño. Por consiguiente, la asociación del sueño evaluado por el propio participante con la aterosclerosis no coronaria en nuestro estudio difiere de la observada con la actigrafía, y tan solo el subgrupo de hombres que dormían de 6 a 7 h mostró una tendencia a un mayor riesgo de aterosclerosis no coronaria (tabla 3). Esto podría explicarse por el hecho de que esos participantes presenten de hecho una DSMC y no una DSC.

El estudio más amplio realizado hasta la fecha en el que se ha analizado la repercusión del sueño en la aterosclerosis con el empleo de parámetros del sueño medidos de manera objetiva ($n = 1844$) incluyó a personas con AOS, y el criterio de valoración clínico fue la enfermedad arterial periférica medida con el índice tobillo-brazo (14). Otro estudio con 1465 participantes mostró que un peor sueño se asociaba a una mayor calcificación arterial coronaria (13). Sin embargo, el efecto de los patrones del sueño en la aterosclerosis subclínica en una población sin trastornos asociados al sueño no se ha estudiado suficientemente hasta el momento. En el presente estudio, aproximadamente 3800 participantes fueron examinados mediante TC coronaria y VUS 3D en diferentes territorios vasculares. Se descartó una asociación con la CACS tras aplicar un ajuste para los factores de confusión, pero la asociación con una carga aterosclerótica no coronaria fue significativa. Esto puede explicarse por el hecho de que la VUS 3D es una técnica más sensible que la CACS para medir la aterosclerosis en una fase inicial (32).

Por lo que respecta a la DSL, a pesar del resultado de un metanálisis previo en el que se observó una correlación con los resultados cardiovasculares (1), su efecto sobre la aterosclerosis subclínica continúa sin estar claro debido a los resultados diversos obtenidos en los estudios previos (8). Nosotros hemos observado que la DSL no se asocia a la carga de placa ni a la CACS en la cohorte global. Sin embargo, el subgrupo de mujeres que dormían $>8 \text{ h}$ mostró una carga de aterosclerosis subclínica superior y se observaron unos resultados similares en la cohorte global tras la exclusión de los participantes con una puntuación de mSTOP-BANG ≥ 3 (tabla 4 online). Dado que el número de pacientes con DSL era limitado, estos resultados requieren validación en una cohorte más grande. En cualquier caso, estos resultados sugieren que una duración excesiva del sueño puede no ser tampoco saludable, y las recomendaciones deben limitarse a 7 a 8 h de sueño.

En términos generales, nuestros resultados respaldan el posible papel de un sueño sano para proteger frente a la aterosclerosis. Así pues, la recomendación de una

buena higiene del sueño debe formar parte de las modificaciones del estilo de vida en nuestra práctica clínica cotidiana.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO La cohorte del estudio PESA es relativamente homogénea y puede no ser representativa de la población general, puesto que incluye tan solo a personas de mediana edad, con un riesgo cardiovascular generalmente bajo y una profesión y estilo de vida característicos. Aunque se excluyó a las personas con un diagnóstico de AOS establecido, este trastorno suele infradiagnosticarse en la población general. Por consiguiente, los resultados se ajustaron respecto a la puntuación de un cuestionario mSTOP-BANG basado en los datos clínicos disponibles en el estudio PESA. El cuestionario STOP-BANG original no pudo utilizarse debido a la falta de datos sobre el perímetro cervical. Para realizar una evaluación definitiva de la AOS será necesario un estudio de polisomnografía en todos los participantes del estudio, y no se dispuso de ella. Además, aunque la actigrafía de muñeca podría ser el método preferido para la evaluación del sueño, en este estudio se utilizó la actigrafía de cintura. No obstante, en estudios previos se ha observado una buena correlación entre los datos de polisomnografía y los de actigrafía de cintura (43).

Por otra parte, el grupo de DSL constituye tan solo un 4% de la cohorte total, y los resultados no son generalizables como en los demás grupos. Por último, dado que nuestro estudio no incluyó datos de seguimiento, no se abordaron los efectos de los patrones del sueño en la aterosclerosis subclínica a lo largo del tiempo.

Sin embargo, la proporción de mujeres es mayor que la de otros estudios, y los datos del sueño y clínicos están bien caracterizados en esta cohorte; ambas cosas constituyen puntos fuertes de este estudio.

CONCLUSIONES

El sueño es un factor importante que influye en la salud cardiovascular y podría tener un papel como marcador de la aterosclerosis subclínica. El tiempo de sueño corto y el sueño fragmentado medidos de forma objetiva se asocian a un aumento del riesgo de aterosclerosis subclínica. Estos resultados resaltan la importancia de los hábitos de sueño saludables para la prevención de la ECV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. José M. Ordovás, Nutrition and Genomics, Nutrition and Genetics, JM-USDA-HNRCA at Tufts University, 711 Washington Street, Boston, Massachusetts 02111, Estados Unidos. Correo electrónico: jose.ordovas@tufts.edu. Twitter: @jordovas56. O BIEN Dr. Valentín Fuster, Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Hospital, 1190 5th Avenue, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: vfuster@cnic.es. Twitter: @CNIC_Cardio, @MountSinaiNYC.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

El síndrome metabólico se asocia a los patrones de sueño anormales. Los patrones de sueño corto y fragmentado se asocian de manera independiente a un aumento de la carga de placa aterosclerótica en los individuos de mediana edad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios estudios prospectivos para evaluar las repercusiones de intervenciones específicas destinadas a mejorar la higiene del sueño sobre los eventos clínicos isquémicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cappuccio FP, Cooper D, Delia 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.
- Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep* 2010;33:1037-42.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
- Guo X, Zheng L, Li Y, et al. Association between sleep duration and hypertension among Chinese children and adolescents. *Clin Cardiol* 2011;34: 774-81.
- Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2012;35:1012-8.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
- Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep* 2010;33:161-7.
- Aziz M, Ali SS, Das S, et al. Association of subjective and objective sleep duration as well as sleep quality with non-invasive markers of sub-clinical cardiovascular disease (CVD): a systematic review. *J Atheroscler Thromb* 2017;24: 208-26.
- Meisinger C, Heier M, Löwel H, Schneider A, Döring A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Sleep* 2007;30:1121-7.
- Matthews KA, Strollo PJ Jr., Hall M, et al. Associations of Framingham risk score profile and coronary artery calcification with sleep characteristics in middle-aged men and women: Pittsburgh SleepSCORE study. *Sleep* 2011;34: 711-6.
- Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens* 2012;25:1149-55.
- Schwartz J. Sleep and markers of cardiovascular disease risk in elderly Alzheimer's caregivers. *Diss Abstr Int Sect B Sci Eng* 2013;73.
- Lutsey PL, McClelland RL, Duprez D, et al. Objectively measured sleep characteristics and prevalence of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Sleep study. *Thorax* 2015;880-7.

14. Nagayoshi M, Lutsey PL, Benkeser D, et al. Association of sleep apnea and sleep duration with peripheral artery disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2016; 251:467-75.
15. Sands MR, Lauderdale DS, Liu K, et al. Short sleep duration is associated with carotid intima-media thickness among men in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Stroke* 2012;43:2858-64.
16. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA* 2008; 300:2859-66.
17. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, et al. The progression and early detection of subclinical atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J* 2013;166: 990-8.
18. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104-13.
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force On Epidemiology And Prevention; National Heart, Lung, And Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
20. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting subclinical atherosclerosis in low-risk individuals. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2463-73.
21. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-BANG questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* 2016;149:631-8.
22. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. II. Nutrients. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S100-9.
23. Gonzalez-Svatez CA. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. *Foods*. *Int J Epidemiol* 1997;26:591-9.
24. Peñalvo JL, Fernández-Friera L, López-Melgar B, et al. Association between a social-business eating pattern and early asymptomatic atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 805-14.
25. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, et al. The importance of breakfast in atherosclerosis disease: insights from the PESA Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1833-42.
26. St-Onge M-P, 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.
27. Actigraph. Sleep fragmentation index validation. Available at: <https://actigraph.desk.com/customer/en/portal/articles/2515583-sleep-fragmentation-index-validation-reference>. Accessed July 3, 2018.
28. Unruh ML, Redline S, An MW, et al. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56: 1218-27.
29. Soler J, Pérez-Sola V, Puigdemont D, Pérez-Blanco J, Figueres M, Alvarez E. [Validation study of the Center for Epidemiological Studies- Depression of a Spanish population of patients with affective disorders]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25:243-9.
30. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the perceived stress scale (PSS). *Span J Psychol* 2006;9:86-93.
31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-9.
32. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, et al. Subclinical atherosclerosis burden by 3d ultrasound in mid-life. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 301-13.
33. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Sánchez-González J, et al. Accurate quantification of atherosclerotic plaque volume by 3D vascular ultrasound using the volumetric linear array method. *Atherosclerosis* 2016;248:230-7.
34. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 378-402.
35. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala N-B, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007;50: 693-700.
36. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res* 2013;36:985-95.
37. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J. Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e82305.
38. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008;31: 645-52.
39. Dashti HS, Zuurbier LA, de Jonge E, et al. Actigraphic sleep fragmentation, efficiency and duration associate with dietary intake in the Rotterdam Study. *J Sleep Res* 2016;25:404-11.
40. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite* 2013;64:71-80.
41. Grandner MA, Kripke DF, Naidoo N, Langer RD. Relationships among dietary nutrients and subjective sleep, objective sleep, and napping in women. *Sleep Med* 2010;11:180-4.
42. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, et al. Coffee drinking and mortality in 10 European countries: a multinational cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167:236-47.
43. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, et al. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep Biol Rhythms* 2009;7: 17-22.

PALABRAS CLAVE ecografía vascular 3D, actigrafía, tomografía computarizada cardíaca, sueño, aterosclerosis subclínica

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y una figura complementarias en la versión *online* de este artículo.