

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Patrones del sueño saludables y riesgo de arritmias incidentes



Xiang Li, MD, PhD,^a Tao Zhou, MD, PhD,^{a,b} Hao Ma, PhD,^a Tao Huang, PhD,^c Xiang Gao, MD, PhD,^d JoAnn E. Manson, DRPH, MD,^{e,f,g} Lu Qi, MD, PhD^{a,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Están surgiendo evidencias que relacionan las conductas del sueño con el riesgo de arritmias cardíacas. Las diversas conductas del sueño muestran una correlación característica; sin embargo, la mayor parte de los estudios previos se han centrado únicamente en aspectos individuales de la conducta del sueño, sin considerar los patrones globales.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar prospectivamente las asociaciones entre un patrón del sueño saludable y el riesgo de arritmias cardíacas.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a un total de 403.187 participantes del *UK Biobank*. El patrón del sueño saludable se definió mediante el cronotipo, la duración del sueño, el insomnio, los ronquidos y la somnolencia diurna. Se calculó una puntuación ponderada del riesgo genético de fibrilación auricular.

RESULTADOS Se observó una asociación significativa entre el patrón del sueño saludable y un menor riesgo de fibrilación/flutter (aleteo) auricular (FA) (HR para la comparación de las categorías extremas: 0,71; IC del 95%: 0,64-0,80) y de bradiarritmia (HR: 0,65; IC del 95%: 0,54-0,77), pero no con las arritmias ventriculares, tras un ajuste para los factores demográficos, de estilo de vida y de riesgo genético. En comparación con las personas con una puntuación del sueño saludable de 0-1 (grupo de sueño poco saludable), las que tenían una puntuación del sueño saludable de 5 tuvieron un riesgo un 29% y un 35% inferior de presentar FA y bradiarritmia, respectivamente. Además, la predisposición genética a la FA modificó significativamente la asociación del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA (p para la interacción = 0,017). La asociación inversa del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA fue más intensa aún en las personas con un menor riesgo genético de FA.

CONCLUSIONES Nuestros resultados indican que un patrón del sueño saludable se asocia a un menor riesgo de FA y de bradiarritmia, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales, y que la asociación con la FA es modificada por la susceptibilidad genética. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1197-1207) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Epidemiology, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, New Orleans, Louisiana, Estados Unidos; ^b Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Guangdong, Guangzhou, China; ^c Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing, China; ^d Department of Nutritional Sciences, The Pennsylvania State University, State College, Pennsylvania, Estados Unidos; ^e Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^f Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^g Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; y ^h Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 16 de abril de 2021; original revisado recibido el 14 de julio de 2021, aceptado el 19 de julio de 2021.

Las anomalías del ritmo cardíaco, caracterizadas por una frecuencia o un ritmo cardíaco anormales, se asocian a una considerable morbilidad, mortalidad y coste económico (1-3). Se prevé que la prevalencia de las arritmias cardíacas sea una amenaza cada vez mayor para la salud (4,5), debido en parte a la mejora de los tratamientos para otros trastornos cardíacos y a la mejora de la supervivencia. La fibrilación auricular, que es el tipo de arritmia cardíaca más frecuente, da lugar a un aumento significativo del riesgo de ictus y de insuficiencia cardíaca, y conlleva un incremento del riesgo de mortalidad a aproximadamente el doble (6-9). Otras formas de trastornos de la conducción, como las arritmias ventriculares y las bradiarritmias, pueden causar síncope y muerte súbita cardíaca (10-12). Dado que la fibrilación auricular es con frecuencia asintomática (13,14) y es probable que con frecuencia no se detecte clínicamente (15), podría subestimarse notablemente el riesgo posterior atribuido (16). Al tratarse de un trastorno en una fase temprana, las arritmias cardíacas pueden conducir a complicaciones con peligro para la vida si no se tratan. Por consiguiente, la prevención de las arritmias constituye una prioridad urgente para la salud pública. Excepto por los factores de estilo de vida identificados con anterioridad, como el consumo de alcohol (6,17), el tabaquismo (18), los niveles extremos de actividad física (19) y la obesidad (20,21), las evidencias que están apareciendo han mostrado una asociación de varias conductas del sueño, como la somnolencia diurna excesiva (22), la calidad del sueño (23), la duración del sueño (24,25) y el insomnio con las arritmias (26).

Es de destacar que diversas conductas del sueño tienen una intrincada relación entre ellas. En consecuencia, es importante evaluar los patrones del sueño globales que combinan estas diversas conductas del sueño, que podrían estar relacionados con la salud humana o el riesgo de enfermedad de un modo concertado. Sin embargo, la mayoría de los estudios previos se han centrado tan solo en factores del sueño específicos (22,25). Recientemente hemos generado un patrón del sueño saludable en el que se incorporaron 5 conductas del sueño diferentes en el *UK Biobank*, y lo hemos reproducido en una cohorte grande independiente (27,28). Basándonos en la evidencia previa, planteamos la hipótesis de que el patrón del sueño saludable, que incorpora múltiples conductas del sueño ideales, podría asociarse a un menor riesgo de arritmias cardíacas. Además, las arritmias se ven afectadas por factores tanto ambientales como genéticos (29,30); sin embargo, continúa sin haberse determinado si la predisposición genética interactúa con el patrón del sueño saludable en relación con el riesgo de arritmias.

El objetivo del presente estudio fue analizar de forma prospectiva las asociaciones entre el patrón del sueño saludable recientemente elaborado y el riesgo de arritmias,

incluidas las de fibrilación/flutter (aleteo) auricular (FA), arritmias ventriculares y bradiarritmia, en un total de 403.187 participantes del *UK Biobank*. También investigamos la posible interacción y asociación conjunta del patrón del sueño saludable y la susceptibilidad genética con las arritmias incidentes.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. El *UK Biobank* es un gran estudio de cohorte prospectivo que contiene información de salud e información genética detallada de medio millón de participantes del Reino Unido. El diseño detallado del estudio se ha descrito ya anteriormente en otra publicación (31). De forma resumida, se reclutó a alrededor de medio millón de participantes en diversos lugares de Inglaterra, Escocia y Gales en el período de 2006-2010. Los participantes proporcionaron una amplia gama de informaciones relativas a la salud, a través de cuestionarios en pantallas táctiles, mediciones físicas y muestras biológicas. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el servicio nacional de ética de investigación del *National Health Service* (Ref: 11/NW/0382) y por el consejo de ética de la investigación interno de la *Tulane University* (2018-1872).

Para el presente análisis, excluimos a los participantes con FA, arritmias ventriculares o bradiarritmia ($n = 9295$) en la situación inicial, así como a aquellos en los que faltaba información sobre la conducta del sueño ($n = 91.810$), con lo que quedó un total de 403.187 participantes para el análisis principal. En el análisis de la susceptibilidad genética, incluimos tan solo a 358.600 participantes de ascendencia europea y con datos de genotipo completos.

EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS DEL SUEÑO. Se recogió información sobre las conductas del sueño a través del cuestionario en pantallas táctiles. El cronotipo se evaluó mediante la siguiente pregunta: ¿Cómo se considera usted: 1) claramente una persona “de la mañana”; 2) más una persona “de la mañana” que una persona “de la tarde/noche”; 3) más una persona “de la tarde/noche” que una persona “de la mañana”; 4) claramente una persona “de la tarde/noche”. La información sobre la duración del sueño se registró mediante el número de horas de sueño en cada 24 horas (incluidas las siestas). Los síntomas de insomnio se obtuvieron mediante la siguiente pregunta: ¿Tiene dificultades para dormirse por la noche o se despierta en mitad de la noche? Se proporcionaron varias opciones de respuesta para ella: 1) nunca/rara vez; 2) a veces y 3) habitualmente. Por lo que respecta a los ronquidos, se planteó la siguiente pregunta: ¿Se queja su pareja o un familiar cercano o amigo de sus ronquidos? Las respuestas posi-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación/flutter (aleteo) auricular

GRS = puntuación de riesgo genético

GWAS = estudio de asociación de genoma completo

IMC = índice de masa corporal

MET = equivalente metabólico

SNV = variación de nucleótido único

bles fueron: 1) sí o 2) no. Para la somnolencia diurna se preguntó lo siguiente: ¿Qué probabilidad hay de que se adormezca o se quede dormido de día, sin pretenderlo (por ejemplo, mientras trabaja, lee o conduce)? Las opciones de respuesta proporcionadas fueron: 1) nunca/rara vez; 2) a veces; 3) a menudo y 4) siempre.

Se elaboró una puntuación índice para el patrón del sueño saludable que incluía 5 aspectos de conductas del sueño: cronotipo, duración del sueño, insomnio, ronquidos y somnolencia diurna excesiva (27,28). Los factores del sueño saludables se definieron como un cronotipo temprano (“de la mañana” o “más de la mañana que de la tarde/noche”); una duración del sueño de 7-8 h/día; síntomas de insomnio declarados nunca/rara vez o a veces; ausencia de ronquidos referidos por el participante; y ausencia de somnolencia diurna excesiva (“nunca/rara vez” o “a veces”). A cada uno de los factores del sueño se le atribuyó un código de 1 si se cumplía el criterio saludable y de 0 si no era así. La puntuación índice para el patrón del sueño saludable se obtuvo sumando los 5 factores del sueño. Una puntuación más alta indica un patrón del sueño más saludable. También lo clasificamos como “patrón del sueño saludable” (puntuación del sueño saludable ≥ 4), “patrón del sueño intermedio” ($2 \leq$ puntuación del sueño saludable ≤ 3) o “patrón del sueño poco saludable” (puntuación del sueño saludable ≤ 1).

EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN.

Los criterios de valoración principales fueron la FA, las arritmias ventriculares y la bradiarritmia, con un seguimiento hasta marzo de 2020. Los eventos incidentes de FA, arritmias ventriculares y bradiarritmia se clasificaron mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades-10^a edición para los trastornos indicados como diagnóstico principal, diagnóstico secundario o causa de la muerte para un contacto médico vinculado. Se utilizaron también los códigos de procedimientos pertinentes para cada subgrupo de arritmia y la información aportada por el propio participante para definir los criterios de valoración. Se presenta una definición detallada de la enfermedad en la [tabla 1 del Suplemento](#). Los ingresos hospitalarios se identificaron a través de la vinculación con los *Health Episode Statistics Records* (Inglaterra y Gales) y los *Scottish Morbidity Records* (Escocia). La fecha y la causa de la muerte se obtuvieron a partir de los certificados de defunción del *National Health Service Information Centre* para los participantes de Inglaterra y Gales y del *NHS Central Register Scotland* para los participantes de Escocia. Por lo que respecta a los trastornos médicos notificados por los propios participantes, si el participante no estaba seguro del tipo de enfermedad, la describía al entrevistador (personal de enfermería formado al respecto) y, en caso necesario, a un médico, que intentaba ubicarlo en el árbol de códigos de enfermedad.

DATOS DE GENOTIPOS. La determinación del genotipo, la imputación y el control de calidad de los datos genéticos corrieron a cargo del equipo del *UK Biobank*. Puede consultarse una información detallada en otra publicación (32). Se identificó un total de 134 variaciones de nucleótido único (SNV) (anteriormente SNP) independientes que se asocian a la FA en el metanálisis más reciente de un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) (29). La información de las 134 SNV independientes se presenta en la [tabla 2 del suplemento](#). La puntuación de riesgo genético (GRS) de la FA se calculó con el método ponderado: $GRS = (\beta_1 \times SNV_1 + \beta_2 \times SNV_2 + \dots + \beta_{134} \times SNV_{134}) \times (134 / \text{suma de los coeficientes } \beta)$. A cada SNV se le asignó el código 0, 1 o 2 según el número de alelos de riesgo. El coeficiente β se obtuvo a partir del metanálisis de GWAS publicado (29). El GRS de la FA en el presente análisis va de 84,6 a 147. Una puntuación superior indica una mayor predisposición genética a la FA. Determinamos si los participantes tenían un riesgo genético bajo, intermedio o alto de FA en función de la distribución en terciles de la GRS de FA.

EVALUACIÓN DE OTRAS COVARIABLES. Se obtuvieron datos de parámetros demográficos y de conductas de estilo de vida en la situación inicial mediante un cuestionario en pantalla táctil. Se determinó el índice de deprivación de Townsend (según el código postal del participante; las puntuaciones más altas indican un mayor grado de deprivación). El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. El consumo de alcohol y el tabaquismo se determinaron mediante el cuestionario en pantalla táctil. La actividad física se reflejó en el total de equivalentes metabólicos (MET) min/semana (33). Las horas de sedentarismo se cuantificaron sumando el tiempo empleado en ver la televisión, usar un ordenador (fuera del trabajo) y conducir. Se utilizó una puntuación de dieta saludable adaptada, con permiso de la guía de la AHA (34). Por lo que respecta a la presión arterial sistólica y la glucemia, se promediaron los valores obtenidos en 2 determinaciones automáticas repetidas (Omron 705 IT; OMRON Healthcare Europe BV). Pueden consultarse *online* los métodos detallados utilizados (35).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. El tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha de reclutamiento hasta la fecha del diagnóstico de cada criterio de valoración, la fecha de la muerte o el último seguimiento conocido, lo que sucediera antes. Las características iniciales de los participantes en el estudio se resumieron para las diversas puntuaciones del sueño saludable en forma de media \pm DE o mediana (RIC) para las variables continuas y de n (%) para las variables discretas. Dado el bajo número de participantes con puntuaciones del sueño saludable de 0 y 1, combinamos estos dos grupos en 1 categoría. Examinamos la

forma de la asociación de la puntuación índice continua para el patrón del sueño saludable con el riesgo de cada uno de los criterios de valoración (FA, arritmias ventriculares y bradiarritmias) utilizando un análisis de *splines* cúbicos restringido (36). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales para calcular los valores de HR y de IC 95% de los eventos incidentes de FA, arritmias ventriculares y bradiarritmia asociados al patrón del sueño saludable, respectivamente. Se verificó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales creando una variable dependiente del tiempo y no se observó ninguna violación del supuesto. Los modelos de regresión de Cox se ajustaron respecto a la edad, el origen étnico y el sexo en el modelo 1. En el modelo 2, introdujimos también un ajuste respecto al centro de evaluación, el índice de privación de Townsend, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la puntuación de dieta saludable, los niveles de actividad física total y las horas de sedentarismo. En el modelo 3 se utilizó un ajuste adicional para la presión arterial sistólica, la glucosa en suero, el colesterol alto, el uso de medicación antihipertensiva, los medicamentos para la diabetes y la GRS para la FA. Para los análisis de

cada uno de los factores individuales del sueño, incluimos simultáneamente los 5 factores del sueño en el modelo. Realizamos análisis estratificados para los análisis principales y verificamos las posibles interacciones del patrón del sueño saludable con la edad, el sexo, el IMC, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la actividad física añadiendo un término de interacción multiplicativo entre la puntuación del sueño saludable y el posible modificador al modelo.

También realizamos varios análisis de sensibilidad. En primer lugar, los estudios previos sugerían que la obesidad podía ser un mediador en la relación entre las conductas del sueño y la enfermedad cardiovascular (37), por lo que introdujimos un ajuste adicional respecto al IMC en los análisis de sensibilidad. En segundo lugar, teniendo en cuenta que las medicaciones para dormir y algunas enfermedades pueden inducir arritmias, excluimos a los participantes que tomaban medicaciones para dormir (n = 1652) y a los que tenían enfermedades cardiovasculares (n = 13.998), insuficiencia cardíaca (n = 1076) o patologías cardíacas estructurales (n = 11.298). En la tabla 3 del Suplemento se muestra una información deta-

TABLA 1. Características iniciales de 403.187 participantes en el UK Biobank según los quintiles de la puntuación del sueño saludable

	Puntuación del sueño saludable				
	0-1 (n = 9731)	2 (n = 45.377)	3 (n = 113.303)	4 (n = 148.293)	5 (n = 86.483)
Edad, años	56,5 ± 7,7	56,6 ± 7,8	56,6 ± 8,0	56,3 ± 8,1	56,1 ± 8,3
Hombres	4704 (48,3)	21.320 (47,0)	54.240 (47,9)	67.573 (45,6)	31.693 (36,7)
Blancos	8702 (89,8)	41.025 (90,7)	102.955 (91,1)	134.853 (91,2)	79.085 (91,7)
Índice de privación de Townsend	-0,6 ± 3,4	-1,0 ± 3,2	-1,3 ± 3,1	-1,5 ± 3,0	-1,6 ± 2,9
IMC, kg/m ²	30,0 ± 5,8	28,7 ± 5,2	27,8 ± 4,8	27,1 ± 4,5	26,2 ± 4,2
PAS, mm Hg	138,5 ± 17,6	138,5 ± 17,7	138,4 ± 18,1	137,7 ± 18,2	136,5 ± 18,3
PAD, mm Hg	83,5 ± 10,0	83 ± 9,9	82,7 ± 9,8	82,1 ± 9,8	81,2 ± 9,7
Glucosa, mmol/l	5,3 ± 1,7	5,2 ± 1,2	5,1 ± 1,2	5,1 ± 1,1	5,0 ± 0,9
Puntuación de dieta saludable	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2,2 ± 0,9
Actividad física, MET (min/semana)	2411,6 ± 2524,1	2493 ± 2442,0	2605,4 ± 2466,8	2685,2 ± 2452,3	2812,8 ± 2471,7
Horas de sedentarismo, h/d	5,2 ± 2,6	4,9 ± 2,5	4,6 ± 2,4	4,4 ± 2,3	4,0 ± 2,2
Tabaquismo					
Nunca ha fumado	4160 (42,9)	21.215 (46,9)	58.041 (51,4)	82.687 (55,9)	53.816 (62,4)
Exfumador	3788 (39,0)	17.274 (38,2)	41.208 (36,5)	51.141 (34,6)	26.639 (30,9)
Fumador actual	1757 (18,1)	6745 (14,9)	13.684 (12,1)	14.042 (9,5)	5821 (6,8)
Consumo de alcohol					
Cada día o casi cada día	1997 (20,5)	9888 (21,8)	24.721 (21,8)	30.992 (20,9)	15.601 (18,1)
3-4 veces/sem	1853 (19,1)	9718 (21,4)	26.477 (23,4)	36.012 (24,3)	20.702 (24,0)
1-2 veces/sem	2322 (23,9)	11.302 (24,9)	28.820 (25,5)	39.054 (26,4)	23.530 (27,2)
1-3 veces/mes	1164 (12,0)	5093 (11,2)	12.351 (10,9)	15.940 (10,8)	9973 (11,5)
Tan solo en ocasiones especiales	1416 (14,6)	5657 (12,5)	12.458 (11,0)	15.526 (10,5)	9742 (11,3)
Nunca	974 (10,0)	3686 (8,1)	8408 (7,4)	10.709 (7,2)	6898 (8,0)
Hipertensión	5774 (59,4)	25.286 (55,8)	60.200 (53,2)	74.287 (50,1)	39.753 (46,0)
Diabetes tipo 2	594 (6,1)	1762 (3,9)	3151 (2,8)	3076 (2,1)	1296 (1,5)
Colesterol elevado	1765 (18,1)	6831 (15,1)	14.834 (13,1)	16.750 (11,3)	8061 (9,3)
ECV (IM o ictus)	659 (6,8)	2224 (4,9)	4412 (3,9)	4580 (3,1)	2123 (2,5)
Insuficiencia cardíaca	62 (0,6)	181 (0,4)	314 (0,3)	364 (0,3)	155 (0,2)
Cardiopatías estructurales	416 (4,3)	1555 (3,4)	3405 (3,0)	3897 (2,6)	2025 (2,3)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%), salvo que se indique lo contrario.
IMC = índice de masa corporal; ECV = enfermedad cardiovascular; PAD = presión arterial diastólica; IM = infarto de miocardio; PAS = presión arterial sistólica.

llada de estos trastornos/enfermedades que motivaron la exclusión. En tercer lugar, para evitar la causalidad inversa, excluimos a los participantes que presentaron arritmias en un período de seguimiento de 2 años. Por último, elaboramos un modelo de riesgos con subdistribución de Fine-Gray para tener en cuenta el riesgo competidor de muerte.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc). Todos los valores de *p* fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* < 0,05.

RESULTADOS

En los 403.187 participantes en el estudio documentamos un total de 11.724 eventos incidentes de FA, 1725 eventos incidentes de arritmias ventriculares y 4349 eventos incidentes de bradiarritmia durante una mediana de 11 años de seguimiento. Las características iniciales de los participantes en el estudio según la puntuación índice del patrón del sueño saludable se muestran en la **tabla 1**. Un total de 86.483 (21,4%) participantes presentaron una puntuación del sueño saludable igual a 5. Las mujeres y los no fumadores tienen una mayor probabilidad de presentar un patrón del sueño más saludable. Los participantes con patrones del sueño más saludables mostraron también una privación sustancialmente

menor; un IMC inferior; una mayor actividad física; un menor sedentarismo; y una menor probabilidad de presentar hipertensión, diabetes tipo 2 o colesterol alto.

La asociación entre la puntuación índice del patrón del sueño saludable y el riesgo de arritmias se muestra en la **tabla 2**. La puntuación índice del patrón del sueño saludable presentó una asociación inversa con el riesgo de FA y con el riesgo de bradiarritmia (*p* < 0,0001 en ambos casos). Tras introducir un ajuste respecto a edad, raza, sexo, centro de evaluación, índice de privación de Townsend y factores de estilo de vida, cada unidad de aumento de la puntuación del sueño saludable se asociaba a una HR de 0,91 (IC del 95%: 0,90-0,93) para la FA y de 0,90 (IC del 95%: 0,87-0,92) para la bradiarritmia (**tabla 2**, modelo 2). Las asociaciones mostraron una ligera atenuación pero continuaron siendo significativas tras introducir un ajuste adicional para la presión arterial sistólica, la glucosa, el colesterol alto, las medicaciones antihipertensivas, los medicamentos para la diabetes y la GRS para la FA (**tabla 2**, modelo 3). La asociación entre la puntuación índice del patrón del sueño saludable y las arritmias ventriculares fue significativa en el modelo con ajuste para la edad, la raza y el sexo, pero se atenuó hasta dejar de ser significativa con un ajuste para otras covariables adicionales (*p* > 0,05 en los modelos 2-3). En comparación con los participantes con una puntuación del sueño saludable de 0-1, la HR con ajuste multivariante

TABLA 2. Asociaciones entre la puntuación del sueño saludable y la arritmia incidente en 403.187 participantes en el UK Biobank

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>	HR (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>	HR (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>
FA						
Puntuación del sueño saludable	0,89 (0,88-0,91)	< 0,001	0,91 (0,90-0,93)	< 0,001	0,93 (0,91-0,95)	< 0,001
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,80 (0,72-0,89)	< 0,001	0,83 (0,74-0,93)	< 0,001	0,86 (0,76-0,96)	0,008
3	0,72 (0,65-0,80)	< 0,001	0,75 (0,68-0,84)	< 0,001	0,79 (0,71-0,88)	< 0,001
4	0,62 (0,56-0,69)	< 0,001	0,67 (0,60-0,74)	< 0,001	0,72 (0,65-0,80)	< 0,001
5	0,60 (0,54-0,67)	< 0,001	0,66 (0,59-0,74)	< 0,001	0,71 (0,64-0,80)	< 0,001
Arritmias ventriculares						
Puntuación del sueño saludable	0,92 (0,88-0,96)	< 0,001	0,95 (0,91-1,00)	0,05	0,98 (0,93-1,03)	0,44
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,92 (0,69-1,23)	0,58	0,93 (0,69-1,25)	0,62	1,00 (0,74-1,38)	0,96
3	0,78 (0,59-1,03)	0,08	0,83 (0,63-1,11)	0,21	0,94 (0,70-1,26)	0,67
4	0,72 (0,55-0,95)	0,02	0,80 (0,61-1,06)	0,12	0,91 (0,68-1,22)	0,54
5	0,71 (0,53-0,94)	0,02	0,81 (0,60-1,08)	0,15	0,94 (0,69-1,28)	0,71
Bradiarritmia						
Puntuación del sueño saludable	0,89 (0,86-0,91)	< 0,001	0,90 (0,87-0,92)	< 0,001	0,91 (0,88-0,94)	< 0,001
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,79 (0,67-0,95)	0,011	0,84 (0,70-1,01)	0,067	0,83 (0,69-1,00)	0,045
3	0,72 (0,61-0,85)	< 0,001	0,76 (0,64-0,91)	0,002	0,76 (0,64-0,91)	0,002
4	0,63 (0,53-0,74)	< 0,001	0,68 (0,57-0,80)	< 0,001	0,69 (0,58-0,82)	< 0,001
5	0,57 (0,48-0,68)	< 0,001	0,62 (0,52-0,74)	< 0,001	0,65 (0,54-0,77)	< 0,001

Modelo 1: edad, raza y sexo. Modelo 2: Modelo 1 + centro, índice de privación de Townsend, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable. Modelo 3: Modelo 2 + presión arterial sistólica, glucosa, colesterol elevado, medicación antihipertensiva, medicamentos para la diabetes y GRS para la FA.

FA = fibrilación/flutter (aleteo) auricular; IC = intervalo de confianza; GRS = puntuación de riesgo genético; HR = hazard ratio.

para los que tenían una puntuación del sueño de 5 fue de 0,71 (IC del 95%: 0,64-0,80) para la FA, de 0,94 (IC del 95%: 0,69-1,28) para las arritmias ventriculares y de 0,65 (IC del 95%: 0,54-0,77) para las bradiarritmias, respectivamente. En los análisis de sensibilidad con un ajuste para el IMC, la relación entre el patrón del sueño saludable y las arritmias mostró una ligera atenuación, pero continuó siendo estadísticamente significativa (tabla 4 del Suplemento). Tras la exclusión de los participantes que tomaban medicamentos para dormir y de los que tenían cardiopatías (patología cardíaca estructural, infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca) no hubo ningún cambio sustancial en las asociaciones (tabla 5 del Suplemento). Al excluir los casos incidentes que se produjeron en los 2 primeros años de seguimiento se observaron resultados similares, lo cual aportaba una evidencia en contra de la existencia de una causalidad inversa (tabla 6 del Suplemento). Con el empleo del modelo de riesgos con subdistribución de Fine-Gray se generaron resultados similares (tabla 7 del Suplemento). En los análisis de la relación dosis-respuesta, las asociaciones de la puntuación índice de los patrones del sueño saludables con la FA y con la bradiarritmia fueron lineales (figura 1) (p para la linealidad < 0,0001 en ambos casos).

Las asociaciones de cada componente binario (bajo riesgo frente a alto riesgo) del patrón del sueño saludable y del riesgo de cada subtipo de arritmia se presentan en la tabla 3. La duración del sueño de 7-8 h/d, la ausencia de insomnio frecuente y la ausencia de somnolencia diurna frecuente se asociaron de manera independiente a un riesgo un 8%, 12% y 19% inferior de FA, respectivamente, y a un riesgo un 15%, 13% y 21% inferior de bradiarritmia, respectivamente (tabla 3, modelo 3).

Las relaciones entre la puntuación índice del patrón del sueño saludable y el riesgo de cada uno de los criterios de valoración fueron, en general, similares en los diversos subgrupos definidos según la edad (< 60 o ≥ 60 años), en los hombres y las mujeres, en las diversas categorías del IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad) así como según el tabaquismo (nunca ha fumado, exfumador o fumador actual), el consumo de alcohol (nunca, ≤ 2 bebidas/semana o > 2 bebidas/semana) o la actividad física (< 600 MET, 600-3000 MET, ≥ 3000 MET) (figura 2).

Observamos que la predisposición genética a la FA modificaba de forma significativa la asociación del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA (p para la interacción = 0,017) (ilustración central, tabla 8 del Suplemento). La asociación inversa del patrón del sueño saludable con el riesgo de FA fue más intensa aún en las personas con un menor riesgo genético de FA. La asociación conjunta del patrón del sueño saludable y de la GRS para la FA con el riesgo de FA se muestra en la figura 1 del Suplemento. En comparación con los participantes con un patrón del sueño poco saludable y un riesgo genético alto de FA, los que tenían un riesgo genético bajo de FA y un patrón del sueño saludable mostraron un riesgo de FA casi un 50% inferior (HR: 0,54; IC del 95%: 0,42-0,69).

DISCUSIÓN

En esta gran cohorte prospectiva, observamos que el patrón del sueño saludable se asoció significativamente a un menor riesgo de FA y de bradiarritmia, pero no de arritmias ventriculares. En comparación con las personas con una puntuación de sueño saludable de 0-1, las que tenían una puntuación de sueño saludable de 5 tu-

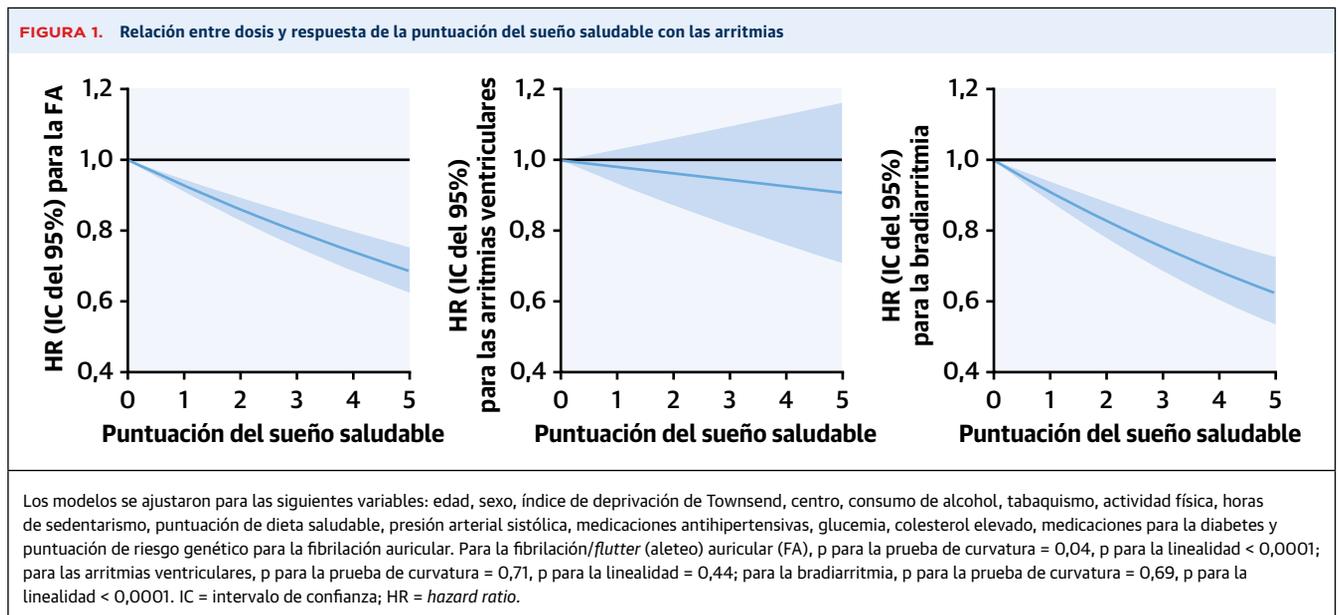


TABLA 3. Valores de HR para las arritmias según cada uno de los factores del sueño saludable en 403.187 participantes en el UK Biobank

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p	HR (IC del 95%)	Valor de p
FA						
Cronotipo temprano	0,94 (0,91-0,98)	0,002	0,97 (0,93-1,00)	0,075	0,96 (0,92-1,00)	0,059
Sueño 7-8 h/d	0,88 (0,84-0,91)	< 0,001	0,90 (0,87-0,94)	< 0,001	0,92 (0,89-0,96)	< 0,001
Sin insomnio frecuente	0,84 (0,81-0,88)	< 0,001	0,86 (0,82-0,89)	< 0,001	0,88 (0,84-0,92)	< 0,001
Sin ronquidos según lo indicado por el participante	0,96 (0,92-0,99)	0,017	0,96 (0,93-1,00)	0,052	0,99 (0,95-1,02)	0,440
Sin somnolencia diurna frecuente	0,78 (0,71-0,85)	< 0,001	0,81 (0,74-0,88)	< 0,001	0,81 (0,74-0,89)	< 0,001
Arritmias ventriculares						
Cronotipo temprano	0,90 (0,82-0,99)	0,032	0,95 (0,86-1,05)	0,290	0,94 (0,85-1,05)	0,280
Sueño 7-8 h/d	0,89 (0,80-0,98)	0,020	0,95 (0,86-1,05)	0,300	0,98 (0,88-1,10)	0,770
Sin insomnio frecuente	0,87 (0,78-0,96)	0,008	0,89 (0,80-0,99)	0,040	0,92 (0,82-1,02)	0,120
Sin ronquidos según lo indicado por el participante	1,06 (0,96-1,17)	0,220	1,07 (0,97-1,18)	0,190	1,10 (0,99-1,22)	0,080
Sin somnolencia diurna frecuente	0,84 (0,65-1,08)	0,170	0,90 (0,70-1,16)	0,430	0,97 (0,74-1,27)	0,820
Bradiarritmia						
Cronotipo temprano	1,00 (0,94-1,07)	0,940	1,01 (0,95-1,07)	0,800	1,00 (0,94-1,07)	0,940
Sueño 7-8 h/día	0,79 (0,74-0,84)	< 0,001	0,82 (0,77-0,87)	< 0,001	0,85 (0,80-0,91)	< 0,001
Sin insomnio frecuente	0,87 (0,81-0,93)	< 0,001	0,88 (0,82-0,94)	< 0,001	0,87 (0,82-0,94)	< 0,001
Sin ronquidos según lo indicado por el participante	0,95 (0,89-1,01)	0,091	0,94 (0,88-1,00)	0,050	0,97 (0,91-1,04)	0,360
Sin somnolencia diurna frecuente	0,76 (0,66-0,88)	< 0,001	0,79 (0,68-0,92)	0,002	0,79 (0,68-0,92)	0,003

Cada uno de los componentes se introdujo en el modelo como variable binaria: cumple o no cumple el criterio saludable. Los 5 componentes individuales se incluyeron en el modelo de forma simultánea. Modelo 1: edad, raza, sexo. Modelo 2: Modelo 1 + centro de evaluación, índice de privación de Townsend, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable. Modelo 3: Modelo 2 + presión arterial sistólica, glucosa, colesterol elevado, medicación antihipertensiva, medicamentos para la diabetes y GRS para la FA.

Abreviaturas como en la [tabla 2](#).

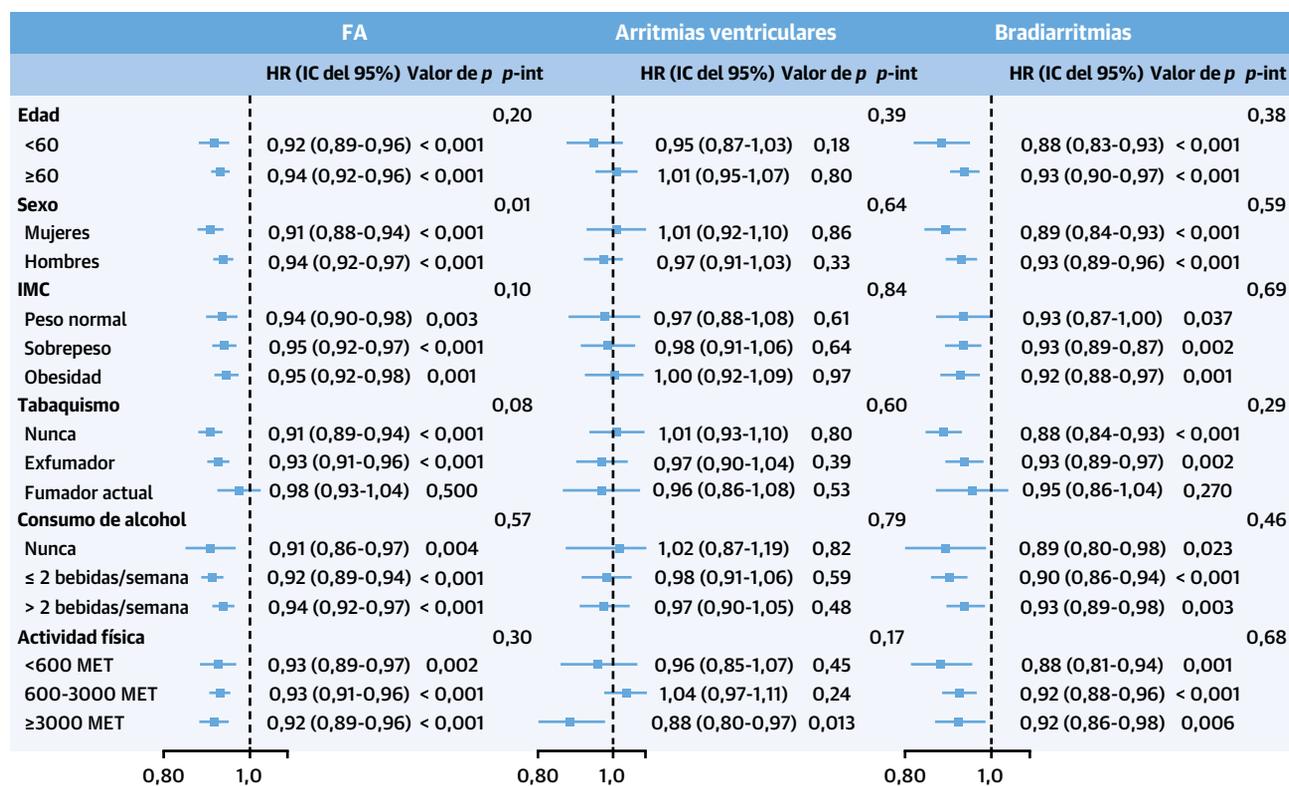
vieron un riesgo un 29% y un 35% inferior de presentar FA y bradiarritmia, respectivamente. La duración del sueño adecuada (7-8 h/d), la ausencia de insomnio frecuente y la ausencia de somnolencia diurna frecuente fueron todos ellos factores asociados de manera independiente a un menor riesgo de FA y de bradiarritmia.

Nuestros resultados están respaldados por varios estudios previos que han evaluado las relaciones de cada una de las conductas del sueño con las arritmias, en los que una duración del sueño breve o prolongada (24,25), el insomnio (26) y la somnolencia diurna excesiva (22) se asociaron a un aumento del riesgo de arritmias cardíacas, incluida la FA, las arritmias ventriculares y la bradiarritmia. Aunque los ronquidos se han asociado a la insuficiencia cardíaca y a las enfermedades cardiovasculares (38,39), no observamos ninguna asociación significativa con las arritmias, lo cual es coherente con lo indicado por la mayoría de estudios epidemiológicos previos (25,40). Además, los ronquidos determinados según lo indicado por los participantes son tan solo un indicador indirecto de una apnea obstructiva del sueño. Es posible que no podamos detectar un efecto pequeño o moderado de este tipo de la apnea obstructiva del sueño en las arritmias debido a errores de clasificación. Serán necesarios nuevos estudios con mediciones exactas para explorar con mayor detalle una relación de este tipo. La asociación nula entre el patrón del sueño saludable y el

riesgo de arritmias ventriculares podría explicarse por el número relativamente bajo de casos, que puede limitar el poder estadístico para detectar una asociación. Además, los casos no captados y los posibles errores de clasificación en los criterios de valoración pueden contribuir también a producir el resultado nulo.

En nuestro estudio se han examinado, por primera vez, de manera exhaustiva los patrones del sueño globales en relación con el riesgo de arritmias cardíacas, incluida la FA, las arritmias ventriculares y la bradiarritmia. Anteriormente hemos observado que la adherencia a un patrón del sueño saludable se asoció a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y de insuficiencia cardíaca (27,28). Las arritmias cardíacas se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, en especial de ictus y de insuficiencia cardíaca. El presente análisis es coherente con nuestros resultados anteriores y amplía lo indicado por estudios publicados al aportar una evidencia indicativa de las asociaciones protectoras de un patrón del sueño saludable con los factores de riesgo clínicos para las enfermedades cardiovasculares en una etapa temprana. Los resultados del presente estudio, junto con nuestros trabajos anteriores, resaltan la importancia de mejorar las conductas generales del sueño para la prevención de la enfermedad cardiovascular en una etapa temprana en las poblaciones de alto riesgo. Nuestros resultados respaldan el posible uso de intervencio-

FIGURA 2. Valores de HR con ajuste multivariante para las arritmias en los subgrupos



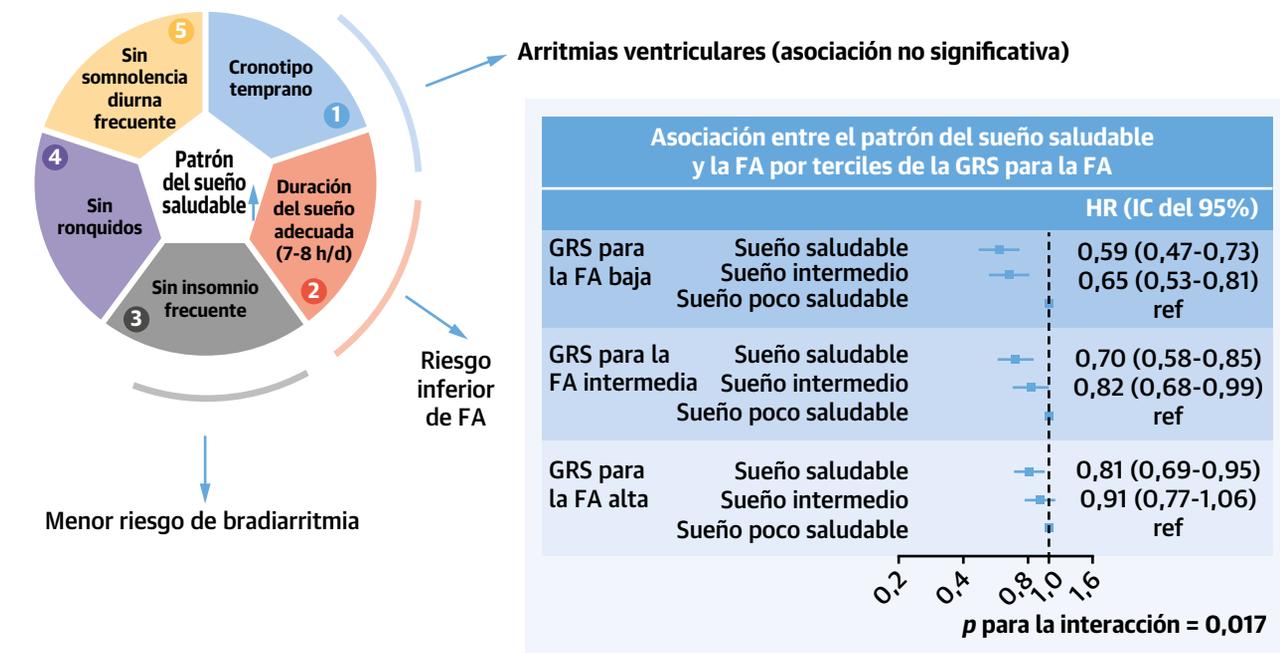
Se realizó un análisis estratificado según los subgrupos de cada covariable. Los modelos se ajustaron para las siguientes variables: edad, sexo, índice de deprivación de Townsend, centro, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable, presión arterial sistólica, medicaciones antihipertensivas, glucemia, colesterol elevado, medicaciones para la diabetes y puntuación de riesgo genético para la fibrilación auricular. Se incluyó en el modelo el término de interacción de la puntuación del sueño saludable con cada posible factor modificador. FA = fibrilación/flutter (aleteo) auricular; IMC = índice de masa corporal; MET = equivalente metabólico. Otras abreviaturas como en la figura 1.

nes destinadas a mejorar múltiples conductas del sueño para la prevención de las arritmias y del riesgo de enfermedad cardiovascular en general.

Es interesante señalar que observamos una interacción moderada entre la puntuación del sueño saludable y la predisposición genética en cuanto al riesgo de FA. La asociación protectora observada de un patrón del sueño saludable en relación con la enfermedad es más evidente en las personas con un menor riesgo genético de FA. Este resultado, que es coherente con lo indicado por estudios previos sobre la interacción entre genes y entorno (41,42), sugiere que los factores de estilo de vida saludables y el menor riesgo genético pueden reducir conjuntamente el riesgo de enfermedad. Las manifestaciones de los trastornos clínicos suelen verse menos afectadas por los factores de estilo de vida y ambientales cuando el riesgo genético es más dominante, como ocurre en las enfermedades monogénicas. Nosotros partimos del supuesto de que cuando el riesgo genético era bajo, el riesgo de enfermedad era más probable que fuera acentuado

por los patrones del sueño anormales (en otras palabras, que el riesgo de enfermedad era más probable que fuera atenuado por un patrón del sueño saludable). Es de destacar que, aunque se observa una interacción significativa, las asociaciones favorables de un patrón del sueño saludable con una reducción del riesgo se observaron en todos los subgrupos de predisposición genética alta, intermedia y baja.

Hay varios posibles mecanismos que podrían explicar las asociaciones observadas entre el patrón del sueño saludable y la reducción del riesgo de arritmias. Se ha observado que la deprivación del sueño puede alterar el equilibrio de los estímulos simpáticos y vagales del sistema nervioso autónomo (43,44), lo cual se ha asociado con la inducción de arritmias sostenidas. Además, hay una amplia variedad de alteraciones metabólicas, como los perfiles lipídicos, la inflamación vascular, el metabolismo de la glucosa y el estrés oxidativo, que pueden explicar también la relación observada entre las conductas del sueño y las arritmias cardíacas (45-47). Dado que hay

ILUSTRACIÓN CENTRAL Patrón del sueño saludable y riesgo de arritmias incidentesLi, X. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(12):1197-1207.

Análisis estratificado según los terciles de la GRS para la FA. Los modelos se ajustaron para las siguientes variables: edad, raza, sexo, centro de evaluación, índice de deprivación de Townsend, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, horas de sedentarismo, puntuación de dieta saludable, presión arterial sistólica, glucosa, colesterol elevado, medicaciones antihipertensivas y medicaciones para la diabetes.

FA = fibrilación/flutter (aletteo) auricular; IC = intervalo de confianza; GRS = puntuación de riesgo genético; HR = hazard ratio.

diversas conductas del sueño que afectan a la aparición de arritmias cardíacas a través de vías diferentes y complementarias, no es de extrañar que sus asociaciones con las arritmias muestren un carácter aditivo cuando se analizan conjuntamente en el patrón del sueño, tal como se observó en nuestro estudio.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer análisis prospectivo grande en el que se examina la asociación de la adherencia a un patrón del sueño saludable general con el riesgo de arritmias. Este patrón del sueño saludable integra 5 aspectos de conductas del sueño, consistentes en el cronotipo, la duración del sueño, el insomnio, los ronquidos y la somnolencia diurna excesiva. Las conductas del sueño presentan correlaciones intrincadas; el cambio en un factor conduce generalmente a cambios en los demás factores del sueño. Por consiguiente, es crucial evaluar las conductas globales del sueño. Otros puntos fuertes de nuestro estudio son el gran tamaño muestral y el diseño prospectivo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, las conductas del sueño se evaluaron a través de un cuestionario respondido por los propios participantes. El sesgo de recuerdo y los errores de clasificación eran, pues, inevita-

bles. Por ejemplo, en estudios previos se observó que la duración del sueño declarada por el propio sujeto sobrealimentaba la duración real del sueño medida de manera objetiva (48). En segundo lugar, las conductas se registraron solamente en la situación inicial. En tercer lugar, es probable que una cantidad sustancial de casos de arritmia no fueran detectados. La relación entre el patrón del sueño saludable y el riesgo de arritmias podría haberse infravalorado. Así pues, es necesario resaltar la importancia de prevenir las arritmias mediante la adherencia a unos patrones del sueño saludables. En cuarto lugar, es inevitable que pueda haber factores de confusión residuales no medidos o desconocidos. En quinto lugar, la GRS para la FA se obtuvo a partir de un gran metanálisis de GWAS, que incluía a los participantes en el *UK Biobank*. Así pues, esto puede plantear un problema de sobreajuste. Por último, dado el carácter observacional del estudio, no podemos determinar la causalidad entre las conductas del sueño y el riesgo de arritmias cardíacas.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que la adherencia a un patrón del sueño saludable se asocia a un menor riesgo de

FA y de bradiarritmia, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales y de la predisposición genética. Dado que las arritmias cardíacas son un factor de riesgo de una “etapa temprana” para las enfermedades cardiovasculares y son potencialmente reversibles, nuestros resultados resaltan la especial importancia de mejorar las arritmias cardíacas mediante la adherencia a un patrón del sueño saludable en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

DISPONIBILIDAD DE DATOS. Pueden enviarse al *UK Biobank* solicitudes de acceso al conjunto de datos por parte de investigadores cualificados con formación respecto a los protocolos de confidencialidad de sujetos humanos.

AGRADECIMIENTOS. Los autores agradecen a los participantes en el *UK Biobank* su participación y contribución en la investigación.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El estudio se ha realizado con el empleo del *UK Biobank Resource* dentro de la Solicitud 29256. El estudio contó con el apoyo de subvenciones del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (HL071981, HL034594, HL126024), el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (DK115679, DK091718, DK100383), el *Fogarty International Center* (TW010790) y los *Tulane Research Centers of Excellence Awards*. El Dr. Li recibió una beca de formación predoctoral de la *American Heart*

Association (19PRE34380036). Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Lu Qi, Department of Epidemiology, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, 1440 Canal Street, Suite 1724, New Orleans, Louisiana 70112, Estados Unidos. Correo electrónico: lqi1@tulane.edu. Twitter: @XiangL9.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

Un patrón del sueño saludable reduce el riesgo de FA y de bradiarritmia, con independencia de los demás factores de riesgo. La asociación entre los patrones del sueño y el riesgo de FA es más pronunciada en los individuos con un menor riesgo genético de aparición de FA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios a largo plazo para evaluar la repercusión de la adherencia a un patrón del sueño saludable en otros resultados cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:837-847.
2. Freeman JV, Wang Y, Akar J, Desai N, Krumholz H. National trends in atrial fibrillation hospitalization, readmission, and mortality for Medicare beneficiaries, 1999-2013. *Circulation*. 2017;135:1227-1239.
3. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147.
6. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:427-436.
7. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1353-1359.
8. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229-234.
9. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8:1040-1047.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e6-e75.
11. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:213-228.
12. Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:311.
13. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224-227.
14. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2:125-131.
15. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696-1701.
16. Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:185-189.
17. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281-289.

18. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160-1166.
19. La GA, Hein H. Can intensive exercise harm the heart? *Circulation*. 2014;130:992-1002.
20. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-2477.
21. Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: The Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J*. 2015;170:770-777.e5.
22. Full KM, Lutsey PL, Norby FL, et al. Association between excessive daytime sleepiness and measures of supraventricular arrhythmia burden: evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Sleep Breath*. 2020;24:1223-1227.
23. Kwon Y, Gharib SA, Biggs ML, et al. Association of sleep characteristics with atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2015;70:873-879.
24. Khawaja O, Sarwar A, Albert CM, Gaziano JM, Djoussé L. Sleep duration and risk of atrial fibrillation (from the Physicians' Health Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:547-551.
25. Song Q, Liu X, Hu W, et al. Long sleep duration is an independent risk factor for incident atrial fibrillation in a Chinese population: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:3679.
26. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48:964-972.
27. Fan M, Sun D, Zhou T, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants. *Eur Heart J*. 2020;41:1182-1189.
28. Li X, Xue Q, Wang M, et al. Adherence to a healthy sleep pattern and incident heart failure: a prospective study of 408 802 UK Biobank Participants. *Circulation*. 2021;143:97-99.
29. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, et al. Multiethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2018:1-9.
30. Gallagher C, Middeldorp ME, Hendriks JM, Lau DH, Sanders P. Lifestyle as a risk factor for atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13: 263-272.
31. Sudlow G, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12:e1001779.
32. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. Genome-wide genetic data on ~500,000 UK Biobank participants. *bioRxiv*. 2017.
33. Cassidy S, Chau JY, Catt M, Bauman A, Trenell MI. Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233,110 adults from the UK Biobank; the behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2016;6:e010038.
34. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.
35. Fry D, Almond R, Moffat S, Gordon M, Singh P. UK Biobank Biomarker Project - companion document to accompany serum biomarker data. Version 1.0. November 3, 2019. Accessed July 27, 2021. https://kirov.psymc.cf.ac.uk/BiochemicalL_markers/BB%20document_serum_biochemistry.pdf
36. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. 1989;8:551-561.
37. Nedeltcheva AV, Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:293-298.
38. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Self-reported sleep duration, napping, and incident heart failure: prospective associations in the British Regional Heart Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1845-1850.
39. Li D, Liu D, Wang X, He D. Self-reported habitual snoring and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2014;235:189-195.
40. Lin G-M, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, et al. Association of sleep apnea and snoring with incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2015;182:49-57.
41. Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study. *Circulation*. 2018;137(24):2583-2591. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432>
42. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012;367:1387-1396.
43. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol*. 2005;98:2024-2032.
44. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6: e005947.
45. Qi L. MicroRNAs and other mechanisms underlying the relation between sleep patterns and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41:2502.
46. Sanja J, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117:2270-2278.
47. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-2464.
48. Jackson CL, Patel SR, Jackson WB 2nd, Lutsey PL, Redline S. Agreement between self-reported and objectively measured sleep duration among white, black, Hispanic, and Chinese adults in the United States: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*. 2018;41:zsy057.

PALABRAS CLAVE arritmias cardíacas, estudio de cohorte, riesgo genético, patrón del sueño

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