

Enfermedades cerebrovasculares

Artículo de revisión

KRANION 2007;7:87-94

Apnea del sueño e ictus. ¿Relación casual o causal?

R. MUÑOZ ARRONDO¹ Y C. RAMOS-ESTÉBANEZ²

RESUMEN

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se presenta con una elevada prevalencia en la población general, aproximadamente el 2% en mujeres y el 4% en varones. Desde hace años se ha llamado la atención sobre la frecuente asociación entre el SAHS y el ictus. Disponemos de múltiples estudios epidemiológicos que señalan una posible relación causal. De forma paralela, a lo largo de estos años se ha incrementado el conocimiento de los distintos mecanismos fisiopatológicos intermedios por los que teóricamente la apnea del sueño podría favorecer la aparición de isquemia cerebral. Entre éstos destacan la hipertensión arterial, la aparición de arritmias, diversos cambios hemodinámicos de la circulación cerebral y la presencia de un estado protrombótico. Asimismo, también se ha comprobado cómo el tratamiento con CPAP (*continuous positive airway pressure*) es beneficioso para normalizar algunas de estas alteraciones. En espera de nuevos estudios de intervención que confirmen si el tratamiento con CPAP reduce este riesgo, es importante incluir en el estudio de pacientes que hayan sufrido un ictus o un AIT la búsqueda de datos que nos hagan pensar en la presencia de un SAHS.

ABSTRACT

Prevalence of sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) in general population has been estimated to be between 2% in females and 4% in males. There is a growing body of evidence to suggest that SAHS is a modifiable risk factor for stroke. In this paper, we review the association between SAHS and stroke taking into consideration both the epidemiological data focusing prospective studies (in order to establish temporal relationship) and evidence supporting different pathogenic ways. Treating SAHS patients with continuous positive airway pressure (CPAP) can prevent or improve hypertension, reduce abnormal elevations of inflammatory cytokines and adhesion molecules. However, the role of CPAP in preventing cerebrovascular disease that coexists with SAHS remains to be determined by rigorous interventional controlled trials. Neurologist should be aware of this causal association. (Kranion 2007;7:??-??)

Corresponding author: Roberto Muñoz Arondo, robertoprovisional@hotmail.com

¹Servicio de Neurología

Hospital de Navarra

Pamplona

²Internal Medicine Department

Albert Einstein Medical Center

New York

Dirección para correspondencia:

Roberto Muñoz Arondo

Servicio de Neurología

Hospital de Navarra

Irunlarrea, 3

31008 Pamplona

E-mail: robertoprovisional@hotmail.com

Palabras clave: Ictus. Apnea del sueño. SAHS. Factor de riesgo. CPAP.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los últimos avances en el tratamiento del ictus en la fase aguda, la principal línea de intervención en enfermedad cerebrovascular continúa siendo la prevención y el control de los factores de riesgo. En este sentido, es importante recordar que la presencia de los factores de riesgo llamados «clásicos» sólo explica uno de cada dos ictus¹, por lo que es imperativo orientar nuestros esfuerzos al estudio y tratamiento de nuevos factores predisponentes². En este sentido, los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) y, concretamente, el SAHS, están emergiendo como uno de los más importantes factores de riesgo cardiovascular en general y de ictus en particular³.

CONCEPTO DE SAHS

La Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)⁴ define el SAHS como la aparición de episodios recurrentes de limitación del paso del aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatomicofuncional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares (Tabla 1).

El diagnóstico de SAHS requiere la realización de una polisomnografía nocturna (PSG) (Fig. 1), que, aparte de detectar la presencia de apneas, nos dará una idea de la gravedad del SAHS a través del IAH, o índice de apneas/hipopneas (número de apneas e hipopneas/hora de sueño). Se considera normal un IAH menor de 5.

Recientemente, la Academia Americana para la Medicina del Sueño definió el SAHS⁵ como la presencia de más de cinco eventos respiratorios/hora de sueño, asociados a ciertos síntomas característicos y no explicados por otras causas: excesiva somnolencia durante el día, o al menos dos de los siguientes: episodios asfícticos durante el sueño, despertares recurrentes, sensación matutina de sueño no reparador, cansancio durante el día o empeoramiento de la capacidad de concentración. En la tabla 2 se enumeran diversos síntomas y signos que deben hacernos sospechar la presencia de un SAHS.

Key words: Stroke. Sleep apnoea. OSAH. Risk factor. CPAP.

RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA APNEA DEL SUEÑO

La importancia del SAHS como posible factor de riesgo radica en que éste se presenta con una elevada prevalencia en la población general adulta, que clásicamente se ha estimado del orden de un 2% en mujeres y de hasta un 4% en hombres⁶. En nuestro país, la referencia obligada es el estudio realizado por el grupo de Durán J, et al.⁷, que encontraron un IAH mayor o igual a 10 en el 19% de los hombres y en el 15% de las mujeres de una cohorte de sujetos de entre 30-70 años. Además, este estudio mostró cómo la prevalencia de SAHS se incrementaba con la edad en ambos sexos, con un incremento de la OR de 2,2/10 años de incremento de edad.

APNEA DEL SUEÑO E ICTUS. ¿EXISTE UNA RELACIÓN CAUSAL?

Siendo ambos fenómenos –el SAHS y el ictus– entidades muy prevalentes en la población general adulta, a la hora de aseverar que el SAHS es un factor de riesgo de ictus es importante tener en cuenta si esta relación cumple al menos los principales criterios de causalidad⁸ (Bradford Hill), ya que la mera coincidencia temporal de ambos fenómenos no implica la presencia de una relación causal. Como podrá comprobarse en este artículo, existen diversas evidencias que apuntan en esta dirección.

- En primer lugar, se dispone de una serie de observaciones clínicas que apuntan al hecho de que, al igual que la enfermedad coronaria, una gran parte de los ictus isquémicos se producen durante las últimas fases del sueño o en las primeras horas de la mañana.
- Por otra parte, hay múltiples estudios epidemiológicos, inicialmente retrospectivos y transversales, y los más recientes con un diseño prospectivo, que confirman no sólo que existe asociación, sino que además ésta puede ser de tipo causal.
- En cuanto a otro de los principios de causalidad fundamental, el principio de plausibilidad biológica, cada vez son más los estudios experimentales y clí-

Tabla 1. Definiciones de los trastornos respiratorios del sueño (American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999)

Apnea	Suspensión del flujo de aire durante un tiempo mínimo de 10 s
Apnea obstructiva	Aquel episodio de apnea durante el cual se objetiva la persistencia del esfuerzo respiratorio
Apnea central	Aquel episodio de apnea durante el cual no existe esfuerzo respiratorio
Apnea mixta	El episodio es mixto si la apnea comienza como central pero aparece esfuerzo respiratorio al final del mismo
Hipopnea	Episodio respiratorio anormal, que muestra una reducción de al menos un 30% del movimiento toracabdominal, o del flujo de aire, con una duración de 10 s o más y una caída de la saturación de oxígeno del 4% o más
RERA	Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio. Secuencia respiratoria con aumento paulatino del esfuerzo respiratorio, que aboca en un despertar, según se demuestra al registrar presiones esofágicas crecientemente negativas, durante un mínimo de 10 s previos al despertar que termina la secuencia de presiones negativas

RERA: *Respiratory Effort-Related Arousal*.

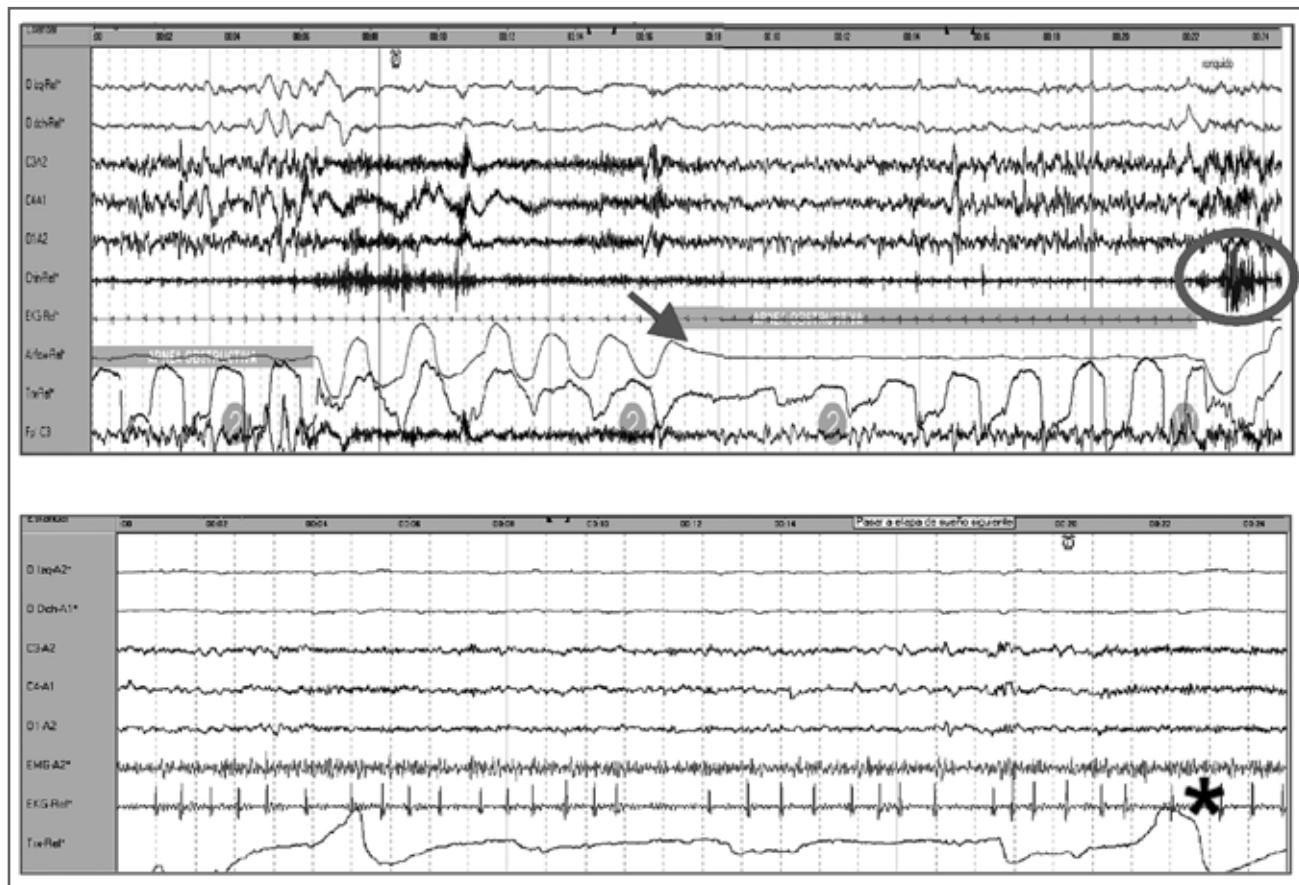


Figura 1. Estudio polisomnográfico (cortesía del Dr. I. García de Guturbay). Imagen superior: apnea obstructiva: cese del flujo nasobucal (flecha), mientras que en la banda torácica (canal inmediatamente inferior) se registra la persistencia del esfuerzo respiratorio hasta que se resuelve el episodio y se logra expulsar aire, momento en que se registra un incremento del tono muscular del mentón (círculo) como expresión de un ronquido. Además, en el registro EEG inmediatamente superior se registra un *arousal* o despertar producido por la apnea. Imagen inferior: se objetiva un trastorno del ritmo cardíaco en todo el trazado (asterisco).

nicos que van aclarando los mecanismos fisiopatológicos intermedios por los que los episodios repetidos de apnea pueden producir isquemia cerebral.

– Finalmente, se han hecho diversos trabajos que muestran la eficacia del tratamiento con CPAP para contrarrestar algunas de esas alteraciones.

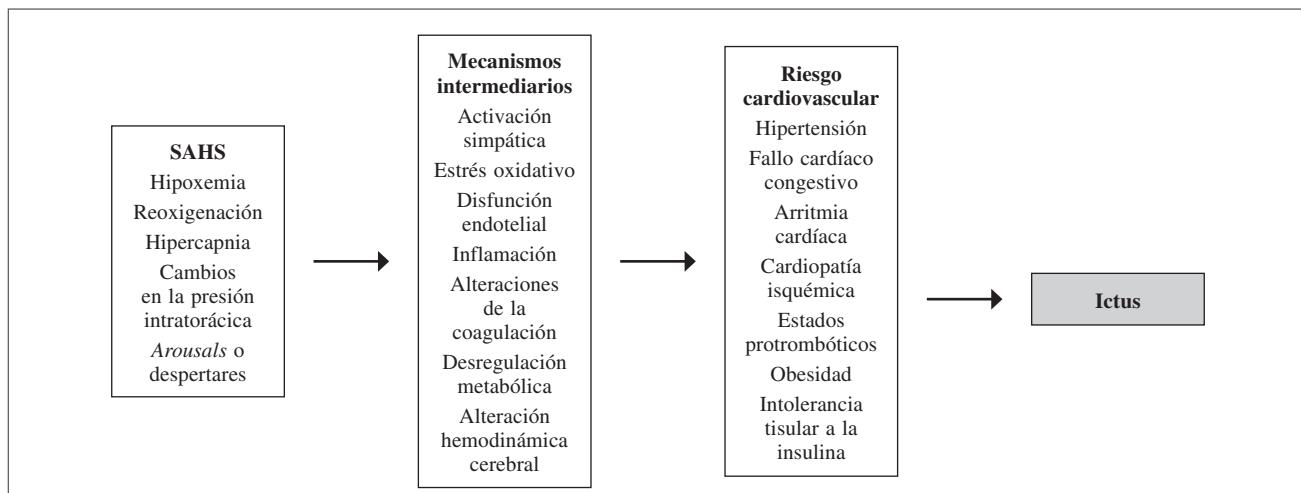


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en el ictus.

RITMO CIRCADIANO EN EL ICTUS

El ictus, al igual que el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita, se produce con mayor frecuencia durante las primeras horas de la mañana⁹. Un metaanálisis de 31 publicaciones con datos observados en 11.816 pacientes mostró un incremento del 49% de todos los subtipos de ictus (isquémico, hemorrágico y AIT) entre las 6 de la mañana y el mediodía, en comparación con la frecuencia esperada en caso de que no hubiese variación circadiana. Concretamente, existe un incremento del riesgo del 55% para los ictus isquémicos, un 50% para los AIT y un 34% para los ictus hemorrágicos¹⁰. Estas observaciones sugieren que este periodo del final del sueño y las primeras horas de la mañana podría representar una fase especialmente vulnerable para padecer un ictus isquémico.

FUERZA DE LA ASOCIACIÓN Y TEMPORALIDAD; ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Existen múltiples trabajos, la mayoría de ellos retrospectivos, fundamentalmente estudios caso-control, y también estudios transversales, que demuestran que existe una asociación entre la presencia de ronquidos y un mayor riesgo de tener un ictus, y que esta asociación es independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo clásicos¹¹⁻¹⁸. La mayoría de estos estudios no sólo señalan esta asociación como real, sino que además afirman que la fuerza de esta asociación es comparable a la de otros factores de riesgo tradicionales. No obstante, estos trabajos presentan

algunos sesgos que hacen que la presunción de causalidad sea muy débil:

- Por una parte, muchos se basan en series excesivamente cortas, y además centran su atención en la presencia del ronquido, que es un dato semiológico obtenido del propio paciente o del acompañante, es decir, un parámetro totalmente subjetivo y cualitativo, que en ningún modo es equivalente a la presencia de apnea.
- Por otra parte, el diseño de estos estudios es retrospectivo o transversal. Un problema difícil de resolver cuando nos apoyamos exclusivamente en trabajos así diseñados es que no sirven para establecer una clara relación causal, que presupone que la causa (la apnea) debe preceder al efecto (el ictus). Dicho de otro modo, podría darse el caso de que sea la propia lesión cerebral la responsable de la aparición de los TRS, de manera que sufrir un ictus fuese el factor de riesgo que produjese SAHS, y no al contrario. La dirección de esta asociación sólo puede demostrarse de forma fehaciente mediante estudios de diseño prospectivo en los que se compruebe cómo la presencia del factor precede al efecto.

En este sentido, en los últimos 2 años se han comunicado varios estudios prospectivos que han clarificado la cuestión. El primero de ellos¹⁹ se basó en una cohorte de 667 pacientes varones, seguidos durante una media de 10 años. Se observó que aquellos sujetos con SAHS grave ($IAH > 30$) no tratados con CPAP tenían una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares fatales (riesgo combinado de muerte por infarto agudo de miocardio o ictus) (OR: 2,87; IC 95%: 1,17-7,51) y de eventos no fatales (IAM no fatal, necesi-

dad de cirugía o angioplastia coronaria e ictus no fatal) (OR: 3,17; IC 95%: 1,12-7,51) frente a aquellos que al inicio del seguimiento presentaban un SAHS leve-moderado o sólo eran roncadores. Es más, aunque este trabajo no se diseñó para evaluar el efecto del tratamiento con CPAP, se observó cómo esta terapia reducía de forma significativa el riesgo de padecer un evento.

Posteriormente, Yaggi KH, et al.²⁰, estudiando 1022 pacientes durante una media de 3,4 años, observaron cómo la presencia de un SAHS de cualquier gravedad (IAH>5) incrementaba el riesgo de padecer un evento combinado de ictus o muerte de cualquier causa en casi dos veces con respecto al grupo no SAHS. También demostraron la existencia de una relación dosis-efecto significativa, cumpliendo así con otro de los principios de causalidad, el del gradiente biológico. Poco después, Arzt M, et al.²¹ presentaron los resultados del seguimiento de 1.475 sujetos durante 4 años, esta vez seleccionados de una muestra aleatorizada de la población general, observando cómo la presencia de un SAHS moderado (IAH > 20) suponía un gran incremento del riesgo de tener un ictus (OR: 4,48; IC 95%: 1,31-15,33) con respecto a aquellos sin SAHS. Finalmente, un nuevo estudio de seguimiento de una cohorte de ancianos sanos, esta vez seleccionados mediante muestreo aleatorizado y estratificado de la población anciana no institucionalizada de Vitoria²², confirmaba esta relación causal. Tras un seguimiento medio de 4,5 años, se comprobó cómo la presencia de un SAHS grave incrementaba el riesgo de padecer un ictus isquémico 2,5 veces respecto al grupo control.

PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA; MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La demostración de un factor de riesgo causal requiere que la presencia de éste, mediante una serie de mecanismos fisiopatológicos concretos, favorezca la aparición del efecto. En este sentido, se dispone de una gran cantidad de trabajos que señalan cómo las alteraciones que producen los episodios repetidos de apneas –y la subsiguiente desaturación– desencadenan diversos mecanismos que a su vez favorecen la aparición de un evento isquémico cerebral (Fig. 2).

Apnea del sueño como factor de riesgo de HTA

Múltiples estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado claramente que la apnea del sueño es un factor de riesgo para desarrollar HTA. Lugaresi E, et al. fueron los primeros en señalar esta asociación²³.

Tabla 2. Síntomas y signos característicos del SAHS

Nocturnos	Diurnos
Ronquidos	Excesiva somnolencia diurna
Episodios asfíticos	Sensación de sueño no reparador
Movimientos anormales	Cansancio crónico
Diaforesis	Cefalea matutina
Despertares	Irritabilidad
Nicturia	Apatía
Pesadillas	Depresión
Sueño agitado	Dificultades de concentración
Insomnio	Pérdida de memoria
Reflujo gastroesofágico	Disminución de la libido

Un trabajo posterior²⁴ mostró un incremento del riesgo relativo para desarrollar HTA de 1,37 (IC 95%: 1,03-1,083) entre los que presentaban un mayor índice de apneas (IAH > 30 eventos/h) frente a los que presentaban el menor índice (IAH 1-5 eventos/h). También son destacables las aportaciones del otro trabajo basado en el *Wisconsin Sleep Cohort Study*²⁵, un estudio de seguimiento a 4 años donde se observó que la presencia de apnea del sueño al inicio del estudio producía un incremento significativo del riesgo de desarrollar posteriormente HTA. La OR fue de 2,89 (IC 95%: 1,41-5,64) para aquellos sujetos con un IAH superior a 15, en comparación con los sujetos sin apnea.

Los mecanismos por los que la apnea puede producir HTA son diversos. Por una parte, la presencia de hipoxia aguda y crónica produce un potente estímulo de los quimiorreceptores periféricos²⁶, que son los responsables de la elevación de la presión arterial, probablemente a través de un incremento en la actividad α -adrenérgica. En cuanto a las elevaciones mantenidas de la presión arterial durante el día, aquí intervienen tanto una hiperactividad del sistema renina-angiotensina como el incremento de la liberación de epinefrina desde la glándula suprarrenal²⁷.

Estos episodios repetidos de incremento brusco en la actividad simpática noche tras noche pueden ser responsables, al menos en parte, de inducir y mantener cifras elevadas de presión arterial.

Arritmias cardíacas

También son numerosos los trabajos que relacionan la presencia de distintas arritmias con el SAHS. De to-

dos ellos, destacan los que relacionan el SAHS con la fibrilación auricular (FA), dada la importancia de esta arritmia como factor de riesgo de ictus.

En primer lugar, es interesante destacar algunos estudios que muestran cómo, al igual que sucede con el ictus y la cardiopatía isquémica, existe una clara relación temporal entre la aparición de episodios de FA y el periodo del sueño^{28,29}. Según Mooe T, et al.³⁰, la presencia de SAHS incrementa el riesgo de padecer FA hasta 2,8 veces tras la cirugía de bypass coronario. También es destacable el trabajo de Javaheri S, et al.³¹, quienes siguiendo una cohorte de 81 pacientes con insuficiencia cardíaca estable encontraron que la FA fue cuatro veces más frecuente en aquellos que presentaban apneas durante el sueño que en los que no. También se ha observado que los pacientes con TRS tienen un alto riesgo de recurrencia de la FA después de la cardioversión en comparación con quienes no tienen este trastorno. Además, el tratamiento con CPAP se asocia con una menor tasa de recurrencia³².

Éstos son sólo algunos de los trabajos que, en conjunto, sugieren que la presencia de las apneas repetidas puede facilitar, desencadenar y/o mantener la aparición de episodios de FA, con el consiguiente incremento del riesgo de ictus.

Trastornos de la coagulación

Existen varios mecanismos que pueden contribuir a la presencia de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con TRS y predisponerles al ictus isquémico.

Por una parte, se ha observado que los pacientes con SAHS presentan un incremento de la actividad protrombótica del factor VII. El tratamiento con CPAP lleva a una progresiva reducción de esta actividad que se mantiene hasta 18 meses después del inicio del tratamiento³³. Por otra parte, también se ha comprobado que estos pacientes presentan altas concentraciones de fibrinógeno en las primeras horas de la mañana³⁴. Wessendorf T, et al.³⁵, en un estudio transversal de 113 pacientes con un ictus en la fase de rehabilitación, mostraron que las concentraciones de fibrinógeno se correlacionaban de forma positiva con el IAH y con la duración de los eventos apneicos, y de forma negativa con los niveles medios y mínimos de saturación de oxígeno.

También existen evidencias de que la hiperagregabilidad plaquetaria podría desempeñar un papel importante. Se incrementa de forma fisiológica desde las 6-9 a.m., a la par que lo hacen los niveles de catecolaminas³⁶.

Bokinsky G, et al.³⁷ detectaron incrementos significativos en la agregación plaquetaria de aquellos pacientes en quienes se había realizado una polisomnografía por sospecha de SAHS. Además, se observó que la CPAP normalizaba esta alteración de forma rápida. Según los autores, el mecanismo responsable de esta hiperagregabilidad plaquetaria puede ser la repetición cíclica de fenómenos de hipoxemia e hipercapnia, así como los incrementos bruscos de catecolaminas.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una importante causa de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Existen estudios experimentales que han relacionado la hipoxia con la aterosclerosis por varias vías, como el daño directo causado por especies reactivas de oxígeno, decrementos en la biodisponibilidad de óxido nítrico, elevadas concentraciones de homocisteína e incremento de lipoproteínas de baja densidad oxidadas y de la formación de células macrofágicas, factores todos que pueden producir una disfunción endotelial³⁸. Como ejemplos, mencionaremos dos de los factores de riesgo de aterosclerosis emergentes más estudiados en la actualidad: la homocisteína y la proteína C reactiva (PCR).

Se ha comunicado que los pacientes con SAHS que han sufrido enfermedad coronaria o ictus presentan niveles elevados de homocisteína³⁹. Un reciente trabajo ha demostrado que el tratamiento con CPAP reduce de forma significativa la concentración sérica de homocisteína⁴⁰.

Un estudio comparó las concentraciones de PCR e interleucina 6 entre pacientes con SAHS y controles obesos. Ambas concentraciones fueron significativamente más altas en los pacientes con SAHS y, además, se redujeron tras el tratamiento con CPAP⁴¹.

Por otra parte, un estudio ha demostrado que el índice de grosor íntima-media medido con ECO-Doppler carotídeo en la carótida común es significativamente mayor en pacientes con SAHS grave que en pacientes controles, tras ajustar por edad y otros factores de riesgo. Es bien sabido que dicho índice es un marcador de aterosclerosis generalizada y, por lo tanto, es un marcador importante del riesgo de padecer ictus y enfermedad cardiovascular en general⁴².

Foramen oval permeable y shunt derecha-izquierda

En pacientes con ictus isquémico, la prevalencia de foramen oval permeable (FOP) es del 20-54%. La pre-

sencia de un FOP puede producir un ictus cardioembólico mediante embolia paradójica⁴³, entre otros mecanismos. Existen evidencias a favor de un incremento de la prevalencia de FOP en pacientes con SAHS. Por ejemplo, Shanoudy H, et al. comunicaron que la presencia de FOP era cuatro veces mayor en el grupo de pacientes con SAHS que en el grupo control⁴⁴. Esta observación fue corroborada por otros trabajos en los que además se comprobó, mediante detección de burbujas con Doppler transcraneal, cómo la aparición del *shunt* se producía exclusivamente durante los episodios de apnea, y no durante el sueño normal o durante la vigilia^{45,46}. La presencia de un *shunt* derecha-izquierda asociado a otros factores, como por ejemplo un estado de hipercoagulabilidad, podría ser un factor fundamental en la producción de ictus isquémico durante la noche o en las primeras horas de la mañana.

Alteraciones de la hemodinámica cerebral

Varios trabajos han demostrado cambios en la velocidad de flujo medida por Doppler transcraneal en la arteria cerebral media durante las fases de apnea obstructiva. Fischer AQ, et al.⁴⁷ obtuvieron unas reducciones del 15 y 20% en la velocidad sistólica y media, respectivamente, de la arteria cerebral media, durante el episodio apneico.

Netzer N, et al.⁴⁸ objetivaron una reducción significativa de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media durante las apneas, que es mayor en los episodios apneicos e hipopneicos de tipo obstructivo que en los centrales. Estos autores han postulado que la presión negativa intratorácica durante las apneas produciría alteraciones en la precarga y poscarga cardíacas, alterándose de forma secundaria el flujo sanguíneo cerebral.

Otra interesante línea de investigación muestra cómo el SAHS puede disminuir la reserva vascular cerebral (RVC). Según Diomedi M, et al.⁴⁹, la RVC se encuentra disminuida en pacientes con SAHS probablemente por una desensibilización de los receptores de CO₂ y pH. En su estudio, demostraron que la disminución en los parámetros Doppler de reactividad vascular cerebral a la hipercapnia se corregía con CPAP, hecho que sugiere más una alteración funcional en los mecanismos hemodinámicos cerebrales que la presencia de cambios estructurales permanentes. Otros trabajos han mostrado que, en pacientes con SAHS, la disminución de la RVC se mantiene durante el día, aunque siempre es peor por la mañana⁵⁰.

SAHS y síndrome metabólico

Recientemente se ha demostrado que la hipoxemia observada en pacientes con SAHS puede favorecer un incremento de la expresión del gen de la leptina^{51,52}. Esta hormona, derivada de los adipocitos, regula el peso corporal controlando el apetito, el gasto energético y la resistencia titular a la insulina. En los pacientes con SAHS, tras ajustar variables importantes como el peso y el índice de masa corporal (IMC), se ha observado una mayor prevalencia de diabetes que en los sujetos normales⁵³. La leptina, a su vez, puede predisponer a la agregación plaquetaria y ha sido implicada como un factor independiente de riesgo cardiovascular⁵⁴.

TRATAMIENTO CON CPAP Y REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ICTUS

Uno de los principales postulados de la relación de causalidad, posiblemente el más importante, afirma que el tratamiento del factor causal debe eliminar el riesgo del evento. A lo largo de esta revisión se ha comentado que el tratamiento con CPAP disminuye o normaliza algunos parámetros procoagulantes y hemodinámicos, facilita el control de la HTA⁵⁵ y reduce la recurrencia de FA, entre otros beneficios. Además, también se ha comprobado que el tratamiento precoz del SAHS con CPAP, en pacientes que han sufrido un ictus, optimiza los efectos favorables de la rehabilitación e incrementa la sensación de bienestar, reduciendo la depresión⁵⁶.

A parte de los hallazgos de Marín JM, et al.¹⁹, previamente comentados, destacamos otro trabajo prospectivo que ha mostrado que el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de recurrencia a los 18 meses⁵⁷. Sin embargo, queda por demostrar en un ensayo clínico controlado que el tratamiento con CPAP es capaz de reducir el riesgo de sufrir un ictus.

CONCLUSIONES

Los datos actualmente disponibles parecen indicar que el SAHS representa un factor de riesgo cardiovascular y cerebrovascular modificable. Por lo tanto, es razonable incluir la detección de un posible SAHS en la anamnesis de todo paciente con factores de riesgo vascular (prevención primaria) o que haya padecido un AIT o un ictus (prevención secundaria), y, si existe una sospecha fundada, referirlo a una unidad de sueño para su diagnóstico y tratamiento precoz⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hachinski V. Cholesterol as a risk factor for stroke. *Arch Neurol* 1999;56:1524.
2. Díaz J, Sempere A. Cerebral ischemia, new risk factors. *Cerebrovascular Diseases* 2004;17 Suppl 1:43-50.
3. Casado I, Muñoz R. Apnea del sueño e ictus: nuevas evidencias, nuevos retos. *Neurología* 2005;6:273-275.
4. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1998;34:204-6.
5. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-89.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
7. Durán J, Esaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1-5.
8. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine 1965;58:295-300.
9. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-322.
10. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-6.
11. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2:1325-6.
12. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkila K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 1987; 294:16-9.
13. Spriggs D, French J, Murdy J, Curless R, Bates D, James O. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992; 83:555-62.
14. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5.
15. Jennum P, Schultz-Larsen K, Davidsen M, Christensen NJ. Snoring and risk of stroke and ischaemic heart disease in a 70 year old population: a 6-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1994;23:1159-64.
16. Neau J, Meurice J, Paquereau J, Chavagnat J, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-8.
17. Hu F, Willet W, Manson JE, et al. Snoring and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:308-13.
18. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health study. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:19-25.
19. Marin JM, Carrizo S, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
20. Yaggi KH, Concato J, Kornan W, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
21. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-51.
22. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317.
23. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiologic data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3:221-4.
24. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
25. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
26. Fletcher EC, Bao G. The effect of recurrent episodic eucapnic and hypocapnic hypoxia on systemic blood pressure in hypertension prone rats. *J Appl Physiol* 1996;81:2088-94.
27. Bao G, Metrevelli N, Li R, Taylor A, Fletcher EC. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997;83:95-101.
28. Rostagno C, Taddei T, Paladini B, Modesti PA, Utari P, Bertini G. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 1993;71:453-5.
29. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1537-41.
30. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996;7:475-8.
31. Javaheri S, Parker T, Liming J, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
32. Kanagal RK, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
33. Chin K, Kita H, Noguchi T, et al. Improvement of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. *QJM* 1998;91:627-33.
34. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1972-6.
35. Wessendorf T, Thilmann A, Wang Y, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-42.
36. Toffler G, Brezinski D, Shafer A, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
37. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell M. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-30.
38. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
39. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea. Association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120:900-8.
40. Jordan W, Berger C, Cohr S, et al. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004;111:683-9.
41. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
42. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002;33:1782-5.
43. Lechat P, Mas J, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
44. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, Liu J, Russell D, Jarmukli N. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;113:91-6.
45. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *Sleep* 2002;25:856-62.
46. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003;4:219-23.
47. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992;102:1402-6.
48. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl K. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998;29:87-93.
49. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-6.
50. Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 1998;7:288-92.
51. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Hönigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. *J Biol Chem* 2002;277:34601-9.
52. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-21.
53. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
54. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999;246:409-18.
55. Wessendorf T, Wang Y, Thilmann A, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18:623-9.
56. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001;18:630-4.
57. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005;128:2123-9.
58. Parra O. Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment? *Eur Respir J* 2001;18:619-22.