
Síndrome de apnea hipopnea del sueño e ictus

Sleep apnea-hypopnea syndrome and stroke

R. Muñoz, C. Ramos

RESUMEN

Desde hace años se ha llamado la atención sobre la frecuente asociación entre el Síndrome de apnea hipopnea del Sueño (SAHS) y el ictus. Disponemos de múltiples y muy diversos estudios epidemiológicos que señalan una posible relación causal. De forma paralela, a lo largo de estos años se ha incrementado el conocimiento de distintos mecanismos fisiopatológicos intermedios por los que teóricamente la apnea podría favorecer la aparición de isquemia cerebral. Entre estos destacaban un incremento de la presión arterial, la aparición de arritmias, cambios hemodinámicos de la circulación cerebral y un estado protrombótico. Asimismo, también se ha comprobado cómo el tratamiento con CPAP era beneficioso para normalizar algunas de estas alteraciones. Sin embargo, no ha sido hasta muy recientemente cuando, gracias a la aparición de diversos estudios prospectivos, se ha demostrado de forma fehaciente que el SAHS es un factor de riesgo que incrementa la posibilidad de padecer un ictus isquémico, de forma independiente a la presencia de otros factores de riesgo clásicos. En espera de nuevos estudios de intervención que confirmen si el tratamiento con CPAP reduce este riesgo, es importante incluir en la anamnesis de pacientes que hayan sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio la búsqueda de datos que nos hagan pensar en un SAHS y remitir a estos pacientes a valoración por el Servicio de Neumología en caso necesario.

Palabras clave. Ictus. Síndrome de Apnea Hipopnea. Factor de Riesgo Vascular.

ABSTRACT

For many years attention has been drawn to the frequent association between sleep apnea-hypopnea syndrome and stroke. Numerous and very different epidemiological studies are available that point to a possible causal relation. In a parallel way, there has been an increase over these years in the knowledge of the different intermediate physiopathological mechanisms by which apnea could theoretically favour the appearance of cerebral ischemia. An increase in arterial pressure, the appearance of arrhythmias, hemodynamic changes in cerebral circulation and a prothrombotic state are outstanding amongst these. Likewise, it was also proved that treatment with CPAP was beneficial for normalising some of these alterations. Nonetheless, it is only recently that, thanks to the appearance of different prospective studies, it has been irrefutably proved that SAHS is a risk factor that increases the possibility of suffering an stroke, independently of the presence of other classical risk factors. While awaiting new intervention studies that confirm whether treatment with CPAP reduces this risk, it is important to include in the anamnesis of patients who have suffered an stroke or a transitory ischemic accident the search for data that would lead us to think of SAHS and to send these patients for evaluation by the respiratory unit when necessary.

Key words. Stroke. Apnea-hypopnea syndrome. Vascular risk factor.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 1): 97-106.

Servicio de Neurología. Hospital de Navarra.
Pamplona

Correspondencia:
Roberto Muñoz Arrondo
Avda Eulza, 10 3º B
31010 Barañain
Tfno. 848 422386
Fax. 848 422021
E-mail: robertoprovisional@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, el ictus representa la tercera causa de muerte y la primera causa de invalidez en adultos, siendo la primera causa de mortalidad en España por entidades específicas en las mujeres. La incidencia en España se cifra aproximadamente en unos 200 casos por 100.000 habitantes y año¹.

Aunque el control de los factores de riesgo para el ictus es cada vez más eficaz, continúa siendo insuficiente. Se estima que los factores de riesgo clásicos sólo explican uno de cada dos ictus² por lo que es imperativo orientar nuestros esfuerzos al estudio y tratamiento de nuevos factores de riesgo³. En este sentido, los Trastornos Respiratorios durante el Sueño (TRS) y, concretamente, el Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) esta emergiendo como uno de los más importantes factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular en general y para el ictus en particular⁴.

RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA APNEA DEL SUEÑO

Como hemos comentado, el SAHS ocupa un lugar destacado entre los factores de riesgo emergentes de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular como demuestra la gran cantidad de trabajos publicados al respecto en los últimos años. Sin embargo, quizá la razón fundamental por la cual debemos considerar este factor sea la de que esta condición se presenta con una elevada prevalencia en la población general adulta, que clásicamente se ha estimado en hasta un 2 a 4%⁵. Sin embargo, estudios más recientes indican que aproximadamente 1 de cada 5 adultos tiene un SAHS ligero⁶ y que uno de cada 15 tiene un SAHS moderado^{7,8}.

En lo que a nuestro medio se refiere, la referencia obligada es el estudio realizado por el grupo de Durán y col⁹, que encontraron un IAH (Índice de Apnea Hipopnea, marcador de la intensidad del SAHS más utilizado) 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 a 70 años. Además se observó que la prevalencia de SAHS (IAH>5) se incrementaba con

la edad en ambos sexos, con un incremento de la OR de 2,2 por cada 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, hay que investigar si, existe una asociación entre estos dos fenómenos, y si esta asociación es mera casualidad, o se puede demostrar una relación de causa-efecto.

1. En primer lugar, existen 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.

2. Por otro lado, contamos con 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 puede ser de tipo causal.

3. En cuanto a otro de los principios de causalidad fundamental, el principio de plausibilidad biológica, cada vez son más los estudios experimentales y clínicos que nos descubren cuáles pueden ser los mecanismos fisiopatológicos intermedios por los que los episodios repetidos de apnea van a producir isquemia cerebral.

4. Finalmente, también contamos con diversos trabajos que nos demuestran como el tratamiento con CPAP va a ser eficaz para contrarrestar todas esas alteraciones, y además puede acelerar la rehabilitación de los pacientes que han sufrido un 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 mañana¹⁰. Es destacable un meta-análisis de 31 publicaciones que acumulan datos observados en 11.816 pacientes, que mostraba un incremento del 49% de todos los subtipos de ictus (isquémico,

hemorrágico y ataque isquémico transitorio-AIT) en el período comprendido entre las 6 de la mañana y el mediodía. En concreto, encontraron un incremento del riesgo del 55% para los ictus isquémicos, un 50% para los AIT y un 34% para los ictus hemorrágicos¹¹. 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.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Centrándonos en los 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 clásicos¹²⁻¹⁹. 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. Sin embargo, es importante señalar que en general presentan una serie de sesgos que hace que la presunción de causalidad de esta asociación sea muy débil:

1. Por un lado, muchos de estos trabajos se basan en series excesivamente cortas, y además centran su atención en la presencia del ronquido, que es un dato semiológico recogido por el propio paciente o por el acompañante, es decir, un parámetro totalmente subjetivo y cualitativo, que en ningún modo es equivalente a la presencia de apnea.

2. Por otro lado, el diseño de estos estudios es retrospectivo o en los mejores casos de corte. Un problema difícil de resolver cuando nos apoyamos sólo en trabajos retrospectivos o transversales es el de que este tipo de estudios que no sirve para establecer una clara relación causal, que presupone que la causa (la apnea) debe de preceder al efecto (el ictus). Dicho de otro modo, podría darse el caso que sea la propia lesión cerebral la causante de la aparición de los trastornos de la respira-

ción durante el sueño, es decir, que el sufrir un ictus fuese el factor de riesgo que produjese apnea del sueño, y no al contrario como se postula. Esta relación sólo puede demostrarse de forma fehaciente mediante estudios de diseño prospectivo, en los que se confirma como la presencia del factor precede al efecto.

En este sentido, en estos dos últimos años han aparecido varios estudios de seguimiento muy bien diseñados, que han venido a confirmar de forma casi definitiva que la relación entre el SAHS y el ictus no sólo es una asociación real, sino que esta asociación es de tipo causal.

En primer lugar, es destacable un magnífico estudio prospectivo de una cohorte de 667 pacientes varones de una Unidad de Sueño seguidos durante una media de 10 años, realizado por Marín y col²⁰. Estos autores observaron cómo aquellos pacientes con un SAHS severo no tratados con CPAP tuvieron una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares fatales (riesgo combinado de muerte por infarto agudo de miocardio, o ictus) (OR 2,87, IC al 95% 1,17-7,51) y de eventos no fatales (IAM no fatal, necesidad de cirugía o angioplastia coronaria e ictus no fatal) (OR 3,17, IC al 95% 1,12-7,51) frente a aquéllos que al inicio del seguimiento presentaban un SAHS leve a moderado o sólo eran roncoadores. Es más, aunque este trabajo no se diseñó para evaluar el efecto del tratamiento con CPAP se vio cómo esta terapia reducía de forma significativa el riesgo de padecer un evento.

Posteriormente, Yaggi y col²¹, en otro estudio de seguimiento de una cohorte de 1022 pacientes durante una media de 3,4 años, también seleccionados de una Unidad de Sueño, observaron cómo la presencia de un SAHS de cualquier severidad (IAH>5) eleva el riesgo de padecer un evento combinado de ictus o muerte de cualquier causa en casi dos veces con respecto al grupo no SAHS (OR1,97; IC 95% 1,12-3,48). Este grupo llama la atención también sobre la existencia de una relación dosis efecto significativa, esto es, a mayor IAH, mayor es el riesgo de sufrir el evento, cumpliendo así con otro de los principios de causalidad de un factor de riesgo.

Aun siendo estos dos trabajos casi definitivos, presentan algunos sesgos que merece la pena comentar. Por ejemplo, los sujetos a estudio se obtienen de la población de pacientes que acuden a la Unidad de Sueño, y no de la población general, por lo que los resultados no son extrapolables a ésta. Además, los riesgos se calculan con respecto un evento combinado de padecer enfermedad cardiovascular e ictus, en el primer caso, o muerte de cualquier causa e ictus, en el segundo.

Poco mas tarde Artz y col²² presentan los resultados del seguimiento de 1.475 sujetos durante 4 años, esta vez obtenidos de una muestra aleatorizada de la población general, viendo 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. Este estudio no utiliza un evento combinado, sino que se refiere al riesgo de padecer un ictus, aunque la comprobación de la presencia del evento se realiza mediante entrevista directa al sujeto y no por un neurólogo que confirme la presencia de un evento isquémico cerebral.

Todos estos resultados vienen a reafirmarse con 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 Vitoria²³. Tras un seguimiento medio de 4,5 años, se comprueba cómo la presencia de un SAHS grave (IAH>30) confiere un incremento del riesgo de 2,5 para padecer un ictus isquémico (OR 2,52, CI 95% 1,04-6,01).

A la vista de los resultados de estos estudios, se puede afirmar que la presencia de SAHS es un factor de riesgo para padecer un ictus, en ambos sexos, y en poblaciones de edad media y avanzada, de forma independiente a otros factores de riesgo clásico. Además, el riesgo se incrementa en relación a la severidad del SAHS. Adicionalmente, existe evidencia de que el tratamiento con CPAP puede reducir este riesgo, aunque la confirmación de este principio fundamental para demostrar relación de causalidad precisaría de ensayos clínicos randomizados y controlados

que comparasen la evolución de estos sujetos sin y con el mejor tratamiento del SAHS disponible en la actualidad.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEPENDIENTES DE LA APNEA DEL SUEÑO. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y CEREBROVASCULAR

A diferencia de lo que ocurre en el infarto agudo de miocardio, los mecanismos fisiopatológicos por lo que se produce un ictus isquémico son múltiples y muy diversos. De forma similar, las alteraciones hemodinámicas y hemorreológicas que produce el SAHS son variadas y cada vez mejor conocidas. La presencia de una o varias de estas alteraciones pueden fácilmente desencadenar aquellos mecanismos con el subsiguiente incremento del riesgo de padecer un ictus.

Alteraciones de la hemodinámica cerebral

La circulación cerebral se caracteriza por presentar una gran capacidad de autorregulación. Mínimos cambios en la presión de perfusión cerebral producen marcados cambios en la resistencia vascular y por tanto contribuyen al mantenimiento de niveles constantes en el flujo sanguíneo a lo largo de un importante rango de presiones. Sin embargo, existen datos que demuestran cómo la repetición de los episodios apneicos durante el período del sueño pueden interferir con estos mecanismos.

Son varios los trabajos que han mostrado los cambios en la velocidad de flujo de la arteria cerebral media durante las fases de apnea obstructiva utilizando el Doppler Transcraneal. Fischer y col²⁴ demostraron unas reducciones del 15% y del 20%, en la velocidad sistólica y media respectivamente, de la arteria cerebral media durante el episodio apneico.

Netzer y col²⁵ observaron cómo se producía una reducción significativa de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media, con más frecuencia durante los episodios apneicos e hipopneicos de tipo obstructivo que durante los episodios de

apnea central. La razón aducida fue que la presión negativa intratorácica producida durante aquellos producía alteraciones tanto de la precarga como de la poscarga cardiaca, alterando de forma secundaria el flujo sanguíneo cerebral.

Otra interesante línea de investigación muestra cómo la apnea del sueño puede disminuir la capacidad de reserva vascular cerebral. Según Diomedí y col²⁶, en pacientes con SAHS, la reserva vascular se encuentra disminuida, probablemente por una desensibilización de los receptores de CO₂ y pH. En su estudio demostraron cómo la disminución en los parámetros Doppler de reactividad vascular cerebral a la hipercapnia se corregían con el tratamiento de la apnea con CPAP, sugiriendo más un empeoramiento funcional en los mecanismos hemodinámicos cerebrales que la presencia de cambios estructurales permanentes.

Otro trabajo insiste en estos hallazgos, mostrando cómo en pacientes con SAHOS, la disminución de la capacidad de reserva vascular cerebral se mantiene durante el día, aunque siempre es peor por la mañana²⁷.

HTA y apnea del sueño

Múltiples estudios epidemiológicos y de intervención demuestran claramente que la apnea del sueño es un factor de riesgo para desarrollar HTA. Entre los clásicos destaca el de Lugaresi y col, quienes describieron una importante correlación entre la presencia de ronquidos y la HTA²⁸.

Otro trabajo posterior²⁹ hacía hincapié en esta asociación mostrando cómo el incremento del riesgo relativo para desarrollar HTA entre los que presentaban un mayor índice de apneas (IAH >30 eventos por hora) comparado con lo que presentaban el menor índice (IAH 1-5 eventos por hora) fue de 1,37 (95% IC, 1,03-1,083). Asimismo, el riesgo de desarrollar HTA incrementaba siguiendo una clara relación lineal dosis-respuesta. También son destacables las aportaciones del Wisconsin Sleep Cohort Study³⁰, un estudio de seguimiento a 4 años, en donde se observaba que la presencia de apnea del sueño al inicio del estudio producía un incremento significativo

del riesgo de desarrollar HTA posteriormente. La OR era de 2,89 (IC 95% 1,41-5,64), para aquellos sujetos con un IAH >15 comparados con los sujetos sin apnea.

Los mecanismos por lo cuales la apnea puede producir HTA son también diversos. Por un lado, la presencia de hipoxia aguda y crónica produce un potente estímulo de los quimiorreceptores periféricos³¹ que son los responsables de la elevación de la presión arterial, probablemente a través de un incremento en la actividad alfa-adrenérgica. En cuanto a las elevaciones mantenidas de la presión arterial durante el día, aquí intervienen tanto una hiperactividad del sistema renina-angiotensina como una regulación al alza de la liberación de epinefrina desde la glándula suprarrenal³².

Estos episodios repetidos de incrementos bruscos en la actividad simpática y las aceleraciones de la frecuencia cardiaca una noche tras otra en estos pacientes con apnea del sueño pueden ser al menos en parte los responsables de inducir y mantener cifras elevadas de PA.

Arritmias cardiacas

Son numerosos los trabajos que relacionan la presencia de distintas arritmias con el SAHS. De entre ellos, destacamos los que la relacionan 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 demuestran que, al igual que con el ictus y la cardiopatía isquémica, existe una clara relación temporal entre la aparición de episodios de FA y el período del sueño^{33,34}. Según Moee y col³⁵, la presencia de apnea del sueño incrementa el riesgo de padecer FA tras la cirugía de by-pass coronario hasta 2,8 veces. También es destacable el trabajo de Jahaveri y col³⁶, quienes siguen a una cohorte de 81 pacientes con insuficiencia cardiaca estable y encuentran que la FA fue 4 veces más frecuente en aquéllos que presentaban apneas durante el sueño que en los que no tenían apneas. En otro orden, se ha observado cómo aquellos pacientes que sufren TRS tienen un alto riesgo de recurrencia de FA después de la cardiover-

sión en contraposición a los que no tienen este trastorno. Además, el tratamiento con CPAP se asocia con una menor tasa de recurrencia³⁷.

Éstos son sólo algunos de los trabajos que, en conjunto, sugieren que la presencia de 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.

Por un lado, se ha observado que los pacientes con apnea del sueño presentan un incremento de la actividad protrombótica del factor VII. El tratamiento con CPAP implica un progresivo decremento en la actividad protrombótica del factor VII, y esta mejoría se mantiene constante hasta 18 meses después del inicio del tratamiento³⁸. Por otro lado, también se ha comprobado que estos pacientes presentan altas concentraciones de fibrinógeno en las primeras horas de la mañana³⁹. Wessendorf y col, en un estudio transversal que monitorizaba a 113 pacientes con un ictus en la fase de rehabilitación, mostraron cómo 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 medidos en la polisomnografía⁴⁰.

Un estado de hiperagregabilidad plaquetaria podría también jugar un papel facilitador en estos pacientes. En este sentido se ha demostrado cómo la agregabilidad plaquetaria se ve incrementada de forma fisiológica desde la 6 a las 9 de la mañana, al mismo tiempo que lo hacen los niveles de catecolaminas⁴¹. Bokinsky y col⁴² descubrieron la presencia de incrementos significativos de agregación plaquetaria en aquellos pacientes a los que se les había realizado una polisomnografía por sospecha de SAHS en comparación con los controles sin apnea. En este estudio además se observó que la CPAP normalizaba esta hiperagregabilidad de forma rápida, ya después de la primera noche de tratamiento.

Estos autores sugirieron que el mecanismo para el incremento de la reactividad plaquetaria en pacientes con apnea del sueño era posiblemente la hipoxemia cíclica, la hipercapnia y los incrementos bruscos de catecolaminas que se producen durante los episodios de apnea.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una importante causa de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Existen estudios experimentales que han relacionado la hipoxia con la aterosclerosis a través de varias vías. Estas vías incluyen el daño directo causado por especies reactivas del oxígeno, decrementos de la biodisponibilidad del óxido nítrico, concentraciones de la homocisteína elevadas, y un incremento de lipoproteínas de baja densidad oxidadas y de formación de células macrofágicas lo que eventualmente va a producir disfunción endotelial⁴³. Como ejemplo, mencionaremos dos de los factores de riesgo de aterosclerosis emergentes más estudiados en la actualidad, como son la homocisteína y la proteína C reactiva (PCR).

Existen estudios que demuestran que los pacientes con SAHOS que han sufrido enfermedad coronaria o ictus presentan niveles elevados de homocisteína⁴⁴. Un reciente estudio demuestra que el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS reduce de forma significativa la concentración sérica de homocisteína, y sugiere que esta disminución probablemente influya en una disminución del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o cerebrovascular⁴⁵.

Un estudio comparó concentraciones de PCR e interleukina 6 (una citoquina pro inflamatoria que está también implicada en la patogénesis de la aterosclerosis) entre pacientes con apnea del sueño y controles obesos. Ambas concentraciones eran significativamente más altas en pacientes con apnea del sueño y luego se reducían con el tratamiento con CPAP⁴⁶. La aterosclerosis también puede deberse al proceso inflamatorio inducido por la activación de otros mediadores proinfla-

matorios, incluyendo moléculas de adhesión y citoquinas⁴⁷.

En otro sentido, es destacable un estudio que demuestra que el índice de grosor íntima-media medido con Eco-Doppler carotídeo en la carótida común es significativamente mayor en pacientes con SAHS severo comparado con pacientes controles, cuando se controlan por edad y otros factores de riesgo. Es bien sabido que este índice es un marcador de arteriosclerosis generalizada y por lo tanto es un marcador importante de riesgo de padecer ictus y de enfermedad cardiovascular en general⁴⁸.

Foramen oval permeable y shunt izquierda-derecha

En pacientes con ictus isquémico, la prevalencia de foramen oval permeable (FOP) es de un 20-54%. La presencia de FOP puede producir un ictus cardioembólico por un mecanismo de embolia paradójica⁴⁹ entre otros mecanismos. Existe alguna evidencia de un incremento de la prevalencia del FOP en pacientes con apnea del sueño. Por ejemplo, Shanoudi y col objetivaron que en el grupo de pacientes con apnea obstructiva, la presencia de FOP era 4 veces mayor que en el grupo control⁵⁰. Esta observación fue corroborada por otros trabajos posteriores en los que además se comprobó mediante estudio de detección de burbujas con Doppler transcraneal que la aparición del shunt se producía exclusivamente durante los episodios de apnea, y no durante el sueño normal o durante la vigilia^{51,52}. La presencia de un shunt derecha-izquierda asociada a otros factores como por ejemplo a un estado de hipercoagulabilidad en la circulación sistémica podría ser un factor fundamental en la producción de ictus isquémico durante la noche o en las primeras horas de la mañana

Tratamiento con CPAP y reducción del riesgo de ictus

Uno de los principales postulados de la relación de causalidad, si no el más importante, es el de que el tratamiento del factor causal debe de eliminar el riesgo incrementado de que se produzca el evento. Como hemos ido comentando, el trata-

miento con CPAP disminuye o normaliza algunos parámetros procoagulantes y hemodinámicos, facilita el control de la HTA, y reduce la recurrencia de FA, entre otros. Además, se ha comprobado que el tratamiento precoz del SAHS con CPAP en pacientes que han sufrido un ictus optimiza los efectos beneficiosos de la rehabilitación e incrementa la sensación de bienestar⁵³, y también reduce alguna de las complicaciones post-isquémicas, como es la depresión⁵⁴.

Sin embargo, queda por demostrar en un ensayo clínico controlado que este tratamiento reduzca el riesgo de sufrir un ictus. Mientras esperamos los resultados de este ensayo, es importante recordar que el trabajo de Marín y col apuntaba en este sentido, como hemos comentado. También es obligado destacar otro trabajo prospectivo que demuestra que el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de recurrencia a los 18 meses⁵⁵.

Otra cuestión muy importante por resolver es si el tratamiento con CPAP en la fase hiperaguda del ictus podría reducir el daño cerebral a través del control de factores deletéreos relacionados con el SAHS, actuando de forma sinérgica con otros tratamientos administrados en la actualidad, facilitando así la recuperación del tejido de penumbra e incrementando las probabilidades de una recuperación funcional aceptable. En espera de los resultados de los trabajos actualmente en marcha en nuestro país, lo razonable sería incluir la detección de un posible SAHS subyacente en la anamnesis de todo paciente que haya padecido un AIT o un ictus⁵⁶, y referirlo a una Unidad de Sueño para su diagnóstico y tratamiento precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. MEDRANO MJ, LÓPEZ G, BARRADO MJ, POLLÁN M, ALMAZÁN J. Effect of age, birth cohort and period of death on cerebrovascular mortality in Spain, 1952-1991. *Stroke* 1997; 28: 40-44.
2. HACHINSKI V. Cholesterol as a risk factor for stroke. *Arch Neurol* 1999; 56: 1524.
3. DIAZ J, SEMPERE A. Cerebral ischemia, new risk factors. *Cerebrovascular Diseases* 2004;17 (Suppl 1): 43-50.

4. CASADO I, MUÑOZ R. Apnea del sueño e ictus: nuevas evidencias, nuevos retos. *Neurología* 2005; 6: 273-275.
5. YOUNG T, PALTÀ 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: 1230-1235.
6. The Report of an 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: 667-689.
7. YOUNG T, PEPPARD PE, GOTTLIEB DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
8. LINDBERG E, GISLASON T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 411-433.
9. DURÁN J, ESNAOLA 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.
10. MULLER JE, STONE PH, TURI ZG, RUTHERFORD JD, CZEISLER C, PARKER C et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-1322.
11. ELLIOTT WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-996.
12. PARTINEN M, PALOMAKI H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2: 1325-1326.
13. 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: 16-19.
14. 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: 555-562.
15. PALOMAKI H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1021-1025.
16. 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: 1159-1164.
17. 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: 63-68.
18. HU F, WILLET W, MANSON J, COLDITZ GA, RIMM EB, SPEIZER FE et al. Snoring and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 308-313.
19. SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S, LEE ET, NEWMAN AB, JAVIER NIETO F 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.
20. MARÍN JM, CARRIZO S, VICENTE E, AGUSTIN AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
21. YAGGI KH, CONCATO J, KERNAN W, LICHTMAN JH, BRASS LM, MOHSENI V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2034-2041.
22. 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: 1447-1451.
23. MUÑOZ R, DURAN-CANTOLLA J, MARTÍNEZ-VILA E, GALLEGO-CULLERE J, RUBIO R, AIZPURI F et al. Severe Sleep Apnea and Risk of Ischemic Stroke in the Elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317-2321.
24. FISCHER AQ, CHAUDHARY BA, TAORMINA MA, AKHTAR B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 1402-1406.
25. 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.
26. 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: 1051-1056.
27. PLACIDI F, DIOMEDI M, CUPINI LM, BERNARDI G, SILVESTRINI M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1998; 7: 288-292.
28. LUGARESI E, CIRIGNOTTA F, COCCAGNA G, PIANA C. Some epidemiologic data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221-224.
29. NIETO FJ, YOUNG TB, LIND BK, SAHAR E, SAMET JM, REDLINE S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.

30. 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: 1378-1384.
31. 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: 2088-2094.
32. BAO G, METREVIELI 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.
33. ROSTAGNO C, TADDEI T, PALADINI B, MODESTI PA, UTARI P, BERTINI G et al. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 1993; 71: 453-455.
34. YAMASHITA T, MURAKAWA Y, HAYAMI N, SEZAKI K, INOUE M, FUKUI E et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1537-1541.
35. MOOE T, GULLSBY S, RABBE T, ERIKSSON P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996; 7: 475-478.
36. JAVAHERI S, PARKER T, LIMING J, CORBET WS, NISHIYAMA H, WEXLER L et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
37. KANAGALA R, MURALI NS, FRIEDMAN PA, AMMASH NM, GERSH BJ, BALLMAN KY et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
38. CHIN K, KITA H, NOGUCHI T, OTSUKA N, TSUBOI T, NAKAMURA T et al. Improvement of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. *QJM* 1998; 91: 627-633.
39. CHIN K, OHI M, KITA H, NOGUCHI T, OTSUKA N, TSUBOI T et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-1976.
40. 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: 2039-2042.
41. TOFFLER G, BREZINSKI D, SHAFER A, CZEISLER CA, RUTHERFORD JD, WILLICH SN et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514-1518.
42. 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: 625-630.
43. LAVIE L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
44. LAVIE L, PERELMAN A, LAVIE P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea. Association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120: 900-908.
45. JORDAN W, BERGER C, COHR S, RODENBECK A, MAYER G, NIEDMANN PD et al. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111: 683-689.
46. YOKOE T, MINOGUCHI K, MATSUI H, ODA N, MINOGUCHI H, YOSHINO G 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: 1129-1134.
47. DYUGOVSKAYA L, LAVIE P, LAVIE L. Increased adhesion molecule expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.
48. SILVESTRINI M, RIZZATO B, PLACIDI F, BARUFFALDI R, BIANCONI A, DIOMEDEI M et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002; 33: 1782-1785.
49. LECHAT P, MAS J, LASCAULT G, LORON P, THEARD M, KLINZAC M et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-1152.
50. 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: 91-96.
51. BEELKE M, ANGELI S, DEL SETTE M, DE CARLI F, CANOVARO P, NOBILI L et al. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *Sleep* 2002; 25: 856-862.
52. BEELKE M, ANGELI S, DEL SETTE M, GANDOLFO C, CABANO ME, CANOVARO P et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with

- obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003; 4: 219-223.
53. 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: 623-629.
54. SANDBERG O, FRANKLIN KA, BUCHT G, ERIKSSON F, GUSTAFSON Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Resp J* 2001; 18: 630-634.
55. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, GALIANO-BLANCART R, ROMÁN-SÁNCHEZ P, SOLER-CATALUNA JJ, CABERO-SALT, SALCEDO-MAIQUES E. Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Sleep Apnea Prevents New Vascular Events After Ischemic Stroke. *Chest* 2005; 128: 2123-2129.
56. PARRA O. Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment? *Eur Respir J* 2001; 18: 619-622.