

# ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DEL SUEÑO Y PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL

## RESPIRATORY-RELATED SLEEP DISORDER AND CEREBRAL VASCULAR DISEASE

DRA. ANDREA CONTRERAS S. (1)

1. CENTRO DEL SUEÑO Y CENTRO AVANZADO DE EPILEPSIAS. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES. [acontreras@clc.cl](mailto:acontreras@clc.cl)

### RESUMEN

Las patologías respiratorias del sueño (PRS), especialmente las Apneas del tipo Obstructivo, tienen una alta prevalencia en pacientes con Accidente Cerebrovascular y en Enfermedades Cardíacas.

Numerosos estudios publicados en la literatura hasta la fecha, sugieren y confirman que estas patologías respiratorias del sueño constituyen hoy en día un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad para eventos isquémicos cerebrales y cardiogénicos.

Existen mecanismos fisiopatológicos como la hipoxemia, activación simpática, estados de hipercoagulabilidad y daño de la pared endotelial que explican la relación existente entre patologías respiratorias del sueño y enfermedades cardio-cerebrovasculares.

Por otra parte, para aquellos pacientes que están cursando con un evento isquémico cerebral en fase aguda, las Apneas del Sueño se asocian a una alta mortalidad y a un peor pronóstico funcional.

Identificar y tratar precozmente estas patologías respiratorias del sueño, puede constituirse en una estrategia terapéutica crucial para reducir la morbi-mortalidad asociada a los Accidentes Vasculares Cerebrales y a las Enfermedades Cardíacas.

El instaurar políticas de salud de prevención primaria será quizás la principal herramienta de trabajo que permitirá en un futuro cercano mantener un mejor control y reducir el alto riesgo de salud de los pacientes portadores de Apneas del Sueño.

**Palabras clave:** Apnea del sueño, síndrome apnea – hipoapnea obstructiva del sueño, infarto cerebrovascular / fisiopatología / factores de riesgo.

### SUMMARY

Respiratory-related sleep disorders, especially type Obstructive Apnea have a high prevalence in patients with stroke and heart disease. Numerous studies published in the literature to date, confirm and suggest that these respiratory disorders of sleep are now an independent risk factor for morbidity and mortality and cardiogenic cerebral ischemic events.

There are pathophysiological mechanisms such as hypoxemia, sympathetic activation, blood coagulation abnormalities and damage to the endothelial wall that explain the relationship between respiratory diseases of sleep and vascular diseases. On the other hand, for those patients who are attending an event with ischemic stroke in acute phase, the sleep apnea is associated with high mortality and a worse functional prognosis

To identify and treat these diseases early respiratory sleep, can become a crucial therapeutic strategy to reduce morbidity and mortality associated with stroke and heart disease. The institute health policies for primary prevention is perhaps the main working tool that will in the near future to maintain better control and reduce the high risk of health of patients with sleep apnea.

**Key words:** Sleep Apnea, Obstructive Sleep Apnea- Hypopnea Syndrome, Stroke, physiopathology and risk factor.

### INTRODUCCIÓN

El Accidente Vascular Cerebral (AVC) constituye la segunda causa de muerte en el mundo entero y es responsable de una altísima morbilidad, con un alto impacto en los costos para la Salud Pública (1). El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis

de los AVC es de crucial importancia para promover así conductas preventivas y desarrollar a su vez alternativas terapéuticas de vanguardia que permitan su tratamiento y control eficaz (2, 3).

Después de muchos años de investigación, existen agentes trombolíticos agudos que pueden emplearse durante las primeras horas de ocurrida la isquemia cerebral, tales como el activador tisular del plasminógeno o t-PA. Su limitante principal es la estrecha ventana terapéutica (horas). Por estos motivos, hasta la fecha, la prevención primaria del AVC continúa siendo la principal herramienta terapéutica para reducir la morbi-mortalidad de esta devastadora enfermedad.

Existen numerosos factores de riesgo para AVC que son conocidos y se consideran potencialmente modificables, tales como Hipertensión Arterial (HTA), Enfermedad Cardíaca, Fibrilación Auricular (FA), Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Tabaquismo, Obesidad y estados de Hipercoagulabilidad. Estos factores están claramente definidos por su alto riesgo para esta grave patología, sin embargo, todos ellos no logran explicar en su totalidad la ocurrencia de un AVC, así es que nuevos factores han sido propuestos (4, 5).

En este sentido, las Apneas del Sueño, entre las cuales específicamente podemos señalar las Apneas Obstructivas e Hipoapneas del Sueño (SAHOS) constituyen hoy en día un nuevo e importante factor de riesgo, independiente de los anteriormente descritos. El conocimiento de la relación existente entre SAHOS y AVC puede representar un mecanismo certero de prevención primaria y secundaria, altamente eficaces para controlar esta devastadora enfermedad (3, 5-10).

El presente artículo explora y analiza toda la información disponible hasta la actualidad, obtenida mediante revisiones de diferentes estudios publicados en la literatura, buscando reafirmar la relación existente entre SAHOS y AVC.

#### CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS APNEAS DEL SUEÑO

Las Apneas del Sueño se clasifican dependiendo de la presencia o ausencia del estímulo central para la respiración (10):

**a) APNEAS CENTRALES:** está abolido transitoriamente el estímulo central a los músculos respiratorios.

**b) APNEAS OBSTRUCTIVAS:** el cese del flujo aéreo se debe a la oclusión de la vía aérea orofaríngea, lo que determina la persistencia del esfuerzo ventilatorio.

**c) APNEAS DE TIPO MIXTA:** una apnea central es seguida de un componente obstructivo.

Desde el punto de vista polisomnográfico o de técnicas de estudios de patologías del sueño, las Apneas se definen como:

La Apnea Obstructiva del Sueño se define como una completa cesación del flujo aéreo, asociado a un aumento del esfuerzo de la musculatura

respiratoria, por un tiempo superior a 10 segundos. Las Hipoapneas, un subtipo de Apnea Obstructiva, se refieren a una reducción del 50% del flujo aéreo, ocasionando una caída en la saturación de oxígeno y/o a una fragmentación del sueño (arousal o microdespertar) (10). Las Apneas Obstructivas y las Hipoapneas se abrevian comúnmente como SAHOS.

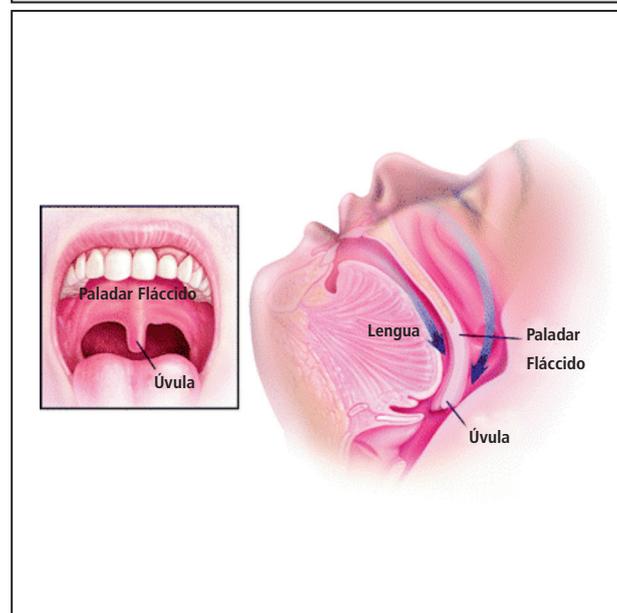
Las Apneas de tipo Central constituyen una ausencia completa de flujo aéreo y de esfuerzo respiratorio, por un tiempo superior a 10 seg.

Los esfuerzos respiratorios relacionados con arousals o microdespertares (RERAs) se definen como una secuencia de respiraciones rápidas, de al menos 10 segundos de duración, caracterizados por un aumento del esfuerzo respiratorio, asociado a un microdespertar, pero que no cumplen los criterios de una Apnea o Hipoapnea.

Por último, los arousals o microdespertares constituyen un paroxismo de hipertonia simpática, los que fragmentan el sueño, gatillando una privación de éste y una hipersomnia diurna, síntoma cardinal de las apneas del sueño.

En relación a la etiología de las Apneas del Sueño, las Apneas de tipo Obstructivo están originadas en lesiones o alteraciones anatómicas de la vía aérea superior, tales como hipertrofia de las amígdalas y/o de la úvula, por depósito de grasa en la región cervical o por la existencia de un paladar flácido entre otras. También pueden asociarse a patologías médicas tales como obesidad, Hipotiroidismo y a factores como el consumo de alcohol o la ingesta de sedantes (10) (Figura N°1).

**FIGURA 1. ILUSTRACIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR (MODIFICADO DE CHEST 2008;133:793-804)**



Las Apneas de tipo Central pueden ser secundarias a Enfermedades Neuromusculares, Musculo-esqueléticas a nivel del Tórax y/o columna cervical, a patologías del tronco cerebral (AVC, tumores, encefalitis), a lesiones del nervio frénico y por Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Lo más frecuente es que acompañe a las Apneas de tipo Obstructivas (10, 11).

Las Apneas del Sueño se cuantifican, según la Academia Americana de Sueño, en base al índice de Apnea/Hipoapnea por hora de sueño (AHI). Se considera patológico cuando este índice tiene un valor superior a 5, clasificándose en *leve* entre 5 -15, *moderado* entre >15- 30 y *severo* cuando es superior a 30 apneas/ hora de sueño (11, 12).

El diagnóstico definitivo de las Apneas del Sueño se realiza mediante una Polisomnografía. El tratamiento médico más eficaz, en el caso de SAHOS, es la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea superior, CPAP, el cual tiene escasos y leves efectos secundarios y es, en general, bien tolerado.

Las Apneas Obstructivas del Sueño constituyen una entidad muy frecuente en la actualidad, con una prevalencia estimada de un 2 a un 5% para la población general. Predominan en el sexo masculino y se caracterizan clínicamente por la presencia de ronquidos nocturnos, cese de la respiración mientras el individuo duerme y por una hipersomnolencia diurna. Otros síntomas son: cefalea matinal persistente, trastornos cognitivos (fallas de memoria y concentración, irritabilidad), sensación de fatiga permanente y otros (11).

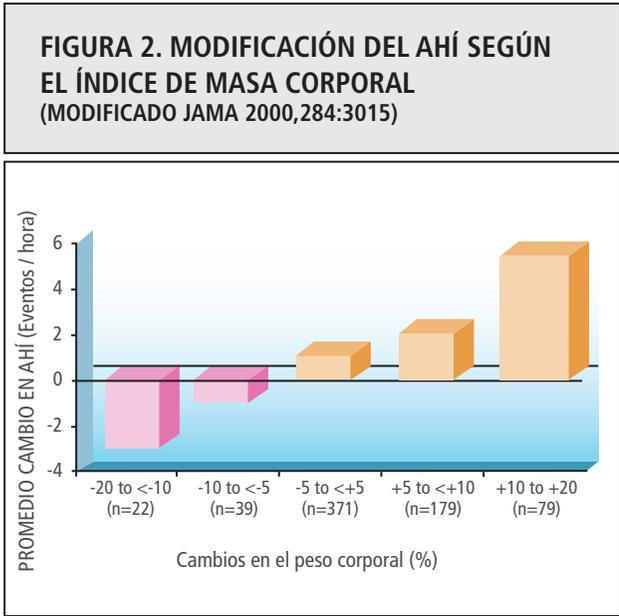
Estos eventos respiratorios pueden acompañarse por Hipoxia repetitiva, Hipercapnia y por la activación del Sistema Nervioso Simpático, los que producen modificaciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial.

Hoy en día se sabe que aproximadamente un 20% de la población adulta padece de un SAHOS leve (AHÍ > 5) y aproximadamente el 7-9%

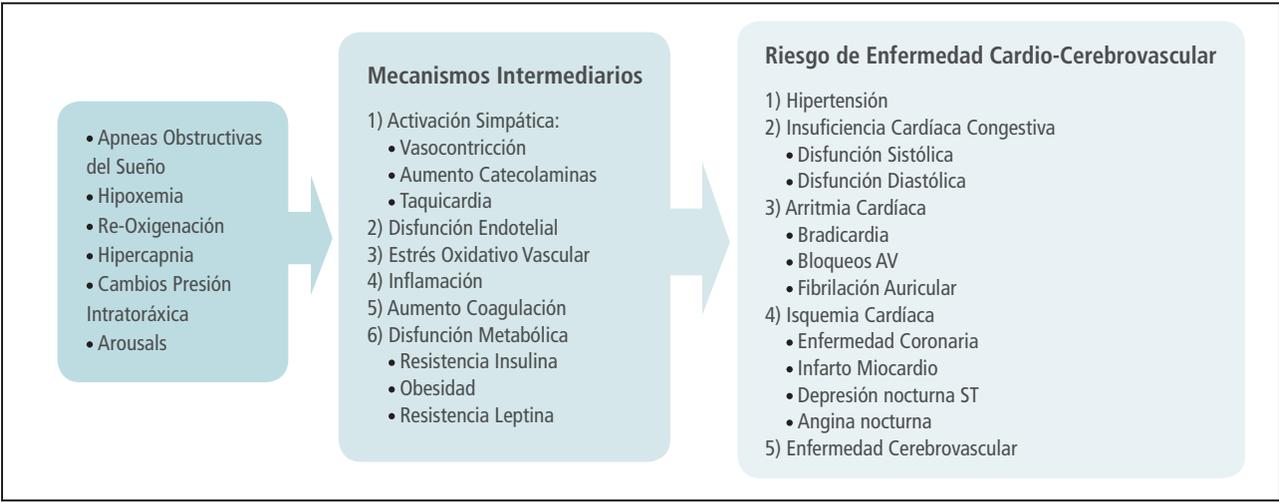
de la población adulta tiene un SAHOS moderado a severo (AHÍ >15). Numerosos estudios longitudinales han confirmado la progresión del AHÍ a lo largo del tiempo, al igual que su exacerbación es en forma directamente proporcional al aumento del índice de masa corporal (9, 10, 11) (Figura N°2).

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN SAHOS Y PATOLOGÍA CARDIO-CEREBROVASCULAR**

SAHOS se asocia a la estimulación de diferentes respuestas neurales, humorales, vasculares, inflamatorias y metabólicas; los que desempeñan un rol fundamental en el inicio y progresión de la enfermedad cardio y cerebrovascular (12) (Figura N°3).



**FIGURA 3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE SAHOS (JAMA.2003; 290:1906-1914)**



### Mecanismos Neurales

La Hipoxemia y el aumento de los niveles de CO<sub>2</sub> (Hipercapnia) ocurridos durante una Apnea, estimulan a los quimiorreceptores centrales y periféricos, produciendo un aumento de la actividad simpática vasoconstrictora. Éste último se asocia a un aumento de la Presión Arterial, especialmente al término de la Apnea. Estos cambios hemodinámicos ocurren en forma simultánea con la Hipoxemia, Hipercapnia y Acidosis, generando un severo estrés en el sistema cardiovascular (12, 13, 14).

### Mecanismos Vasculares

La Hipoxia intermitente y la reperfusión repetitiva que ocurre durante el SAHOS se relaciona con la liberación de radicales libres, equivalente a la que sucede en las injurias por isquemia –reperfusión de la pared vascular, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis. La baja oxigenación constituye un estímulo para la activación de polimorfonucleares, los que se adhieren al endotelio y se liberan los radicales libres: “estrés oxidativo vascular”. Esta liberación de sustancias vasoactivas daña la función endotelial, contribuye a la vasoconstricción mantenida, se produce la liberación de la endotelina, un potente vasoconstrictor que aumenta su nivel durante las Apneas y se altera la producción endotelial de óxido nítrico (sustancia vasodilatadora), produciendo una disfunción endotelial. Estos niveles disminuidos de óxido nítrico, se corrigen después de la terapia con CPAP (14, 15, 16). Todo lo anterior sería responsable de una Disfunción Endotelial y Vascular persistente.

Los arousals o microdespertares al constituir un paroxismo de hipertonia simpática, fragmentan el sueño generando una privación de éste, con la consecuente hipersomnía diurna. Esta privación de sueño produce una liberación de citoquinas, las que inhiben a la enzima Oxido Nítrico sintetasa, desencadenando un mayor daño endotelial por adhesión leucocitaria (17, 18).

Se sabe además que los pacientes que padecen de SAHOS pueden sufrir de estados de Hipercoagulabilidad, con una excesiva activación plaquetaria. Se han determinado niveles elevados de factores de activación de la coagulación, tales como: fibrinógeno, Dímero- D y del plasminógeno. Estudios en pacientes tratados con CPAP han revelado ciertas evidencias que disminuiría la activación plaquetaria después del tratamiento. Sin embargo, faltan estudios controlados para determinar si los pacientes con SAHOS pueden producir independientemente estos estados de hipercoagulabilidad o se ven afectados por las frecuentes comorbilidades asociadas (obesidad, diabetes) (19, 20).

### Mecanismos Inflamatorios

Mediadores inflamatorios tales como moléculas de adhesión y citoquinas, se encuentran elevados en pacientes con SAHOS. Estos mediadores contribuyen a la adhesión leucocitaria sobre el endotelio, generando daño endotelial y acentuando la aterosclerosis (21, 22).

Marcadores de inflamación sistémica, tales como Proteína C reactiva de fase aguda (PCR), Factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), Interleukina 6 (IL-6), Amiloide sérico tipo A, entre otros, se encuentran elevados en

pacientes con SAHOS y son conocidamente factores de mayor de riesgo cardiovascular (23-27).

Los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  han mostrado una buena correlación con signos precoces de desarrollo de aterosclerosis, constituyendo un factor predictivo de Enfermedad Coronaria e Insuficiencia Cardíaca. Varios estudios han revelado niveles elevados de TNF- $\alpha$  en pacientes portadores de SAHOS, los cuales disminuyen significativamente después de la terapia con CPAP (19).

### Mecanismos Metabólicos

Es bien conocido que los pacientes obesos tienen una mayor incidencia de SAHOS, y que la ganancia de peso afecta directamente en la severidad de las Apneas. En los últimos años se han determinado algunas evidencias que sugieren una relación bidireccional entre SAHOS y obesidad, en el sentido que los pacientes portadores de Apneas del Sueño también pueden agravar la obesidad (28). Especial relación existe con la grasa de distribución central o visceral.

Dentro de los principales mecanismos metabólicos implicados, podemos nombrar:

#### 1. Leptina:

La Leptina es una hormona producida por las células adiposas, la cual se ha determinado que se encuentra aumentada en obesos. Dado que esta hormona es inhibitoria del apetito y promueve la pérdida de peso, los altos niveles medidos en obesos sugiere que existiría una resistencia a la leptina en estos individuos. Estudios han revelado que pacientes con similares índices de masa corporal, los portadores de SAHOS tienen niveles elevados de leptina, a diferencia de los pacientes sin SAHOS significativo, lo que sugiere que las Apneas pueden potenciar la resistencia a la Leptina (28, 29).

Se piensa que el mecanismo mediante el cual se genera la resistencia a la Leptina en pacientes con SAHOS es a través de la hipoxia y/o de la hipercapnia. La severidad de la Hipoxemia, más que la severidad del AHÍ, sería el principal predictor de los niveles de Leptina circulantes. Otros mecanismos implicados serían: activación simpática y el aumento de la agregación plaquetaria, entre otros (30).

#### 2. Neuropéptido Y – Grelina:

Son péptidos que contribuyen a regular el apetito y la distribución de la grasa corporal, los cuales también se pueden ver afectados en pacientes con SAHOS (28, 29).

El Neuropéptido Y es un péptido hipotalámico de tipo orexígeno, el cual regula el peso corporal, el balance energético y el tono simpático; los cuales se encuentran aumentados en pacientes con SAHOS y se ven reducidos después del tratamiento con mascarillas de presión positiva continua (CPAP).

La grelina es un péptido producido por el estómago que regula el apetito y el control de la saciedad. Sus niveles se encuentran elevados en

pacientes con SAHOS y se reducen después de dos días de iniciado el tratamiento con CPAP (28, 29).

### 3. Insulina:

La resistencia a la Insulina, mecanismo fisiopatológico más importante involucrado en el Síndrome Metabólico, también está presente en pacientes con SAHOS. Está relacionado directamente con su severidad, siendo independiente de la adiposidad.

Diferentes autores han demostrado una significativa relación entre intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y la severidad del AHÍ. La intolerancia a la glucosa se relaciona con la severidad de la Hipoxemia nocturna. De hecho, los pacientes con SAHOS tienen una prevalencia alta de Diabetes Mellitus, la cual es independiente del índice de masa corporal. Otros autores han reportado que el tratamiento del SAHOS (mediante CPAP) se asocia a una mejoría en el metabolismo de la glucosa, sugiriendo así que las Apneas del Sueño constituirían un factor de riesgo independiente para el desarrollo de intolerancia a la glucosa y eventualmente al de Diabetes Mellitus. Sin embargo otros estudios no han sido tan categóricos (32, 33, 34).

Por otra parte, el Síndrome Metabólico constituye por sí solo uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sabemos que la característica fundamental del Síndrome Metabólico es la presencia de la resistencia a la Insulina, pero también forman parte de él: el aumento de la circunferencia abdominal (grasa visceral), presión arterial, dislipidemia y elevación de la glicemia en ayunas (35).

Hasta la fecha sólo existen datos limitados que avalan la asociación directa y posiblemente bidireccional entre Síndrome Metabólico y Síndrome de Apneas del Sueño. Incluso algunos autores han propuesto llamar al Síndrome Metabólico (SM), antiguamente conocido como Síndrome X, como Síndrome Z, incluyendo así a las Apneas del Sueño como otro mecanismo fisiopatológico fundamental e independiente para su génesis (34).

Faltan estudios aún para determinar y comprobar con exactitud la real correlación existente entre las Apneas del Sueño y Síndrome Metabólico: ¿causa o consecuencia?

## ENFERMEDAD CARDÍACA, CEREBRAL Y VASCULAR ASOCIADA A SAHOS

### Hipertensión Arterial

El estudio internacional de la "Wisconsin Sleep Cohort Study" demostró una clara asociación entre SAHOS y el desarrollo de Hipertensión Arterial (HTA) a cuatro años plazo en pacientes con SAHOS no tratados, independiente de la obesidad y de otros factores de riesgo (36). Posteriormente otros estudios controlados y randomizados han revelado un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica después de una semana de tratamiento del SAHOS con CPAP (37, 38).

Esta asociación entre SAHOS e HTA se atribuye a un aumento de la actividad simpática, lo que conlleva a una disfunción endotelial, a un aumento de la agregación plaquetaria y a signos precoces de aterosclerosis. Se han implicado otros mecanismos: estudios revelaron que pacientes con SAHOS presentaron el doble de riesgo de presentar Hiperaldosteronismo, medido por la excreción de aldosterona urinaria en 24 horas, en comparación a pacientes sin SAHOS (39).

Recientemente, "The Seventh Joint National Committee on Hypertension Guidelines" identificó a las Apneas del Sueño como una causa tratable de HTA (38).

### Fibrilación Auricular

La Fibrilación Auricular (FA) puede ser gatillada por mecanismos muy similares a los implicados en las Apneas del Sueño, tales como un aumento de la actividad simpática, variaciones súbitas de la frecuencia cardíaca, hipoxemia, retención de CO<sub>2</sub> y acidosis, inflamación sistémica, súbito aumento de la sobrecarga ventricular y aumento del gradiente de la presión intratorácica transmural, con la consecuente estrechez de venas atriales y pulmonares. Varios estudios han sugerido una asociación entre SAHOS y FA (31, 41).

Guilleminault et al. utilizando un sistema de monitoreo de la frecuencia cardíaca mediante Holter en 400 pacientes de edad media con SAHOS moderado a severo, determinó que el 3% de los pacientes presentaban FA, lo cual es bastante más alto de la prevalencia normal de FA en la población general. Otros estudios han complementado los hallazgos de Guilleminault, demostrando la alta prevalencia de FA en pacientes con SAHOS (40). Un estudio con 59 pacientes seleccionados, portadores sólo de FA y libres de obesidad, hipertensión, Diabetes y Enfermedad Cardíaca, demostró que un tercio de estos pacientes presentaron un SAHOS moderado (AHÍ>15) (41, 42, 43).

### Enfermedad Coronaria e Infarto Agudo al Miocardio

Los múltiples mecanismos patológicos activados por las Apneas del Sueño asociados a la severa Hipoxemia nocturna, apoyan fuertemente el concepto que SAHOS es una causa de isquemia miocárdica y de posible infarto (10). Desviaciones nocturnas del segmento ST, relacionado con isquemia miocárdica, son evidentes en pacientes con SAHOS, los cuales incluso aún no evidencian una enfermedad coronaria sintomática (44, 46, 47).

La Angina nocturna y la severidad de la depresión del segmento ST están relacionados con la severidad de la Hipoxemia nocturna. Estas alteraciones pueden atenuarse tras el uso del CPAP (45).

Diferentes estudios han demostrado que en un plazo de siete años, los pacientes portadores de SAHOS tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar una enfermedad coronaria versus pacientes sin SAHOS, aún controlando otros factores de riesgo como la obesidad e HTA (48).

### Muerte Súbita

Las Apneas Obstructivas del Sueño gatillan respuestas agudas del or-

ganismo caracterizadas por un marcado incremento de la respuesta adrenérgica, variaciones súbitas de la presión arterial, aumento de la sobrecarga ventricular, hipoxemia, hipercapnia, las que generan un estrés cardiovascular nocturno de tipo repetitivo. Lo anteriormente descrito apoya a los diferentes autores en cuanto a los mecanismos que explican la depresión del segmento ST nocturno y la angina (63).

No obstante lo anterior, sólo estudios anecdóticos y no publicados han sugerido la relación entre SAHOS severo y muerte súbita durante el sueño. Un estudio realizado en Minnesota reveló que de todas las muertes súbitas nocturnas, de origen cardíaco, éstas ocurrieron en un 46% de pacientes portadores de SAHOS versus un 21% de pacientes sin SAHOS. Además observaron que dentro del período considerado como habitual para dormir (entre 22 y 06 horas), las muertes súbitas se registraron en un 54% de los pacientes con SAHOS, mientras que sólo un 24% para los pacientes sin SAHOS (10, 64, 65) Figura N°4.

No se puede olvidar que las muertes súbitas de origen cardíaco pueden ser consecuencia de múltiples agentes etiológicos, tales como isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, u otros mecanismos no determinados aún.

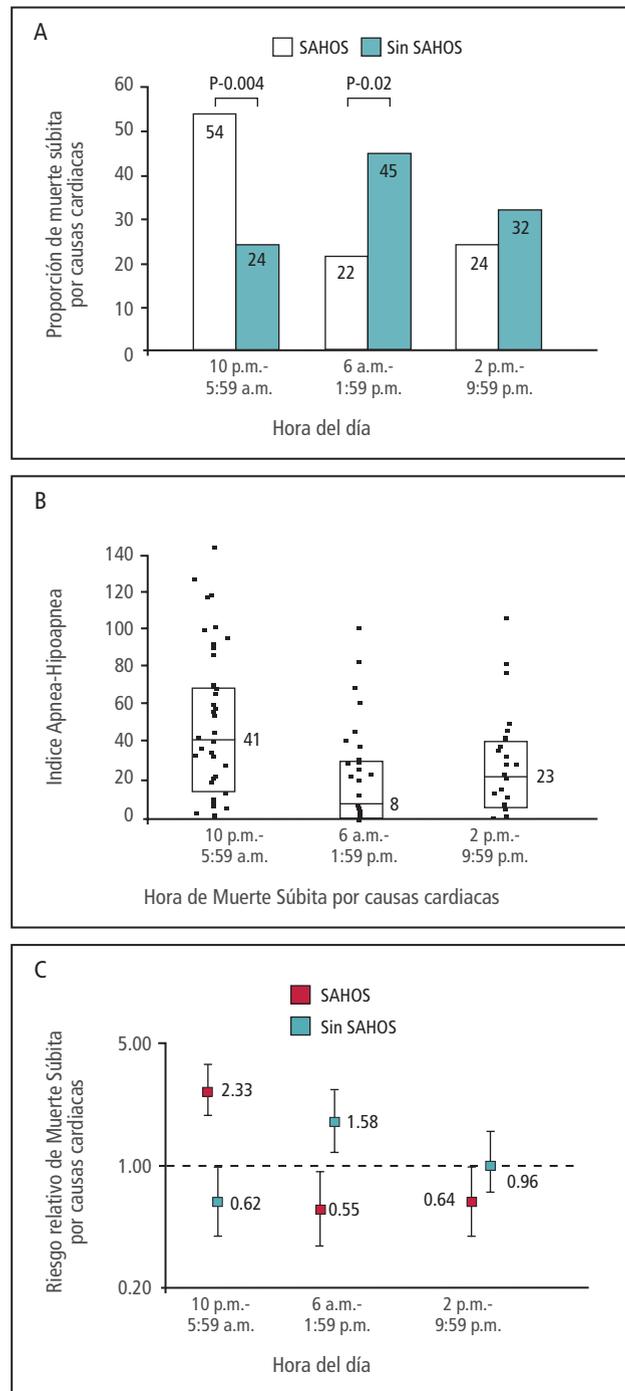
#### Accidente Vascular Cerebral

A pesar de la creciente evidencia de que las Patología Respiratoria del Sueño (PRS) constituyen un factor de riesgo independiente para presentar un Accidente Vascular Cerebral, sólo recientemente se han obtenido datos convincentes que confirman esta relación causal (49). Marin et al demostró que hombres portadores de un SAHOS severo (AHÍ superior a 30) , se asocian a un mayor riesgo de eventos cardio y cerebrovasculares fatales y no fatales; y que la terapia con mascarillas de aire a presión positiva continua (CPAP) podrían asociarse a una reducción de éste (8). Michael Arzt, del Centro de Medicina del Sueño de Toronto, Canadá, publicó los resultados de un estudio longitudinal y prospectivo de 1475 pacientes, "The Wisconsin Sleep Cohort Study", seguidos por 12 años. Su estudio confirmó la asociación entre PRS y la prevalencia de AVC. Demostró además que esta asociación es independiente de otros factores de riesgo tales como: obesidad, Hipertensión Arterial, Arritmias Cardíacas. La prevalencia del AVC está directamente relacionado con la severidad de los eventos respiratorios, determinando así que un índice de Apneas-Hipoapneas / hora de sueño (AHÍ) igual o superior a 20 (moderado), se asocia al triple de prevalencia de AVC en relación a un AHÍ inferior a 20. Además esta misma severidad se correlacionó con una alta probabilidad de presentar un AVC dentro de los 4 años siguientes (4, 5, 6, 49).

Otros estudios han reportado que la frecuencia y severidad de las PRS son similares tanto para AVC como para las Crisis Isquémicas Transitorias. En forma paralela, no existiría una relación significativa entre la localización y la severidad del AVC, con la presencia de PRS (52-55).

Por otro lado, una alta prevalencia de PRS (69-77%) ha sido reportada en pacientes que sufrieron un AVC (49). Como estos estudios no fueron realizados previos al AVC, no se puede determinar que ocurrió primero,

**FIGURA 4. MUERTE SÚBITA DE ORIGEN CARDÍACO RELACIONADO AL RITMO CIRCADIANO (MODIFICADO DE CHEST 2008; 133:793-804)**



A: Pattern of Sudden Cardiac Death in an 8-hour interval during the night. 78 patients with SAHOS and 34 patients without SAHOS.  
 B: AHI in patients with Sudden Cardiac Death, in an 8-hour interval. The horizontal line in the boxes corresponds to the average AHI.  
 C: Relative risk of Sudden Cardiac Death during an 8-hour interval, compared to the remaining 16 hours of the day, in 78 patients with SAHOS and 34 without SAHOS.

si las PRS o el AVC. Sin embargo los diferentes estudios publicados hasta la fecha sugieren que las PRS detectadas posterior a un AVC tienen implicancias pronósticas negativas en cuanto a capacidad funcional y por una alta tasa de mortalidad (56, 57).

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL AUMENTO DEL RIESGO AVC EN PACIENTES CON PRS

Los mecanismos exactos mediante los cuales las PRS aumentan el riesgo de AVC no son totalmente conocidos aún y probablemente son multifactoriales:

**a)** La Presión negativa intratorácica generada durante una Apnea del Sueño de tipo Obstrucciona, genera una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Reducciones recurrentes del flujo sanguíneo cerebral pueden precipitar cambios de tipo isquémico, especialmente en aquellos pacientes con una escasa reserva hemodinámica, como por ejemplo una Estenosis Arterial intracraneana, generando lesiones isquémicas en territorios de áreas limítrofes y en territorios de arterias terminales. Estudios que apoyan este mecanismo es la medición del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media, mediante un eco doppler transcraneano, el cual está disminuido durante el SAHOS y se correlaciona con la duración de la Apnea (53, 56).

**b)** SAHOS puede acentuar otros factores de riesgo que se asocian a AVC. Pacientes con SAHOS tienen una alta prevalencia de Hipertensión Arterial, Cardiopatía Coronaria, lo que se asocia a un daño de la función vascular endotelial, a una aterogénesis acelerada, ha estados de hipercoagulabilidad y proinflamatorios y a un aumento de la agregación plaquetaria (54).

Drager et al, observó signos precoces de aterosclerosis, tales como engrosamiento de la íntima y cambios en el diámetro del vaso, en pacientes con SAHOS. Después de 4 meses de tratamiento con CPAP, observó una reducción del grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida, y determinó una reducción de marcadores inflamatorios: Proteína C reactiva y del nivel de catecolaminas (50).

**b)** Tanto Apneas Obstruccionas como Apneas de tipo Central son muy comunes en la fase aguda post AVC. La respiración de Cheyne- Stokes es el tipo de Apnea Central más frecuentemente encontrada. Las PRS no se relacionan con la localización del AVC, pues una amplia variedad de territorios cerebrales comprometidos se asocian al mismo tipo de PRS (52, 53).

### Accidente Vascular Cerebral agudo y SAHOS

Turkington et al., publicó en el año 2002 un estudio de prevalencia de SAHOS en pacientes con AVC durante las primeras 24 horas de evolución (n: 120 pacientes). Ellos encontraron que el 79% de los pacientes presentaron un AHÍ > 5, 61% > 10 y 45% > 15 apneas/ hora de sueño. Notaron además que el AHÍ era significativamente superior si el paciente estaba en posición supina. Mediante estudios estadísticos del tipo análisis de regresión logística, pudieron excluir otros factores de riesgo, tales como el índice de masa corporal, el tamaño de la circunferencia de

cuello, debilidad de las extremidades inferiores, los que no jugaron un rol predictor durante las primeras 24 horas de ocurrido el AVC (61).

La importancia de este trabajo fue la determinación de la alta prevalencia de las Apneas del Sueño durante la fase aguda del AVC, dentro de las cuales las más frecuentes son las Apneas de tipo Obstrucciona. La mayoría de estos eventos respiratorios tienen una franca acentuación en la posición corporal de decúbito supino, lo que sugiere la gran importancia de evitar esta posición, medida fundamental especialmente enfocada al personal de enfermería. Por otra parte, el tipo y la severidad del AVC no jugaron un rol predominante en la severidad de las Apneas del Sueño (61).

Finalmente el conocimiento de todos los mecanismos fisiopatológicos implicados en una Apnea Obstrucciona del Sueño, tales como las variaciones de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral, pueden afectar profundamente territorios cerebrales en "penumbra isquémica", agravando la lesión cerebral y por ende, generando un mayor compromiso neurológico y/o una mayor mortalidad. Estudios adicionales se requieren para establecer definitivamente la relación existente entre SAHOS y fluctuaciones hemodinámicas en AVC, considerando además como otros factores pueden afectar, tales como: duración de la Apnea, profundidad de la desaturación, entre otros (57, 58, 62).

Estudios prospectivos recientes han reafirmado el concepto que las Apneas Obstruccionas del Sueño pueden constituir un factor de riesgo de mayor mortalidad en pacientes con AVC agudo (56, 57). Sahlin et al., publicó un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento, encontrando que los pacientes con AVC y un SAHOS moderado (AHÍ >15) presentaban un 75% de mayor riesgo de muerte precoz comparado con aquellos pacientes con AVC agudo sin SAHOS. Estos hallazgos eran independientes de la edad, sexo, índice de la masa corporal, HTA, Diabetes Mellitus, FA, presencia de tabaquismo. Un hallazgo importante fue la determinación que las Apneas de tipo Central no aumentaban el riesgo de mortalidad (62). Según los autores, durante las Apneas de Tipo Obstrucciona se produce una isquemia cerebral, generado por los cambios hemodinámicos secundarios a la presión negativa intratorácica y el esfuerzo respiratorio, lo que finalmente conlleva a una hipoxemia y activación de todos los mecanismos de mayor riesgo vascular y de muerte súbita de origen cardíaco. Esto no ocurriría en el caso de las Apneas de tipo central (62).

### TRATAMIENTO DE LAS APNEAS OBSTRUCCIONAS DEL SUEÑO

El tratamiento de las Apneas del Sueño es multidisciplinario y comprende diferentes alternativas: medidas generales, mascarillas de presión positiva continua de aire (CPAP), tratamiento quirúrgico y otros. Dentro de las medidas generales, lo más importante es la reducción de peso y evitar la postura supina al dormir (69).

El CPAP constituye el tratamiento de elección para los SAHOS moderados a severos. Numerosos estudios publicados en la literatura apoyan su utilidad y refuerzan su indicación para evitar todos los mecanismos

fisiopatológicos implicados en las Apneas que generan un mayor riesgo cardio y cerebrovascular. Buchner et al. recientemente publicó (2007) un estudio observacional con más de 300 pacientes portadores de SAHOS leve a severo, en los cuales demostró que el uso del CPAP se asoció a una reducción del riesgo cardiovascular de al menos de un 38%, el cual fue independiente de la edad, sexo y de las comorbilidades cardiovasculares pre-existentes. Esto le permitió sugerir el uso del dispositivo incluso en SAHOS leves (5, 65).

Por otra parte, numerosos otros estudios observacionales de tipo prospectivos han demostrado que el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de complicaciones fatales y no fatales de origen cardíaco y reduce la mortalidad de pacientes con SAHOS severo (70, 71). Sin embargo, hasta la fecha, no se dispone de estudios que apoyen el uso de esta terapia como una alternativa de prevención primaria para AVC, a pesar de que está bien establecido que la terapia con CPAP permite estabilizar los niveles de oxigenación nocturna, reduciendo así el grado de activación del sistema simpático y de liberación de catecolaminas, lo que mejora la función del ventrículo izquierdo, disminuye la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno plasmático. Todo lo anterior estaría directamente relacionado con una reducción en el riesgo de un AVC. Probablemente el problema mayor lo constituye, dentro de las políticas de salud pública, los altos costos económicos implicados para el diagnóstico de las Apneas y posteriormente los costos del tratamiento con el CPAP.

Otro problema lo constituyen aquellos pacientes que están cursando con un AVC agudo, pues como ya se señaló previamente, la presencia de Apneas del Sueño se asocia a una mayor morbi-mortalidad y a un peor pronóstico funcional. Lamentablemente existen pocos estudios disponibles sobre los efectos del CPAP en este grupo especial de pacientes, debido a la mala condición general del paciente, lo que dificulta aún más una buena adaptación a los equipos de CPAP, llegando sólo hasta un 15% de aceptación según el estudio publicado por Bassetti et al. (71). No se debe olvidar de mantener al paciente en una posición adecuada, evitando el decúbito supino.

Por último, los últimos años, se disponen de equipos más modernos de CPAP, automáticos, los Auto-CPAP, los cuales han mejorado significativamente la adaptación y tolerancia a largo plazo de los pacientes con SAHOS.

En relación al tratamiento quirúrgico de las Apneas Obstructivas del Sueño, existen numerosas alternativas, tales como las uvulopalatofaringoplastia y/o cirugías más complejas, del tipo maxilofacial, que buscan corregir severas alteraciones de tipo anatómico. La indicación quirúrgica requiere de una evaluación especializada e individualizada, con el objetivo de seleccionar adecuadamente a los pacientes (10, 71).

Por último, dado el aumento exponencial de este tipo de procedimientos, dentro de los tratamientos quirúrgicos, no puede dejarse de mencionar a la Cirugía Bariátrica, la que si bien no constituye una cirugía de las Apneas propiamente tal, por su alto impacto sobre los obesos

mórbidos, quienes experimentan una rápida baja de peso, por ende una rápida mejoría de SAHOS. Se ha determinado que estos pacientes presentan hasta un 85% de mejoría en su SAHOS a los pocos meses de ser intervenidos (72, 73).

## COMENTARIOS

Hasta la fecha, existen suficientes evidencias para señalar que las Apneas Obstructivas del Sueño constituyen un factor de riesgo poderoso e independiente para patologías potencialmente fatales o muy discapacitantes, como lo son las enfermedades cardio y cerebrovasculares, lo cual hace perentorio revisar todas las políticas de salud y destinar mayores recursos para campañas de prevención primaria, logrando un diagnóstico oportuno, permitiendo así la implementación de las diferentes alternativas terapéuticas, dentro de las cuales, el CPAP juega un rol protagónico. Al mismo tiempo, instaurar tratamiento precoz en pacientes con SAHOS y AVC agudo, para mejorar su pronóstico vital y funcional.

Estudios doble ciego y con grupo control están pendientes por realizar, pues quizás presentan una conflictiva del punto de vista ético el no tratar a un paciente con SAHOS. Sin embargo, no cabe duda de que día a día, los estudios prospectivos y observacionales no hacen más que reafirmar el concepto de que las Apneas del Sueño constituyen una grave enfermedad, con severas implicancias médicas que inciden incluso en el pronóstico vital del paciente, sin mencionar, el deterioro de la calidad de vida del afectado, cuando no son detectadas a tiempo.

Es labor de todos los médicos, tanto de nivel primario como terciario, el pensar en esta patología, para así buscarla dirigidamente y poder realizar un diagnóstico precoz y aplicar un tratamiento efectivo, evitando así todas aquellas futuras complicaciones ampliamente descritas y altamente invalidantes; las que sin duda constituyen un factor de riesgo de gran morbi-mortalidad cardio y cerebrovascular para los pacientes que padecen de SAHOS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz, Roberto MD; Duran-Cantolla, Joaquin MD, PhD; Martinez-Vila, Eduardo MD, PhD; et al. Severe Sleep Apnea and Risk of Ischemic Stroke in the Elderly. *Stroke*, September 2006. 37(9):2317-2321.
2. Díaz J, Sempere AP. Cerebral ischemia: new risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17: 143-150.
3. Marín JM, Carrizo S, Vicente E, Agustí 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.
4. 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.

5. Yaggi H et al., Sleep Apnea and Stroke A Risk Factor or an Association? - Sleep Medicine Clin - December 2007; 2(4); 583-591.
6. Arzt M., Young T., Finn L., et al: Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med 172. 1447-1451.2005.
7. Yaggi H., Concato J., Kernan W., et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 353. 2034-2041.2005.
8. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 365. (9464): 1046-1053.2005.
9. Valham, Fredrik MD; Mooe, Thomas MD, PhD; Rabben, Terje MD; Stenlund, Hans PhD; Wiklund, Urban PhD, et al. Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea: A 10-Year Follow-Up. Circulation. 118(9):955-960, August 26, 2008.
10. López-Jiménez F, et al., Obstructive Sleep Apnea: Implications for cardiac and vascular disease. Chest 2008; 133:793-804.
11. Dziewas, Rainer; Ritter, Martin; Usta, Nesrin; Boentert, Matthias; Hor, Hyon, et al. Atherosclerosis and Obstructive Sleep Apnea in Patients with Ischemic Stroke. Cerebrovascular Diseases. 24(1):122-126, June 2007.
12. Shamsuzzman A. et al., Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease. JAMA. 2003; 290:1906-1914.
13. Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC, et al Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. J Appl Physiol 1989;67,2101-2106.
14. Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC, et al Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. J Appl Physiol 1989;67,2095-2100.
15. Narkiewicz, K, van de Borne, PJ, Montano, N, et al Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 1998;97,943-945.
16. Phillips, BG, Narkiewicz, K, Pesek, CA, et al Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens 1999;17,61-66.
17. Allahdadi, KJ, Walker, BR, Kanagy, NL Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. Hypertension 2005;45,705-709.
18. Teramoto, S, Kume, H, Matsuse, T, et al Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 2003;4,403-407.
19. Mc Nicholas W. et al., Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea. Sleep Medicine Clinics 2007:Volume 2, Issue 4.
20. Lavie, L Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003;7,35-51.
21. 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;107,1129-1134.
22. Yamauchi, M, Nakano, H, Maekawa, J, et al Oxidative stress in obstructive sleep apnea. Chest 2005;127,1674-1679.
23. Svatikova, A, Wolk, R, Lerman, LO, et al Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. Eur Heart J 2005;26,2435-2439.
24. von Kanel, R, Dimsdale, JE Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. Chest 2003;124,1956-1967.
25. Dyugovskaya, L, Lavie, P, Lavie, L Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. Am J Respir Crit Care Med 2002;165,934-939.
26. Shamsuzzaman, AS, Winnicki, M, Lanfranchi, P, et al Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002;105,2462-2464.
27. Svatikova, A, Wolk, R, Shamsuzzaman, AS, et al Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. Circulation 2003;108,1451-1454.
28. Spiegel, K, Tasali, E, Penev, P, et al Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Ann Intern Med 2004;141,846-850.
29. Phillips, BG, Kato, M, Narkiewicz, K, et al Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279,H234-H237.
30. Shimura, R, Tatsumi, K, Nakamura, A, et al Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 2005;127,543-549.
31. Gami, AS, Hodge, DO, Herges, RM, et al Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2007;49,565-571.

32. Ip, MS, Lam, B, Ng, MM, et al Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165,670-676.
33. Punjabi, NM, Ahmed, MM, Polotsky, VY, et al Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136,167-178.
34. Coughlin, SR, Mawdsley, L, Mugarza, JA, et al Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004;25,735-741.
35. Laaksonen, DE, Lakka, HM, Niskanen, LK, et al Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156,1070-1077.
36. Peppard, PE, Young, T, Palta, M, et al Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342,1378-1384.
37. Robinson, GV, Stradling, JR, Davies, RJ Sleep: 6. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004;1089-1094.
38. Grote, L, Hedner, J, Peter, JH Sleep-related breathing disorder is an important risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000;18,679-685.
39. Calhoun, DA, Nishizaka, MK, Zaman, MA, et al Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125,112-117.
40. Guilleminault, C, Connolly, SJ, Winkle, RA Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52,490-494.
41. Porthan, KM, Melin, JH, Kupila, JT, et al Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest* 2004;125,879-885.
42. Gami, AS, Pressman, G, Caples, SM, et al Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110,364-367.
43. Kanagala, R, Murali, NS, Friedman, PA, et al Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107,2589-2594.
44. McNicholas WT Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea *Sleep Medicine Clin* - December 2007; 2(4); 539-547.
45. Sorajja D et al.,Independent Association Between Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Coronary Artery Disease. *Chest* - 01-APR-2008; 133(4): 927.
46. Hanly, P, Sasson, Z, Zuberi, N, et al ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71,1341-1345.
47. Philip, P, Guilleminault, C ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16,558-559.
48. Peker, Y, Hedner, J, Norum, J, et al Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166,159-165.
49. Michael Arzt, Terry Young, Laurel Finn, James B. Skatrud, and T. Douglas Bradley .Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172: 1447-1451. 2005.
50. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613–618.
51. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti 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.
52. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333–342.
53. Culebras A. Sleep Disorder Breathing and Stroke. *Uptodate* 2008; mayo 31.
54. Arzt M, Young T, Laurel F, Skatrud JB, Bradley TD. Prospective evaluation of the relationship between obstructive sleep apnea and stroke incidence [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A527.
55. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375–380.
56. Selic, Claudia MD \*; Siccoli, Massimiliano M. MD \*; Hermann, Dirk M. MD; Bassetti, Claudio L. MD Blood Pressure Evolution After Acute Ischemic Stroke in Patients With and Without Sleep Apnea. *Stroke.* 36(12):2614-2618, December 2005.
57. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167–1173.

- 58.** Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003;26:293–297.
- 59.** Cherkassky T, Oksenberg A, Froom P, Ring H. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:452–455.
- 60.** Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24:267–272.
- 61.** Turkington, P. M. MB, ChB; Bamford, J. MD; Wanklyn, P. MB, ChB(Hon); Elliott, M. W. MD Prevalence and Predictors of Upper Airway Obstruction in the First 24 Hours After Acute Stroke. *Stroke*. 33(8):2037-2042, August 2002.
- 62.** Sahlin, Carin BSc; Sandberg, Olov MD, PhD; Gustafson, Yngve MD, PhD; Bucht, Gosta MD, PhD; Carlberg, Bo MD, PhD, et al. Obstructive Sleep Apnea Is a Risk Factor for Death in Patients With Stroke: A 10-Year Follow-up. *Archives of Internal Medicine*. 168(3):297-301, February 11, 2008.
- 63.** Gonzalez-Rothi, RJ, Foresman, GE, Block, AJ Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988;94,531-538.
- 64.** Gami, AS, Howard, DE, Olson, EJ, et al Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352,1206-1214.
- 65.** Yaggi, HK, Concato, J, Kernan, WN, et al Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353,2034-2041.
- 66.** Sacco R.L., Adams R., Albers G., et al: Guidelines for prevention of Stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 113. (10): e409-e449.2006.
- 67.** Nikolaus J. Buchner, Bernd M. Sanner, Jan Borgel, and Lars C. Rump Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Reduces Cardiovascular Risk *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176: 1274-1280. 2007.
- 68.** Kaneko, Y, Floras, JS, Usui, K, et al Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348,1233-1241.
- 69.** Mansfield, DR, Gollogly, NC, Kaye, DM, et al Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169,361-366.
- 70.** Dorkova Z, Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Risk Profile in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Chest - Volume 134, Issue 4 (October 2008)*.
- 71.** Dyken M. et al., Sleep Disordered Breathing and Stroke. *Sleep Medicine Clinics* 2008. Volume 3, Issue 3, September.
- 72.** Buchwald, H, Avidor, Y, Braunwald, E, et al Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292,1724-1737.
- 73.** López-Jimenez, F, Bhatia, S, Collazo-Clavell, ML, et al Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80,1157-1162.

EL AUTOR DECLARA NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS  
CON LOS LABORATORIOS.