

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

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 Cardiacas.

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 cardíogénicos.

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 Cardiacas. 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 – hipopnea 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

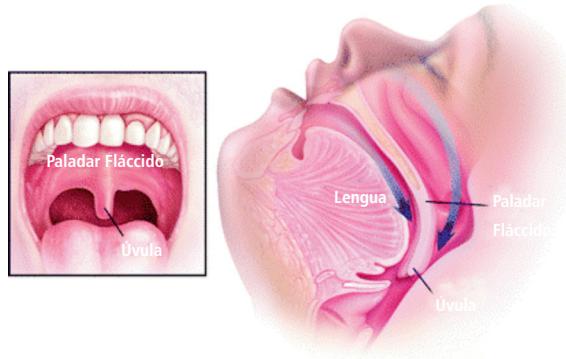
To identify and treat these diseases early respiratory sleep, can become a crucial therapeutic strategy to reduce morbidity and mortality associated with stroke and heart disease. The institute health policies for primary prevention is perhaps the main working tool that will in the near future to maintain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

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 (AHÍ). 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).

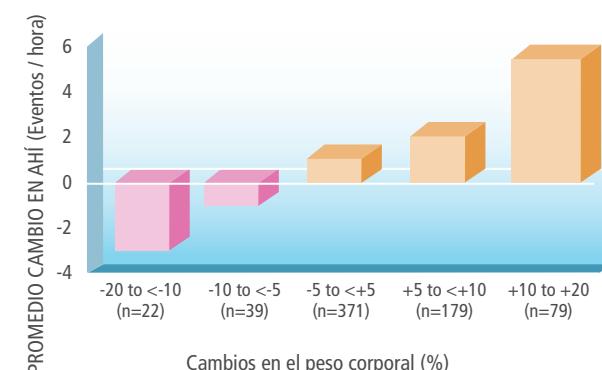
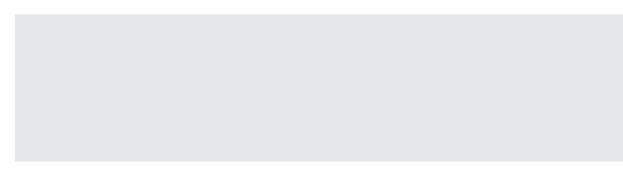
Estos eventos respiratorios pueden acompañarse por Hipoxia repetitiva, Hipercapnia y por la activación del Sistema Nervioso Simpático, los que producen modificaciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial.

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).



- Apneas Obstructivas del Sueño
- Hipoxemia
- Re-Oxigenación
- Hipercapnia
- Cambios Presión Intratorácica
- Arousals

Mecanismos Intermediarios

- 1) Activación Simpática:
 - Vasoconstricción
 - Aumento Catecolaminas
 - Taquicardia
- 2) Disfunción Endotelial
- 3) Estrés Oxidativo Vascular
- 4) Inflamación
- 5) Aumento Coagulación
- 6) Disfunción Metabólica
 - Resistencia Insulina
 - Obesidad
 - Resistencia Leptina

Riesgo de Enfermedad Cardio-Cerebrovascular

- 1) Hipertensión
- 2) Insuficiencia Cardíaca Congestiva
 - Disfunción Sistólica
 - Disfunción Diastólica
- 3) Arritmia Cardíaca
 - Bradicardia
 - Bloqueos AV
 - Fibrilación Auricular
- 4) Isquemia Cardíaca
 - Enfermedad Coronaria
 - Infarto Miocardio
 - Depresión nocturna ST
 - Angina nocturna
- 5) Enfermedad Cerebrovascular

2

2

2

2

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 CO₂ 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

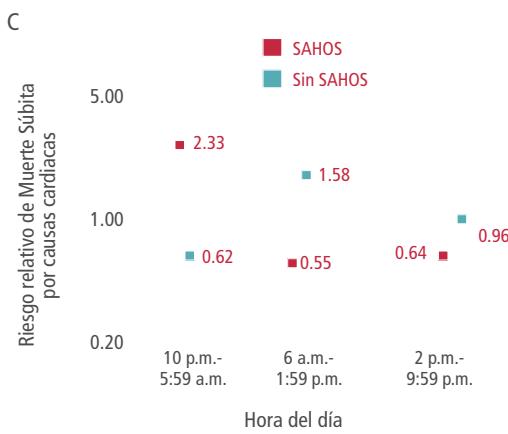
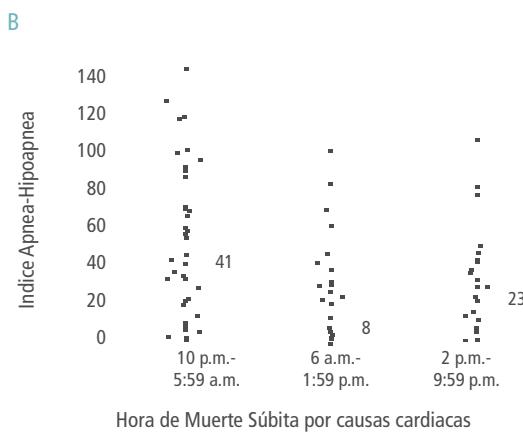
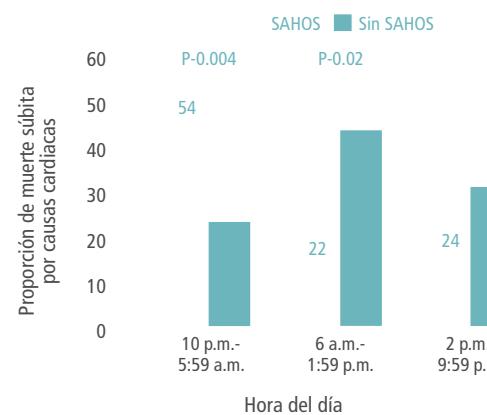
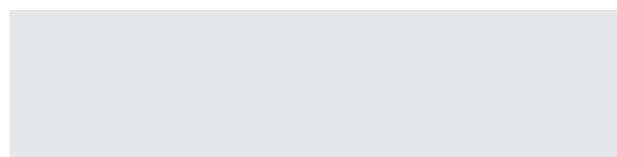
Los múltiples mecanismos patológicos activados por las Apneas del Sueño asociados a la severa Hipoxemia nocturna, apoyan fuertemente el concepto que SAHOS es una causa de isquemia miocárdica y de posible infarto (10). Desviaciones nocturnas del segmento ST, relacionado con isquemia miocárdica, son evidentes 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-



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. Shamsuzzaman 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.

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.