

REVISIÓN

Los ictus y su relación con el sueño y los trastornos del sueño

A. Ferre^{a,*}, M. Ribó^b, D. Rodríguez-Luna^b, O. Romero^a, G. Sampol^c,
C.A. Molina^b y J. Álvarez-Sabin^b

^a Servicio de Neurofisiología Clínica, Unidad de Sueño, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Neurología, Unidad Neurovascular, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Unidad de Sueño, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 13 de abril de 2010; aceptado el 18 de septiembre de 2010

Accesible en línea el 19 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Sueño;
Apnea;
Parasomnias;
Insomnio;
Ritmo circadiano;
Hipersomnias;
Movimiento periódico
de las piernas

KEYWORDS

Stroke;
Sleep;
Apnea;
Parasomnia;
Insomnia;

Resumen

Introducción: Los ictus son una causa importante de morbimortalidad en la población actual. Cada vez, a los ictus, se les han ido atribuyendo nuevos factores de riesgo. Últimamente está aumentando el interés de los trastornos del sueño y su influencia tanto como factor de riesgo y pronóstico en los ictus.

Desarrollo: En este trabajo se exponen los cambios de la arquitectura del sueño y de la actividad cerebral en los pacientes con ictus, además de la interacción existente entre los ictus y los diferentes trastornos del sueño, así como los resultados de estas interacciones que modifican el transcurso de la enfermedad. Se enumeran los posibles tratamientos descritos hasta la actualidad, ya que un correcto tratamiento de estos trastornos del sueño no sólo puede mejorar la calidad de vida y disminuir las secuelas, sino mejorar las expectativas de vida de estos pacientes.

Conclusiones: Los trastornos del sueño se están consolidando como una entidad asociada a los ictus, que en ocasiones puede ser un factor precursor, pero que también puede interferir en la evolución y en la recuperación posterior del ictus. Con este artículo pretendemos realizar una revisión exhaustiva de lo que se ha descrito hasta la actualidad en relación con los ictus, con el sueño y las alteraciones del mismo.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders

Abstract

Introduction: In the current population, strokes are one of the most important causes of morbidity and mortality, to which new risk factors are increasingly being attributed. Of late, there is increased interest in the relationship between sleep disorders and strokes as regards risk and prognosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctorferre@gmail.com (A. Ferre).

Circadian rhythm;
Hypersomnia;
Periodic leg
movements

Development: This article presents the changes in sleep architecture and brain activity in stroke patients, as well as the interaction between stroke and sleep disorders, including those which may also influence the outcome and recovery from strokes. The different treatments discussed in the literature are also reviewed, as correct treatment of such sleep disorders may not only improve quality of life and reduce after-effects, but can also increase life expectancy. **Conclusions:** Sleep disorders are becoming increasingly associated with stroke. In addition to being a risk factor, they can also interfere in the outcome and recovery of stroke patients.

This article aims to present an exhaustive and current review on strokes and their relationship with sleep alterations and sleep disorders.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los ictus, con una incidencia anual del 2 al 18/1.000 habitantes, constituyen la segunda causa de muerte en el mundo¹, y es la primera de discapacidad en el adulto². Además, los ictus tienen un riesgo de recurrencia del 13-14% durante el primer año, manteniéndose en un 6% anual³.

Por todo ello, es importante tanto el conocimiento y el control de los diferentes factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de nuevos ictus, como su recurrencia. Los principales factores de riesgo de los ictus confirmados en la actualidad son: fibrilación auricular, una edad superior a los 65 años, hipertensión arterial, cardiopatías, estenosis carotídea asintomática, historia de accidente isquémico transitorio, abuso de alcohol, fumar, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Sin embargo, estos factores de riesgo sólo pueden explicar el 50% de los ictus. En los últimos años se han propuesto nuevos factores de riesgo, como son: los marcadores inflamatorios, infecciones, homocisteína y los trastornos respiratorios durante el sueño (TRDS).

En los últimos 15 años ha aumentado el interés sobre la relación de los trastornos del sueño y los ictus. Estudios recientes han demostrado que los trastornos de sueño (TS), tanto como los TRDS, el insomnio, las hypersomnias, las parasomnias, los trastornos del ritmo circadiano y los movimientos periódicos de las piernas pueden tener un papel importante en el pronóstico de las funciones neurológicas y psiquiátricas y, por lo tanto, en el pronóstico de los ictus.

De los TS los más estudiados han sido los TRDS debido a su asociación con las enfermedades cardiovasculares⁴⁻⁶ y cerebrovasculares⁷⁻¹⁰. Además, los TRDS aumentan el riesgo de incidencia, recurrencia y de mortalidad de los ictus^{11,12}.

Este trabajo pretende hacer una revisión exhaustiva de las alteraciones de la arquitectura del sueño y de los diferentes TS descritos hasta la actualidad, como causa y/o consecuencia de un ictus, de su impacto en el pronóstico y de sus posibilidades terapéuticas.

Ictus y sus alteraciones en la arquitectura del sueño

La arquitectura del sueño se define como la estructura de los diferentes estadios de sueño mientras el paciente duerme. Se dividen en: sueño NOREM (N1, N2, N3) y sueño REM, los cuales se van alternando en el transcurso de la noche en ciclos de 90 minutos¹³.

Las lesiones en el sistema nervioso central (SNC), ya sean focales o difusas, pueden desestructurar esta arquitectura.

En los pacientes con ictus es dificultosa tanto la interpretación de la actividad cerebral en el electroencefalograma (EEG), como de la lectura de las fases del sueño en la polisomnografía (PSG). Por este motivo, es importante conocer las posibles alteraciones en la señal que se pueden encontrar, para así evitar al máximo los errores en la interpretación y no confundir lentificaciones de la actividad cerebral o grafoelementos patológicos secundarios a las lesiones vasculares con actividad y/o grafoelementos fisiológicos del sueño y viceversa.

Es, por tanto, importante poder valorar correctamente estos cambios de actividad de forma correcta, ya que existen estudios que confirman que los cambios de la actividad cerebral y del sueño durante un ictus se han relacionado con el pronóstico evolutivo del paciente¹⁴⁻¹⁷.

Alteraciones en la actividad cerebral

Los ictus presentan diferentes patrones en el EEG en función de su localización. Los córtico-subcorticales presentan, habitualmente, una disfunción neuronal focal, con una actividad delta focal (1-4 Hz), a veces acompañada de actividad más rápida alfa (tabla 1)^{18,19}. Los subcorticales pueden mostrar disfunciones neuronales difusas con brotes intermitentes delta ipsi o bilaterales¹⁶. Por su parte, los infartos talámicos y troncoencefálicos pueden cursar con patrones de EEG patológicos (coma alfa, coma *spindle*, coma theta), mientras que los infartos pequeños o los localizados en la cápsula interna pueden cursar con EEG anodinos o con una sutil actividad theta focal¹⁶. Por otra parte, el infarto agudo masivo presenta un patrón de atenuación focal de la actividad cerebral sin actividad delta asociada²⁰.

No debemos olvidar que los ictus son procesos dinámicos, con mejorías o empeoramientos, pudiendo aparecer además complicaciones como: ictus recurrentes (34%), crisis epilépticas (1,8-15%), edema cerebral, hemorragias intracerebrales y efectos adversos de los tratamientos (10%). Durante estas complicaciones el EEG presenta cambios significativos en la actividad cerebral¹⁶. Estos cambios, tanto en morfología como en frecuencia de la señal EEG, se han relacionado con cambios en el flujo cerebral y la extensión del daño cerebral¹⁴.

Las crisis epilépticas vasculares ocurren en un 70-80% en las primeras 24 horas tras el ictus. El estatus convulsivo se ha descrito en un 2-9% y el estatus no convulsivo se ha descrito hasta en un 27% de los pacientes con ictus¹⁶.

Tabla 1 Lesiones vasculares agudas y su correlación electroencefalográfica.

Lugar de la lesión	Tipo de lesión	Patrón de actividad EEG
Cortical	Ictus isquémicos y/o hemorrágicos	Delta y/o alfa continua focal
Córtico-subcortical	Ictus isquémicos y/o hemorrágicos	Delta y/o alfa continua focal Delta intermitente difusa ipsilaterales Delta intermitente difusa bilaterales
	Ictus masivo	Atenuación focal
	Ictus talámico	Coma <i>spindle</i>
	Accidente isquémico transitorio	Anodinos Theta focal
Troncoencefálico	Ictus mesencefálico	Delta difusa bilateral Coma theta
	Ictus protuberancia ventral	Anodino (síndrome <i>Locked-in</i>) Arreactividad del alfa (50%)
	Ictus bulbo-protuberancial	Actividad de bajo voltaje Coma alfa
Cerebelo	Ictus hemorrágico	Delta contralateral

La preservación de la actividad cerebral de base y la ausencia de ondas delta, la presencia de ondas theta y beta o de brotes de ondas theta-delta intermitente después de sufrir un ictus son indicativos de buen pronóstico. En cambio, el aumento de la actividad delta, disminución de la actividad alfa o beta en el hemisferio afectado como la lentificación de la actividad cerebral se asocian con un peor pronóstico evolutivo¹⁴⁻¹⁷.

Alteraciones en la macroestructura y en la microestructura del sueño

Las lesiones tras un ictus pueden alterar la arquitectura de sueño (tabla 2).

Los ictus *supratentoriales* se han relacionado con reducción del sueño NOREM, del tiempo total de sueño y

de la eficiencia de sueño²¹. La reducción de husos de sueño puede ser ipsilateral y/o bilateral después de un ictus unilateral²²⁻²⁵, aunque estos cambios no siempre se producen^{22,26-28}. Los husos de sueño, los complejos K y las ondas lentas de sueño lento profundo están reducidos en el ictus talámico paramediano bilateral, con un aumento sostenido del estadio N1, demostrando así una incapacidad para estar completamente despierto²⁹⁻³¹.

El sueño REM puede presentar una reducción transitoria del sueño en los primeros días después de un ictus supratentorial, aunque puede ser permanente tras un ictus hemisférico de mal pronóstico^{24,27,32,33}. Las ondas de sierra típicas del REM pueden estar disminuidas tras un ictus hemisférico²⁷.

Los ictus occipitales asociados a ceguera cortical se han relacionado con una reducción de sueño REM³⁴.

Tabla 2 Alteraciones de la macroestructura y microestructura del sueño según la localización del ictus

Lugar de la lesión	Cambios en la macroestructura	Cambios en la microestructura
<i>Supratentorial</i>	<NOREM, REM, SWS, TTS y eficiencia	<Husos de sueño ipsilateral o bilateralmente <ondas de sierra
<i>Infratentorial</i>		
Paramedianos bilaterales del tegmento pontino	<REM y <NOREM	Pueden estar ausentes los complejos K, los husos de sueño y las puntas de vértex
Puente ventrotegmental	<REM y <NOREM	
Tegmento pontino (síndrome <i>Locked-in</i>)	No alteraciones	No alteraciones
Pontomesencefálico	<NOREM, REM preservado	
Núcleo del rafe	<NOREM, REM preservado	
Infarto tálamo paramediano	Ausencia SWS, REM preservado, SOREM	
Protuberancia baja	Ausencia SWS, REM preservado, SOREM o <selectiva del REM	
Tegmento mesencefálico	>REM	
Unión pontobulbar	>REM	
<i>Mesencefálicos</i>	>NOREM y REM	

NOREM: sueño no REM; SOREM: sueño REM al inicio del sueño; SWS: sueño lento profundo; TTS: tiempo total de sueño; >: mayor;<: menor.

Los cambios en la arquitectura del sueño después de un ictus no tienen valor localizador, aunque algunos trabajos sugieren que los ictus derechos disminuyen el REM y la densidad REM, mientras que los izquierdos reducen el estadio N³².

Los ictus *infratentoriales* se han relacionado con una reducción del sueño NOREM y especialmente del REM. Lesiones cercanas al tegmento pontino (síndrome *locked-in*) o lesiones unilaterales de esta región no producen alteraciones de la arquitectura del sueño^{35,36}. Ocasionalmente, el sueño REM y NOREM pueden afectarse selectivamente. Los ictus de la unión pontomesencefálica y del núcleo del rafe pueden disminuir la cantidad de sueño NOREM pero preservando la cantidad de sueño REM³⁷. El ictus talámico paramediano y de la protuberancia baja se han asociado con ausencia de sueño lento profundo con preservación del sueño REM y aparición de REM en el inicio del sueño, pero los ictus de la protuberancia baja pueden disminuir selectivamente el sueño REM^{35,36,38-41}. Los ictus del tegmento mesencefálico y de la unión pontobulbar pueden dar aumento del sueño REM. Los infartos mesencefálicos pueden producir un aumento de sueño NOREM y REM⁴².

Se ha descrito que la ausencia de REM tras un ictus infratentorial puede persistir durante años, sin la manifestación de alteraciones cognitivas ni conductuales⁴³.

Algunos trabajos encuentran que ictus infratentoriales también pueden alterar la microestructura del sueño NOREM, donde los husos de sueño, los complejos K y las puntas de vértex del sueño pueden estar ausentes^{35,36,40}.

Existen trabajos que observan que los pacientes con ictus y TRDS asociado muestran un aumento del porcentaje del tiempo total de sueño durante la vigilia de estadio N1 y del número de microdespertares, y una disminución de la eficiencia de sueño y el tratamiento con CPAP revierte estas alteraciones^{44,45}.

De entre las alteraciones de la arquitectura de sueño que se han relacionado con un factor pronóstico desfavorable en pacientes con ictus destacan: la baja eficiencia de sueño, el aumento de la vigilia intrasueño, la disminución de la duración de estadio N2, la disminución de husos de sueño, complejos K y el aumento de sueño lento profundo^{22,23,27}. También se ha descrito que el sueño fragmentado se ha relacionado con aumento del riesgo de ictus¹¹.

El pronóstico funcional desfavorable de estos pacientes podría explicarse por el rol que tiene el sueño en la plasticidad neuronal, la síntesis de proteínas y su papel protector, reduciendo la actividad neurotóxica y la demanda metabólica⁴⁶.

Ictus y su relación con los trastornos del sueño

El ciclo vigilia-sueño y las diferentes fases de sueño están regulados por una compleja interacción de múltiples mecanismos situados en el troncoencéfalo, el hipotálamo, el área preóptica y el tálamo⁴², por lo que es lógico suponer que lesiones focales encefálicas pueden dar como consecuencia TS.

Un elevado porcentaje de pacientes (20-63%) que han sufrido un ictus presentan TS ya sea en forma de hipersomnia, insomnio, parasomnias trastornos del ritmo circadiano,

movimientos periódicos de las piernas y/o alteraciones respiratorias durante el sueño⁴⁷.

Algunos estudios han sugerido que la somnolencia diurna y un sueño prolongado pueden ser un factor de riesgo independiente para sufrir un ictus^{48,49}. También se ha sugerido que la presencia de TS en pacientes con ictus se ha relacionado con un peor pronóstico evolutivo y aumento de la mortalidad⁴⁷.

En los pacientes con ictus agudo no hay que olvidar que además de por las lesiones propias, los TS pueden producirse por factores externos durante el ingreso, como son: el ruido, la luz, la monitorización, la ansiedad, la depresión y/o las complicaciones de la enfermedad, tales como alteraciones cardíacas, infecciones, crisis epilépticas, fiebre y la propia medicación, que pueden alterar la calidad del sueño.

Ictus e hipersomnia

La hipersomnia se define como un aumento de la somnolencia diurna y/o un incremento de las necesidades diarias de sueño. La prevalencia de ésta, en pacientes con ictus, varía desde el 1,1 al 27%^{50,51}.

La mayoría de las hipersomnias centrales secundarias a ictus son debidas a una disminución del umbral de activación por afectación del sistema reticular ascendente (SRA). Las lesiones que producen mayor clínica de hipersomnia son las talámicas bilaterales, las tálamo-mesencefálicas, protuberancia superior y las de la región pontomedular medial, es decir, en la zona donde se localizan las fibras del SRA. En las lesiones corticales y subcorticales, a excepción del tálamo, el sistema activador está menos afectado debido a que las proyecciones del SAR están más dispersas, a no ser que lesiones muy extensas puedan llegar a comprimir el tronco cerebral superior por edema. Durante el sueño los microdespertares cerebrales parecen estar más afectados en lesiones mediales, mientras que los microdespertares motores lo están en lesiones más laterales⁵². Áreas que ocasionalmente producen hipersomnia son: el estriado, el tegmento pontino, el bulbo raquídeo y los hemisferios cerebrales. Lesiones en los hemisferios cerebrales, únicamente cursan con hipersomnia si son de grandes dimensiones, más si se afecta el hemisferio izquierdo que el derecho y más en la región anterior que en la posterior²².

El caso de hipersomnia más severa secundaria a ictus se produce tras el infarto talámico paramedial. Los pacientes suelen presentar un estado de estupor brusco, pero con respuesta normal a estímulos, asociado a un déficit de atención y memoria. La hipersomnia puede ir mejorando en los 12 meses posteriores al infarto, aunque los déficits cognitivos pueden persistir^{31,53}.

Se han descrito hipersomnias con registro de PSG de 24 horas de duración en pacientes con infartos del tálamo, hipotálamo, mesencéfalo y protuberancia^{31,41}.

Los ictus también pueden reproducir entidades propias de las hipersomnias de origen central, como son: la narcolepsia con cataplejía y el síndrome de Kleine-Levin. La narcolepsia se ha descrito en lesiones de hipoxia cerebral y en infartos diencefálicos bilaterales^{54,55}. El síndrome de Kleine-Levin (hipersomnia con hiperfagia) se ha descrito en pacientes con infartos cerebrales múltiples⁵⁶.

Debido a la alta relación de los ictus con los TRDS no hay que olvidar que la hipersomnía podría ser secundaria al problema respiratorio, y no por la propia lesión del SNC^{51,57-59}, si bien los pacientes con ictus y TRDS manifiestan hipersomnía en un grado menor que aquellos pacientes que únicamente presentan TRDS⁶⁰.

Es importante diferenciar bien la hipersomnía del simple aumento de la demanda de sueño, la somnolencia por encefalopatía (grado de alerta) o de la fatiga. La fatiga es la sensación física de cansancio, carencia de energía, con gran sensación de sueño, pero con una cantidad de un sueño normal o incluso disminuido. Un estudio encuentra que la fatiga está presente en un 46% de los pacientes con ictus, y aunque la hipersomnía puede mejorar con el transcurso de los primeros meses, la fatiga persiste en la fase crónica⁶¹. Es muy difícil relacionar la fatiga con el ictus, ya que se puede superponer con la clínica de los trastornos del ánimo, secuelas neurológicas, secuelas neuropsicológicas, secundarios al ictus e incluso a los propios TS.

El tratamiento de las hipersomnias postictus es frecuentemente inefectivo. Algunos pacientes con infartos talámicos han mejorado con anfetaminas, modafinil, metilfenidato y levodopa, mientras que otros con ictus mesencefálicos han mejorado con modafinil⁶². Dos autores han objetivado una progresión favorable en la rehabilitación aguda del ictus y del estado de alerta con la aplicación de metilfenidato o levodopa durante 3 semanas^{63,64}.

Pacientes con síntomas de depresión asociada han mejorado con antidepresivos estimulantes.

Ictus e insomnio

El insomnio se define como la dificultad de iniciar y/o mantener el sueño y/o despertar precoz asociado al día siguiente con consecuencias físicas y psíquicas, como fatiga, alteración de la concentración e irritabilidad.

El insomnio es una queja frecuente en los pacientes con ictus, que afecta del 20 al 56% de los pacientes^{50,65,66}. Un estudio de Leppavuori et al⁵⁰ objetiva que el 56% de los pacientes con ictus se quejan de insomnio y de ellos el 37% cumplen los criterios de insomnio definidos en el DSM-IV. También observa que el 38,6% ya presentaba insomnio antes del ictus y en un 18,1% es una nueva manifestación después del ictus.

Existen evidencias suficientes para confirmar que el insomnio en un 50% de los pacientes con ictus es consecuencia de los TRDS, tanto de características obstructivas como centrales y de la hipoventilación^{10,59,67-69}.

Los ictus que cursan con insomnio son los talámicos y troncoencefálicos (tálamo-mesencefálicos, pontomesencefálico y del tegmento pontino largo), provocando una inversión del ciclo vigilia-sueño con insomnio, agitación nocturna e hipersomnía diurna⁴⁷.

En la fase aguda de los ictus puede ocurrir insomnio de forma muy frecuente ya sea por los factores externos del ingreso como por las complicaciones de la propia enfermedad, la monitorización y la administración de medicación.

El tratamiento del insomnio en pacientes con ictus debería consistir desde un inicio en la aplicación de medidas higiénicas sencillas, tales como aislar al paciente del ruido y la luz durante la noche y/o aumentar la exposición solar

durante el día, que proporcionaría un ambiente propicio para regular el ritmo vigilia-sueño.

En cuanto al tratamiento farmacológico podría utilizarse benzodiazepinas, zolpidem o antidepresivos sedativos, si bien los efectos secundarios de sedación y alteración neurocognitiva podrían incrementar los síntomas neurológicos⁷⁰.

Ictus y parasomnias

Las parasomnias se definen principalmente como una actividad motora o sensorial que ocurre durante el sueño, tanto en la fase REM como NOREM.

Se han descrito casos de ictus en el tegmento pontino que se han asociado a trastornos de la conducta en sueño REM (TCSR)^{71,72}.

Lesiones en el tegmento pontino, mesencéfalo o tálamo paramediano pueden desencadenar alucinaciones visuales, sobre todo al anochecer o al inicio del sueño⁴⁷.

Los ictus en el tálamo, en el lóbulo temporal, parietal y occipital pueden aumentar los sueños, pesadillas y/o el síndrome de confusión sueño-realidad⁷³.

El tratamiento del TCSR se puede realizar con clonazepam (0,5-2 mg) una hora antes de ir a dormir⁴⁷.

Ictus y trastornos de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño

Los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPP) pueden aumentar o disminuir después de un ictus unilateral y pueden persistir después de un ictus de la médula espinal^{74,75}.

Lee et al⁷⁶ describen la presencia del síndrome de piernas inquietas (SPI) *de novo* en un 12% de los pacientes que han sufrido un ictus. El SPI se ha descrito principalmente en lesiones de la protuberancia, tálamo, ganglios de la base y la corona radiata. Dos tercios de los pacientes con SPI tras un ictus refieren síntomas de forma bilateral, mientras que un tercio de ellos refieren síntomas en el lado contralateral al ictus.

El SPI y MPP asociado a ictus se puede tratar con agonistas dopaminérgicos. Es importante recordar que el tratamiento con antidepresivos, neurolépticos, metoclopramida y litio pueden agravar dichas entidades⁴⁷.

Ictus y ritmo circadiano

Los ritmos circadianos o biológicos son oscilaciones de las variables biológicas en intervalos regulares de tiempo. Los trastornos del ritmo circadiano del sueño se caracterizan por una incapacidad para dormir, debida al desajuste entre el marcapasos cerebral que controla el ritmo circadiano del sueño de la persona y el horario de sueño-vigilia deseado o necesario, normal en el medio en que se desenvuelve la persona.

Durante el sueño, el sueño NOREM y el sueño REM se van repitiendo cíclicamente durante la noche. En el sueño NOREM, la actividad simpática disminuye, mientras que la actividad parasimpática tiende a predominar, con lo que se produce una reducción de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del gasto cardíaco, así como la frecuencia

respiratoria. La caída de la presión arterial nocturna es un fenómeno normal que cuando se ve alterado se ha asociado con un mayor riesgo de ictus⁷⁷. El sueño REM se caracteriza por la variabilidad en la actividad de los sistemas, tanto parasimpático como simpático, con oscilaciones fásicas y picos que tienen como resultado un incremento neto del tono parasimpático y una menor influencia simpática. Durante el sueño REM la frecuencia cardíaca y la presión arterial son variables, mientras que aumentan los flujos sanguíneos corticales y espinales.

Los niveles de catecolaminas en plasma aumentan desde las 6 a.m. hasta la tarde. Durante el mismo período la frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentan. La actividad fibrinolítica disminuye por la mañana⁷⁸, mientras que aumenta la agregabilidad plaquetaria⁷⁹. Estos fenómenos han sido vinculados a la mayor morbilidad vascular durante las horas de la mañana.

Los ictus, los infartos de miocardio y la muerte súbita suelen aparecer en la mayoría de los casos durante la mañana (entre las 6 a.m. y las 12 p.m.), particularmente en la primera hora después de despertar y sin existir diferencias en el ritmo circadiano entre el primer episodio y las recurrencias.

Las variaciones circadianas de los ictus, presentan una curva con un doble pico durante el día (6 a.m.-12 p.m. y 6 p.m.-7 p.m.), pero con un gran predominio del primer pico⁸⁰⁻⁸². Los diferentes porcentajes de los subtipos de ictus al despertar comparados con el resto del día son: 66% isquémicos y 34% hemorrágicos⁸³.

La mayor parte de los ictus isquémicos ocurren al despertar y suelen ser de tipo embólico, pero entre el 20 y el 40% de los ictus isquémicos ocurren durante la noche, sobre todo al inicio del sueño y con un predominio del tipo aterotrombótico y lacunar⁸²⁻⁸⁶.

Los ictus hemorrágicos raramente ocurren durante la noche (10%) y sobre todo se producen por la mañana^{85,86}.

De ello se deduce que el sueño puede tener un efecto protector frente a los ictus y que al despertar puede tener un efecto activador, pero a la vez el sueño promueve los infartos isquémicos y protege de los hemorrágicos. Una explicación podría ser porque la presión arterial durante el sueño tiende a disminuir un 10-20% y al despertar sube de forma brusca, además de acompañarse de una mayor actividad simpática. Las bajas presiones durante la noche podrían explicar el origen de los ictus isquémicos⁸⁷, mientras que los aumentos de las presiones al despertar podrían explicar el origen de los ictus hemorrágicos y su baja frecuencia durante el sueño⁸⁰.

Otro estudio relaciona estos infartos nocturnos con alteraciones respiratorias durante el sueño⁸⁸. Los pacientes con obesidad y/o con TRDS podrían promover la aparición de ictus durante el sueño al anular el efecto protector del sueño¹, por lo que se concluye que el sueño podría estar implicado en la etiopatogenia de un subgrupo importante de los ictus.

La causa del segundo pico de la tarde no está aclarada y es raramente comentada. Hay estudios que lo han relacionado con la hora de la siesta como desencadenante⁸⁰, aunque existen otros estudios con resultados más pobres, probablemente debidos a las diferencias culturales y sociales entre los países^{89,90}.

Los ictus no sólo se han relacionado con cambios del ritmo circadiano, sino que también pueden alterar el ritmo circadiano, como por ejemplo infartos que alteran la secreción

de hormona de crecimiento y melatonina e infartos de la ínsula en el hemisferio derecho. Estos últimos pueden alterar las variaciones circadianas autonómicas y contribuir a un aumento de la morbimortalidad postinfarto⁴².

Un estudio sugiere que en la fase aguda del ictus los pacientes que presenten una alteración del ritmo circadiano se asocian a un peor pronóstico evolutivo⁹¹. Otros estudios sugieren que las alteraciones circadianas de la presión arterial predicen la severidad y el pronóstico del ictus y no están asociadas a la severidad de los TRDS^{83,92}.

Ictus y los trastornos respiratorios durante el sueño

Los TRDS engloban en la actualidad el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) (fig. 1), el síndrome de apnea-hipopnea central del sueño (SAHCS) (fig. 2) y el síndrome de hipoventilación-hipoxemia durante el sueño (SHS). Los TRDS han demostrado ser un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares^{5,6,9,10,93-98}, a la vez que aumentan la morbimortalidad del paciente^{8,59,68,99-102}.

Los trabajos realizados hasta la actualidad han demostrado una prevalencia del 62% de los TRDS en los pacientes que han sufrido un ictus (tabla 3)^{8,10,29,31,44,49,57,59,67,68,88,103-131}, sugiriendo una estrecha relación de los TRDS como factor precipitante de los AVC. Aunque no hay que olvidar que los ictus también pueden ser la causa de los TRDS^{95,124,132,133}.

Trastornos respiratorios durante el sueño como factor de riesgo de ictus

El ronquido, la somnolencia diurna y las TRDS se han descrito que son un factor independiente para el desarrollo de ictus y están, a su vez, asociados a un incremento en la morbimortalidad en estos pacientes^{127,134,135}.

Los estudios realizados hasta la actualidad confirman una relación directa entre el SAHOS, la somnolencia diurna^{136,137} y el índice de masa corporal (IMC) en la población general^{138,139}. Pero estudios recientes en pacientes con ictus han constatado una ausencia de relación entre la somnolencia diurna y el IMC con la severidad del SAHOS^{51,57-59}. Sólo un estudio encuentra en pacientes con ictus una relación con la somnolencia diurna y el riesgo de ictus (OR = 3,1; IC 95% = 1,6-6,1)⁴⁹. Esto hace que los factores predictores de la enfermedad en la población general no sean tan útiles para detectar SAHOS en pacientes con ictus.

El ronquido, en diferentes estudios de casos y controles^{7,69,140-143}, y uno prospectivo en mujeres¹⁴⁴, ha demostrado ser un factor de riesgo para sufrir un ictus, pero también existen trabajos con resultados contradictorios^{49,145,146}. La alta prevalencia del ronquido en la comunidad implicaría una asociación independiente, aunque débil, como factor de riesgo de ictus¹⁴⁷.

Todos estos estudios presentan la limitación de que es difícil diferenciar si estas asociaciones son debidas propiamente al ronquido o a su asociación con el SAHOS, aunque la relación entre ronquido e ictus se hace particularmente fuerte cuando asociamos síntomas sugestivos de SAHOS (apneas objetivadas, hipersomnia y obesidad)^{7,143,146}.

Numerosos estudios han sugerido el SAHOS como factor de riesgo independiente de ictus^{7,98,127,148-150}. Cuatro estu-

Tabla 3 Estudios publicados hasta la actualidad sobre los ictus y su relación con los trastornos respiratorios del sueño

Autor	Año	N	Mét. Diag	Días post-ictus	IAHpató	IAHmedia	Prev SAHS	Prev SAHC
Kapen ¹⁰³	1991	47	PSG	-	>10	28	72%	-
Nachtmann¹⁰⁴	1995	32	PCR	<3	>10	-	53%	53%
Bassetti ²⁹	1996	36	PSG	12	>10	27	69%	10%
Good ⁶⁸	1996	19	PSG	13	>10	36	95%	6%
Dyken ⁸	1996	24	PSG	16	>10	26	77%	0%
Bassetti ¹⁰	1999	128	PSG	9	>10	32	62%	6%
Nasr-Wyle ¹⁰⁵	1999	19	PSG	?	>10	25	68%	-
Wessendorf ⁵⁷	2000	147	PSG	46	>10	34	44%	6%
Parra¹⁰⁶	2000	161	PCR	<3	>10	21	73%	26%
Pinto ¹⁰⁷	2000	24	PSG	>30	>5	28	25%	-
Mohsenin ⁶⁷	2001	10	PSG	<365	>10	52	80%	-
Hui ¹⁰⁸	2002	51	PSG	3	>10	23	67%	0%
Turkington¹⁰⁹	2002	120	PCR	<1	>10	17	61%	12%
Iranzo⁸⁸	2002	50	PSG	1	>10	28	62%	6%
Harbison ¹¹⁰	2002	68	PCR	10	>10	30	94%	-
Szücs ¹¹¹	2002	106	OXI	<6	>10	20	67%	-
Davies ⁴⁹	2003	46	PCR	90	>10	21	71%	-
Kaneko ¹¹²	2003	61	PSG	44	>10	27	72%	12%
Cherkassy ¹¹³	2003	30	OXI	>55	>10	-	37%	-
Mc Ardle¹¹⁴	2003	86	PSG	<1	>15	21	50%	-
Martinez¹¹⁵	2004	139	PCR	<3	>10	29	85%	26%
Dziewas¹¹⁷	2005	214	PCR	<3	>10	15	52%	10%
Nopmanee-jumrusters ¹¹⁸	2005	93	PSG	<44	>10	15	19%	19%
Noradina ¹¹⁹	2006	28	PCR	>7	>10	17	78%	-
Wierzbick¹²⁰	2006	43	PCR	<7	>5	13	63%	-
Bassetti⁵⁹	2006	152	PSG, ACPAP	<7	>10	18	58%	-
Martinez-García¹²¹	2006	59	ACPAP	<3	>10	34	52%	-
Rola¹²²	2007	70	PCR	<1	>5	51	65%	12%
Broadley¹²³	2007	55	PCR	2	>10	-	53%	5%
Rowat¹²⁴	2007	134	PCR	<1	>5	-	23%	23%
Hermann ³¹	2007	31	PCR	<10	>10	25	58%	10%
Brown¹²⁵	2008	30	PSG	<7	>5	23	73%	-
Tosun ⁴⁴	2008	55	PSG	>42	>5	32	73%	-
Siccoli¹²⁶	2008	74	PCR	<3	>10	33	55%	41%
Sahlin ¹²⁷	2008	132	PCR	>21	>15	28	38%	21%
Bonnin-Vilaplana¹²⁸	2009	68	PCR	<3	>10	22	69%	20%
Yang-Fang¹²⁹	2009	60	PSG	<6	>5	19	65%	-
Joo ¹³⁰	2010	61	PCR	<2	>10	16	50%	-
Pontes-Neto¹³¹	2010	32	PSG	<1	>5	25	78%	5%
Total		2.795				26	62%	15%
Total IAH > 5		448			>5	26	61%	13%
Total IAH > 10		2347			>10	25	60%	15%
Total > 7d		998		>7 d		27	60%	10%
Total <7d		1797		<7 d		25	59%	20%

ACPAP: AutoCPAP; IAH: índice de apneas-hipopnea; media: media del IAH de los pacientes; Métod Diag: método diagnóstico; N: número de casos; OXI: oximetría; Pato: punto de corte como valor de patológico; PCR: poligrafía cardiorrespiratoria; Prev: prevalencia SAHS (síndrome de apnea-hipopnea del sueño —obstrutivo y central—); PSG: polisomnografía nocturna; SAHC: síndrome de apnea-hipopnea central del sueño; **Total < 7d**: resultado de la media de todos los artículos con pacientes con ictus agudo realizado el estudio dentro de los primeros 7 días (marcados en negrita); **Total >7d**: resultado de la media de todos los artículos en pacientes con ictus con más estudios después de los 7 días de evolución del ictus; **Total IAH > 10**: resultado de las medias con un IAH superior a 10; **Total IAH > 5**: resultados de las medias con un IAH superior a 5; **Total**: resultado de la media de todos los artículos revisados.

Esta tabla muestra que la media de todos los registros de pacientes con ACV presentan en un 62% un síndrome de apnea hipopnea del sueño con predominio del carácter obstructivo, con un IAH medio de 26. No se encuentran diferencias en los resultados tanto con un punto del corte del IAH >5 como de un IAH > 10. Si cogemos los registros que sólo admiten pacientes durante la primera semana del ACV vemos que el porcentaje y el IAH total casi se mantiene, pero presentan un mayor porcentaje de eventos respiratorios centrales.

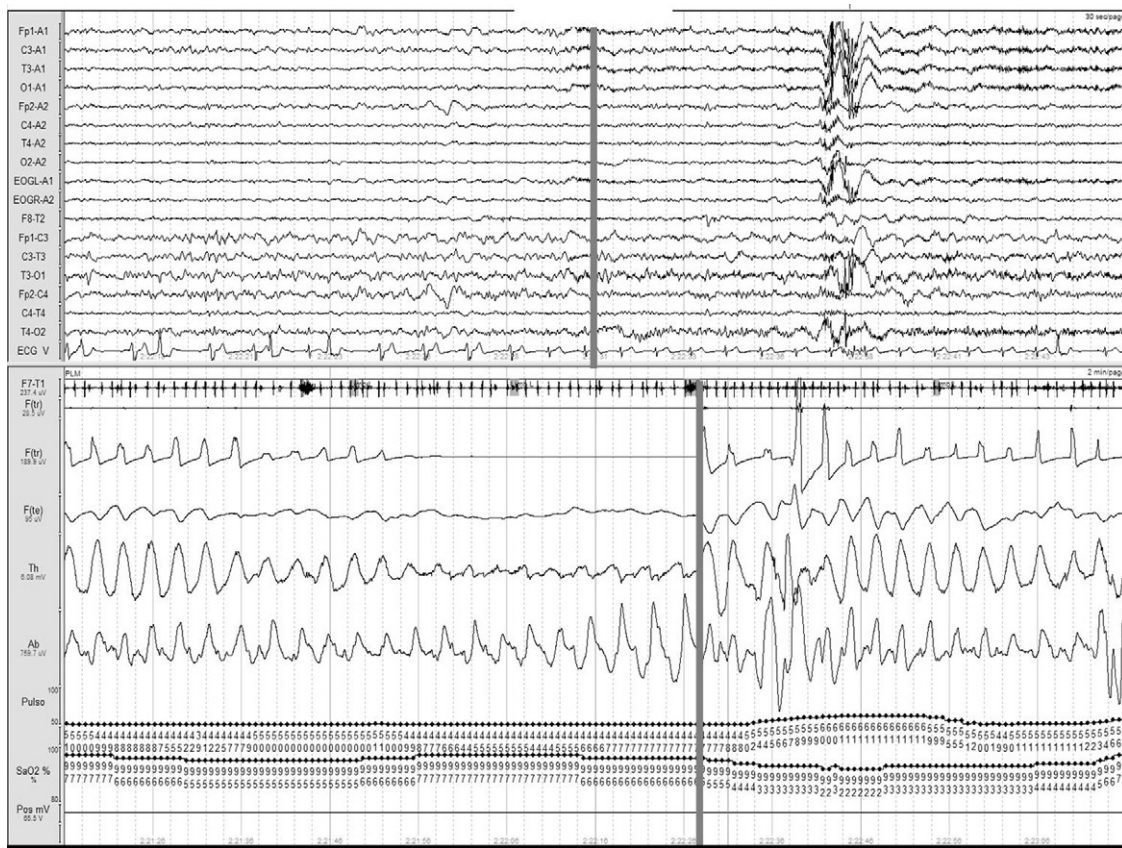


Figura 1 Apnea obstructiva. Registro polisomnográfico realizado dentro de las primeras 24 horas de un paciente que ingresa con una hemorragia intracerebral en los ganglios basales, en el que se objetivan frecuentes apneas obstructivas. La línea gris relaciona el evento respiratorio con el inicio de un microdespertar en la señal de EEG.

dios prospectivos^{60,97,116,151} y un estudio epidemiológico⁹⁶ objetivan una incidencia mayor de ictus para un IAH patológico (tabla 4). Aunque estos estudios no permiten concluir que el SAHOS es factor de riesgo independiente de ictus, sí que lo sugieren fuertemente.

Un trabajo reciente del *The Sleep Heart Health Study*¹⁵² objetivan en un estudio prosectivo de 8 años, una relación directa de la severidad del SAHOS con el riesgo de ictus. Encuentran que los hombres con un SAHOS moderado-severo tienen 3 veces más riesgo de tener un ictus y que el riesgo de ictus aumenta un 6% con cada unidad de aumento del IAH de 5 a 25. En las mujeres no se observa aumento de riesgo de ictus hasta que no se alcanza un umbral de IAH de 25.

Existen estudios que correlacionan la severidad del SAHOS con un aumento de la prevalencia de infartos lacunares^{10,150}, aunque otro estudio de McArdele et al¹¹⁴ no encuentra dicha asociación.

El mecanismo por el cual se propone que el SAHOS es un factor de riesgo de ictus es incierto y seguramente multifactorial. Se han propuesto 3 premisas: a) el aumento de la presión intratorácica generada durante la apnea disminuye el flujo cerebral, lo cual de forma recurrente podría precipitar cambios isquémicos, sobre todo en los territorios frontera¹⁵³⁻¹⁵⁵; b) el SAHOS puede facilitar el riesgo de ictus porque existe una prevalencia en estos pacientes de tensión arterial elevada⁵, cardiopatía, foramen oval permeable¹⁵⁶, alteración de la función endotelial, aterogénesis, cambios protrombóticos, estados proinflamatorios y aumento de la agregación plaquetaria^{42,157-159}; y c) el SAHOS como causa desencadenante del ictus⁸⁸.

El Instituto Nacional de Salud (NIH)¹⁶⁰ en el último protocolo para la prevención de factores de riesgo de los ictus incluye al SAHOS como un factor de riesgo menos estudiado, aunque reconoce su prevalencia y su relación con la

Tabla 4 Factor de riesgo de ictus en pacientes que padecen de síndrome de apnea-hipopnea del sueño

Autor	Año	Tipo estudio	Factor de riesgo OR (IC, DE)	Años de evolución
Yaggi HK ¹⁵¹	2005	Prospectivo	1,97 (95% 1,12-3,48)	3
Arzt M ⁶⁰	2005	Prospectivo	4,48 (95% 1,30-15,3)	4
Marín JM ⁹⁷	2005	Prospectivo	3,17 (95% 1,12-7,51)	4
Munoz R. ¹¹⁶	2006	Prospectivo	2,52 (95% 1,0-6,0)	4
Shahar E ⁹⁶	2001	Epidemiológico	1,58 (95% 1,02-2,46)	3

DE: desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio.

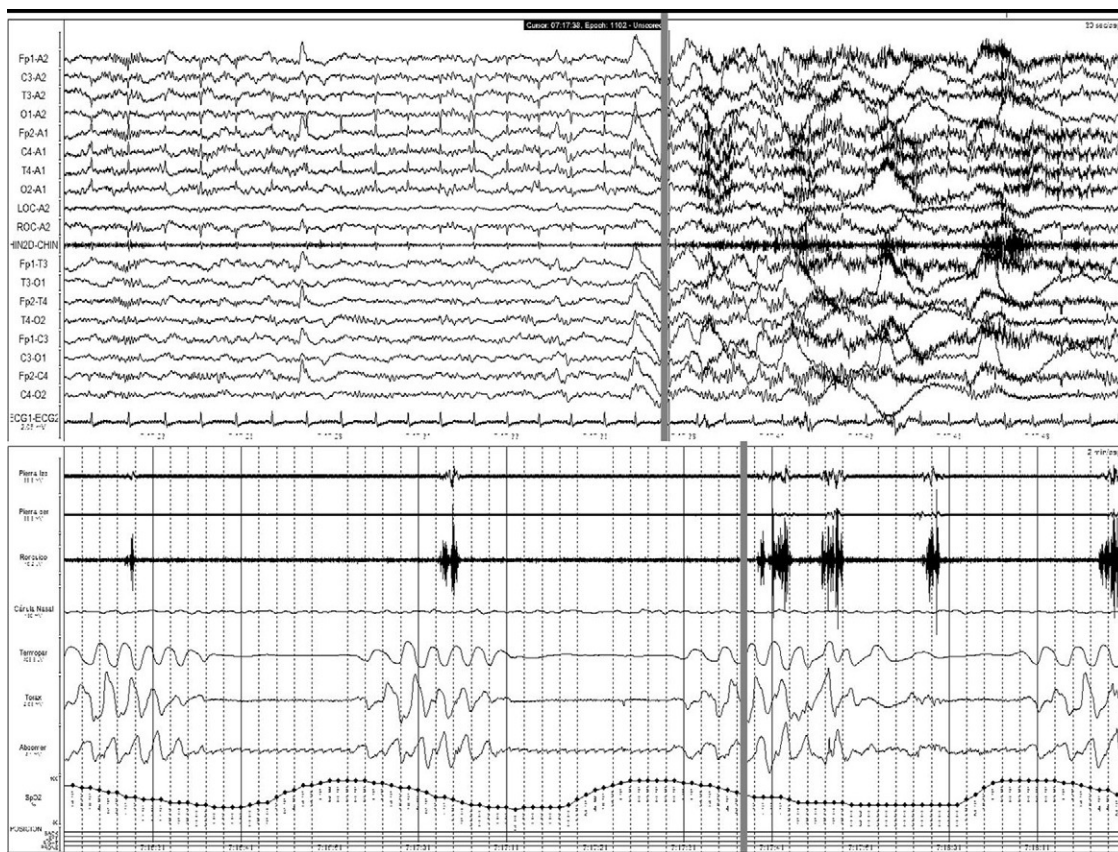


Figura 2 Apnea central. Registro polisomnográfico realizado dentro de las primeras 24 horas de un paciente que ingresa con una hemorragia en los ganglios basales, en el que se objetivan frecuentes apneas centrales. La línea gris relaciona el evento respiratorio con el inicio de un microdespertar en la señal de EEG. (La señal de ronquido presenta artefacto de difusión del movimiento de las pienes).

hipertensión como factor independiente de ictus y aconseja identificar aquellos pacientes con alta probabilidad de SAHOS para así aplicar un tratamiento correcto y, de esta forma, reducir el riesgo de un primer ictus.

Alteraciones respiratorias y trastornos respiratorios del sueño en la fase aguda del ictus

Durante la fase aguda del ictus, es frecuente encontrar patrones respiratorios anómalos, ya sea por la localización de la propia lesión¹⁶¹ como por los TRDS previos al ictus¹³³. Estos patrones respiratorios son más frecuentes en pacientes con alteración de la conciencia, déficit severos, durante el sueño y en pacientes con infartos medulares¹⁶¹. Lesiones ictales, tanto a nivel hemisférico como tronculares, que afectasen a los músculos respiratorios, tanto de la vía respiratoria alta, como intercostales y diafragma, pueden dar alteraciones respiratorias. Ictus del lóbulo frontal, ganglios de la base, o cápsula interna pueden provocar la respiración apráxica. Los ictus del tronco cerebral pueden producir diferentes patrones respiratorios como son: la hiperventilación neurogénica (mesencéfalo o protuberancia), respiración apnéustica (región posterior inferomedial de la protuberancia), respiración atáxica o de Biot, síndrome apnea central y síndrome Ondine (bulbo) y la a ventilación (bulbo o medula superior). Ictus medulares a nivel de C1

pueden dañar tanto la respiración voluntaria (lesión posterior) como la automática (lesión anterior)^{42,133}. Muchos de estos patrones respiratorios no tienen significado pronóstico, a excepción de la taquipnea con bajo CO₂ que está asociado a mal pronóstico.

No hay que olvidar que durante la fase aguda del ictus hay que intubar a los pacientes cuando no se puede garantizar la permeabilidad de la vía aérea, exista edema de pulmón o la presencia de estatus¹⁶². La intubación suele ser más frecuente en el ictus hemorrágico que en el isquémico y se ha relacionado con un aumento de la morbimortalidad de los pacientes¹⁶³.

Estos patrones respiratorios descritos en la fase aguda del ictus son muy poco frecuentes en los trabajos realizados hasta la actualidad. Esto se explicaría, porque dichos estudios se han realizado en pacientes que suelen tener un cierto grado de alerta y no están inestables hemodinámicamente. Además, en los pacientes con lesiones importantes en el sistema nervioso central, sería imposible poder valorar el sueño, debido a que la actividad cerebral que observaríamos en el cerebro sería el de una encefalopatía, que no permitiría diferenciar la vigilia del sueño, ni diferenciar los distintos estadios, lo que a su vez, dificulta valorar las alteraciones respiratorias durante el sueño.

Estudios realizados durante la fase aguda de un episodio de ictus confirman que los pacientes presentan

frecuentemente alteraciones respiratorias, con una prevalencia media del 59% (tabla 3, fig. 1), siendo el SAHOS el trastorno respiratorio predominante y con persistencia de dicha proporción durante la fase subaguda.

El SAHCS tiene una prevalencia del 20% en la fase aguda del ictus, sin embargo, esta proporción disminuye al 10% en la fase subaguda posictus (10%) (fig. 2 y tabla 3). La presentación del SAHCS es principalmente durante el sueño NOREM y suele desaparecer en la fase REM. Sólo en una minoría de los pacientes se presenta durante la vigilia¹⁰⁴. Tradicionalmente se ha descrito que la respiración de Cheyne-Stokes se asocia a infartos tanto en lesiones bihemisféricas, como en lesiones hemisféricas unilaterales y de tronco cerebral^{124,132}, insuficiencia cardíaca y alteración grave del nivel de conciencia, pero estas premisas no son siempre necesarias¹³³. Parra et al¹⁰⁶ concluyen que las alteraciones respiratorias centrales son infrecuentes en los accidentes isquémicos transitorios (AIT) y son más frecuentes en los infartos cerebrales, sobre todo de tipo hemorrágico.

Bonnin-Vilaplana et al¹²⁸ encuentran que el 69% de los pacientes con AIT presentan alteraciones respiratorias (49% obstructivas y 20% centrales) con una OR 3,17 (IC 95%: 1,02-9,79). Harbison et al¹¹⁰ encuentran que los AIT tienen un índice de apnea-hipopnea superior al resto de infartos y que la severidad del SAHOS no se correlaciona con una mayor mortalidad a los 3 meses.

La alta prevalencia y la persistencia de las alteraciones respiratorias después del ictus, hacen suponer que el SAHOS es un factor desencadenante del ictus isquémico^{10,88,106,133}.

En la mayoría de los trabajos realizados se han excluido los ictus hemorrágicos. Sólo hay tres estudios que incluyen los ictus hemorrágicos, sin encontrar diferencias significativas en la prevalencia de las alteraciones respiratorias si la comparamos con prevalencia de los ictus isquémicos^{8,106,112}. Sin embargo, Szucs et al¹¹¹ encuentran que los TRDS en los ictus hemorrágicos en la fase subaguda mejoran más que en los isquémicos. Ponets-Neto et al¹³¹ encuentran que la severidad del SAHOS en los ictus hemorrágicos tiene una relación directa con el edema perihematoma.

Existen diferentes explicaciones neuronales, hemodinámicas e inflamatorias que justifican que los TRDS pueden desencadenar un ictus. Durante los eventos respiratorios se reduce la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, el flujo cerebral y la oxigenación y al finalizar aumentan de forma brusca^{42,164-166}. Todo ello conduce a una reducción de la velocidad de flujo cerebral de un 10-20% durante los eventos respiratorios¹⁶⁷. Estos episodios repetidos podrían aumentar el daño de la zona de penumbra isquémica o favorecer la hemorragia.

El SAHOS también se ha relacionado con factores pro-trombóticos y proinflamatorios; una alteración de la función de la óxido nítrico sintetasa, alteración de las vías de la endotelina, incremento del factor VII protrombótico, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de los niveles de leptina, aumento de la intolerancia a la glucosa, aumento de los niveles de fibrinógeno, proteína C-reactiva, citocinas y moléculas de adhesión y aumento del estrés oxidativo^{122,153,168-176}.

Durante apneas prolongadas la embolización paradójica en pacientes con foramen oval es otro posible mecanismo de ictus¹⁷⁷.

Los ictus podrían contribuir al aumento de los TRDS tras el mismo, debido a una mayor colapsabilidad de la vía aérea superior secundaria a una debilidad faríngea presente en un 30-50% de los ictus agudos^{109,121}, y que se relaciona con una mejoría lineal de los TRDS tras una mejoría de la función deglutoria¹²¹.

A pesar de todos los estudios realizados hasta la actualidad no se ha podido relacionar la frecuencia, el tipo de TRDS, la gravedad de los TRDS ni la topografía de los ictus. Sólo un trabajo de Bonnin-Vilaplana et al¹²⁸ encuentra que los AIT localizados en la cápsula interna y en la protuberancia en pacientes fumadores se asocia de forma significativa con los TRDS.

Trastornos respiratorios del sueño como factor pronóstico del ictus

Diversos estudios sugieren que los TRDS alteran el pronóstico del ictus. El ronquido tiene un efecto adverso en la evolución de los pacientes con ictus^{142,178}. Las apneas detectadas en la primera noche del infarto están asociadas con un empeoramiento neurológico precoz^{59,68,88,102,106,112,129}, una recuperación más prolongada¹¹², con una morbimortalidad elevada a largo plazo^{8,100,109,122} y con mayor riesgo de recurrencia de ictus^{117,179}. Parra et al¹⁰⁶ encuentran que el SAHOS, en pacientes con ictus, es un factor pronóstico de mortalidad independiente y que la mortalidad aumenta proporcionalmente al índice de apnea-hipopnea. Sin embargo, otro estudio tras 10 años de seguimiento, sugiere que el SAHOS no aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con ictus¹²⁷.

Entre el 12 y el 43% de los pacientes con ictus empeoraron y el 87% lo hizo dentro de las primeras 48 horas¹⁰⁶. Entre las principales causas se encuentra la hipotensión, las arritmias y la hipoxemia. Todavía no se ha demostrado, pero podrían formar parte de ellas los TRDS.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, los pacientes posictus en la fase subaguda y crónica presentan una prevalencia de SAHOS del 60% (tabla 3), por lo que el potencial de rehabilitación óptima podría quedar entorpecido por la menor motivación y menor capacidad cognitiva. Además, la supervivencia podría verse comprometida por un mayor riesgo de ictus y muerte^{8,106}.

Respuesta del tratamiento de los trastornos respiratorios durante el sueño en el pronóstico del ictus

Actualmente se están realizando esfuerzos para realizar una detección precoz de estos factores de riesgo y por tanto la aplicación terapéutica efectiva. Además no hay que olvidar que los supervivientes de un ictus tienen un mayor riesgo de sufrir una recurrencia, lo que aumenta la morbimortalidad de estos pacientes.

El SAHOS se ha sugerido como un factor de riesgo independiente de ictus modificable, con un mayor riesgo de muertes y de recurrencias^{113,180}. El tratamiento del SAHOS con CPAP ha demostrado ser el más coste-efectivo¹⁸¹.

Actualmente, no existen trabajos aleatorizados que demuestren que el tratamiento del SAHOS con CPAP disminuye la incidencia de ictus y los estudios prospectivos

que existen proporcionan una información incompleta y contradictoria^{100,182}. Lo que sí que se ha demostrado es que el tratamiento del SAHOS disminuye la tensión arterial¹⁸³, la cual es un factor de riesgo de ictus, por lo que es razonable pensar que el tratamiento del SAHOS también podría reducir el riesgo de ictus. Wessendorf et al^{45,184} demuestran que en los pacientes con ictus y SAHOS que tienen un tratamiento antihipertensivo correcto y CPAP se asocia a una disminución de la presión arterial nocturna. También describen que el tratamiento con CPAP en pacientes con ictus disminuye el fibrinógeno plasmático¹⁷⁶. Otros autores observan que pacientes con SAHOS en tratamiento con CPAP mejora el flujo cerebral¹⁶⁹ y se asocia a una menor recurrencia de fibrilación auricular¹⁴⁶.

En los pacientes que han sufrido un ictus y presentan un SAHOS asociado el tratamiento con CPAP ha demostrado una disminución de la mortalidad a corto⁵⁹ y a largo plazo¹⁸⁵. Sin embargo, el cumplimiento del tratamiento de los TRDS con CPAP en pacientes con ictus se ha descrito que está en un 50-70% en la fase aguda del ictus, pero que la mitad de ellos tienen un cumplimiento a largo plazo^{45,59,100,186}. Sólo existen dos trabajos en los que se realiza tratamiento con CPAP durante las primeras 24 horas del ictus. Uno obtiene un cumplimiento menor al descrito¹⁰⁸ y el otro no consigue tolerancia por parte de los pacientes¹¹⁰.

El cumplimiento del tratamiento con CPAP en los pacientes con ictus puede verse interferido por la ausencia de síntomas después de la fase aguda del ictus por poca motivación, por intolerancia al CPAP o por otras alteraciones neurológicas como demencia, delirium, afasia, anosognosia, parálisis pseudobulbar y/o paresia.

Existe en la actualidad una relación bien establecida entre el SAHOS con la posición del paciente mientras duerme^{187,188}. La posición de decúbito supino se ha asociado con un aumento de la colapsabilidad de la vía aérea superior¹⁸⁹ y con un incremento de la frecuencia y duración de las apneas¹⁹⁰. El tratamiento postural del SAHOS tanto lateral^{191,192} como de elevación de la cabecera de la cama¹⁹³ se ha propuesto en la población general como tratamiento de segunda línea.

Un trabajo de Brown et al¹²⁵ describe que los pacientes que ingresan en fase aguda por un ictus tienen durante el ingreso, debido a su mayor discapacidad, una mayor tendencia a estar en posición supina, además de que estos pacientes con SAHOS asociado presentan un importante componente postural, sugiriendo que el tratamiento postural podría ser una opción terapéutica¹²⁵.

Pacientes con ictus y alteraciones respiratorias centrales se beneficiarían de la oxigenoterapia¹⁰⁴. Actualmente se está implantando la respiración servoadaptativa para el tratamiento de los trastornos respiratorios centrales^{194,195}.

Los pacientes con hipoventilación central se beneficiarían de la ventilación mecánica y/o de la ventilación mecánica no invasiva⁴⁷.

El tratamiento de las TRDS en pacientes en la fase subaguda del ictus ha demostrado ser efectivo, mejora el bienestar, el estado de ánimo y el sueño, sin diferencias en cuanto a la evolución del ictus^{45,58,196}. Estos hallazgos son muy relevantes, ya que estos síntomas (dificultad de concentración, cansancio y depresión) históricamente se han asociado siempre con efectos secundarios del ictus, cuando de hecho podrían estar relacionados con los TRDS. Incluso,

existen trabajos en los que han relacionado estos síntomas con un mal pronóstico evolutivo de la enfermedad¹⁹⁷.

De estos trabajos podemos concluir que el CPAP es útil en el tratamiento del paciente con ictus, tanto en la fase aguda como en la subaguda, pero todavía queda pendiente mejorar y determinar su cumplimiento a largo plazo, decidir el momento de iniciar tratamiento e incluso el tipo de dispositivo más adecuado. También queda por demostrar si en la fase aguda del ictus, en los pacientes que tienen asociado un TRDS, la utilización de un soporte ventilatorio ajustado mejoraría la oxigenación y el flujo cerebral, lo que podría disminuir el área de penumbra.

Conclusión

Los ictus cerebrales producen daños en el sistema nervioso central, por lo que frecuentemente ocasionan tanto una alteración de la actividad cerebral como de la arquitectura del sueño, además de favorecer la aparición de nuevos trastornos del sueño o empeorar los ya preexistentes. Los trastornos del sueño asociados al ictus son de etiología a veces multifactorial, y con un gran potencial para entorpecer la recuperación posictus. Por este motivo, es de vital importancia identificar los trastornos de sueño subyacentes, porque la aplicación de un tratamiento adecuado podría disminuir las consecuencias de morbimortalidad en estos pacientes.

Los TRDS son de una alta prevalencia en los pacientes con ictus, por lo que sería conveniente un correcto despistaje durante el ingreso hospitalario¹⁰². Se debe sospechar sobre todo en pacientes de edad avanzada, sexo masculino, con antecedentes de ronquido y apneas presenciadas, factores de riesgo vascular e ictus que se ha iniciado durante la noche^{10,106}.

Sería interesante poder diagnosticar de forma objetiva los TRDS en los pacientes con ictus lo antes posible, pero la dificultad de la ubicación y del estado del paciente hace que sea difícil la realización de estudios de PSG en la fase aguda del ictus. Los escasos estudios realizados recomiendan métodos simplificados, aunque todavía no está protocolizado ni el método ni la utilidad del diagnóstico precoz, puesto que aunque no se acercaría a la situación basal del paciente su tratamiento podría minimizar el daño neuronal y mejorar así el pronóstico.

A pesar de las nuevas posibilidades terapéuticas tras un ictus, actualmente el tratamiento más efectivo del ictus sigue siendo el preventivo. El tratamiento de los TS en los pacientes con ictus, a menudo infradiagnosticados en estos pacientes^{11,12}, nos abre una nueva ventana terapéutica, pero a la vez, es un reto clínico y técnico y de los cuales se han realizado escasos trabajos. Todo ello nos facilitaría un mejor abordaje de la enfermedad y nos proporcionaría un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida del paciente tras sufrir un ictus.

Bibliografía

1. Jiménez-Conde J, Roquer J. Ischemic stroke rhythms: external factors that contribute to modulate the moment of event's occurrence. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:671-6.

2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342–4.
3. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31:2080–6.
4. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261–4.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–84.
6. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283:1829–36.
7. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke*. 1991;22:1021–5.
8. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401–7.
9. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczki H, Carlson J. 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;166:159–65.
10. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*. 1999;22:217–23.
11. Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:69–73.
12. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens*. 1997;10(12 Pt 1): 1319–25.
13. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:121–31.
14. Faught E. Current role of electroencephalography in cerebral ischemia. *Stroke*. 1993;24:609–13.
15. Cillessen JP, van Huffelen AC, Kappelle LJ, Algra A, van Gijn J. Electroencephalography improves the prediction of functional outcome in the acute stage of cerebral ischemia. *Stroke*. 1994;25:1968–72.
16. Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21:341–52.
17. Burghaus L, Hilker R, Dohmen C, Bosche B, Winhuisen L, Galdiks N, et al. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: prediction of a malignant course? *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:45–9.
18. Niedermeyer E. The clinical relevance of EEG interpretation. *Clin Electroencephalogr*. 2003;34:93–8.
19. Finnigan SP, Walsh M, Rose SE, Chalk JB. Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:2525–32.
20. Schneider AL, Jordan KG. Regional attenuation without delta (RAWOD): a distinctive EEG pattern that can aid in the diagnosis and management of severe acute ischemic stroke. *Am J Electroneurodiagnost Technol*. 2005;45:102–17.
21. Gasanov RL, Gitlevich TR, Lesnyak VN, Levin Y. Structure of nocturnal sleep in patients with cerebral insult. *Neurosci Behav Physiol*. 1998;28:325–9.
22. Vock J, Achermann P, Bischof M, Milanova M, Müller C, Nirkko A, et al. Evolution of sleep and sleep EEG after hemispheric stroke. *J Sleep Res*. 2002;11:331–8.
23. Hachinski VC, Mamelak M, Norris JW. Clinical recovery and sleep architecture degradation. *Can J Neurol Sci*. 1990;17:332–5.
24. Hachinski V. Relevance of cerebrovascular changes to mental function. *Mech Ageing Dev*. 1979;9:173–83.
25. Gottselig JM, Bassetti CL, Achermann P. Power and coherence of sleep spindle frequency activity following hemispheric stroke. *Brain*. 2002;125(Pt 2):373–83.
26. Müller C, Achermann P, Bischof M, Nirkko AC, Roth C, Bassetti CL. Visual and spectral analysis of sleep EEG in acute hemispheric stroke. *Eur Neurol*. 2002;48:164–71.
27. Bassetti CL, Aldrich MS. Sleep electroencephalogram changes in acute hemispheric stroke. *Sleep Med*. 2001;2:185–94.
28. Santamaria J, Pujol M, Orteu N, Solanas A, Cardenal C, Santacruz P, et al. Unilateral thalamic stroke does not decrease ipsilateral sleep spindles. *Sleep*. 2000;23:333–9.
29. Bassetti C, Mathis J, Gugger M, Lovlad KO, Hess CW. Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. *Ann Neurol*. 1996;39:471–80.
30. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Goldberg MP. Pseudo-hypersomnia and pre-sleep behaviour with bilateral paramedian thalamic lesions. *Brain*. 1993;116(Pt 6):1549–63.
31. Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, Wachter K, Mathis J, Achermann P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke*. 2008;39:62–8.
32. Korner E, Flooh E, Reinhart B, Wolf R, Ott E, Krenn W, et al. Sleep alterations in ischemic stroke. *Eur Neurol*. 1986;25 Suppl 2:104–10.
33. Giubilei F, Iannilli M, Vitale A, Pierallini A, Sachetti ML, Antonini G, et al. Sleep patterns in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1992;86:567–71.
34. Appenzeller O, Fischer Jr AP. Disturbances of rapid eye movements during sleep in patients with lesions of the nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968;25:29–35.
35. Markand ON, Dyken ML. Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. *Neurology*. 1976;26:769–76.
36. Valldeoriola F, Santamaria J, Graus F, Tolosa E. Absence of REM sleep, altered NREM sleep and supranuclear horizontal gaze palsy caused by a lesion of the pontine tegmentum. *Sleep*. 1993;16:184–8.
37. Freemon FR, Salinas-Garcia RF, Ward JW. Sleep patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974;36:657–60.
38. Cummings JL, Greenberg R. Sleep patterns in the “locked-in” syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;43:270–1.
39. Tamura K, Karacan I, Williams RL, Meyer JS. Disturbances of the sleep-waking cycle in patients with vascular brain stem lesions. *Clin Electroencephalogr*. 1983;14:35–46.
40. Autret A, Laffont F, de Toffol B, Cathala HP. A syndrome of REM and non-REM sleep reduction and lateral gaze paresis after medial tegmental pontine stroke. Computed tomographic scans and anatomical correlations in four patients. *Arch Neurol*. 1988;45:1236–42.
41. Arpa J, Rodríguez-Albarino A, Izal E, Sarría J, Lara M, Barreiro P. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma: case report. *Neurologia*. 1995;10:140–4.
42. Bassetti C. Sleep and stroke. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. 2005. p. 811–32.
43. Obrador S, Reinoso-Suárez F, Carbonell J, Martínez-Moreno E, Navarro H, Oliva H, et al. Comatose state maintained during eight years following a vascular ponto-mesencephalic lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975;38:21–6.
44. Tosun A, Kokturk O, Karata GK, Ciftci TU, Sepici V. Obstructive sleep apnea in ischemic stroke patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63:625–30.
45. Wessendorf TE, Wang YM, Thilman AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with

- nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J*. 2001;18:623–9.
46. Baumann CR, Kilic E, Petit B, Werth E, Hermann DM, Tafti M, et al. Sleep EEG changes after middle cerebral artery infarcts in mice: different effects of striatal and cortical lesions. *Sleep*. 2006;29:1339–44.
 47. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005;25:19–32.
 48. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Bliwise DL. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology*. 1997;48:904–11.
 49. Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OF, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res*. 2003;12:313–8.
 50. Leppavuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:90–7.
 51. Arzt M, Young T, Peppard PE, Finn L, Ryan CM, Bayley M, et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke*. 2010;41:e129–34.
 52. Passouant P, Cadilhac J, Baldy-Moulinier M. Physiopathology of hypersomnias. *Rev Neurol (Paris)*. 1967;116:585–629.
 53. Catsman-Berreoets CE, von Harskamp F. Compulsive pre-sleep behavior and apathy due to bilateral thalamic lesion: response to bromocriptine. *Neurology*. 1988;38:647–9.
 54. Rivera VM, Meyer JS, Hata T, Ishikawa I, Imai A. Narcolepsy following cerebral hypoxic ischemia. *Ann Neurol*. 1986;19:505–8.
 55. Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology*. 2001;56:1751–3.
 56. Drake Jr ME. Kleine-Levin syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics*. 1987;28:329–30.
 57. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol*. 2000;247:41–7.
 58. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J*. 2001;18:630–4.
 59. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37:967–72.
 60. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447–51.
 61. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009;40:757–61.
 62. Autret A, Lucas B, Mondon K, Hommet C, Corcia P, Saudeau D, et al. Sleep and brain lesions: a critical review of the literature and additional new cases. *Neurophysiol Clin*. 2001;31:356–75.
 63. Scheidtmann K, Fries W, Muller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2001;358:787–90.
 64. Grade C, Redford B, Chrostowski J, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:1047–50.
 65. Chemerinski E, Robinson RG. The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics*. 2000;41:5–14.
 66. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke*. 1998;29:2311–7.
 67. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke*. 2001;32:1271–8.
 68. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996;27:252–9.
 69. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand*. 1995;92:63–8.
 70. Palomaki H, Berg A, Meririnne E, Kaste M, Lonnqvist R, Lehtihalmes M, et al. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:56–62.
 71. Kimura K, Tachibana N, Kohyama J, Otsuka Y, Fukazawa S, Waki R. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2000;55:894–5.
 72. Culebras A, Moore JT. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1989;39:1519–23.
 73. Boller F, Wright DG, Cavalieri R, Mitsumoto H. Paroxysmal ‘‘nightmares’’. Sequel of a stroke responsive to diphenhydantoin. *Neurology*. 1975;25:1026–8.
 74. Dyken ME, Rodnitzky RL. Periodic, aperiodic, and rhythmic motor disorders of sleep. *Neurology*. 1992;42(7 Suppl 6):68–74.
 75. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci*. 1991;104:13–8.
 76. Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord*. 2009;24:77–84.
 77. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852–7.
 78. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart AC, Aber VR, et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol*. 1988;62:635–7.
 79. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, 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;316:1514–8.
 80. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*. 2002;33:1480–6.
 81. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill T, Beevers DG. Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery*. 1985;17:901–4.
 82. Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1345–9.
 83. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:992–6.
 84. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke*. 1998;29:1873–5.
 85. Spengos K, Tsivgoulis G, Manios E, Synetou M, Vassilopoulou S, Zakopoulos N, et al. Stroke etiology is associated with symptom onset during sleep. *Sleep*. 2005;28:233–8.
 86. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Circadian rhythm and lacunar syndromes. *Rev Clin Esp*. 1997;197:757–9.
 87. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke*. 1995;26:1373–8.
 88. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. 2002;58:911–6.
 89. Marsh III EE, Biller J, Adams HP Jr, Marler JR, Hulbert JR, Love BB, et al. Circadian variation in onset of

- acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1990;47:1178–80.
90. Hayashi S, Toyoshima H, Tanabe N, Miyanishi K. Daily peaks in the incidence of sudden cardiac death and fatal stroke in Niigata Prefecture. *Jpn Circ J.* 1996;60:193–200.
 91. Takekawa H, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Circadian rhythm abnormalities in the acute phase of cerebral infarction correlate with poor prognosis in the chronic phase. *Auton Neurosci.* 2007;131:131–6.
 92. Selic C, Siccoli MM, Hermann DM, Bassetti CL. Blood pressure evolution after acute ischemic stroke in patients with and without sleep apnea. *Stroke.* 2005;36:2614–8.
 93. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289–95.
 94. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746–52.
 95. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479–82.
 96. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19–25.
 97. 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;365:1046–53.
 98. Valham F, Moore T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation.* 2008;118:955–60.
 99. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31:1079–85.
 100. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-MAiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest.* 2005;128:2123–9.
 101. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071–8.
 102. Mansukhani MP, Bellolio MF, Kolla BP, Enduri S, Somers VK, Stead LG. Worse Outcome after Stroke in Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Observational Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;28:979–84.
 103. Kapen S, Park A, Goldberg J, Wynter J. The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischemic cerebrovascular disease. *Neurology.* 1991;41 Suppl 1:s125.
 104. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Steimetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology.* 1995;45:820–1.
 105. Nasr-Wyler A, Bouillanne O, Lalhoul A, Goldenberg F, Bissery A, Piette F. Sleep apnea syndrome and stroke in the elderly population. *Rev Neurol (Paris).* 1999;155:1057–62.
 106. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):375–80.
 107. Pinto Jr LR, Silva AB, Tufik S. Rapid eye movements during paradoxical sleep in patients with cerebrovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58:239–45.
 108. Hui DS, Choy DK, Wong LK, Ko FW, Li TS, Woo J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in Chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest.* 2002;122:852–60.
 109. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke.* 2002;33:2037–42.
 110. Harbison J, Ford GA, James OF, Gibson GJ. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM.* 2002;95:741–7.
 111. Szucs A, Vitrai J, Janszky J, Miglecz G, Bodizs R, Halasz P, et al. Pathological sleep apnoea frequency remains permanent in ischaemic stroke and it is transient in haemorrhagic stroke. *Eur Neurol.* 2002;47:15–9.
 112. 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;26:293–7.
 113. 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;82:452–5.
 114. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke.* 2003;34:2916–21.
 115. Martínez García MA, Galiano BR, Cabero SL, Soler Cataluña JJ, Escamilla T, Roman SP. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with acute ischemic stroke: influence of onset time of stroke. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:196–202.
 116. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru M, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke.* 2006;37:2317–21.
 117. Dzierwas R, Humpert M, Hopmann B, Kloska SP, Ludemann P, Ritter M, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol.* 2005;252:1394–8.
 118. Nopmaneejumrusters C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1048–52.
 119. Noradina AT, Hamidon BB, Roslan H, Raymond AA. Risk factors for developing sleep-disordered breathing in patients with recent ischaemic stroke. *Singapore Med J.* 2006;47:392–9.
 120. Wierzbicka A, Rola R, Wichniak A, Richter P, Ryglewicz D, Jernajczyk W. The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 4:385–90.
 121. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Soler-Cataluña JJ, Cabero-Salt L, Román-Sánchez P. Improvement in nocturnal disordered breathing after first-ever ischemic stroke: role of dysphagia. *Chest.* 2006;129:238–45.
 122. Rola R, Wierzbicka A, Wichniak A, Jernajczyk W, Richter P, Ryglewicz D. Sleep related breathing disorders in patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks: respiratory and clinical correlations. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl(5 Pt 2):575–82.
 123. Broadley SA, Jorgensen L, Cheek A, Salonikis S, Taylor J, Thompson PD, et al. Early investigation and treatment of obstructive sleep apnoea after acute stroke. *J Clin Neurosci.* 2007;14:328–33.
 124. Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS. Abnormal breathing patterns in stroke: relationship with location of acute stroke lesion and prior cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:277–9.
 125. Brown DL, Lisabeth LD, Zupancic MJ, Concannon M, Martin C, Chervin RD. High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. *Stroke.* 2008;39:2511–4.
 126. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute

- ischemic stroke - neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol.* 2008;255:1687-92.
127. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stendlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2008;168:297-301.
 128. Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, García-Eroles L, Montserrat JM, Massons J, et al. Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. *J Neurol.* 2009;256:2036.
 129. Yan-fang S, Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009;10:717-9.
 130. Joo BE, Seok HY, Yu SW, Kim BJ, Park KW, Lee DH, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke as determined using a portable sleep apnea monitoring device in Korean subjects. *Sleep Breath.* En prensa 2010.
 131. Pontes-Neto OM, Fernandes RM, Sander HH, da Silva LA, Mariano DC, Nobre F, et al. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:36-42.
 132. North JB, Jennett S. Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol.* 1974;31:338-44.
 133. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke.* 1997;28:1765-72.
 134. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988;94:9-14.
 135. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality. Chest.* 1988;94:1200-4.
 136. Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Young T. Predictors of objective sleep tendency in the general population. *Sleep.* 2003;26:678-83.
 137. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 1997;6:142-5.
 138. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9.
 139. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893-900.
 140. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet.* 1985;2:1325-6.
 141. Smirne S, Palazzi S, Zucconi M, Chierchia S, Ferini-Strambi L. Habitual snoring as a risk factor for acute vascular disease. *Eur Respir J.* 1993;6:1357-61.
 142. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Bates D, James OF. Historical risk factors for stroke: a case control study. *Age Ageing.* 1990;19:280-7.
 143. Poza JJ, Martínez A, Emparanza JI, López DM, Marti Masso JF. Sleep apnea syndrome and cerebral infarction. *Neurologia.* 2000;15:3-7.
 144. Hu FB, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:308-13.
 145. Jennum P, Schultz-Larsen K, Davidsen M, Christensen NJ. Snoring and risk of stroke and ischaemic heart disease in a 70 year old population. A 6-year follow-up study. *Int J Epidemiol.* 1994;23:1159-64.
 146. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:16-9.
 147. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Caulet M. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ.* 1997;314:860-3.
 148. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006;37:1583-633.
 149. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 1990;97:27-32.
 150. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:242-7.
 151. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-41.
 152. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnik HE, et al. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:269-77.
 153. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP, et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke.* 1998;29:87-93.
 154. Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev.* 2002;6:429-41.
 155. Behrens S, Spengos K, Hennerici M. Acceleration of cerebral blood flow velocity in a patient with sleep apnea and intracranial arterial stenosis. *Sleep Breath.* 2002;6:111-4.
 156. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110:364-7.
 157. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W, et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2000;16:648-52.
 158. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2004;59:777-82.
 159. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:351-62.
 160. Rundek T, Sacco RL. Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin.* 2008;26:1007-45, ix.
 161. Lee MC, Klassen AC, Resch JA. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke.* 1974;5:612-6.
 162. Wijedicks EF, Scott JP. Causes and outcome of mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:210-3.
 163. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Dinger MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology.* 1998;51:447-51.
 164. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest.* 1989;95:279-83.
 165. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest.* 1992;102:1402-6.
 166. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J.* 1994;7:786-805.

167. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1587–91.
168. Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varzegi M, Sander D, Ruther E. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest.* 1996;110:670–9.
169. Diomedì M, Placidi F, Cupini LM, Bernaardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology.* 1998;51:1051–6.
170. Leslie WD, Wali S, Kryger M. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke.* 1999;30:188–90.
171. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2166–71.
172. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens.* 1999;17:61–6.
173. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest.* 1995;108:625–30.
174. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology.* 1998;51:188–95.
175. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haerberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2002;69:229–34.
176. Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2039–42.
177. 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;25:856–62.
178. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J.* 2004;24:267–72.
179. Rola R, Jarosz H, Wierzbička A, Wichniak R, Richter P, Ryglewicz D, et al. Sleep disorder breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6: 615–21.
180. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007;38:1655–711.
181. Guest JF, Helter MT, Morga A, Stradling JR. Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax.* 2008;63:860–5.
182. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Strading JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002;359: 204–10.
183. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:344–8.
184. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Sorgenfrei U, Thilman AF. Obstructive sleep apnea syndrome. A probable cause of therapy refractory hypertension in intracerebral hemorrhage. *Nervenarzt.* 1999;70:927–30.
185. Martínez-García MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Roman-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:36–41.
186. Palombini L, Guilleminault C. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol.* 2006;13:198–200.
187. Richard W, Kox D, den Herder C, Laman M, van Tinteren H, de Vries N. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:946–50.
188. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest.* 1997;112:629–39.
189. Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep.* 2001;24:90–5.
190. George CF, Millar TW, Kryger MH. Sleep apnea and body position during sleep. *Sleep.* 1988;11:90–9.
191. Skinner MA, Kingshott RN, Filsell S, Taylor DR. Efficacy of the 'tennis ball technique' versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology.* 2008;13:708–15.
192. Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, Arons E. Positional therapy for obstructive sleep apnea patients: A 6-month follow-up study. *Laryngoscope.* 2006;116:1995–2000.
193. Skinner MA, Kingshott RN, Jones DR, Homan SD, Taylor DR. Elevated posture for the management of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2004;8:193–200.
194. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:614–9.
195. Banno K, Okamura K, Kryger MH. Adaptive servo-ventilation in patients with idiopathic Cheyne-Stokes breathing. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:181–6.
196. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1143–9.
197. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet.* 2000;356:122–6.