

# La apnea del sueño como factor de riesgo vascular: De los orígenes al conocimiento actual

**Antonio Culebras MD, FAAN, FAHA, FAASM**  
**Profesor de Neurología,**  
**Upstate Medical University,**  
**Syracuse, Nueva York,**  
**EEUU**

- **AGRADECIMIENTOS**

# EL SUEÑO

El sueño es el acto de dormir, durante el cual el individuo permanece en un estado de inacción y de suspensión de los sentidos del que es posible despertar.

# EL SUEÑO

- El sueño es una manifestación universal de los animales vertebrados, cuya función global todavía se desconoce.
- Su importancia debe ser grande cuando la Naturaleza dedica un tercio de nuestras vidas a dormir.



SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL  
(1852-1934)

# SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

- Engrosamiento de las neurofibrillas en neuronas de médula, bulbo y otras regiones encefálicas en lagartos y serpientes durante el sueño invernal.
- Desaparecía en la vigilia.



GONZALO RODRÍGUEZ LAFORA  
(1886-1971)

# GONZALO RODRÍGUEZ LAFORA

- Intensa hipersomnancia en animales de laboratorio tras la inyección de cloruro de calcio en el III ventrículo.
- Insomnio, cuando se infundía cloruro potásico.
- Sugerían centros de sueño alrededor del suelo del III ventrículo.





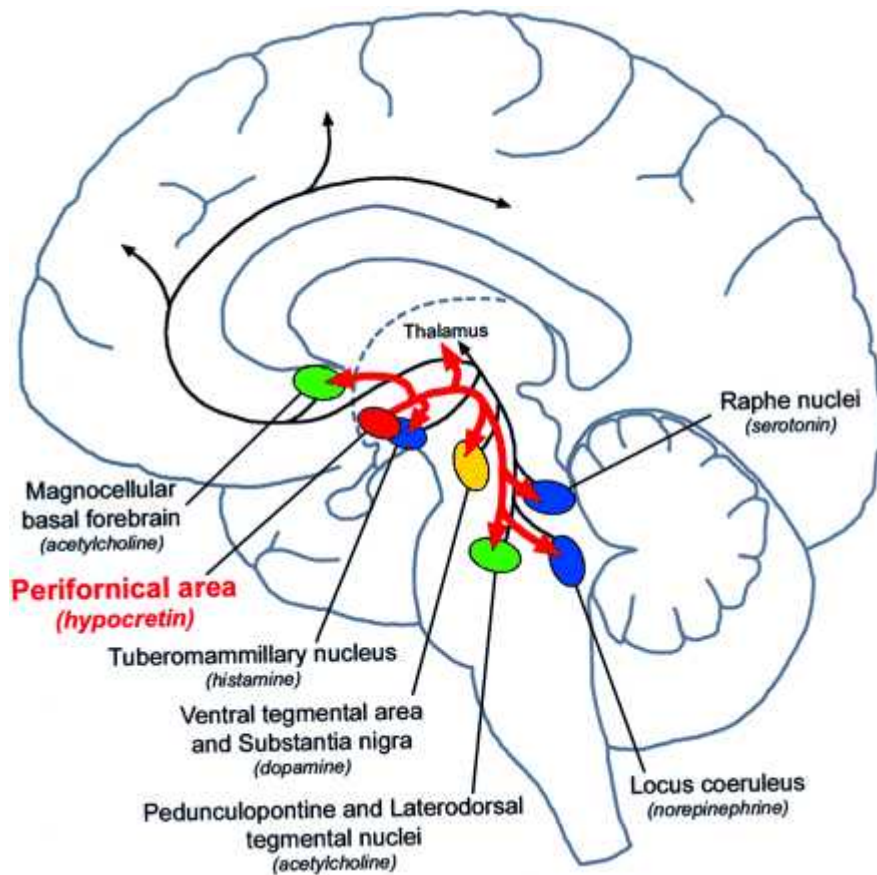
GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO (1887-1960)

# GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO

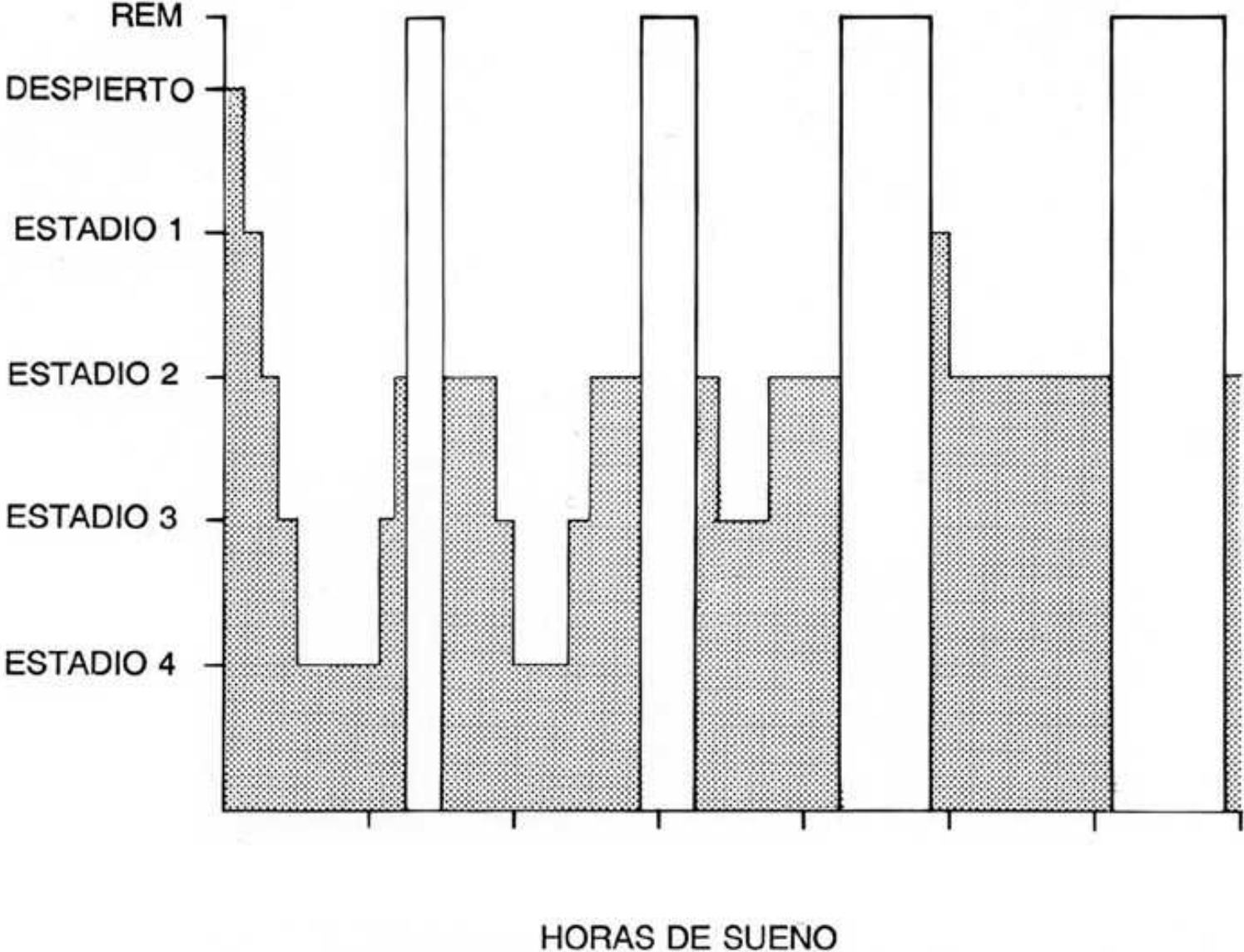
- *‘Es necio, en resumen, el hablar, como se hablaba antes, de una teoría endocrina del sueño. Pero es en cambio evidente la existencia de una participación importante de los factores humorales incretores, en la génesis del fenómeno, por mecanismos complejos que sería aventurado enumerar, pero que es lícito apuntar’.*
  - **Discurso de recepción del Dr. Gonzalo Rodríguez Lafora y contestación del Dr. Marañón. Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1933.**

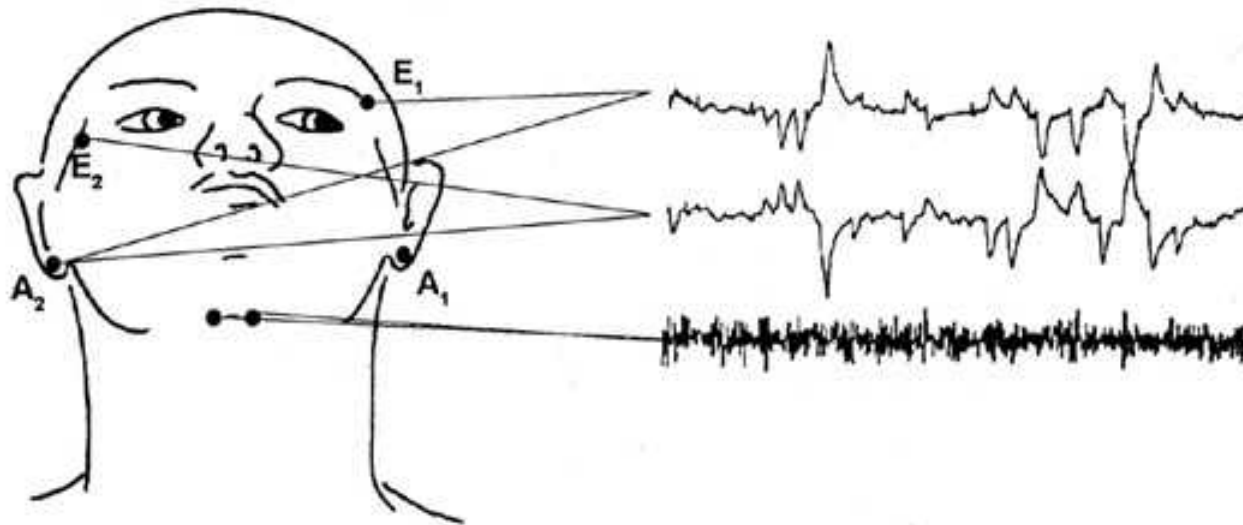
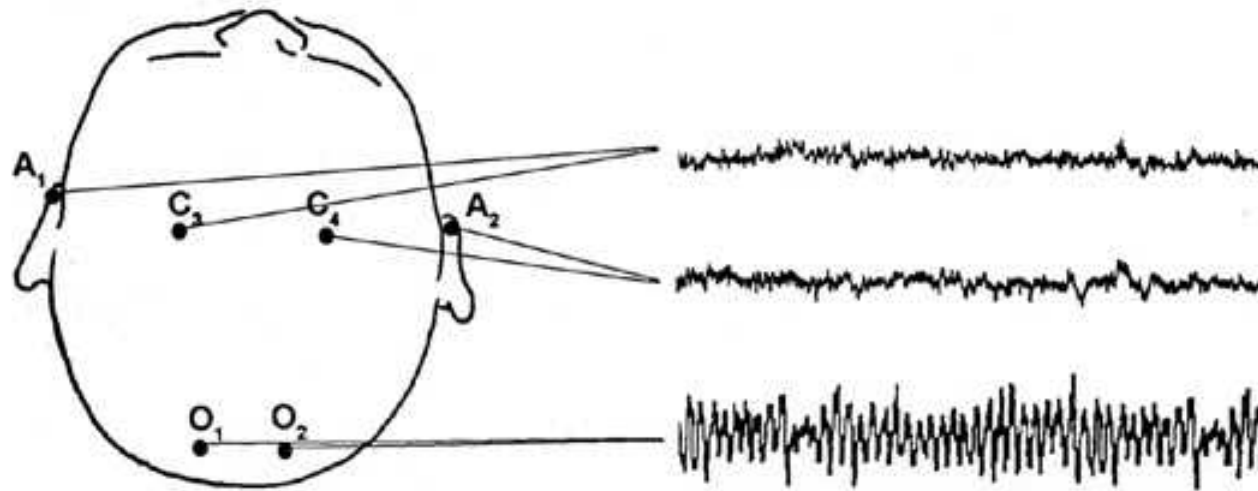
# EL SUEÑO

- Si bien el sueño se asocia a una conducta pasiva, el cerebro mantiene su actividad eléctrica con una intensidad igual o superior a la de la vigilia.

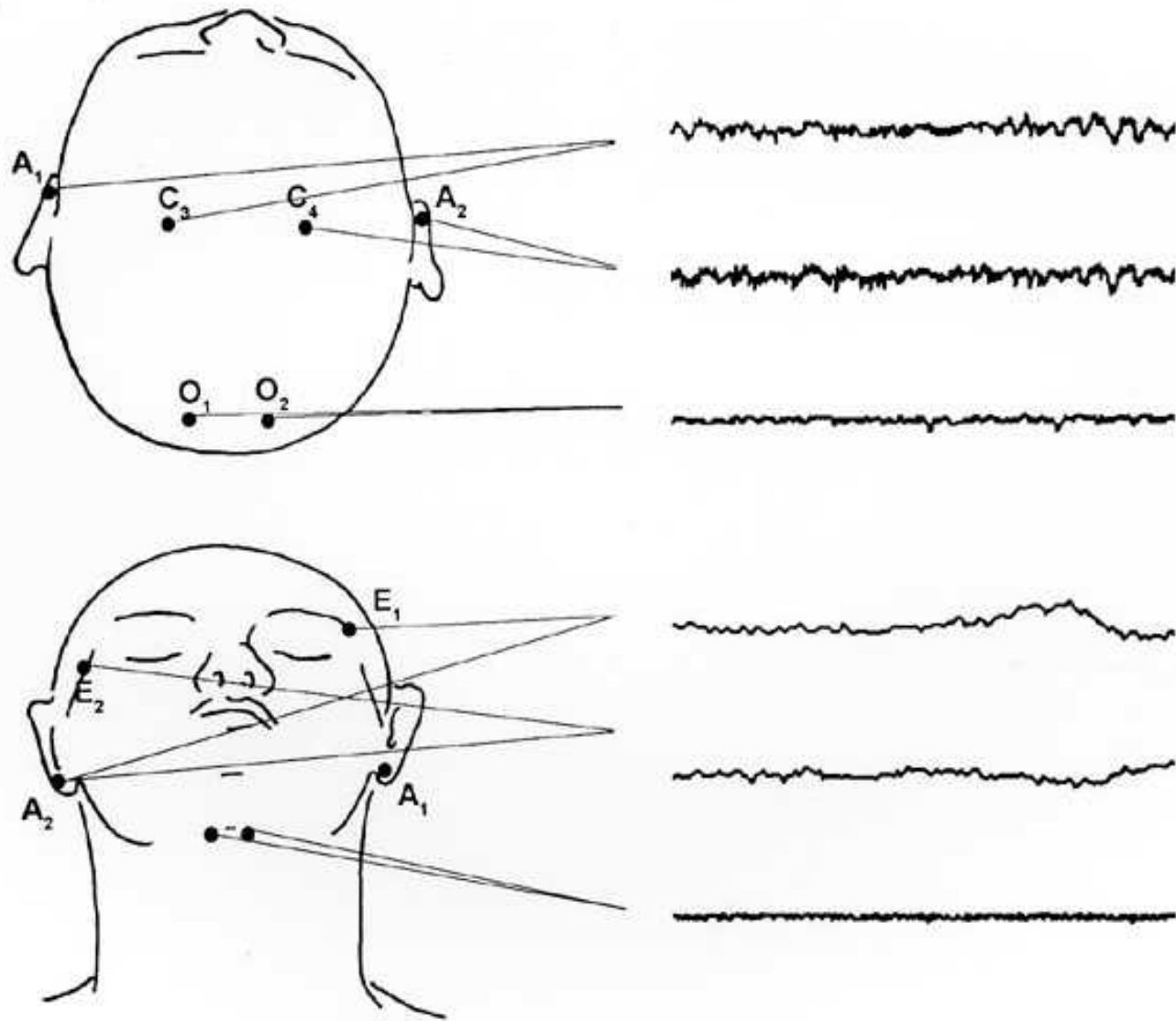


# ARQUITECTURA DEL SUEÑO

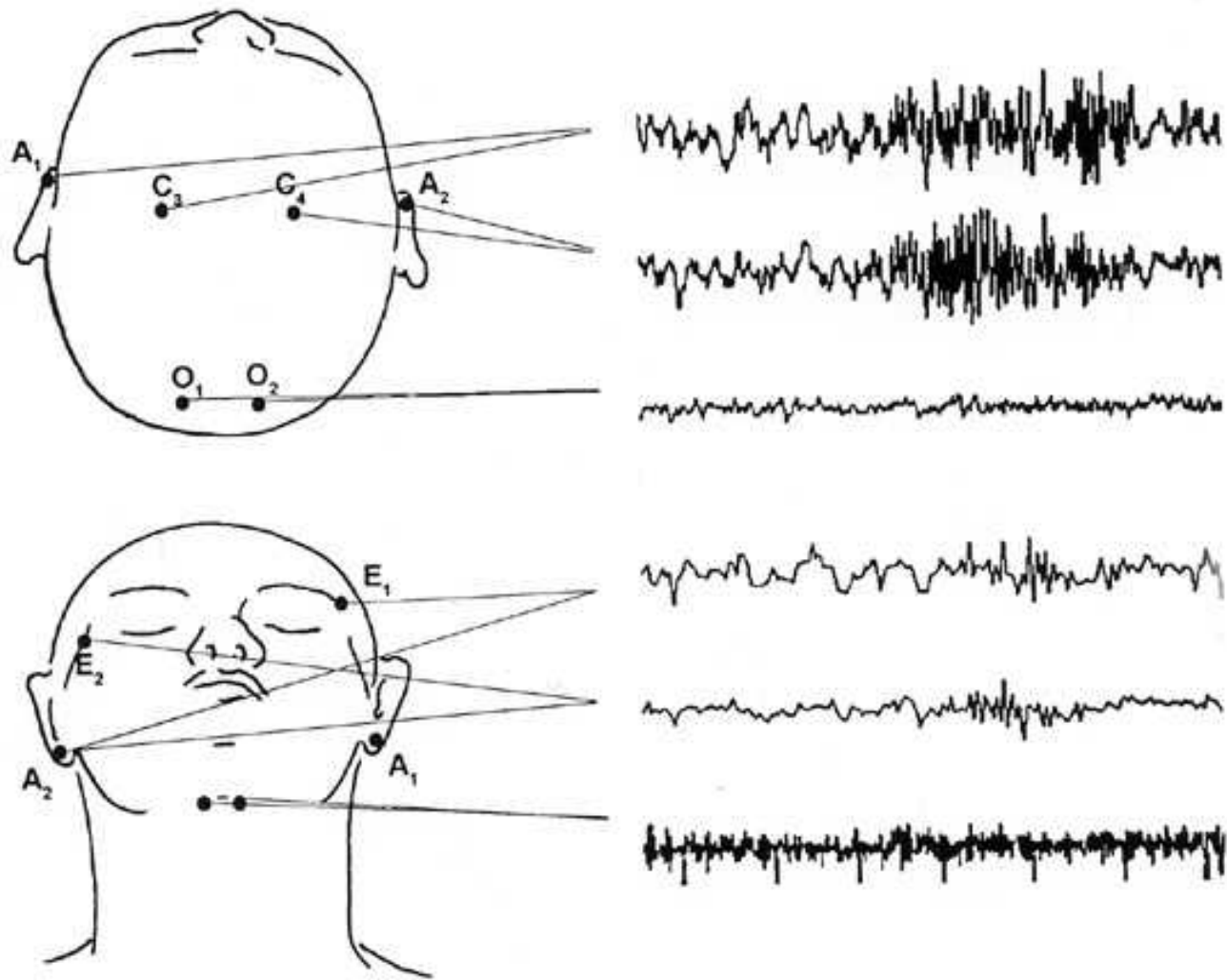




**Awake**

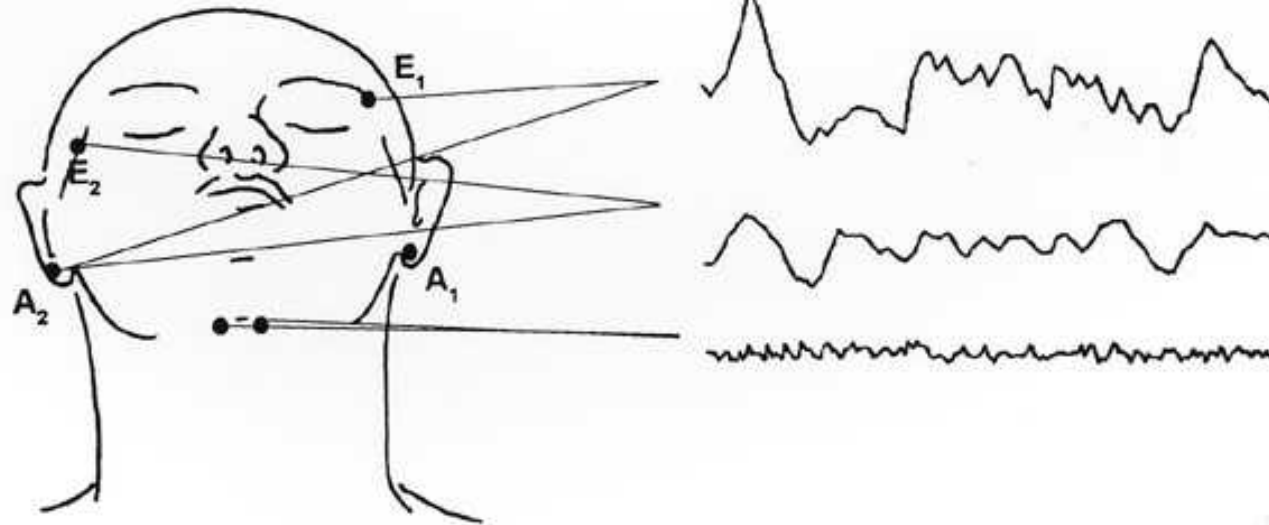
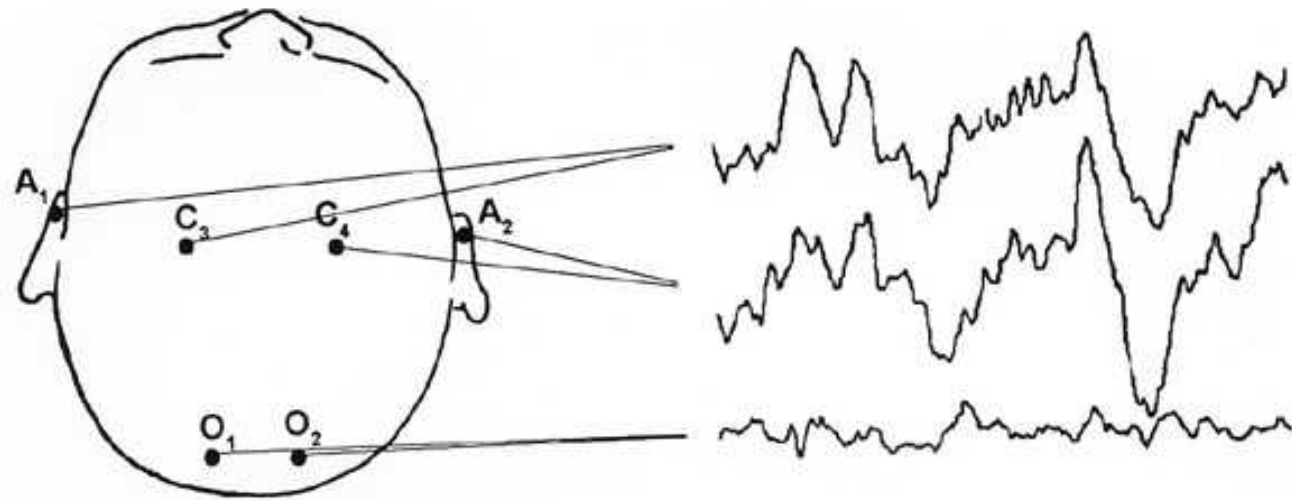


**Stage 1**

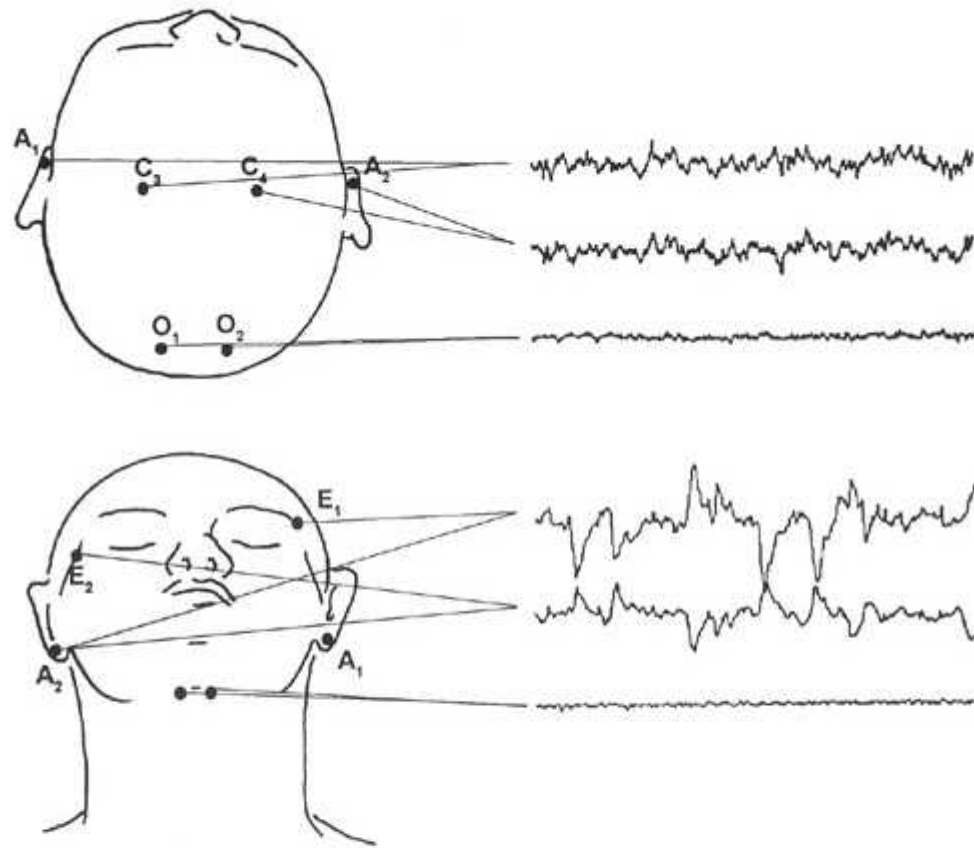


**Stage 2**





**Stage 3 - 4**

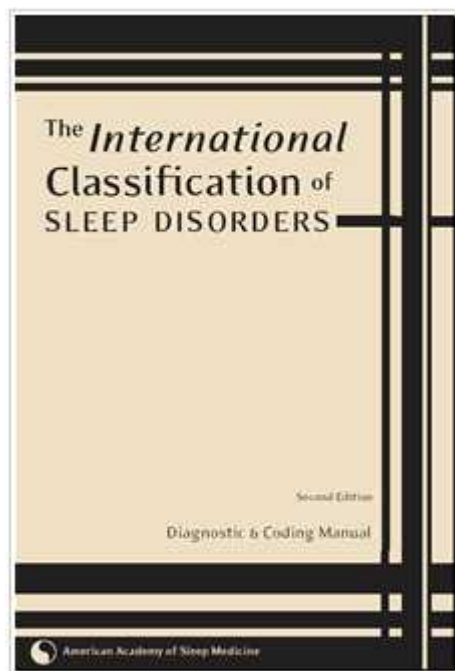


## REM Sleep

# PATOLOGÍA

- Cerca de 100 entidades nosológicas descritas en la última clasificación ICSD-3 (2014)
  - **American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.**

# PATOLOGÍA





- APNEA DEL SUEÑO

# The Westerner

Gary Cooper, Walter Brennen  
1940

- <http://www.youtube.com/watch?v=gcUe1AEvpII&list=PL920704D77AB8DE1C>

# HENRI GASTAUT (1915-1995)

Gastaut H, Tassinari CA, Duron B.

Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome.

Rev Neurol (Paris).

1965 Jun;112(6):568-79



# ELIO LUGARESİ (1925)

Lugaresi E.

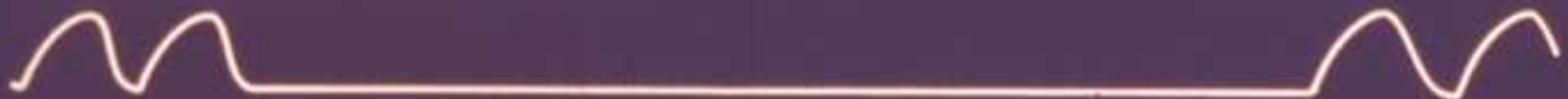
Snoring.

Electroencephalography and clinical  
neurophysiology

1975;39:59-64.

# OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

**NASAL/ORAL AIRFLOW**



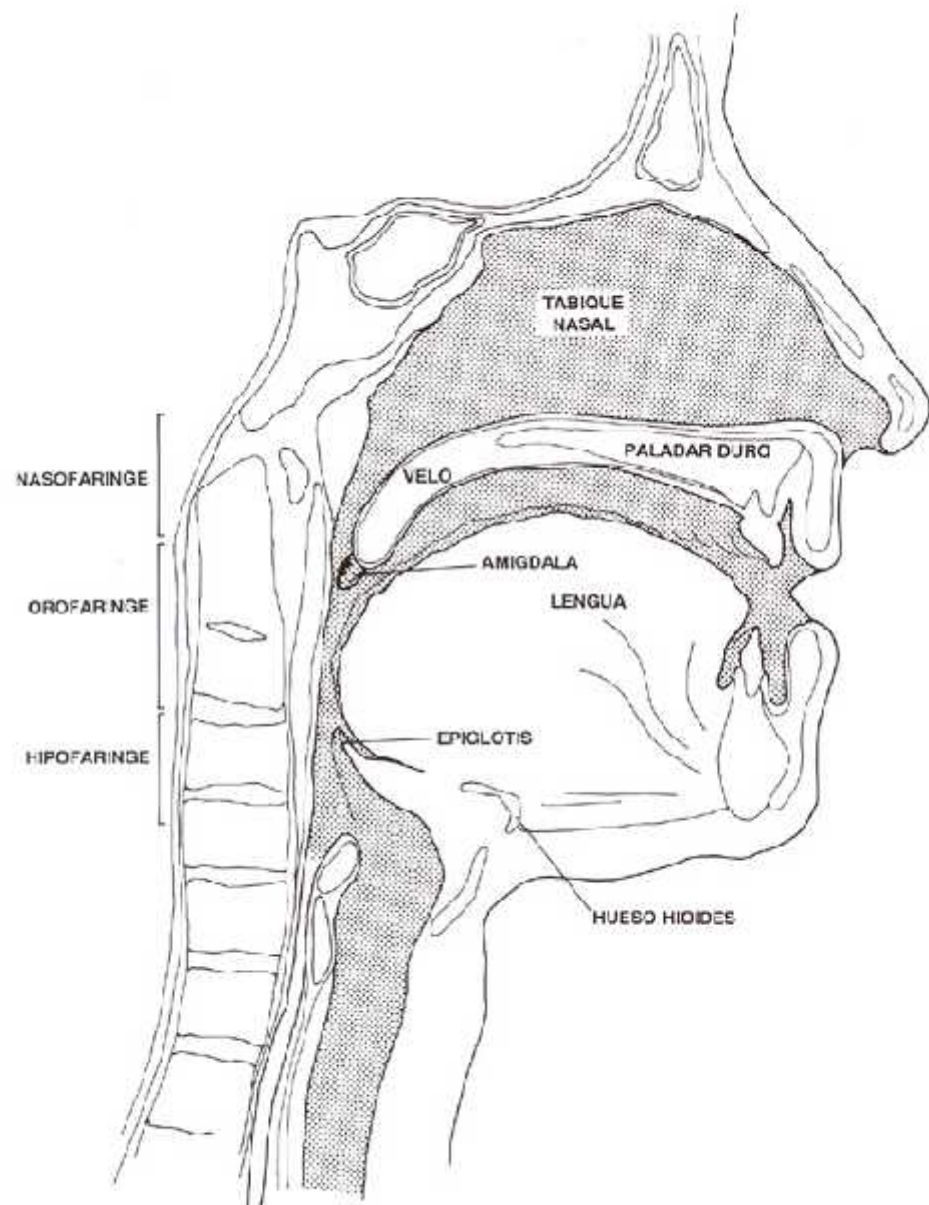
**THORACIC RESPIRATION**

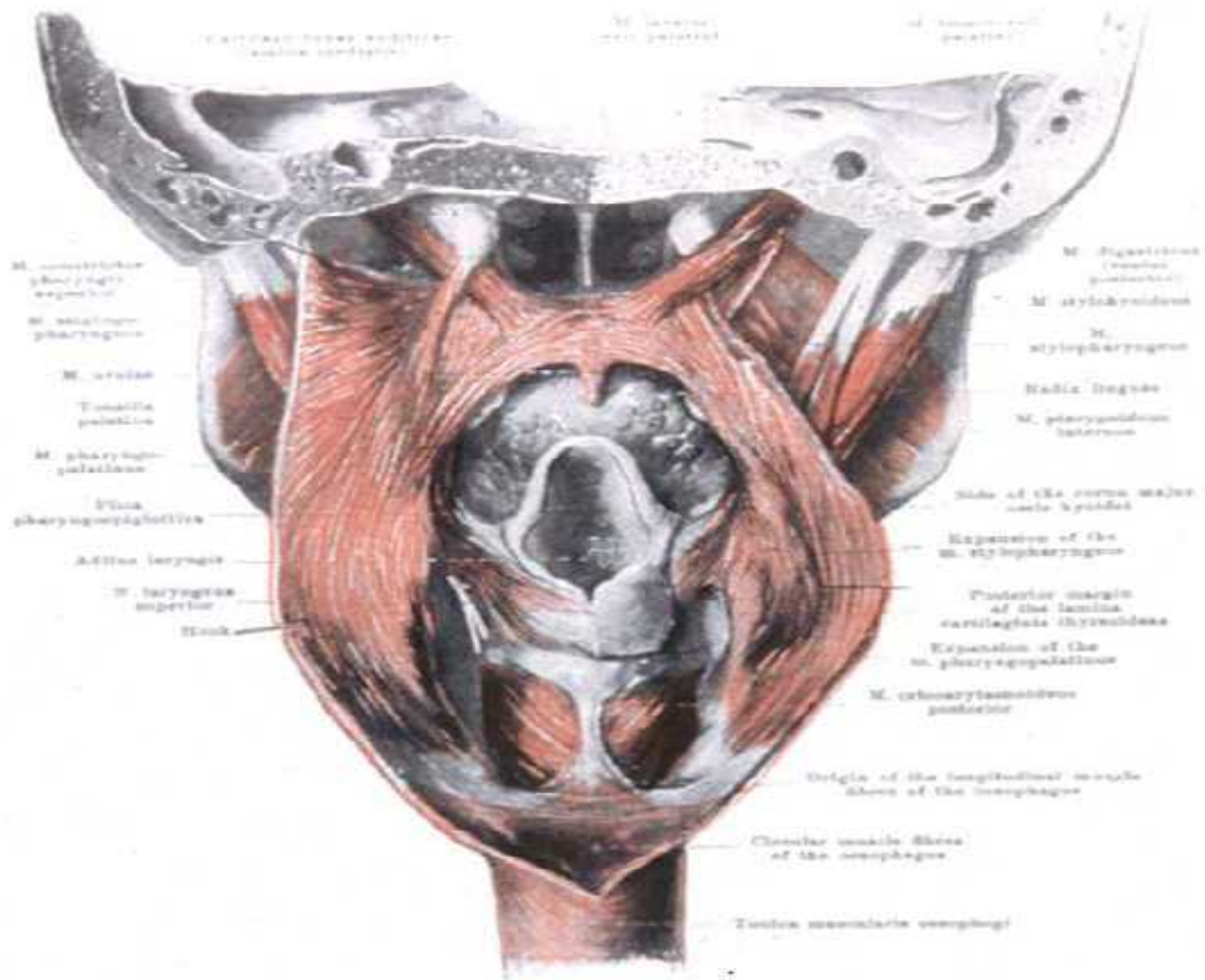


**O<sub>2</sub> SATURATION**



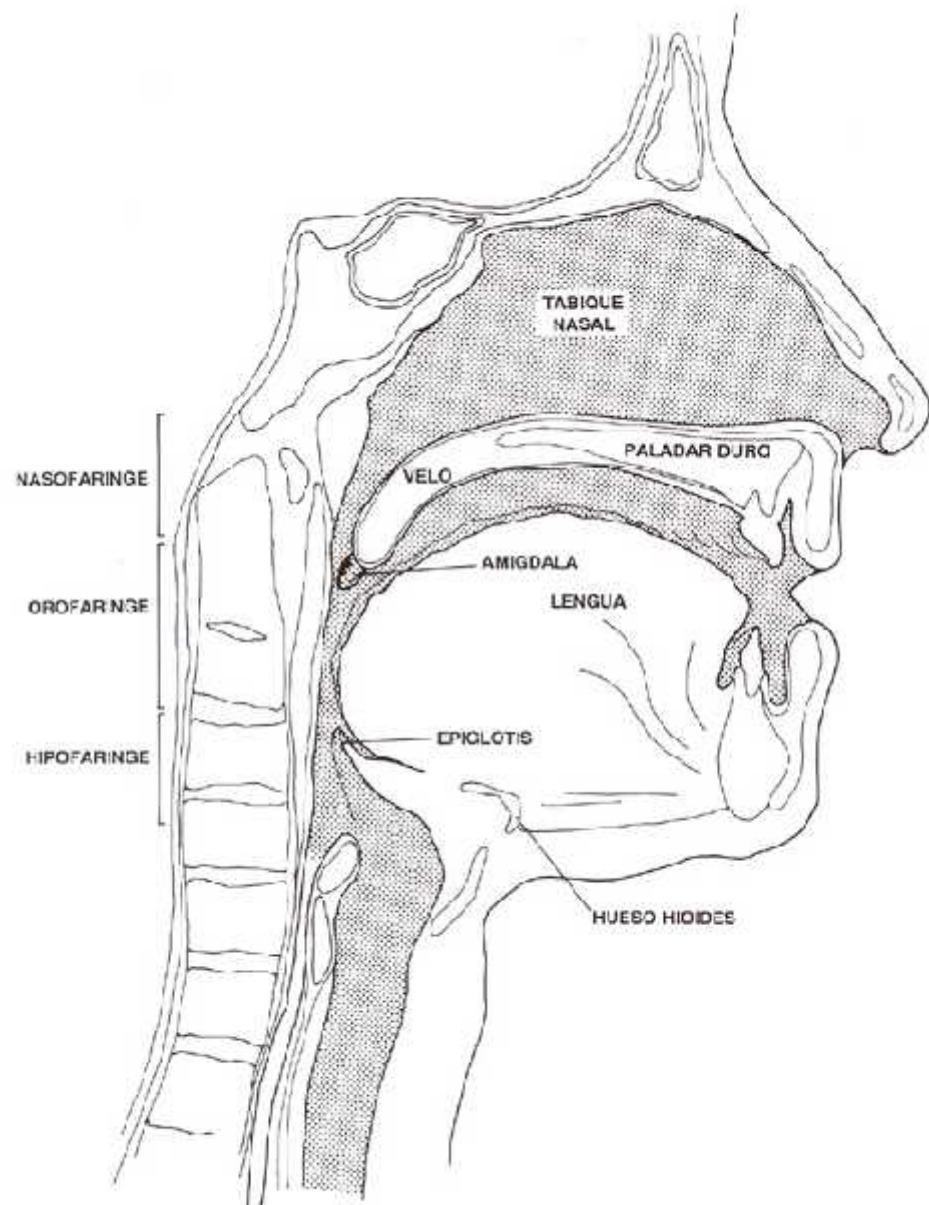
10 SECONDS



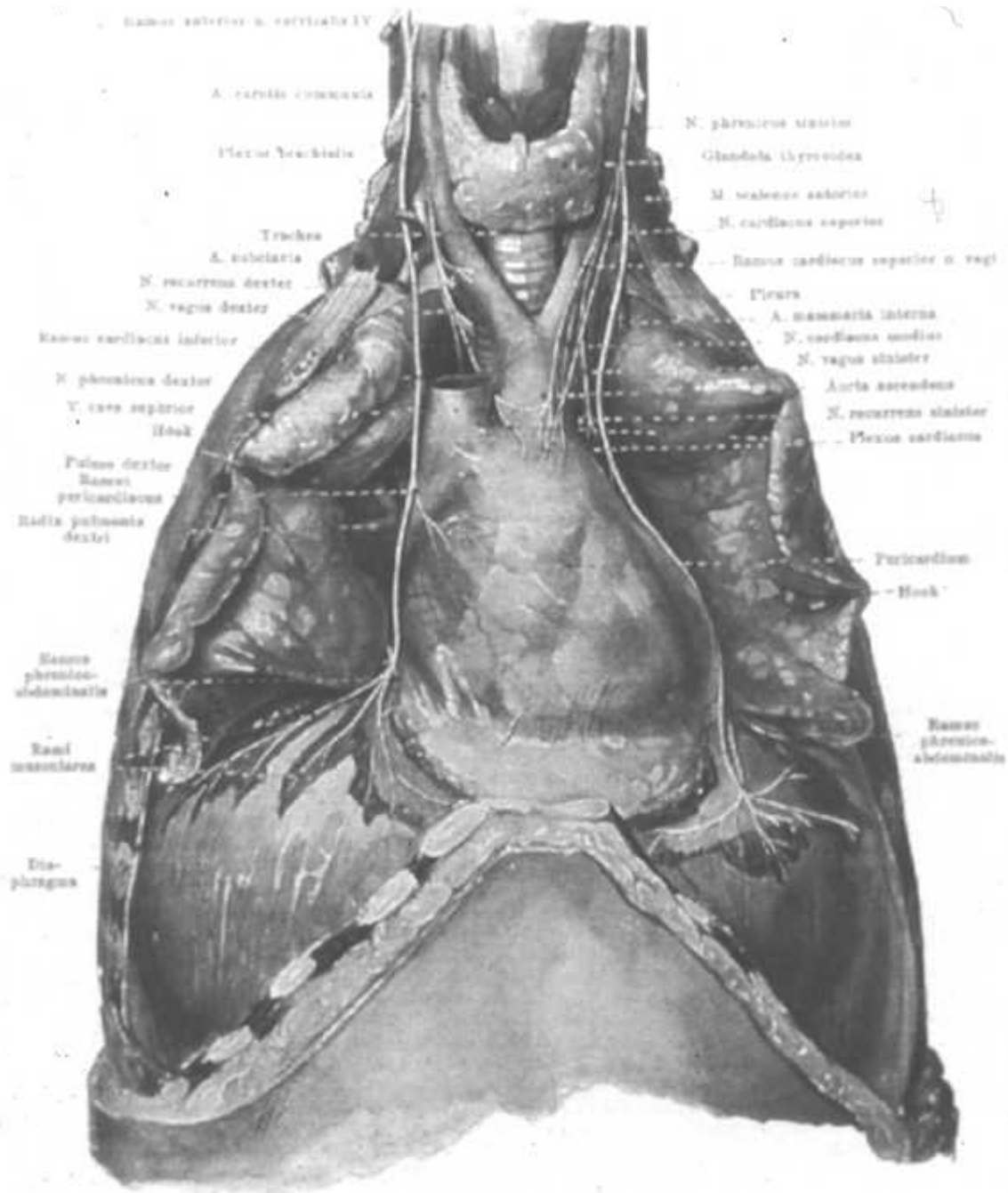


**Muscles of the palate and pharynx,**  
 viewed from behind.









Nn. phrenici, viewed from in front.



# PREVALENCIA

- El síndrome de apnea del sueño de moderada y grave intensidad afecta al
  - 17% de hombres
  - 9% de mujeres
  - entre 50-70 años

- **Peppard PE et al. Am J Epidemiol 2013**

# ASPECTOS CLÍNICOS DE LA APNEA DEL SUEÑO

- La apnea del sueño es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular e ictus

**Culebras A. Overview of sleep and stroke. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 1.**



# Sleep, Stroke, and Cardiovascular Disease

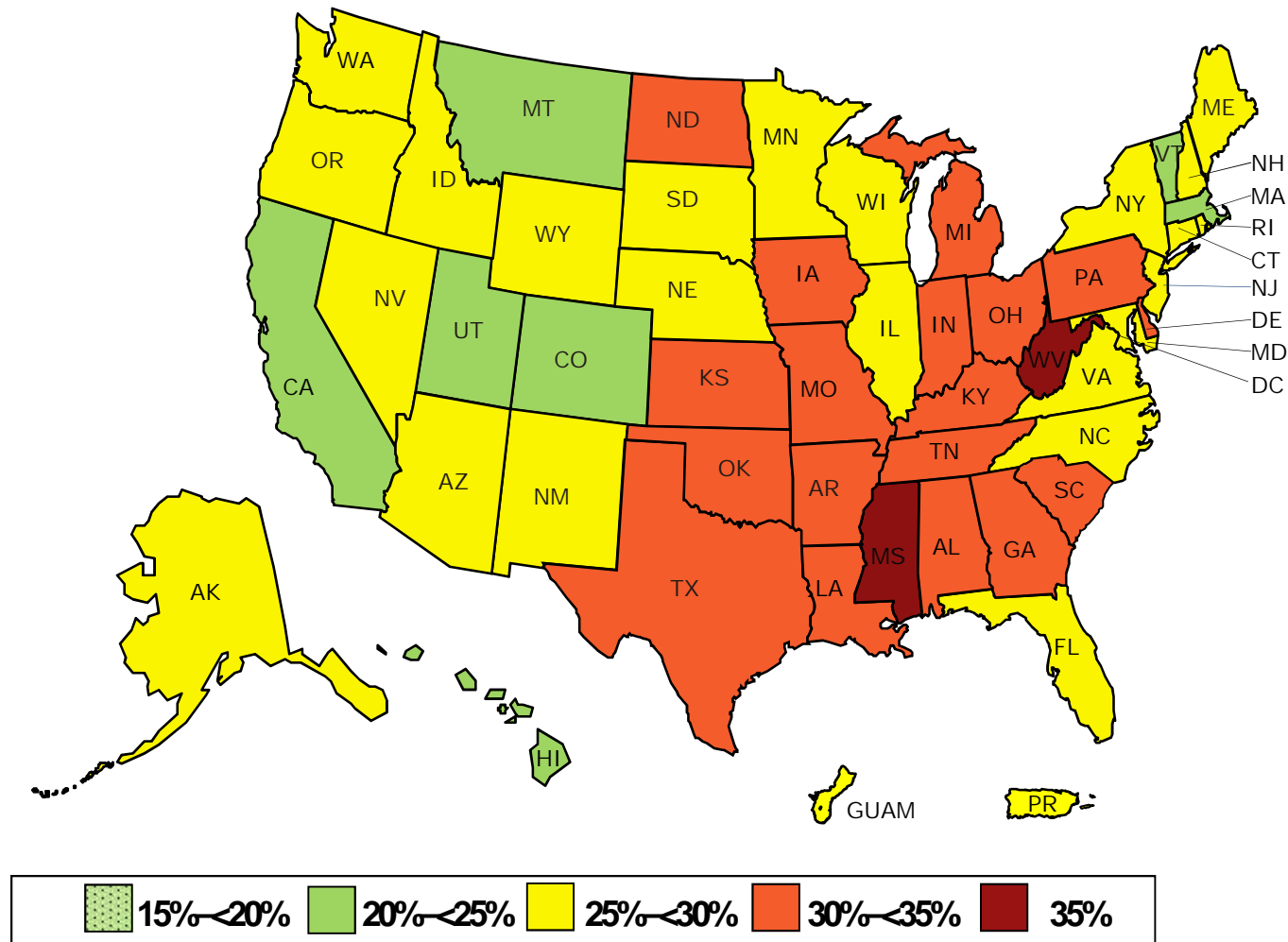
Edited by Antonio Culebras

Coronaria

Medicine

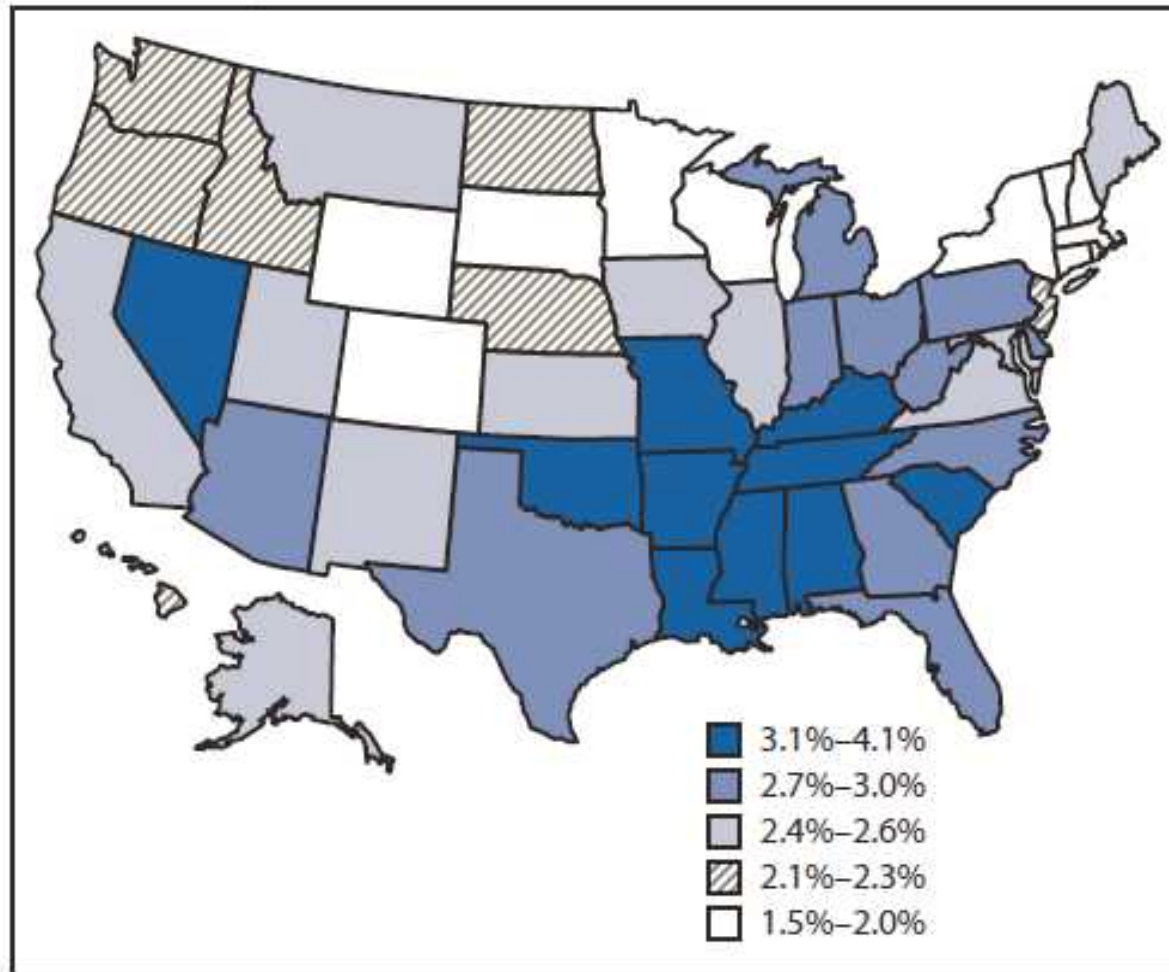
# Prevalence\* of Self-Reported Obesity Among U.S. Adults by State and Territory, BRFSS, 2013

\*Prevalence estimates reflect BRFSS methodological changes started in 2011. These estimates should not be compared to prevalence estimates before 2011.



# Age-adjusted prevalence of stroke among noninstitutionalized adults aged $\geq 18$ years,<sup>†</sup> by state —2010

CDC. MMWR May 25, 2012



# FRECUENCIA DE APNEA DEL SUEÑO EN ENFERMOS CON ICTUS

- Ictus primario
  - 57% (IAH >10)
- Ictus recurrente
  - 74% (IAH >10)
- La apnea del sueño es muy frecuente en pacientes con ictus independientemente del tipo de ictus o del tiempo de evolución
- La forma más común es la apnea obstructiva
- Los estudios de sueño están indicados en la mayoría de pacientes con ictus y pacientes con ataques isquémicos transitorios

**Johnson KG et al. J Clin Sleep Med. 2010 15;6:131**

# STROKE BURDEN

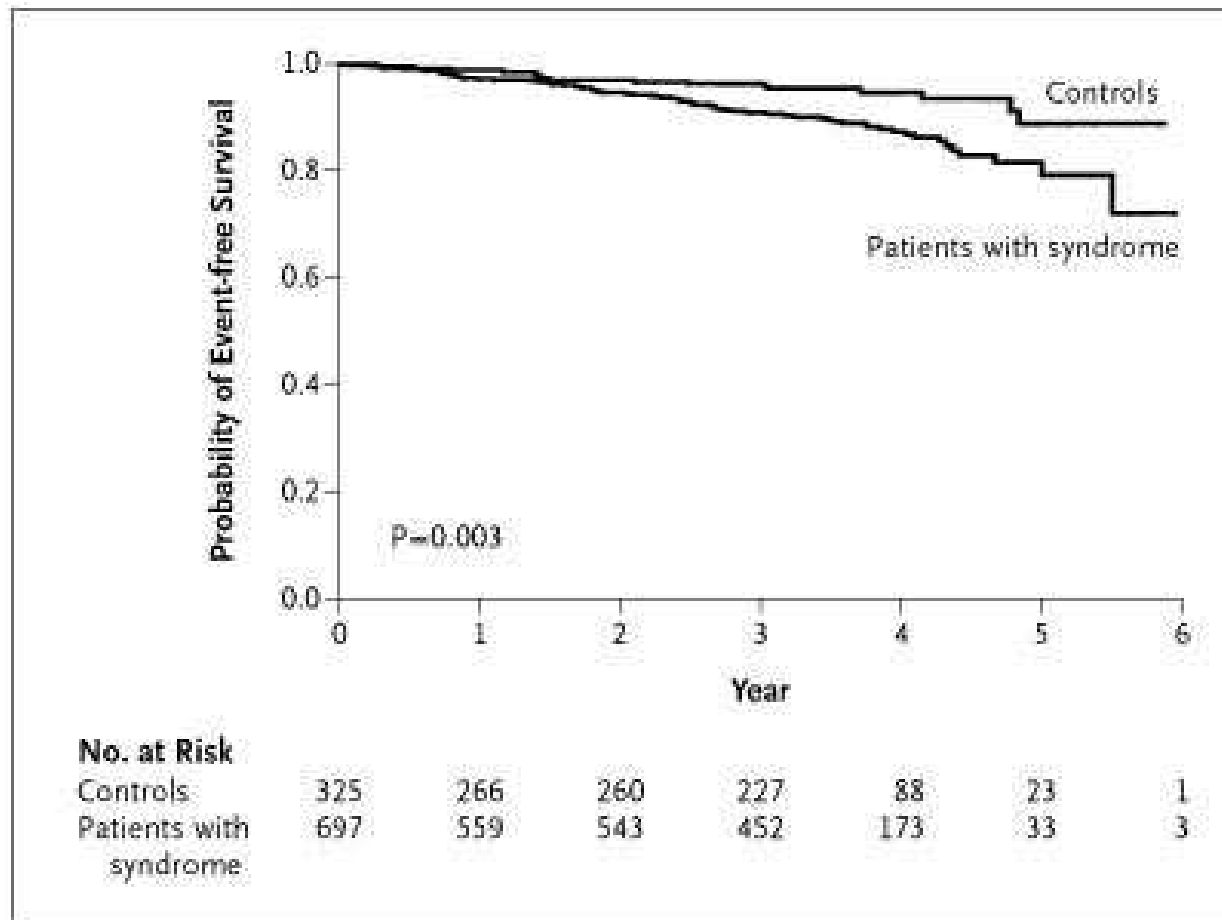
- 15 million persons/year (0.25%) worldwide suffer a stroke

# SLEEP APNEA AND STROKE

- El síndrome de apnea obstructiva del sueño aumenta el riesgo de ictus y muerte por cualquier causa

Yaggi et al. N Engl J Med 2005;353:2034-2041





Yaggi et al. 2005

# Estudio *Sleep Heart Health*

- Se hizo un seguimiento medio de 8.7 años en 5,422 participantes sin ictus, no tratados de apnea
- En ese tiempo se contabilizaron 193 ictus isquémicos
- En hombres se observó una asociación significativa entre ictus isquémico y apnea obstructiva (P = 0.016) [IAH > 19/hora, *hazard ratio*= 2.86 (95% IC, 1.1-7.4)]
- En mujeres el riesgo aumentaba a partir de IAH > 25/hora

**Redline et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:269**

# Estudio *Sleep Heart Health*

- **CONCLUSIONES**

- La clara asociación entre ictus isquémico y apnea obstructiva en hombres con apnea obstructiva moderada o grave, sugiere que este grupo presenta un objetivo apropiado para ejercer profilaxis de ictus

# MUJERES JÓVENES CON APNEA DEL SUEÑO TIENEN MÁS ICTUS

En un estudio en China se investigaron 29,961 pacientes con apnea del sueño

- el grupo con apnea tenía mayor incidencia de ictus que el grupo control
  - 52.4 per 10,000** personas-año en hombres
  - 61.7 per 10,000** personas-año en mujeres
- el riesgo en mujeres era más alto
  - hazard ratio* ajustado
  - hombres 1.21** (95% CI: 1.01–1.24;  $p < 0.05$ )
  - mujeres 1.44** (95% CI: 1.20–1.72;  $p < 0.05$ )

**Chang CC et al. Sleep Medicine 2014; 15:410**

# MUJERES JÓVENES CON APNEA DEL SUEÑO TIENEN MÁS ICTUS

- Estratificando por edades, el riesgo de ictus en mujeres disminuía con la edad
  - HR ajustado: **4.90**, 95% IC: 1.93-12.4, grupo **20-35 años**
  - HR ajustado: **1.64**, 95% IC: 1.01-2.65, grupo **36-50 años**
  - HR ajustado: **1.38**, 95% IC: 1.01-1.89, grupo **51-65 años**
- **CONCLUSIÓN** Mujeres jóvenes con apnea del sueño tienen mayor riesgo de ictus

**Chang CC et al. Sleep Medicine 2014; 15:410**

## **FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO**

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente
- Alteraciones hemodinámicas
- Fallo de autorregulación vascular
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

## **FACTORES CONTRIBUYENTES**

- Con apneas repetidas, hay variabilidad hemodinámica y oscilaciones del sistema autonómico vegetativo

**Cortelli P et al. Sleep apnea, autonomic dysfunction and vascular diseases. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 33.**

## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

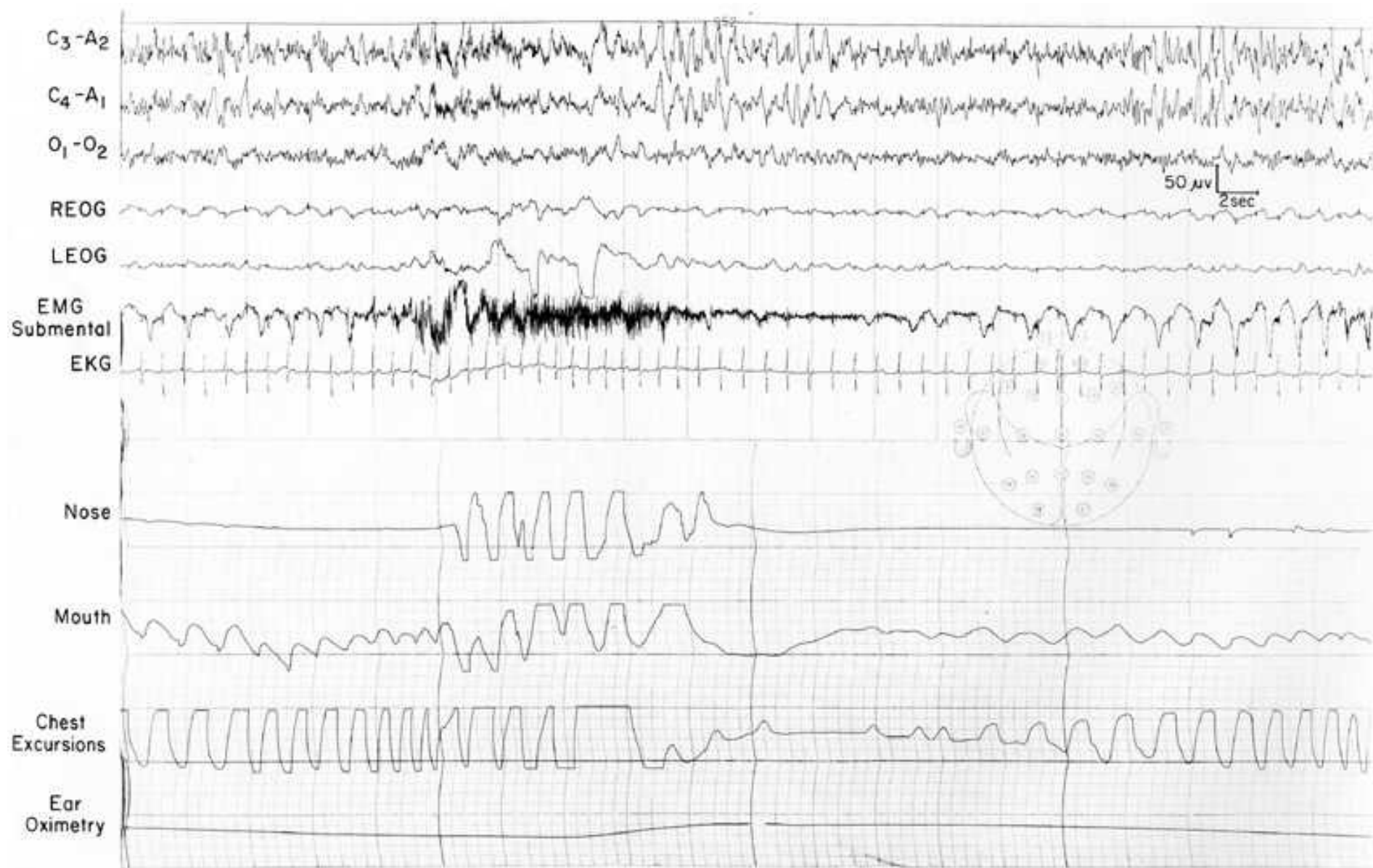
- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente
- Alteraciones hemodinámicas
- Fallo en autorregulación
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

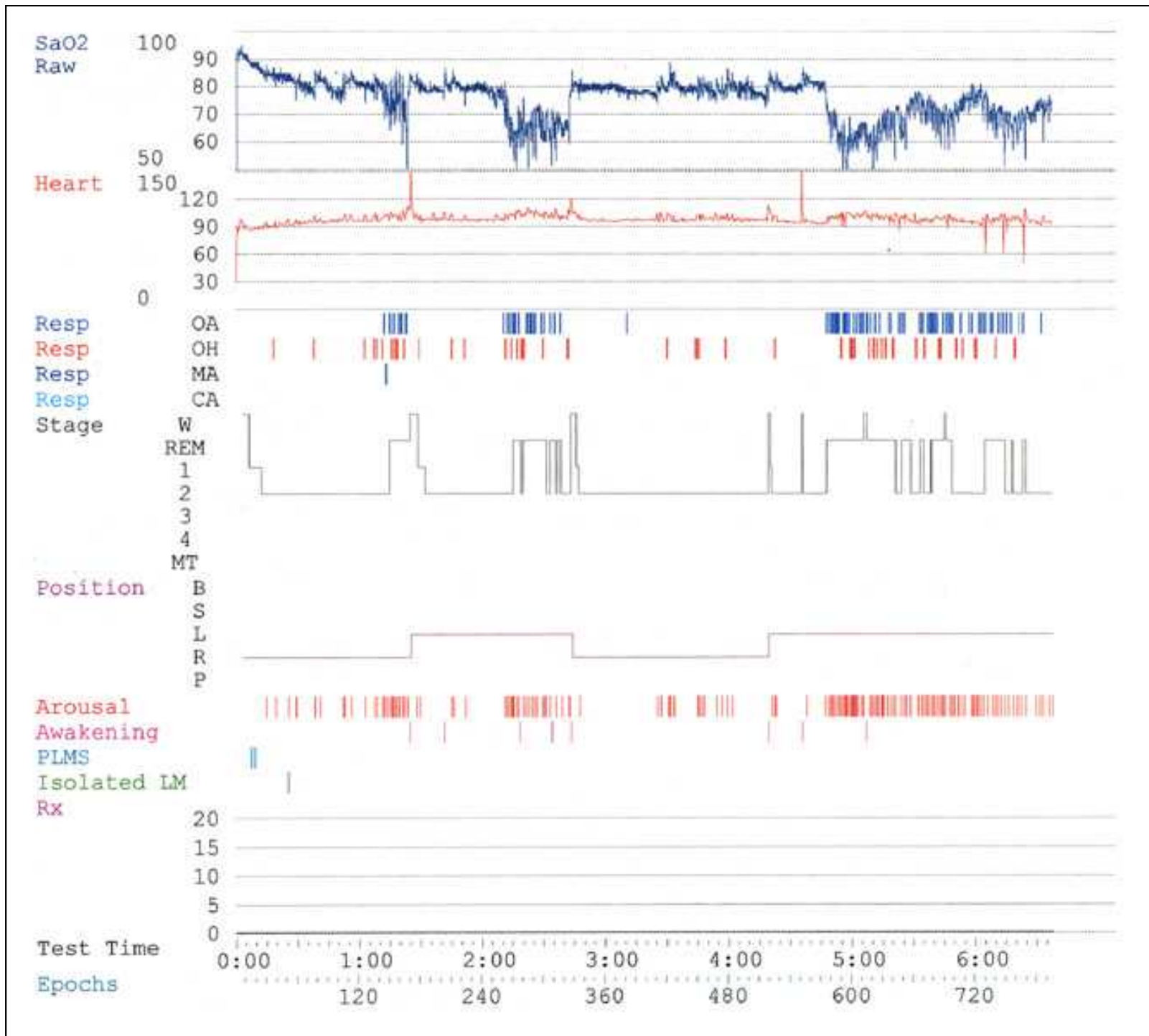


# LOS DESPERTARES

## UN SISTEMA DE ALARMA CEREBRAL

- Se asocian con
  - **Descargas simpáticas**
    - al finalizar los episodios de apnea
    - durante el sueño REM
    - disminuyen en el sueño lento profundo





## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente
- Alteraciones hemodinámicas
- Fallo en autorregulación
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

## HIPERTENSIÓN AL FINALIZAR LA APNEA

- Durante la fase de recuperación del episodio de apnea (despertar), particularmente en sueño REM, se han registrado elevaciones transitorias de la PA (>200 mm/Hg sistólica)

# APNEA E HIPERTENSIÓN CRÓNICA

- Estudio 'Sleep Heart Health'
- Estudio 'Wisconsin'
- Estudio 'Toronto'
- ...y más

## Estudio 'SLEEP HEART HEALTH'

- Se estudiaron 6,132 sujetos con polisomnografía ambulatoria a domicilio
- Los resultados demostraron una relación directa entre la gravedad del síndrome de apnea y la hipertensión

**Nieto FJ et al. JAMA 2000;283:1829**

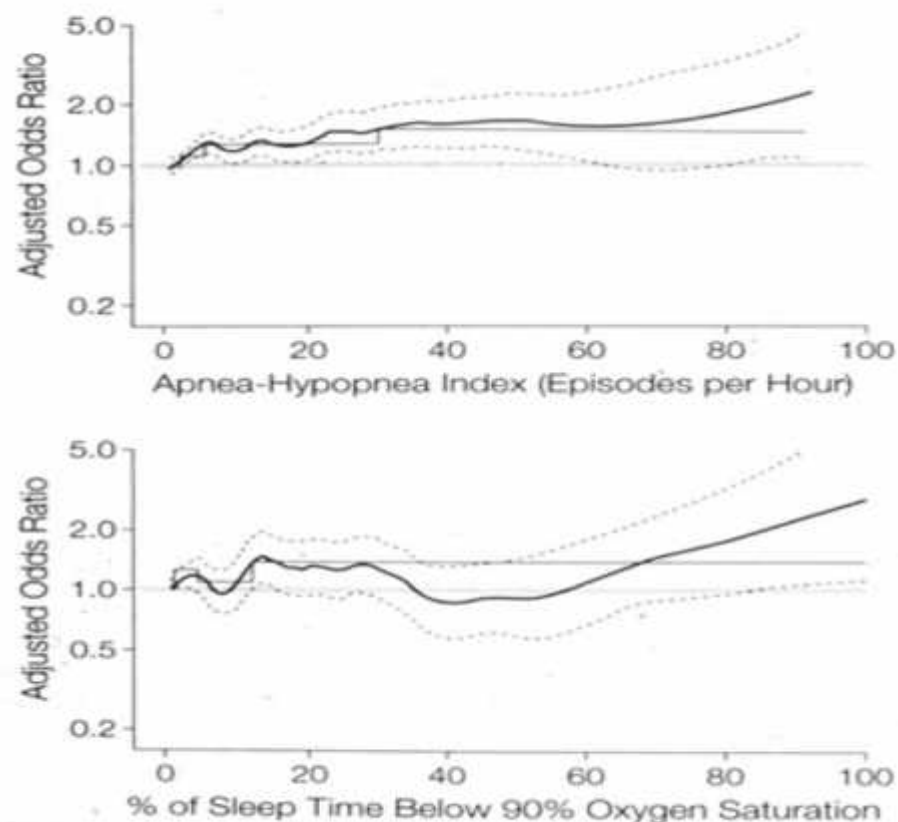
## Estudio 'SLEEP HEART HEALTH'

- El riesgo de hipertensión (>140/90) aumentó en paralelo con el incremento del índice de apnea/hipopnea AHI  $\geq 15$
- Se encontró una relación similar usando como parámetro de referencia el número de desaturaciones de oxígeno <90%

**Nieto FJ et al. JAMA 2000;283:1829**



**Figure.** Adjusted Odds Ratio of Hypertension According to Apnea-Hypopnea Index and Sleep Time Below 90% Oxygen Saturation



Solid thick line represents estimates from nonparametric logistic regression; dashed lines, 95% confidence limits for the nonparametric logistic regression estimates; solid thin line, adjusted odds ratio estimated from conventional logistic regression using the categories shown in Table 4. Odds ratios adjusted for demographics, body mass index, neck circumference, and waist-to-hip ratio. Hypertension is defined in Table 4.

## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- **Disrritmias cardíacas**
- Foramen oval patente
- Alteraciones hemodinámicas
- Fallo de autorregulación
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

# APNEA DEL SUEÑO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

- La apnea del sueño es más prevalente en pacientes con fibrilación auricular que en pacientes con otras enfermedades cardíacas (49% vs. 32%,  $P=0.0004$ ).

**Gami AS et al. Circulation. 2004;110:364**

- La apnea del sueño es más frecuente en pacientes con fibrilación auricular crónica que en sujetos control de la misma edad (81.6% vs. 60%,  $p=0.03$ )

**Braga B et al. Sleep Med. 2009;10:212**

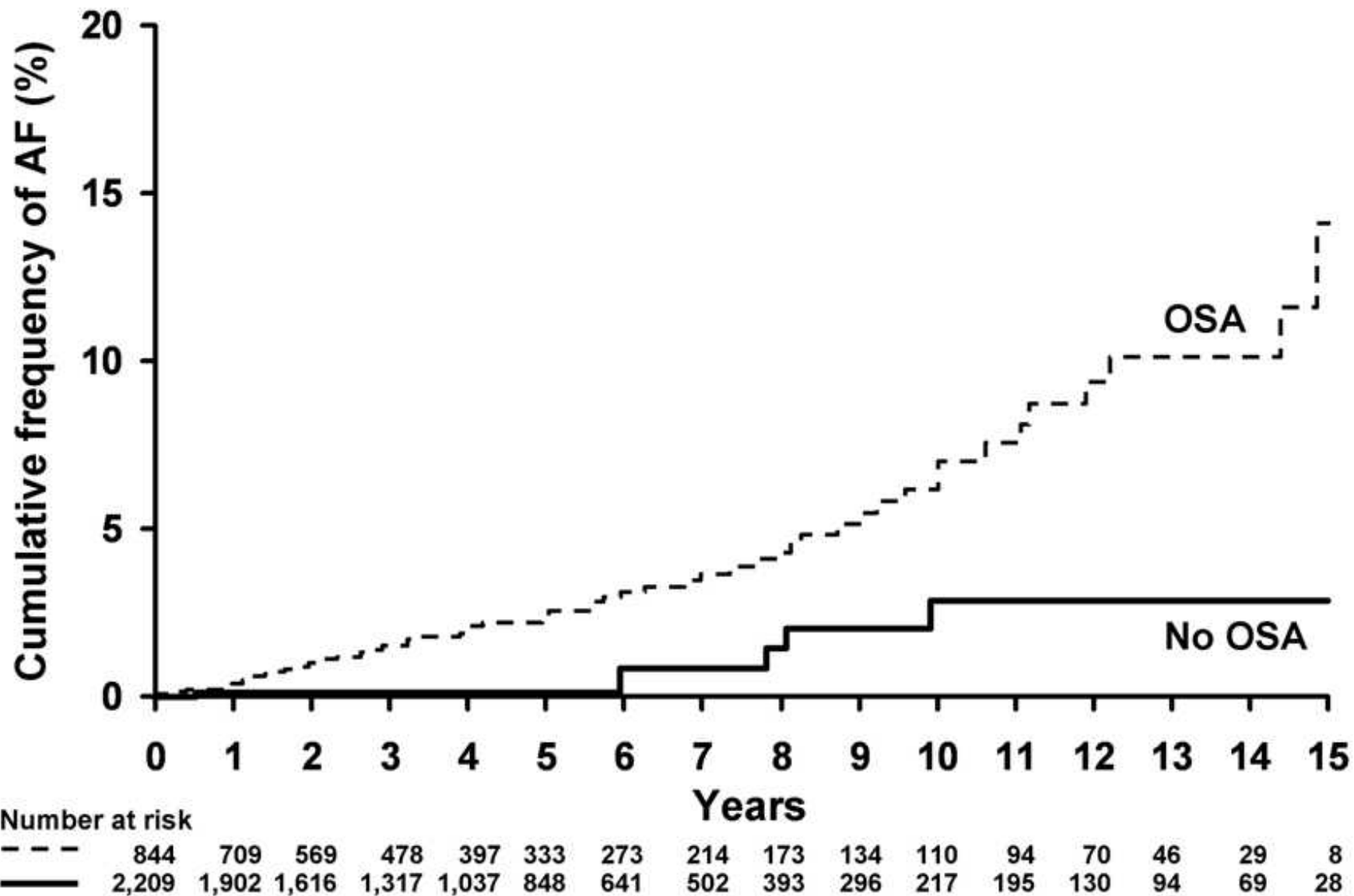
# APNEA DEL SUEÑO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

- La obesidad y la profundidad de la desaturación nocturna de oxígeno son factores de riesgo de fibrilación auricular en pacientes <65 años

**Gami AS. Sleep apnea and atrial fibrillation. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 81.**

- La apnea del sueño predice la fibrilación auricular [*hazard ratio 2.18*, (95% CI, 1.34-3.54)]

**Gami AS. J Am Coll Cardiol. 2007;49:565**



Gami AS et al. J Am Coll Cardiol. 2007;49:565-71.

# APNEA DEL SUEÑO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

- En este estudio prospectivo 56 de 134 pacientes (**42%**) con ictus isquémico agudo tenían apnea del sueño
- Los pacientes con apnea eran más viejos ( $p < 0.001$ ), tenían índice de masa corporal más alto ( $p = 0.02$ ) y más frecuentemente tenían hipertensión ( $p < 0.001$ )
- La fibrilación auricular se observó con más frecuencia en pacientes con apnea (**41.1%** vs 20.5%,  $p < 0.05$ )
- El estudio confirma la gran prevalencia de apnea del sueño en pacientes con ictus e identifica la fibrilación auricular como causa importante de ictus en estos pacientes

**Poli M et al. Sleep Medicine 2015 (en prensa)**

## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente (FOP)
- Alteraciones hemodinámicas
- Fallo en autorregulación
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

# APNEA DEL SUEÑO Y FOP

- El 27% de pacientes con apnea del sueño y el 15% de sujetos control tenían FOP (estudio Doppler transcraneal)
- La prevalencia de FOP era más alta ( $p < 0.05$ ) en pacientes con apnea del sueño obstructiva

Beelke M et al. Sleep Med. 2003;4:219



# APNEA DEL SUEÑO Y FOP

- *Shunt* derecha-izquierda identificado en 72% de 100 pacientes consecutivos con apnea del sueño
- La alta prevalencia de *shunt* sugiere prevalencia alta de FOP

Guchlerner M et al. J Clin Sleep Med. 2012;8:375

# APNEA DEL SUEÑO Y FOP

En un estudio de 335 pacientes

- Hubo más ictus/AIT matutino en pacientes con apneas de larga duración y *shunt* derecha/izquierda, que en pacientes sin esa combinación  
(27/69 vs 70/266; **OR 1.91**, 95% CI 1.08 to 3.38;  
p=0.03)
- La combinación es un factor de riesgo cerebrovascular que se puede prevenir

**Ciccone A et al. Stroke 2013;68:97**

## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente
- **Alteraciones hemodinámicas**
- Fallo de autorregulación
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hiperapnia
- Hipercoagulabilidad

## ALTERACIONES HEMODINÁMICAS EN LA APNEA DEL SUEÑO

- La velocidad de flujo sistólica, diastólica y media disminuye en el territorio de la arteria cerebral media durante episodios de apnea
- Presiones negativas profundas intratorácicas durante las apneas obstructivas reducen la velocidad del flujo cerebral

**Netzer NC et al. Stroke 1998;29:87**

**Netzer NC. Sleep. 2010;33:146**

## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente
- Alteraciones hemodinámicas
- **Fallo de autorregulación vascular**
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

# APNEA DEL SUEÑO Y AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

- Los mecanismos de autorregulación vascular de la hemodinámica cerebral fallan cuando existe hipoxia cerebral, como es el caso en presencia de apneas obstructivas frecuentes (IAH >30)

**Pizza F et al. Sleep. 2010;33:205**

# APNEA DEL SUEÑO Y AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

- En pacientes con apnea del sueño, la velocidad media de flujo cerebral estaba disminuida en comparación con sujetos control ( $P < 0.05$ ) (Doppler transcraneal)
- Los mecanismos de compensación estaban retrasados en respuesta a cambios en la presión arterial ( $P < 0.05$ )
- El estudio sugiere que los pacientes con apnea del sueño tienen alteración de la autorregulación cerebral

Urbano F et al. J Appl Physiol. 2008;105:1852

## FACTORES CONTRIBUYENTES A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Aumento del tono simpático
- Subidas de la tensión arterial
- Disrritmias cardíacas
- Foramen oval patente
- Alteraciones hemodinámicas
- Fallo de autorregulación
- Hipoxia
- Inflamación sistémica
- Disfunción endotelial
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad



# HIPOXIA

La hipoxia y la inflamación se entrelazan a niveles molecular, celular y clínico

**Eltzschig HK et al. N Engl J Med. 2011;17;364:656.**

# HIPOXIA, FACTORES PRO-INFLAMATORIOS Y DAÑO ENDOTELIAL

- La hipoxia repetida puede dañar el endotelio vascular y provocar la liberación de factores pro-inflamatorios
  - citokinas plasmáticas
  - factor alfa de necrosis tumoral
  - interleukina-6

**Berger S and Lavie L. Sleep apnea, oxidative stress, proinflammatory vascular risk factors and endothelial disease. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 11.**

# HIPOXIA CRÓNICA INTERMITENTE

- La hipoxia crónica intermitente causa disfunción vascular:
  - aumentando niveles de endotelina
  - aumentando el estrés oxidativo neurovascular
  - disminuyendo la reserva neuromuscular vascular
  - reduciendo la reactividad vascular
  - aumentando la susceptibilidad a la lesión

**Capone C et al. Hypertension. 2012;60:106.**

## APNEA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD DE LOS PEQUEÑOS VASOS CEREBRALES

- La apnea del sueño  $\geq 15$  IAH es un factor de riesgo de lesión de la sustancia blanca cerebral en pacientes de edad media en adelante
  - **OR:2.08** [95% (IC):1.05-4.13]

**Kim H et al. Sleep 2013;36:709**

# APNEA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD DE LOS PEQUEÑOS VASOS CEREBRALES

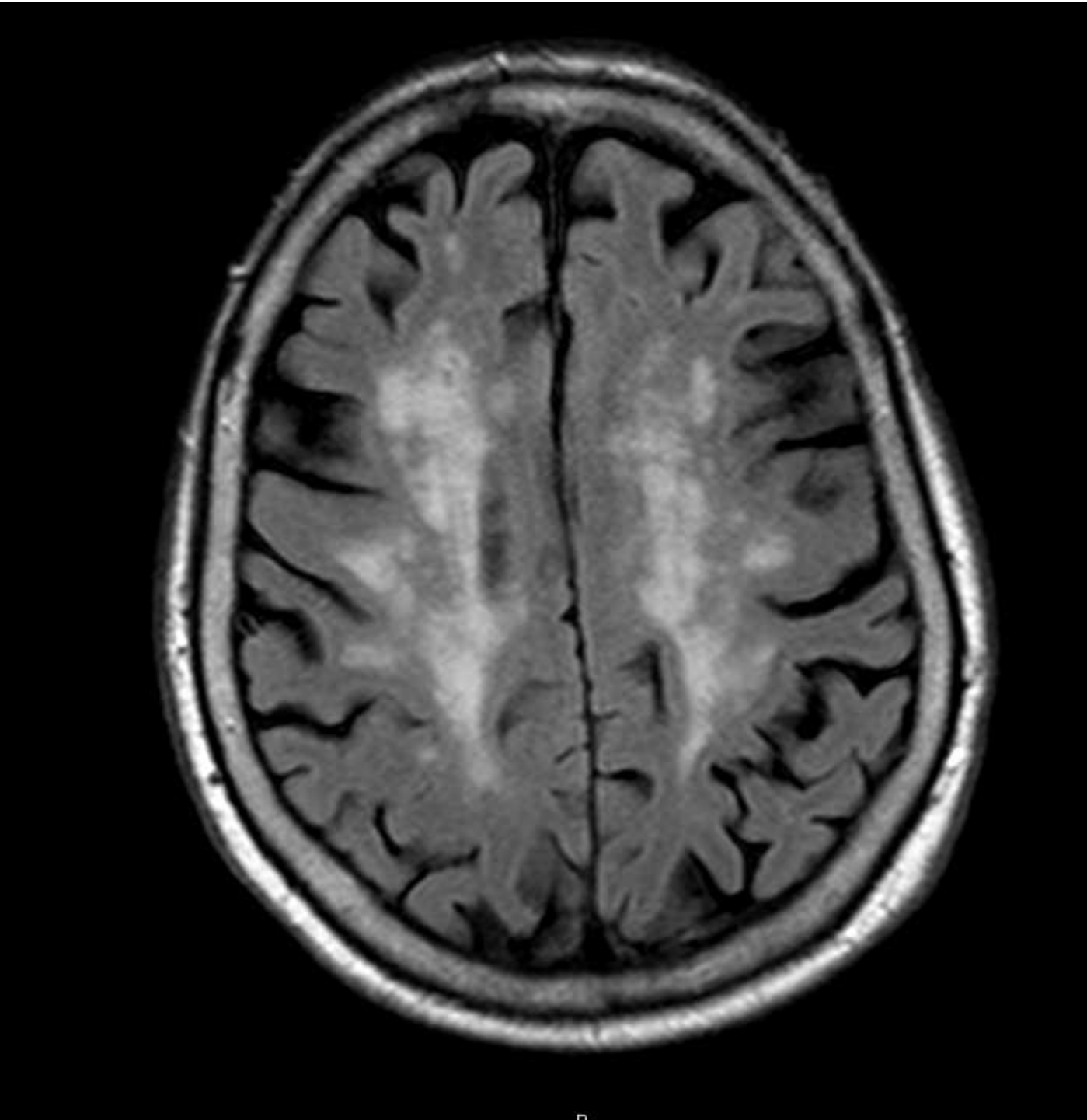
- La apnea del sueño  $\geq 15$  AHI es un factor de riesgo de infartos silentes cerebrales en personas  $\geq 65$  años
  - **OR:2.44** [95% (IC):1.03-5.80]

**Cho ER et al. J Sleep Res. 2013;22:452**

# APNEA DEL SUEÑO Y ALTERACIÓN COGNOSCITIVA VASCULAR

- La apnea del sueño es un factor de riesgo de demencia subcortical isquémica vascular

**Román GC. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013.**



# APNEA DEL SUEÑO Y ALTERACIÓN COGNITIVA

- En un estudio realizado en mujeres viejas (edad media 82.3 años) el grupo con apnea del sueño (IAH $\geq$ 15) tenía mayores probabilidades de presentar alteración cognitiva leve o demencia

*odds ratio* ajustado, **1.85**; [95% (IC), 1.11-3.08]

**Subestudio de *Study of Osteoporotic Fractures***

**Yaffe K et al. JAMA. 2011;306:613**



# APNEA DEL SUEÑO Y ALTERACIÓN COGNITIVA

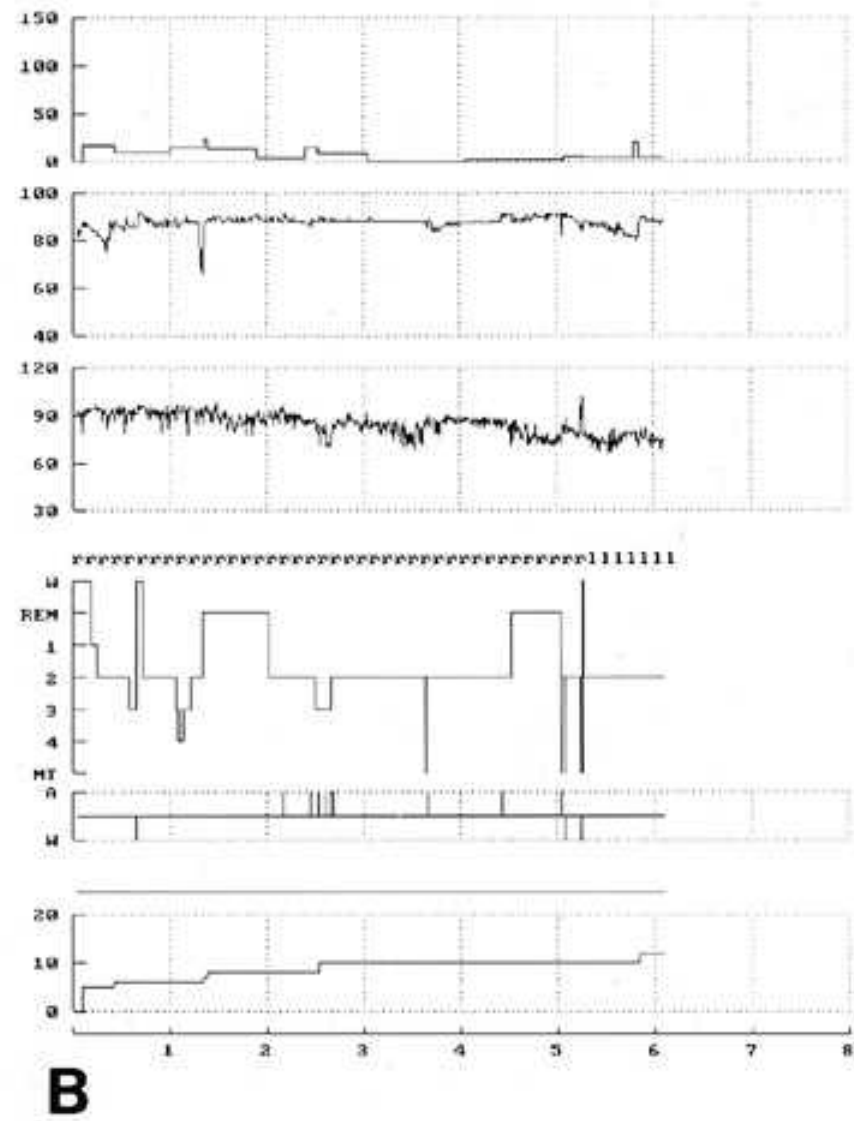
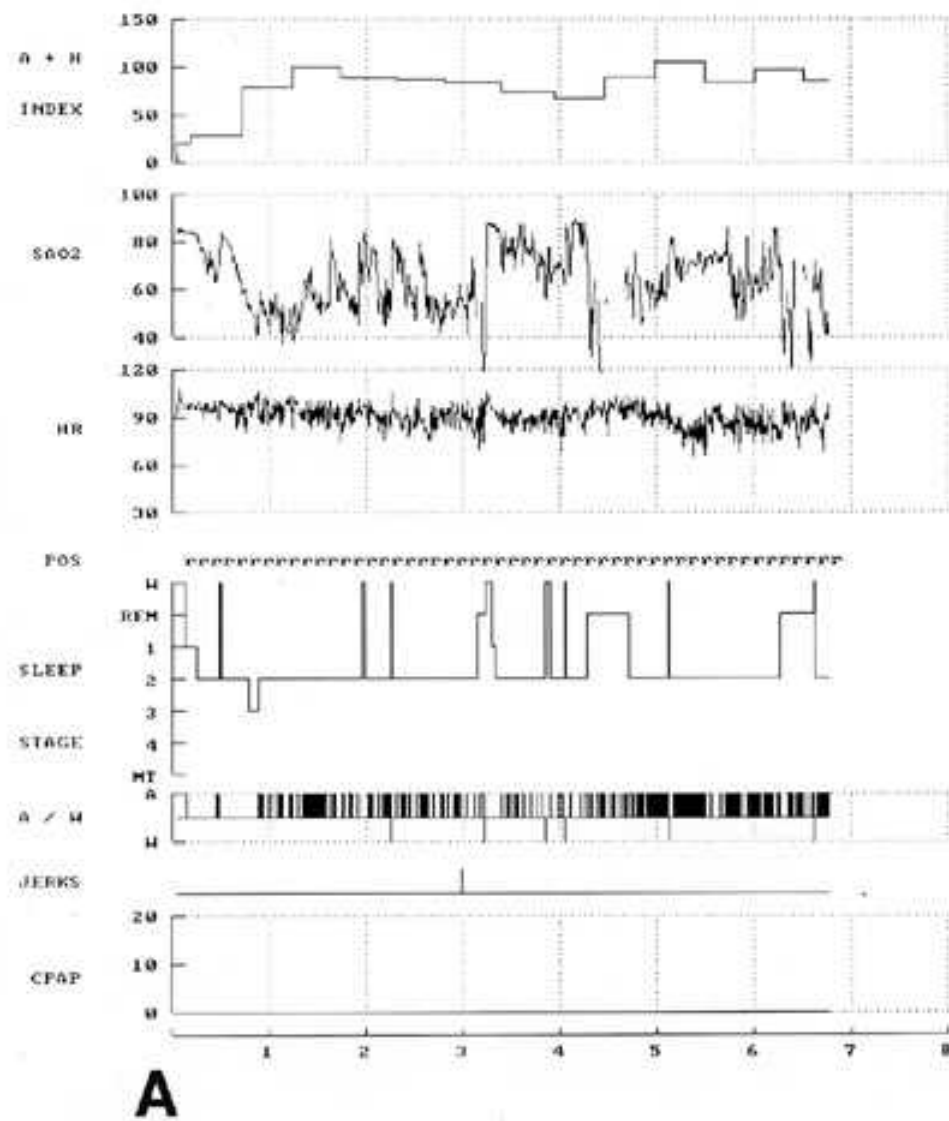
- En otro estudio en pacientes con alteración cognitiva mínima o con enfermedad de Alzheimer, se observó que pacientes con apnea del sueño comenzaron el declive mental a edades más tempranas
  - (MC1: 72.63 vs 83.67; MC2: 72.15 vs 83.45; MC3: 77.40 vs 89.89;  $p < 0.01$ ).
  - (AC3: 83.46 vs 88.13;  $p < 0.05$ ).
- En el mismo estudio se observó que el tratamiento con CPAP tendía a frenar el comienzo y progreso de la alteración cognitiva
  - CMC1: 72.63 vs 82.10; CMC2: 72.11 vs 82.10;  $p < 0.01$ ).

**Osorio RS et al. Neurology. 2015 May 12;84:1964**

# TRATAMIENTO

- ¿Se evitan los ictus con tratamiento CPAP?
- ¿Se evita la demencia con tratamiento CPAP?





# CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

- Hombres con apnea del sueño moderada o grave fueron aleatorizados a recibir aplicaciones con CPAP terapéutico o subterapéutico durante 4 semanas
- A las 4 semanas de CPAP terapéutico se observó disminución de
  - excreción de catecolaminas urinarias 24-h
  - rigidez arterial
  - presión arterial sistémica media de 24 horas (2.6+/-5.4 mmHg)
- Mejoría
  - reactividad de los baro-reflejos
- Los datos sugieren que el tratamiento con CPAP disminuye el riesgo cardiovascular

**Kohler M et al. Effect of CPAP on stroke risk factors and stroke. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 115.**

# CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El tratamiento con CPAP redujo la presión sistólica (-7.3 mmHg), principalmente de noche, y normalizó los patrones de presión arterial nocturna en pacientes con apnea del sueño e hipertensión difícil de controlar

**Martínez-García MA et al. Eur Respir J. 2007;29:951**

# CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

En pacientes con apnea del sueño IAH >20 e ictus que

- no toleraron el CPAP
  - Aumento del riesgo de muerte (**HR=1.58**; 95% CI, 1.01-2.49)
    - comparado
- toleraron el CPAP
- Los resultados sugieren que el tratamiento continuado con CPAP de pacientes con apnea del sueño moderada/grave e ictus, se asocia con disminución del riesgo de muerte

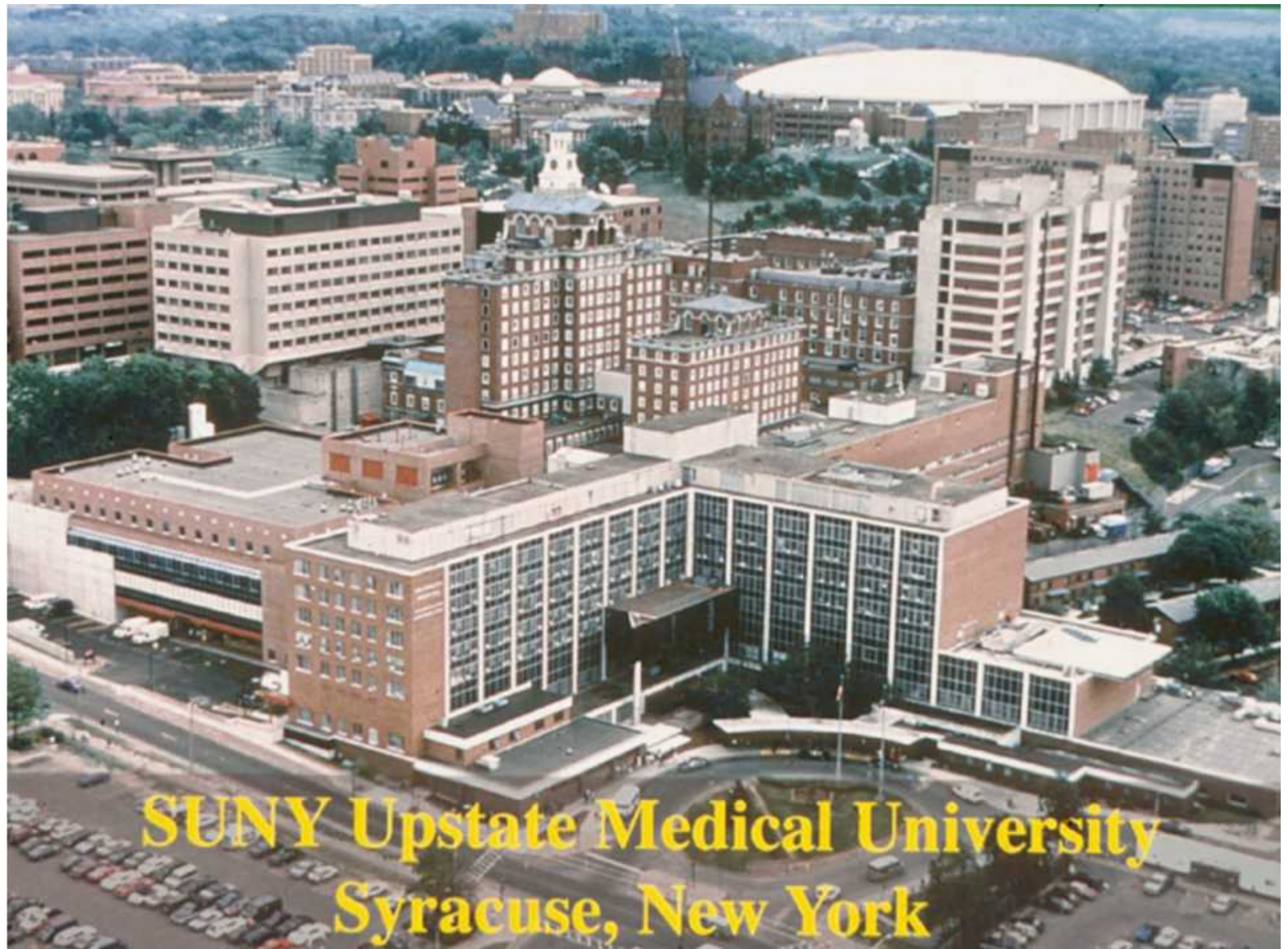
**Martínez-García MA et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:36**

## CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

- El Auto-CPAP fue bien tolerado, en pacientes en rehabilitación de un ictus
- Representa una dimensión terapéutica nueva en pacientes en recuperación de ictus

**Bravata DM et al. SLEEP 2011;34:1271**





**SUNY Upstate Medical University  
Syracuse, New York**