

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA E HISTOLOGIA HUMANAS.

***CAMBIOS HEMODINÁMICOS CEREBRALES EN EL SÍNDROME DE
APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO TRAS TRATAMIENTO CON
PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR.***

Directores: Dr. Daniel Toranzo Martínez.

Dr. Tomás Segura Martín.

Pedro Enrique Jiménez Caballero.

Junio 2009.

Salamanca, Junio de 2009.

Dr. Daniel Toranzo Martínez, catedrático de Histología humana y Dr. Tomás Segura Martín, profesor asociado de Neurología, certifican que:

Pedro Enrique Jiménez Caballero ha realizado bajo nuestra dirección la tesis doctoral cuyo título es:

Cambios hemodinámicos cerebrales en el síndrome de apneas obstructivas del sueño tras tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior.

Esta tesis representa un trabajo original que han contribuido de forma significativa al estado del tema tratado y ha abierto nuevas perspectivas para la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con el síndrome de apneas obstructivas del sueño.

Aportaciones originales de su trabajo han sido:

1. El tratamiento de pacientes SAHOS con CPAP condiciona una mejoría de la reactividad vasomotora cerebral a largo plazo (2 años), medida mediante el Test de Apnea.
2. En pacientes SAHOS tratados con CPAP durante 2 años se produce una disminución significativa de la velocidad media en ACM.
3. En pacientes SAHOS tratados con CPAP durante 2 años se produce un aumento del IP en arteria basilar.

4. El uso de CPAP se asocia a una disminución de la tensión diastólica en apnea y la frecuencia cardiaca basal.

5. Los pacientes SAHOS hipertensos tratados con CPAP presentan una mejoría más importante en el Test de Apnea a nivel de la ACM que los normotensos.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Junio de 2009.

Fdo.:

Dr. Daniel Toranzo Martínez.

Fdo.:

Dr. Tomás Segura Martín.

A Mónica y
Al pequeño Carlos.

AGRADECIMIENTOS.

La realización de esta tesis ha sido posible gracias al apoyo, ánimo y colaboración de muchas personas a las que me gustaría agradecerles la ayuda prestada.

En primer lugar a Daniel Toranzo como Director de tesis por su constante apoyo y confianza en mi trabajo.

A Tomás Segura como Director de tesis e investigador en esta entidad. Además me gustaría agradecer su confianza y colaboración en el trabajo, y por su continuo optimismo en los momentos de flaqueza.

Al Dr. Ramón Coloma, Neumólogo del Hospital Universitario de Albacete por proporcionarme los datos de los pacientes con SAHOS sobre los que he realizado la tesis doctoral, haber realizado la valoración de los estudios de polisomnografía y la asesoría científica en el tema del SAHOS y de la utilización de la CPAP.

Al Dr. Oscar Ayo, Neurólogo del Hospital Universitario de Albacete que me ha ayudado en la logística de la realización del Doppler transcraneal en pacientes con SAHOS después del tratamiento con CPAP.

A Mercedes Gómez, A.T.S. del laboratorio de Neurosonología del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Albacete por su ayuda en la recogida de datos y contactar con los pacientes con SAHOS.

También quiero agradecer la ayuda del Dr. Rafael Cuenca, responsable de la Unidad de Farmacología Clínica y Coordinación de Investigación del Hospital Virgen de la Salud, por su inestimable ayuda en el diseño del trabajo, análisis estadístico e interpretación de los resultados.

Al Dr. Francisco Pastor Jiménez catedrático de Anatomía Humana con quién realice los cursos de doctorado y quién me animó a realizar la tesis. El no ha podido verla terminada ya que ha fallecido en su transcurso de su preparación.

A Mónica por su continuo apoyo y por estar siempre ahí.

Al pequeño Carlos, por la ilusión de cada día.

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a la financiación de un proyecto becado por el FISCAM nº 02061-00.

Ilustraciones realizadas por el Dr. Jiménez Caballero.

ABREVIATURAS.

AB: Artería basilar.

ACA: Artería cerebral anterior.

ACM: Artería cerebral media.

ACP: Artería cerebral posterior.

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

BHI: Breath-holding Index.

CPAP: Continuous positive airway pressure.

DTC: Doppler transcraneal.

EEG: Electroencefalograma.

EMG: Electromiograma.

EOG: Electrooculograma.

ERAM: Esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar.

FC: Frecuencia cardíaca.

FOP: Foramen oval permeable.

FSC: Flujo sanguíneo cerebral.

HTA: Hipertensión arterial.

IAH: Índice apneas-hipopneas.

IMC: Índice de masa corporal.

IP: Índice de pulsatilidad.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PSG: Polisomnografía.

REM: Rapid eye movement.

RHC: Reserva hemodinámica cerebral.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RVC: Reactividad vasomotora cerebral.

SAHOS: Síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño.

SEPAR: Sociedad Española de Patología Respiratoria.

SMPP: Síndrome de movimientos periódicos de piernas.

SPECT: Tomografía por emisión de fotón simple.

SNC: Sistema nervioso central.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAp: Test de apnea.

TAS: Tensión arterial sistólica.

T90: Porcentaje de sueño con saturación de oxígeno por debajo del 90%.

VAS: Vía aérea superior.

VDF: Velocidad diastólica final.

VFSC: Velocidad del flujo sanguíneo cerebral.

VMF: Velocidad media de flujo.

VSM: Velocidad sistólica máxima.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Concepto de SAHOS.....	12
1.2. Factores de riesgo para SAHOS	15
1.3. Relación SAHOS y enfermedad cerebrovascular.....	17
1.3.1. Hipoxemia	19
1.3.2. Estado Protrombótico	20
1.3.3. Cardioembolismo.....	21
1.3.4. Hipertensión arterial	22
1.3.5. Foramen oval permeable y shunt derecha-izquierda.....	23
1.3.6. Arteriosclerosis.....	23
1.3.7. Síndrome metabólico.....	24
1.3.8. Alteración de la hemodinámica cerebral.....	25
1.4. Polisomnografía	27
1.5. Efecto Doppler.....	30
1.6. Doppler Transcraneal.....	32
1.7. Reactividad vasomotora cerebral	34
1.8. Índice de pulsatilidad	38
1.9. CPAP.....	39
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
2.1. Hipótesis.....	46
2.2. Objetivos	47
3. MATERIAL Y MÉTODOS	48
3.1. Diseño	49

3.2. Sujetos de estudio	49
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	49
3.4. Determinación del tamaño muestral.....	50
3.5. Periodo de estudio.....	50
3.6. Protocolo de trabajo	50
3.6.1. Valoración Clínica y Polisomnográfica	50
3.6.2. Hemodinámica cerebral.....	53
3.6.2.1. Test de apnea.....	55
3.7. Variables específicas del estudio	56
3.7.1. Variables dependientes	56
3.7.2. Intervención.....	57
3.7.3. Covariables	57
3.8. Análisis estadístico	58
3.8.1. Análisis descriptivo	58
3.8.2. Análisis comparativo.....	59
3.8.3. Análisis multivariante.....	59
4. RESULTADOS.....	61
5. DISCUSIÓN	96
6. CONCLUSIONES.....	115
7. BIBLIOGRAFÍA	117
8. ANEXOS: Artículos publicados relacionados con la tesis	141

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

1.1. CONCEPTO DE SAHOS.

La Academia Americana para la Medicina del Sueño ⁽¹⁾ define el SAHOS (síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño) como la presencia de más de cinco eventos respiratorios (apneas/hipopneas) por hora de sueño, asociados a ciertos síntomas característicos y no explicados por otras causas. Los síntomas característicos son: somnolencia excesiva durante el día, o al menos dos de los siguientes: episodios asfícticos durante el sueño, despertares recurrentes, sensación matutina de sueño no reparador, cansancio durante el día o empeoramiento de la capacidad de concentración.

El elemento clave del SAHOS es la aparición de episodios recurrentes de limitación del paso del aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares. La mayoría de los pacientes aqueja ronquidos y apneas nocturnas, somnolencia excesiva durante el día, cansancio y cierto grado de disfunción neuropsicológica.

El diagnóstico de SAHOS requiere la realización de una polisomnografía nocturna (PSG), que además de determinar la presencia de apneas, permite estimar la gravedad de la patología a través de la medición del índice de apneas-hipopneas (IAH), esto es, el número de apneas e hipopneas durante una hora de sueño. La Academia Americana de Medicina del sueño define la apnea obstructiva como la suspensión del flujo de aire durante un periodo mínimo de 10 segundos. El episodio es obstructivo si durante la apnea persiste

el esfuerzo respiratorio. Se define hipopnea como un episodio respiratorio anormal, que muestra una reducción de al menos un 30% del movimiento toracoabdominal, o del flujo del aire nasal, con una duración de 10 segundos o más y una caída de la saturación de oxígeno del 3% o más.

Con frecuencia las apneas se acompañan de desaturación de oxígeno en la sangre arterial, que regresa a valores normales al terminar la apnea y coincide con un despertar de corta duración. Las apneas son de mayor duración e impacto durante el sueño REM y tienden a ser menos intensas durante el sueño profundo o de ondas lentas. Al finalizar el episodio de una apnea obstructiva, la presión arterial aumenta y también los despertares se acompañan de descargas simpáticas que elevan la presión sanguínea y aumentan la frecuencia del ritmo cardíaco.

La somnolencia excesiva diurna definida como un exceso de la necesidad fisiológica de quedarse dormido puede ser medida tanto objetiva como subjetivamente. La medida subjetiva más común de la somnolencia excesiva es la escala de Epworth ⁽²⁾. Esta escala autoadministrada consta de 8 preguntas sobre la propensión a quedarse dormido ante determinadas situaciones de la vida diaria como viendo la televisión o conduciendo. Las contestaciones se gradúan desde 0, en la que nunca tiene sueño en esa situación hasta 3, donde hay una alta probabilidad de dormirse. Puede variar entre 0 y 24, siendo 0 la ausencia de somnolencia diurna y 24 la somnolencia más severa. Una puntuación de 10 supone 2 desviaciones estándar por encima de la media en personas sanas, por lo que una puntuación de 11 o superior se considera una somnolencia significativa.

ESCALA DE EPWORTH.

Situaciones:

- A. Sentado leyendo.
- B. Viendo la televisión.
- C. Sentado, inactivo, en un lugar público (por ejemplo, un teatro, una conferencia).
- D. Como pasajero en un coche en un viaje de una hora.
- E. Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten.
- F. Sentado charlando con alguien.
- G. Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol.
- H. En un coche, al pararse unos minutos por el tráfico.

Puntuaciones:

- 0. Nunca se adormila.
- 1. Pocas probabilidades de que se adormile.
- 2. Es posible que se adormile.
- 3. Grandes posibilidades de adormilarse.

Uribe y cols. ⁽³⁾ han relacionado una puntuación superior a 10 con la presencia de SAHOS respecto a pacientes con una puntuación inferior y que presentan características antropométricas de IMC y perímetro de cuello similares.

Según Young y cols. ⁽⁴⁾ el SAHOS es una patología muy frecuente cuya prevalencia ha sido estimada en el 2% de las mujeres y el 4% de los varones de la población adulta. En nuestro país, Durán y cols. ⁽⁵⁾ han estimado una prevalencia en varones adultos del 7%. Además, este último estudio mostró como la prevalencia del SAHOS se incrementaba con la edad en ambos sexos, con un incremento de la odds ratio de 2,2/10 años de incremento de la edad.

Hoy día no existen dudas sobre el hecho de que los pacientes con SAHOS presentan mayor riesgo de sufrir patología cardíaca y cerebrovascular. Muchos

son los mecanismos que pueden facilitar esta predisposición como la hipertensión arterial, trastornos de la coagulación, trastornos del ritmo cardiaco o alteraciones hemodinámicas cerebrales, entre otras causas propuestas o ya demostradas.

1.2. FACTORES DE RIESGO PARA SAHOS.

Se han estudiado diversos factores de riesgo para el desarrollo del SAHOS. Los principales factores de riesgo según Corral y cols. ⁽⁶⁾ son la obesidad, que está presente en el 70 a 80% de los pacientes, y las alteraciones anatómicas de la vía aérea superior (VAS), pero existen otros; a continuación se revisan todos conjuntamente:

A. OBESIDAD: Aunque el SAHOS es más frecuente en obesos, no es exclusivo de obesos. Se cree que la obesidad no es un prerrequisito para desarrollar SAHOS sobre todo en pacientes mayores ⁽⁷⁾ o en poblaciones del sudeste asiático ⁽⁸⁾.

En pacientes obesos existe mayor predisposición a presentar disminución de la luz de la VAS como principal factor de influencia. El índice de masa corporal (IMC) indica el estado nutricional de la persona, ya que mide el porcentaje de grasa que tiene un sujeto. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado. Sus unidades son por tanto, Kg/m².

$$\text{IMC} = \text{Peso en Kg.} / \text{Altura en metros}^2$$

La Sociedad Española de Endocrinología para el estudio de Obesidad ⁽⁹⁾ ha establecido que entre 20 y 25 se considera una persona normal. Entre 25 y 30 hay sobrepeso y por encima de 30 obesidad.

Aunque existen algunas discrepancias hay varios autores como Rollheim y cols. ⁽¹⁰⁾ que han correlacionado la presencia de apneas obstructivas en VAS con los niveles de IMC.

B. ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR:

Pueden deberse a obstrucción nasal (pólipos, hipertrofia de cornetes...), obstrucción oral (retrognatia, macroglosia...), obstrucción faríngea (hipertrofia amigdal...), aumento de la grasa en la VAS, edema o parálisis de las cuerdas vocales, alteraciones musculoesqueléticas y neurológicas (Arnold Chiari, siringomielia, miastenia gravis, etc.).

Diversos estudios como los de Davies y cols. ^(11,12) han relacionado estas alteraciones de la VAS con la presencia de SAHOS y está establecido que un perímetro de cuello superior a 44,5 centímetros es un factor de riesgo para SAHOS.

C. EDAD: Según distintos estudios epidemiológicos, la incidencia del SAHOS tiene un pico entre los 40 y 60 años, aunque se puede presentar a cualquier edad, incluida la primera infancia, donde la mayor parte de los casos se deben a hipertrofia amigdal.

D. SEXO: Se observa un predominio masculino, sin existir una clara explicación, aunque se relaciona con la aparición de situaciones anatómicas anormales en la VAS. Cuando aparece en el sexo femenino, la prevalencia es superior en la menopausia, según Bixler y cols. ⁽¹³⁾, este hecho sugiere una influencia hormonal.

E. ALTERACIONES ENDOCRINAS: En la acromegalia, el aumento del paladar blando puede condicionar un estrechamiento en la VAS aunque no se ha encontrado correlación entre el nivel hormonal y la gravedad del proceso. De igual forma puede ocurrir en enfermedades por depósito tipo amiloidosis o en el hipotiroidismo, donde se observa obstrucción en la VAS por depósito de grasa a este nivel con macroglosia asociada. Por último, en la menopausia aumenta la prevalencia de SAHOS en mujeres, postulándose como ya se ha mencionado previamente una implicación hormonal y de esta manera un posible efecto terapéutico con progesterona, dato que aún no ha sido contrastado.

F. FACTORES GENÉTICOS: Existe una predisposición familiar para el desarrollo del SAHOS como han evidenciado Guilleminault y cols. ⁽¹⁴⁾

G. FACTORES EXÓGENOS: Tanto el alcohol, que reduce el tono muscular de la VAS e incrementa la duración de los episodios apnéicos al aumentar el umbral del despertar, como los fármacos depresores del SNC se consideran factores de riesgo para SAHOS. Así mismo, el tabaco induciría roncopatía por inflamación de la mucosa orofaríngea, debido a la nicotina y pérdida de la función pulmonar con hiperreactividad bronquial.

1.3. RELACIÓN SAHOS Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

Estudios epidemiológicos recientes de Peppard y cols. ⁽¹⁵⁾ demuestran que el SAHOS se asocia de forma significativa a la presencia de hipertensión arterial. Shahar y cols. ⁽¹⁶⁾ vieron además que condiciona la aparición de enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente cerebrovasculares.

El conocimiento de la relación entre las alteraciones respiratorias del sueño y la isquemia cerebral data de antiguo, cuando numerosos autores como Palomäki⁽¹⁷⁾ demostraron la alta prevalencia de las alteraciones respiratorias nocturnas en los pacientes que habían sufrido un ictus. Sin embargo, existía de manera aparentemente paradójica un claro predominio de las apneas obstructivas, de probable origen en la vía aérea superior, sobre las apneas centrales, por lesión en los centros respiratorios cerebrales. Este hecho junto a la constatación posterior por parte de Parra y cols.⁽¹⁸⁾ de que la frecuencia y severidad del SAHOS en los pacientes con enfermedad cerebrovascular no difería entre aquellos con ictus y los que habían tenido un accidente isquémico transitorio, sin lesión cerebral final, hace suponer que el SAHOS puede tener más peso como causa que como consecuencia de la enfermedad cerebrovascular.

La presencia de SAHOS se ha asociado más frecuentemente a ictus que a enfermedad coronaria⁽¹⁶⁾. Los datos del Sleep Heart Study⁽¹⁶⁾ muestran que los pacientes con SAHOS tienen una mayor predisposición a presentar ictus con una odds ratio de 1,58 para aquellos sujetos con un IAH mayor de 11.

En un estudio prospectivo de Marín y cols.⁽¹⁹⁾ en pacientes varones seguidos durante 10 años se observó que aquellos con un SAHOS grave (IAH>30) no tratados con CPAP tenían una incidencia significativamente mayor de eventos vasculares fatales y no fatales frente a los que tenían un SAHOS leve-moderado o solo eran roncadors.

Wessendorf y cols.⁽²⁰⁾ evidenciaron en pacientes que habían tenido un primer ictus cerebral que la prevalencia de SAHOS era superior a la que cabría esperar por su grupo de edad. Así mismo, estos autores⁽²¹⁾ comprobaron que

el tratamiento con CPAP era bien tolerado produciendo mejoras no sólo en variables físicas como la tensión arterial sino en el bienestar de los pacientes. Good y cols. ⁽²²⁾ han objetivado que los pacientes con ictus que presentaban además SAHOS y eran tratados con CPAP tenían mejor recuperación funcional a los tres y doce meses.

La relación entre el SAHOS y la patología cerebrovascular se ve apoyada de manera indirecta por la elevada incidencia de ictus y AIT durante el sueño o inmediatamente después de levantarse ⁽²³⁾.

Sin embargo, en el momento actual, aunque existen diferentes teorías, no se conoce con certeza la vinculación fisiopatológica del SAHOS con la isquemia cerebral.

A continuación mencionamos brevemente algunas de las hipótesis que se han propuesto.

1.3.1. HIPOXEMIA: Strohl y cols. ⁽²⁴⁾ han postulado que las apneas nocturnas repetidas, que producen un descenso de la saturación de oxígeno, podrían condicionar ictus en determinados pacientes con SAHOS durante las fases de mayor alteración respiratoria. La alta frecuencia de infartos cerebrales durante el sueño se ha utilizado como argumento a favor de esta teoría. Sin embargo, es poco probable que caídas transitorias en la saturación sanguínea de oxígeno puedan condicionar isquemia cerebral, ni siquiera en los territorios de perfusión más distal, por lo que habría que considerar a la hipoxemia tan sólo como un factor facilitador, que en los pacientes con SAHOS vendría siempre acompañado de otras causas capaces de producir isquemia cerebral.

1.3.2. ESTADO PROTROMBÓTICO: Otra de las teorías más investigadas es la que sugiere que en los pacientes con SAHOS se producen alteraciones sanguíneas que podrían favorecer la aparición de fenómenos trombóticos. Los grupos de Sanner y cols. ⁽²⁵⁾ y Wessendorf y cols. ⁽²⁶⁾ han demostrado un aumento de la agregabilidad plaquetaria y de los niveles de fibrinógeno en pacientes con SAHOS e ictus. Estas alteraciones revierten tras el tratamiento con CPAP nocturna como han demostrado los grupos de Wessendorf y cols. ⁽²⁰⁾ y Bobinsky y cols. ⁽²⁷⁾. En el caso del fibrinógeno, Chin y cols. ⁽²⁸⁾ han encontrado además una correlación entre sus niveles y la gravedad del SAHOS. Se ha comprobado también por parte de Hla y cols. ⁽²⁹⁾ que en pacientes con apnea del sueño existen mayores niveles séricos de catecolaminas y un aumento persistente del estado de activación del sistema simpático que podrían condicionar microangiopatía cerebral con el consiguiente mayor riesgo de isquemia lacunar por enfermedad de pequeño vaso cerebral. Kassabech y cols. ⁽³⁰⁾ han demostrado que los pacientes con SAHOS tienen disfunción endotelial, incremento de la proteína C reactiva, interleucina 6, fibrinógeno y una actividad fibrinolítica reducida. Zhang y cols. ⁽³¹⁾ han observado que los pacientes con SAHOS presentan un estado protrombótico caracterizado por aumento del hematocrito, aumento de la agregabilidad plaquetaria, disminución de la deformidad eritrocitaria y disminución del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activado durante las primeras horas de la mañana respecto a la tarde. Estas alteraciones en las primeras horas de la mañana podrían reflejar la mayor incidencia de patología cerebrovascular observada en esta franja horaria. El

uso de CPAP da lugar a la desaparición de este estado protrombótico evaluado al mes de su instauración.

En el incremento de la incidencia de las enfermedades vasculares en pacientes con SAHOS también estarían implicados los cambios en las propiedades hemorreológicas de la sangre. Tazbirek y cols. ⁽³²⁾ comprobaron que los pacientes con SAHOS no tratados presentaban alteraciones hemorreológicas como incremento de la viscosidad sanguínea y plasmática y aumento de la agregabilidad plaquetaria y demostraron que estas alteraciones se corregían tras el tratamiento con CPAP.

La elevación de los niveles plasmáticos de CD40 y P-selectina están implicados en la agregabilidad plaquetaria en pacientes con SAHOS severo y sus niveles disminuyen tras el tratamiento con CPAP ^(33,34).

1.3.3. CARDIOEMBOLISMO: Harbison y cols. ⁽³⁵⁾ han especulado con la posibilidad de que exista un mayor riesgo cardioembólico de los pacientes con SAHOS, sobre todo a expensas de la mayor variabilidad del ritmo cardiaco, con frecuentes rachas de taquiarritmia observada durante las fases de apnea, que podrían postularse como mecanismo facilitador de fenómenos paroxísticos de arritmias embolígenas. En pacientes con insuficiencia cardiaca estable Javaheri y cols. ⁽³⁶⁾ encontraron que la fibrilación auricular fue cuatro veces más frecuente en aquellos que presentaban apneas durante el sueño. Según Sánchez-Armengol y cols. ⁽³⁷⁾ la presencia de SAHOS se asocia a alteraciones estructurales cardiacas con disfunción diastólica, así como también disfunción endotelial según Kraiczi y cols. ⁽³⁸⁾

Las alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas (hipertrofia ventricular izquierda y dilatación del ventrículo derecho) en pacientes con SAHOS son directamente proporcionales al grado de severidad y son reversibles si se suprimen los fenómenos apneicos ⁽³⁹⁾. Las alteraciones morfológicas más frecuentes en pacientes con SAHOS son la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la hipertensión pulmonar, mientras que la alteración funcional es un patrón de anomalía en la relajación diastólica ⁽⁴⁰⁾.

Se ha demostrado que el tratamiento del SAHOS con CPAP mejora el gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca y disminuye la tasa de eventos isquémicos coronarios en estos enfermos ⁽⁴¹⁾.

1.3.4. APNEA DEL SUEÑO COMO FACTOR DE RIESGO DE HTA:

Múltiples estudios epidemiológicos y de intervención, entre ellos los de Nieto y cols. ⁽⁴²⁾ y Peppard y cols. ⁽¹⁵⁾ han demostrado claramente que el SAHOS es un factor de riesgo para desarrollar HTA. Estudios fisiológicos sugieren que las apneas durante el sueño se asocian a aumentos transitorios de la tensión arterial lo que produce con el tiempo HTA mantenida ⁽⁴³⁾.

Los mecanismos por los que la apnea puede producir HTA son diversos. Fetcher y cols. ⁽⁴⁴⁾ sugieren que la presencia de hipoxia aguda y crónica produce un potente estímulo de los quimiorreceptores periféricos que son los responsables de la elevación de la presión arterial, probablemente a través de un incremento en la actividad alfa-adrenérgica. Otros autores como Faccenda y cols. ⁽⁴⁵⁾ y Becker y cols. ⁽⁴⁶⁾ han confirmado que las alteraciones de la tensión arterial se normalizan tras el tratamiento con CPAP lo que apoyaría la base etiológica del SAHOS en la HTA.

En un estudio la odds ratio de aparición de HTA comparando el grupo de SAHOS severo frente al leve-moderado fue de 1,37 ⁽²⁹⁾. Esta correlación fue confirmada por el Wisconsin Sleep Cohort Study ⁽¹⁵⁾.

1.3.5. FORAMEN OVAL PERMEABLE Y SHUNT DERECHA-IZQUIERDA: La presencia de foramen oval permeable (FOP) puede producir un ictus cardioembólico mediante embolia paradójica ⁽⁴⁷⁾. Shonoudy y cols. ⁽⁴⁸⁾ demostraron que la presencia de FOP es cuatro veces mayor en el grupo de pacientes con SAHOS que en el grupo control. Beelke y cols. ⁽⁴⁹⁾ comprobaron mediante la detección de burbujas con Doppler transcraneal, como la aparición del shunt se producía exclusivamente durante los episodios de apnea, y no durante el sueño normal o durante la vigilia.

1.3.6. ATEROSCLEROSIS: La aterosclerosis es una importante causa de enfermedades cerebrovasculares. En pacientes con ictus isquémico la presencia de un SAHOS supone un aumento significativo de la aterosclerosis ⁽⁵⁰⁾. Estudios experimentales llevados a cabo por Lavie ⁽⁵⁰⁾ han relacionado la hipoxia con la aterosclerosis por varias vías, como son el daño directo causado por especies reactivas de oxígeno, decrementos en la biodisponibilidad de óxido nítrico, elevadas concentraciones de homocisteína, incremento de lipoproteínas de baja densidad oxidadas y la formación de células macrofágicas, factores todos que pueden producir disfunción endotelial. La gravedad de la desaturación de oxígeno parece ser el mejor predictor para el desarrollo de las placas de ateroma y el aumento del grosor de la íntima-media en la carótida de pacientes con SAHOS sin enfermedad cardiovascular

conocida ⁽⁵¹⁾. Estos cambios podrían estar en relación con el incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (importantes radicales libres) como resultado de las sucesivas secuencias de desaturación-reoxigenación ⁽⁵²⁾. Los radicales libres darían lugar a una cascada metabólica compleja que potencialmente favorecería la aterosclerosis.

Lavie y cols. ⁽⁵³⁾ han comunicado también que los pacientes con SAHOS que sufren un ictus presentan niveles elevados de homocisteína y Jordan y cols. ⁽⁵⁴⁾ vieron como el tratamiento con CPAP reduce de forma significativa la concentración sérica de homocisteína.

El grosor íntima-media en la arteria carótida común es un marcador de aterosclerosis generalizada y por tanto un marcador importante del riesgo de padecer ictus. Silvestrini y cols. ⁽⁵⁵⁾ comprobaron que este grosor medido por ecografía carotídea es significativamente mayor en pacientes con SAHOS grave que en pacientes controles, tras ajustar por edad y otros factores de riesgo. Kaynak y cols. ⁽⁵⁶⁾ han demostrado que los pacientes con SAHOS tienen un grosor íntima-media mayor que los que sólo son roncadores, encontrándose correlación positiva entre el IAH con la formación de placas de ateroma. Trabajos más recientes también evidencian una clara relación entre el SAHOS y la arteriosclerosis ⁽⁵⁷⁾.

1.3.7. SAHOS Y SÍNDROME METABÓLICO: Según Tatsumi y cols. ⁽⁵⁸⁾ la hipoxemia observada en pacientes con SAHOS puede favorecer un incremento de la expresión del gen de la leptina. Esta hormona derivada de los adipocitos regula el peso corporal controlando el apetito, el gasto energético y la resistencia tisular a la insulina. Ip y cols. ⁽⁵⁹⁾ han puesto de manifiesto en

pacientes con SAHOS, tras ajustar variables importantes como el peso y el índice de masa corporal, una mayor prevalencia de diabetes que en sujetos normales.

1.3.8. ALTERACIONES DE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL.

Esta hipótesis ha sido poco explorada hasta la fecha en la literatura médica, aun cuando existe base teórica suficiente para postularla y algunas evidencias que la sustentan.

Jennum y cols. ⁽⁶⁰⁾ comprobaron que el SAHOS condiciona aumentos transitorios pero repetidos de la presión intracraneal que se relacionan directamente con la duración de las apneas nocturnas. Este hecho podría en teoría condicionar un descenso de la presión de perfusión cerebral. Igualmente Netzer y cols. ⁽⁶¹⁾ demostraron que en pacientes SAHOS existe durante el sueño una disminución de los valores medios de velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VMF) medido con DTC en comparación con controles sanos. Además, en este estudio demostraron que la fluctuación del flujo cerebral se relacionaba con la presión arterial, lo que indicaría que la autorregulación cerebral era insuficiente. El descenso de flujo sanguíneo cerebral nocturno se debería a la caída del gasto cardiaco secundaria al aumento de la presión negativa intratorácica que se produce durante las apneas obstructivas. Este fenómeno podría ser clínicamente más relevante durante el sueño REM, en el que el flujo cerebral y los requerimientos de oxígeno son mayores, pero en el que también las apneas son más prolongadas. Dado que el sueño REM de mayor duración tiene lugar a primera hora de la mañana, este mecanismo podría contribuir a explicar el pico de mayor frecuencia y mortalidad del ictus

precisamente en esta franja horaria. Por lo tanto, las alteraciones del flujo y oxigenación cerebral durante el sueño en los pacientes con SAHOS sumadas a otros factores predisponentes podrían precipitar problemas isquémicos en pacientes con problemas vasculares previos o en territorios mal vascularizados.

Sin embargo, como ya se ha expuesto previamente, no hay evidencia de que la isquemia cerebral en el SAHOS ocurra preferentemente en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa, ni de que tenga predilección por un territorio vascular concreto. Además, no existe ninguna evidencia sólida de que el padecer SAHOS sólo aumente el riesgo de isquemia cerebral durante las fases de apnea, y es posible que los fenómenos patológicos acaecidos por los pacientes con SAHOS durante el sueño puedan condicionar alteraciones sistémicas que perdurarían durante el día aumentando también el riesgo en la fase de vigilia. Así, no sólo durante la apnea y a través del mecanismo de disminución de la presión de perfusión cerebral explicado con anterioridad, sino también durante el periodo de vigilia, los pacientes con SAHOS tendrían alterada su hemodinámica cerebral.

Muy pocos estudios, y con muy pequeño número de pacientes han examinado la hemodinámica cerebral en pacientes con SAHOS durante la vigilia. En estos trabajos (Diomedi y cols.⁽⁶²⁾ y Placidi y cols.⁽⁶³⁾) se observó una disminución de la vasorreactividad cerebral medida por Doppler transcraneal mediante el test de apnea en pacientes con SAHOS comparados con controles, siendo los valores peores por la mañana que por la tarde. Diomedi y cols.⁽⁶²⁾

comprobaron además que el descenso diurno se corregía tras tratamiento con CPAP nocturna.

1.4. POLISOMNOGRAFÍA.

La polisomnografía nocturna (PSG) es una prueba básica y fundamental para el estudio del sueño y cualquiera de sus patologías. Consiste en la medición de diversos parámetros mediante sensores de distintas variables que se producen durante el sueño normal. Chokroverty ⁽⁶⁴⁾ agrupa los parámetros en: Neurofisiológicos, Cardiorrespiratorios y otros adicionales como los ronquidos, posición y movimientos de piernas.

- Parámetros neurofisiológicos: se obtienen a través del electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG). El montaje incluye tres canales de EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2), dos de EOG (ROC-A1, LOC-A1) y tres canales de EMG (músculo milohioideo y músculos tibial anterior derecho e izquierdo). Los electrodos se colocan según el sistema internacional 10-20. La macroestructura del sueño se calcula de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales ⁽⁶⁵⁾.

- Parámetros cardiorrespiratorios: El PSG mide los movimientos respiratorios torácicos y abdominales a través de cinturones expansibles, el flujo oro-nasal mediante sensores de temperatura (termistores), saturación de oxígeno con pulsioxímetros y electrocardiografía.

El ronquido se detecta con micrófono, la posición con bandas laterales y el movimiento de piernas con EMG a nivel de ambos tibiales anteriores.

La presencia del síndrome de movimientos periódicos de piernas (SMPP) definido por la aparición de al menos 5 episodios por hora de sueño aparece

hasta en un 48% de los pacientes con SAHOS ⁽⁶⁶⁾ considerándose esta entidad un factor de riesgo para la aparición de SMPP. Su presencia en pacientes con SAHOS no se asocia a un aumento de la somnolencia diurna mediada mediante la escala de Epworth.

Thomas y cols. ⁽⁶⁷⁾ diferencian entre apnea central y apnea obstructiva en base a los datos aportados por la PSG. En la primera se produce un cese de la respiración con ausencia del esfuerzo ventilatorio al relajarse la musculatura intercostal y diafrágica por inhibición de las neuronas situadas en el centro respiratorio. La apnea obstructiva se produce al no poder entrar el aire en la VAS a pesar del correcto funcionamiento del centro respiratorio y de la contracción de la musculatura intercostal y diafrágica que trata de realizar un proceso ventilatorio normal. (Figura 1).



Figura 1: Polisomnografía donde se observa apneas obstructivas con disminución del flujo nasal con los movimientos torácicos presentes característicos de este tipo de apneas. Se asocia a desaturación de oxígeno y microdespertares, ya que el paciente pasa de fase REM a sueño III-IV NoREM.

La representación esquemática de las fases del sueño junto con el tipo de apneas, posición del sujeto y saturación de oxígeno se denomina Hipnograma y da una información resumida y clarificante del análisis polisomnográfico. (Figura 2).

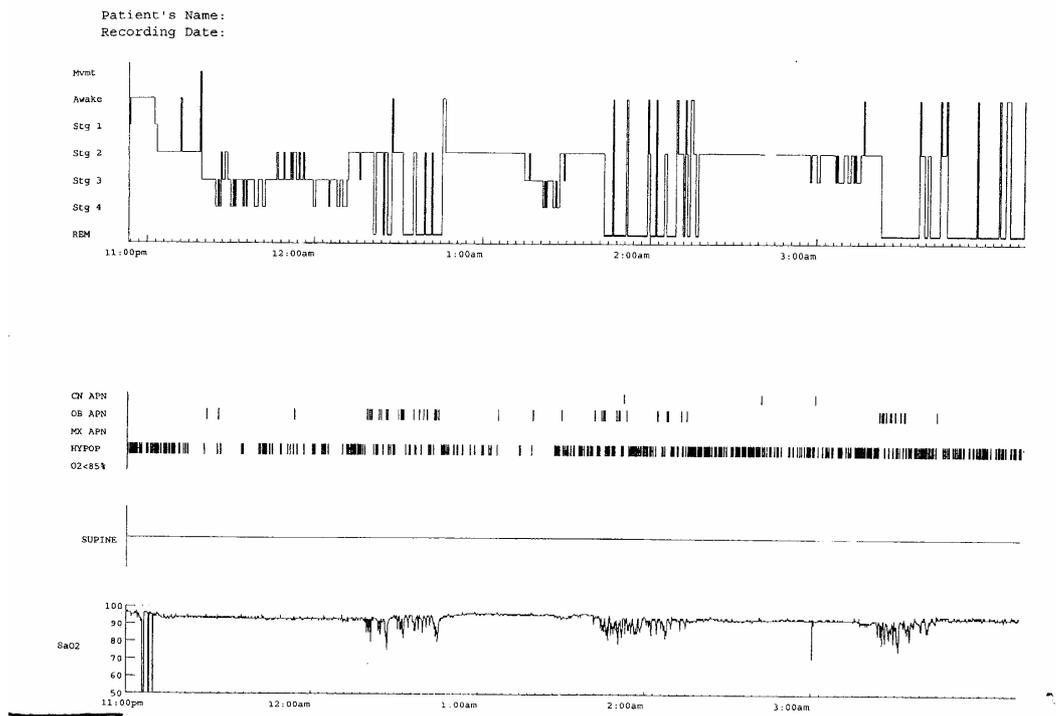


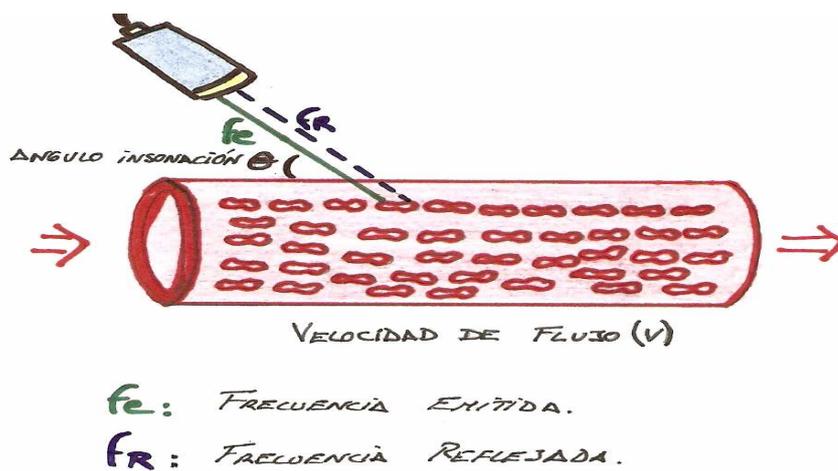
Figura 2: Hipnograma donde se reflejan las fases del sueño, frecuencia de apneas e hipopneas obstructivas, así como la posición del sujeto y saturación de oxígeno que permite observar que las apneas obstructivas se producen fundamentalmente durante la fase REM del sueño, como es más habitual.

La PSG permite además cuantificar la gravedad del SAHOS mediante la medición del índice de apneas-hipopneas (IAH) o número de apneas durante una hora de sueño. De este modo si se producen menos de 15 estaremos ante un SAHOS leve, entre 15 y 30 un moderado y más de 30 apneas a la hora se considera un SAHOS grave.

En el sueño REM se produce una atonía de los músculos dilatadores de la orofaringe junto a la pérdida del estímulo respiratorio quimiotáctico central lo que da lugar a episodios de apnea prolongados.

1.5. EFECTO DOPPLER.

El efecto Doppler, denominado así en honor al físico austriaco que lo describió originalmente, Christian Andreas Doppler, se basa en el cambio de frecuencia de un eco emitido por una fuente de sonido contra un objeto que está en movimiento: al acercarse a un receptor, éste detecta un incremento de la frecuencia percibida y al alejarse, un decremento. Su aplicación al estudio de la circulación cerebral es posible ya que la sangre se encuentra en movimiento y por tanto es capaz de modificar la frecuencia de un eco que colisiona contra ella. Son los hematíes, elementos formes más abundantes de la sangre, los que provocan el eco de vuelta (Figura 3).



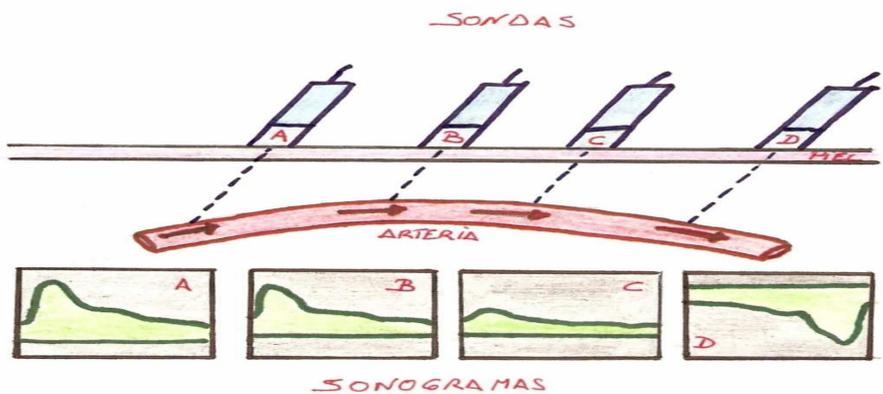
La diferencia entre la frecuencia emitida y la frecuencia registrada, cuando existe un movimiento relativo entre el emisor y receptor, es lo que se denomina

cambio de frecuencia Doppler o simplemente frecuencia Doppler. El haz de ultrasonidos emitido por un transductor choca contra un elemento en movimiento, como por ejemplo los hematíes en el caso de la sangre, y es reflejado con un cambio en su frecuencia que dependerá de la velocidad de propagación del ultrasonido, la frecuencia emitida y la velocidad de propagación en el tejido.

Mediante la ecuación Doppler, si conocemos la frecuencia del emisor (f), el cambio de frecuencia Doppler (fD) y el ángulo Doppler (θ), y siendo c la velocidad de propagación del ultrasonido podemos conocer la velocidad del reflector mediante la siguiente formula:

$$V = fD \times c / 2f \times \cos\theta$$

Es muy importante destacar que los cálculos de la velocidad basados en la frecuencia Doppler sólo pueden realizarse conociendo el ángulo. Por tanto, la fiabilidad con la que se determina este ángulo incidirá en la fiabilidad de la frecuencia estimada. (Figura 4).



1.6. DOPPLER TRANSCRANEAL.

En 1982 Aaslid y cols. ⁽⁶⁸⁾ comienzan a utilizar el Doppler transcraneal (DTC) en el estudio de pacientes con enfermedades cerebrovasculares. El DTC es una aplicación de la ultrasonografía que permite el estudio no invasivo de la circulación cerebral a través de la determinación de algunos parámetros del flujo sanguíneo en las porciones proximales de los grandes vasos intracraneales. Permite determinar la velocidad y dirección del flujo sanguíneo basado en el cambio de frecuencia reflejado por los hematíes en movimiento con relación a un transductor fijo.

Sus utilidades hoy aceptadas son muy diversas: diagnóstico del vasoespasma cerebral en la hemorragia subaracnoidea ⁽⁶⁹⁾, monitorización del ictus en la fase aguda, determinación de estenosis en arterias intracraneales, detección de microembolias y del shunt derecha-izquierda, diagnóstico de muerte cerebral y estudio de la reactividad vasomotora cerebral.

El estudio de las diversas arterias cerebrales (anteriores, medias y posteriores) requiere que el haz ultrasónico atraviese la cavidad craneal a través de la escama del temporal en la denominada ventana temporal (Figura 5). La arteria basilar y ambas vertebrales se insonan aprovechando el agujero magno a través de la ventana conocida como suboccipital (Figura 6).

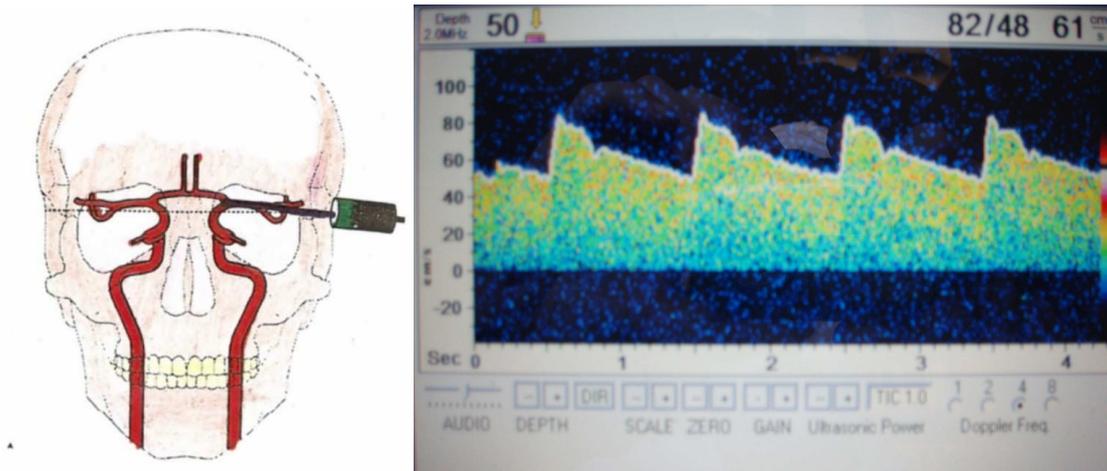


Figura 5. Localización de la arteria cerebral media en la ventana temporal y su espectro Doppler característico.

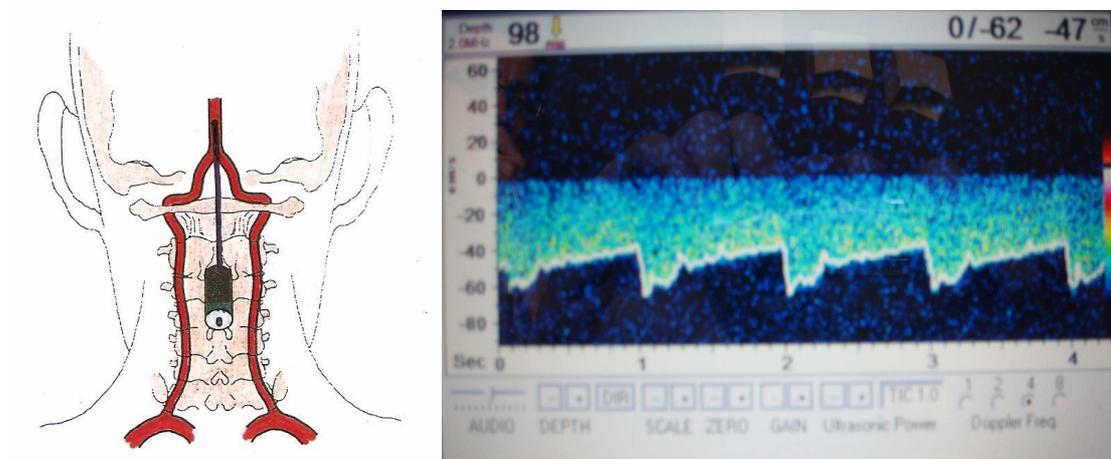


Figura 6: Localización de la arteria basilar en la ventana suboccipital y su espectro Doppler característico.

1.7. REACTIVIDAD VASOMOTORA CEREBRAL.

El tejido cerebral es el más evolucionado del organismo humano. Su especialización e importancia han determinado la existencia de un mecanismo de control propio en el aporte de sangre, que pretende conseguir que la perfusión cerebral no se vea afectada por variaciones de la presión arterial sistémica y que además es capaz de acomodar el flujo de sangre cerebral en función de las diversas necesidades metabólicas del encéfalo. Este mecanismo de automodificación del flujo sanguíneo cerebral se denomina Reactividad Vasomotora Cerebral (RVC) y, en esencia, logra su función modificando el volumen de sangre mediante vasodilatación o vasoconstricción del lecho arteriolar cerebral. La capacidad adicional de dilatación de un lecho arteriolar en cada momento se denomina Reserva Hemodinámica Cerebral (RHC).

Existen diversos métodos para medir la RVC, y la RHC. Todos ellos precisan un estímulo provocador y una técnica capaz de detectar la variación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) que provoca el estímulo. El Doppler transcraneal es una de estas técnicas. Los estímulos vasodilatadores de las arteriolas aumentan el flujo regional y disminuyen el gradiente de presión entre arterias y arteriolas, lo que, asumiendo que el calibre de la arteria no se modifica, determina un incremento de flujo en la misma de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Q = V \times r^2$$

Donde Q es el flujo regional, V es la velocidad media en la arteria y r es el radio de la arteria.

Por el contrario, estímulos vasoconstrictores tales como una hipocapnia inducida por hiperventilación, producen una vasoconstricción arteriolar con incremento de las resistencias distales y por tanto una disminución del flujo de la arteria. Estos cambios se pueden valorar adecuadamente mediante DTC. Los resultados obtenidos en diferentes trabajos experimentales y clínicos han mostrado una buena correlación de los resultados obtenidos con DTC y los estudios de flujo sanguíneo cerebral medido con SPECT ⁽⁷⁰⁾, aclaración de Xenón-133 o la PET ^(71,72).

El Doppler transcraneal no mide flujos sino velocidad de flujo en los grandes vasos intracraneales, pero si se asume un diámetro constante de la arteria insonada, velocidad de flujo y flujo guardan una relación proporcional y el DTC se convierte en una herramienta válida para evaluar las variaciones del FSC (Bishop y cols.) ⁽⁷³⁾. Entre las ventajas del DTC según Segura ⁽⁷⁴⁾ figuran la de ser un método prácticamente inocuo, rápido, económico, fácilmente reproducible y no radiactivo. Además, obtiene una secuencia completa de la RVC lo que permite calcular el valor máximo de la velocidad en la arteria. El estudio de la reserva hemodinámica cerebral (RHC) esta indicado fundamentalmente en la estenosis de arterias carótidas internas para la valoración del momento y necesidad de procedimientos de revascularización carotídea ⁽⁷⁵⁾ y en pacientes con alteraciones hemorreológicas ⁽⁷⁶⁾ para controlar la eficacia de diferentes agentes terapéuticos.

Cuando se determina la RVC mediante Doppler transcraneal los estímulos provocadores más utilizados son: la administración intravenosa de

Acetazolamida ⁽⁷⁷⁾, la inhalación de una mezcla de gas rica en CO₂ denominada carbógeno y la apnea voluntaria. Cualquiera de estos estímulos provoca dilatación del lecho arteriolar cerebral mediante la activación de quimiorreceptores vasculares sensibles al aumento de la acidosis extracelular.

La Acetazolamida puede presentar efectos secundarios de mareo, cefalea leve y parestesias en dedos y periorales que suelen durar menos de 30 minutos. La Acetazolamida presenta además ciertas desventajas como el estrechamiento directo de las arterias basales ⁽⁷⁸⁾ y los casos reportados de falsos positivos y falsos negativos. ⁽⁷⁹⁾

La medición de la RVC mediante la inhalación de carbógeno requiere en primer lugar disponer del gas, y además poder determinar la presión parcial de CO₂ espirado en cada momento, para realizar la correlación del mismo con el aumento de velocidades en el DTC. Tanto el sensor de CO₂ espirado como la mascarilla de administración del carbógeno pueden resultar molestos para el paciente y además la inhalación del gas se asocia en ocasiones a sensación de falta de aire y parestesias en las manos.

La determinación de la RVC mediante el test de apnea, requiere la colaboración del paciente, quien debe mantener de manera voluntaria la respiración el mayor tiempo posible tras una inspiración normal (así se evita la realización de una maniobra de valsalva). Es un método sencillo pero que no resulta aplicable a pacientes con bajo nivel de conciencia o alteraciones cognitivas. Los sujetos son instruidos para que se mantengan sin respirar al menos 20 segundos. La prueba puede repetirse en varias arterias diferentes del mismo paciente, pero es necesario dejar una latencia de al menos 10 minutos entre cada test. El valor de la velocidad en apnea es el máximo valor

que se obtiene tras la finalización de ésta, lo que generalmente ocurre antes de 10 segundos. Esta técnica no precisa aparataje especial, y por lo tanto es muy asequible; además no se asocia a efectos secundarios apreciables.

La apnea voluntaria puede valorar la RVC mediante 2 formas: porcentaje de incremento de la velocidad media con respecto a la basal o ponderando el cambio en la velocidad media con el tiempo de apnea para obtener el denominado índice de apnea voluntaria. Así podemos distinguir entre:

Test de apnea (TAp): Ratnatunga y cols. ⁽⁸⁰⁾. Se obtiene del cociente del aumento de la velocidad media experimentado durante la apnea frente a la velocidad basal y se expresa en %.

$$TAp = [VMF \text{ apnea} - VMF \text{ basal} / VMF \text{ basal}] \times 100$$

Donde VMF es la velocidad media de flujo, esta cifra la da directamente el DTC y se calcula como la presión arterial media, es decir, sumando la velocidad sistólica máxima (VSM) más 2 veces la velocidad diastólica final (VDF) dividido por 3.

Índice de Apnea o Breath-holding index (BHI): Markus y cols. ⁽⁸¹⁾. Se obtiene del cociente del aumento de la velocidad media experimentada durante la apnea frente a la velocidad basal ponderada por el número de segundos que dura la apnea. Se expresa en %s⁻¹.

$$BHI = [(VMF \text{ apnea} - VMF \text{ basal} / VMF \text{ basal}) \times 100] / \text{segundos}$$

Por lo tanto, la relación entre ambas pruebas sería: Índice de apnea es igual al Test de apnea dividido entre los segundos que dura la apnea.

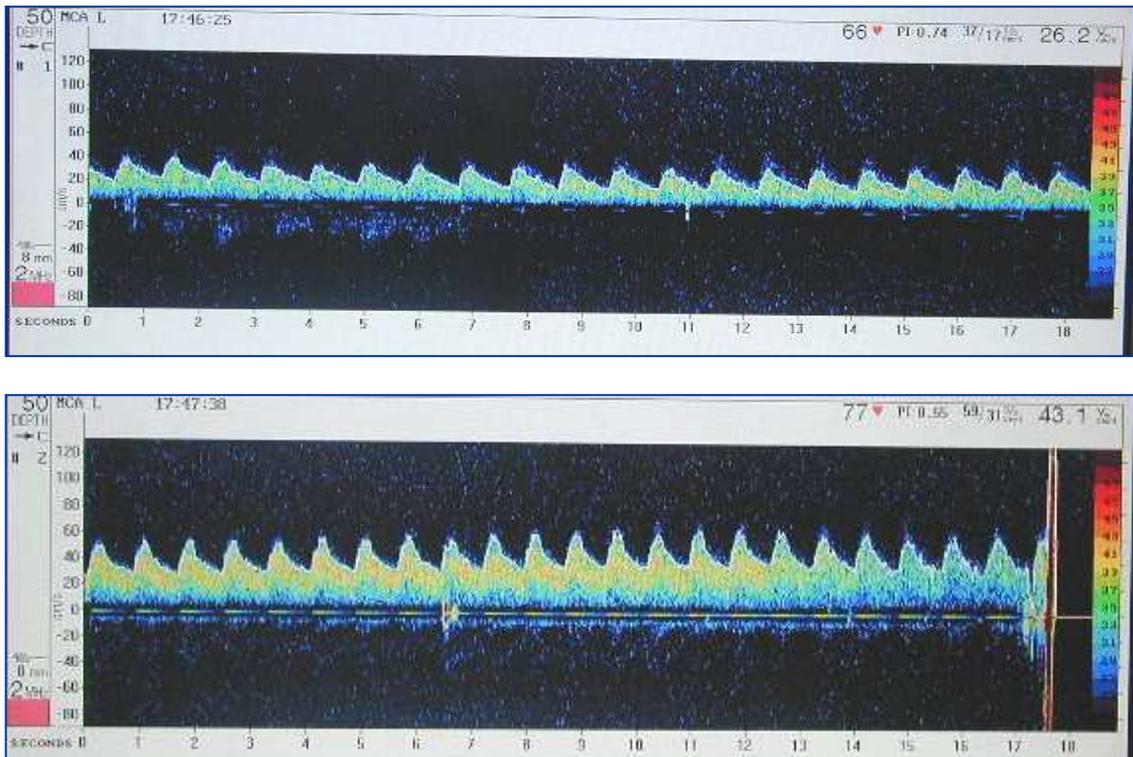


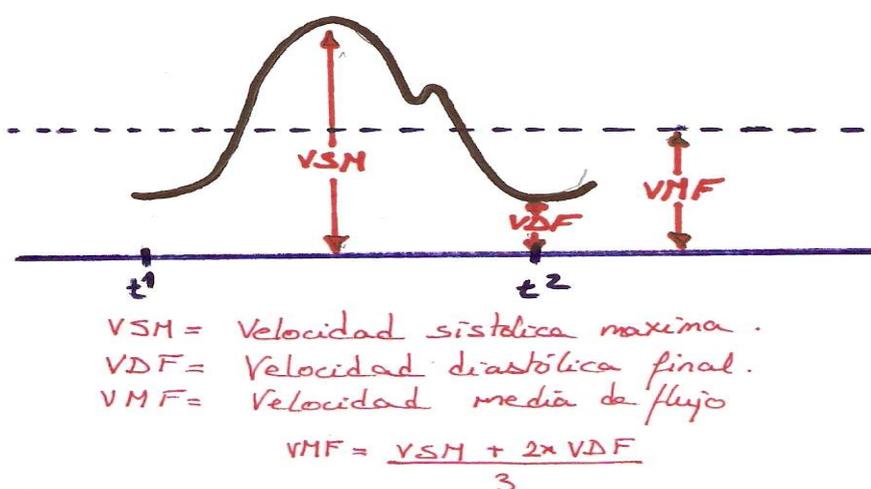
Figura 7: Espectro Doppler donde se evidencia como va cambiando la morfología del flujo cerebral en la ACM a lo largo de la apnea.

1.8 ÍNDICE DE PULSATILIDAD.

El índice de Pulsatilidad de Gosling⁽⁸²⁾ (IP) es un parámetro adimensional que refleja indirectamente el grado de resistencia del flujo en las arterias mediante la proporción obtenida entre la diferencia de velocidad sistólica máxima (VSM) y la velocidad diastólica final (VDF) respecto a la velocidad media de flujo (VMF). Según la siguiente fórmula:

$$IP = \frac{VSM - VDF}{VMF}$$

La figura 8 representa gráficamente esta ecuación.



Cuanto mayor es la resistencia al flujo de una arteria, mayor resulta este índice ya que es el flujo en diástole el que proporcionalmente más se reduce en las arterias cuando existe una oposición distal al mismo. Se considera que el aumento generalizado del IP en las arterias intracraneales cuando no hay hipertensión intracraneal es un buen marcador de microangiopatía cerebral.

1.9. CPAP.

La CPAP son las siglas del término anglosajón Continuous Positive Airway Pressure y supone el empleo de presión positiva continua sobre la vía respiratoria superior. La CPAP fue desarrollada por Colin Sullivan en 1981⁽⁸³⁾ y consiste en una turbina que transmite una presión predeterminada a través de una mascarilla nasal adaptada a la cara del sujeto y fijada con un arnés, con lo que se cierra el circuito. De esta forma la presión positiva es transmitida a la

VAS e impide su colapso, tanto estático (apneas) como dinámico (hipopneas). La CPAP no actúa provocando ningún reflejo, es simplemente un fenómeno mecánico. Este mecanismo corrige las apneas obstructivas, suprime el ronquido, evita la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefalográficos (arousals) secundarios a eventos respiratorios y normaliza la arquitectura del sueño. Además de la remisión de los síntomas del SAHOS, produce una disminución o eliminación de la somnolencia excesiva diurna ⁽⁸⁴⁾, mejora la capacidad de atención y la calidad de vida ⁽⁸⁵⁾. Así como también disminuye el riesgo de accidentes de tráfico ⁽⁸⁶⁾ y normaliza las cifras de la presión arterial en un porcentaje de pacientes hipertensos con SAHOS ⁽⁸⁷⁾. Estas características han hecho de la CPAP el tratamiento de elección del SAHOS ^(88,89).

Hay varios sistemas para adecuar la presión de la CPAP a cada sujeto. El clásico es a través de una polisomnografía convencional y últimamente han aparecido las auto-CPAP. El mejor método se considera el ajuste por polisomnografía convencional ⁽⁹⁰⁾. Con este sistema una vez preparado al paciente, se le permite que duerma con la CPAP colocada a una presión mínima de 4 cm. de H₂O. Una vez aparecen los eventos respiratorios (apneas, hipopneas, ronquidos) se sube la presión de la CPAP 1 cm. de H₂O cada 2 a 5 minutos. Normalmente se tarda unos 30 minutos en alcanzar la presión óptima. Se debe comprobar que desaparezcan los eventos respiratorios en fase REM y en decúbito supino.

Las auto-CPAP son equipos autoajustables en el domicilio del paciente. Hay varios sistemas, aunque los más aceptados son los que modifican la presión en función de la medición de la onda del flujo inspiratorio ⁽⁹¹⁾. Su mayor inconveniente es que tienen un precio más elevado que la CPAP convencional y aún no se ha demostrado que sean superiores al tratamiento con presión fija. A pesar de los buenos resultados de las auto-CPAP para realizar el ajuste de la presión de CPAP óptima, estos sistemas tienen algunas limitaciones, así su empleo no es recomendable, al menos por ahora y hasta tener mayor conocimiento, en pacientes con comorbilidad importante ⁽⁹²⁾.

Miljeteig y cols. ⁽⁹³⁾ predijo la presión de la CPAP utilizando una fórmula que incluye el IAH y datos antropométricos (IMC, perímetro del cuello). La ecuación es la siguiente:

$$\text{Presión} = (0,16 \times \text{IMC}) + (0,13 \times \text{perímetro cuello}) + (0,041 \times \text{IAH}) - 5,12$$

Con esta fórmula si la presión obtenida es superior a 9 cm. H₂O, el paciente comienza con 9 cm. H₂O en su domicilio, el día 15 de seguimiento la presión se sube 1 cm. H₂O si persiste el ronquido o las apneas no son eliminadas por completo para conseguir la presión óptima.

La titulación de la CPAP es cara y consume tiempo. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en España ⁽⁹¹⁾ evaluó la eficacia de la titulación de la CPAP mediante tres métodos: clásico mediante PSG, auto-CPAP y ajuste mediante la fórmula preestablecida de Miljeteig. Valoraron el IAH y la somnolencia excesiva

diurna mediante el test de Epworth a las 12 semanas. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes en cuanto a la eficacia ni cumplimiento del tratamiento con CPAP con un índice de abandonos similar.

La fórmula de Miljeteig permite simplificar la titulación de la CPAP en diferentes estudios llevados a cabo por diferentes grupos ⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾, lo que permite reducir costes y disminuir las listas de espera para comenzar el tratamiento en pacientes con SAHOS. La presión obtenida con la fórmula es muy similar a la que es necesaria con la auto-CPAP o titulada con PSG ^(93,98).

A pesar de que existe una unanimidad de criterio en la decisión de que un paciente con SAHOS grave, con sintomatología florida y/o comorbilidad asociada deberá ser tratado con CPAP como primera opción, el criterio es menos uniforme cuando se trata de pacientes con grados de afectación menor o ausencia de sintomatología y/o comorbilidad asociada.

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) de 1998 ⁽⁹⁹⁾ que fueron refrendadas cuatro años más tarde ⁽¹⁰⁰⁾ para el tratamiento de pacientes con SAHOS son las siguientes:

1. En los pacientes con un número elevado de eventos respiratorios durante el sueño (IAH \geq 30) que presentan somnolencia en una situación activa clínicamente significativa y limitante de las actividades y/o enfermedad cerebrovascular relevante o enfermedades que cursen con insuficiencia respiratoria, el tratamiento consistirá en medidas higiénico-dietéticas y CPAP.

2. En pacientes con un IAH < 30 sin clínica acusada o enfermedad cardiovascular asociada se aconsejaran las medidas higiénico-dietéticas del sueño y control de la evolución.
3. En los pacientes con síntomas claros secundarios a apneas o hipopneas y/o enfermedad cardiovascular asociada pero con un IAH < 30, una vez excluidas otras causas de somnolencia, aparte de las medidas generales, la aplicación de CPAP se individualizará en cada caso.
4. En los casos con un IAH \geq 30, sin síntomas referidos por el paciente o sus familiares o sin factores de riesgo importantes, en principio, el tratamiento con CPAP no está indicado en la actualidad.

Criterios similares han sido propuestos en unas guías clínicas en la que participaron la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Neurofisiología ⁽¹⁰¹⁾, sin embargo, el límite en vez de ser un IAH \geq 30 fue de \geq 20.

Algunos autores recomiendan tratar con CPAP por encima de un IAH \geq 30 con independencia de los síntomas o comorbilidad basándose exclusivamente en el mayor riesgo de HTA ⁽¹⁰²⁾.

Un metaanálisis de la utilidad de la CPAP ⁽⁸⁸⁾ objetiva una mejoría en la escala de Epworth de 2,94 puntos mayor que en controles. Si sólo se analizan los pacientes con SAHOS severo e importante sintomatología, es decir, un IAH \geq 30 y una escala de Epworth basal > 11, la diferencia llega a 4,75 puntos en los pacientes que recibieron CPAP. Se encontró un aumento levemente significativo de 0,93 minutos en la latencia de sueño en pacientes que utilizaron

CPAP. Este metaanálisis ha demostrado que la CPAP reporta mejoría en la somnolencia diurna medida en escalas subjetivas y test objetivos y que las diferencias existen independientemente del sexo, edad e IMC.



Figura 9: Imagen de la CPAP.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS.

Nuestra hipótesis principal es que el tratamiento prolongado con CPAP en pacientes con SAHOS mejora la hemodinámica cerebral durante la fase de vigilia. Concretamente, se postula que tras el tratamiento con CPAP habrá una mejoría no inferior al 25% sobre los valores basales en el Test de Apnea a nivel de la ACM y AB.

2.2. OBJETIVOS.

El objetivo principal sería:

1. Determinar si la reserva hemodinámica cerebral de los pacientes con SAHOS atendidos en nuestro Hospital mejora tras el tratamiento con CPAP durante 2 años.

Los objetivos secundarios son:

1. Determinar si otros datos de la hemodinámica cerebral en pacientes con SAHOS (Velocidad media e Índice de Pulsatilidad) se modifican tras el tratamiento con CPAP durante 2 años.
2. Determinar si la tensión arterial y frecuencia cardíaca de pacientes con SAHOS se modifican tras el tratamiento con CPAP durante 2 años.
3. Estudiar la relación entre la modificación de las variables hemodinámicas cerebrales de los pacientes con SAHOS tras el tratamiento con CPAP y las características clínicas, analíticas y polisomnográficas.
4. Estudiar si las modificaciones de la hemodinámica cerebral se correlacionan con las variables de la CPAP (uso medido y presión), así como con la mejoría obtenida en la escala de Epworth y el IMC.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO.

Se trata de un Estudio de Cohortes Prospectivo. La exposición sería pacientes SAHOS en los que se ha introducido tratamiento con CPAP y el resultado es la mejoría o no de la reserva hemodinámica cerebral.

3.2. SUJETOS DEL ESTUDIO.

Han sido incluidos todos los pacientes consecutivamente diagnosticados de SAHOS durante 9 meses (Septiembre de 2003 a Mayo de 2004) en la Unidad de Sueño del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Albacete.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se incluyeron todos los pacientes atendidos y diagnosticados de SAHOS en la Unidad de Sueño del Complejo Hospitalario de Albacete en los meses antedichos que manifestaron por escrito su consentimiento para entrar en el estudio.

Se consideran criterios de exclusión los siguientes:

1. Insuficiencia cardiaca.
2. Arritmia cardiaca.
3. Enfermedad cerebrovascular previa.
4. Hipercapnia basal diurna >45 mmHg.
5. Detección de estenosis arteriales extra o intracraneales.
6. Ventana ósea sonográficamente insuficiente.
7. Intolerancia al test de apnea.

3.4. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Se pretendió incluir a todos los sujetos consecutivos que cumplieran los criterios basales de inclusión durante 9 meses. Previamente se había realizado un cálculo de tamaño muestral tomando como base los resultados de nuestro propio grupo (Jiménez Caballero y cols. ⁽¹⁰³⁾) sobre los valores de normalidad del Test de Apnea en el estudio de población sana. Así mismo, consideramos como diferencia significativa una mejoría superior al 25% en el test de apnea, por parecer clínicamente relevante y según las recomendaciones de epidemiología en medicina basada en la evidencia (Sackett y cols. ⁽¹⁰⁴⁾). Considerando una diferencia relevante la variación de un 25% en el test, el tamaño muestral para una potencia estadística ($1-\beta=90$) y un alfa = 0,05 se estima en 57 sujetos. Considerando un 10% de pérdidas o abandonos, el tamaño muestral mínimo se estableció en 63 pacientes. Durante los 9 meses del periodo de inclusión 81 pacientes cumplieron todos los criterios prefijados del estudio, y por tanto fueron los finalmente incluidos en este trabajo.

3.5. PERIODO DE ESTUDIO.

El reclutamiento de los 81 pacientes se llevó a cabo en 9 meses a partir del inicio del trabajo. Tras 2 años de tratamiento con CPAP se repitió el estudio Doppler transcraneal y se evaluó de nuevo la situación hemodinámica cerebral de los pacientes.

3.6. PROTOCOLO DE TRABAJO.

3.6.1. VALORACIÓN CLÍNICA Y POLISOMNOGRÁFICA:

Todos los pacientes remitidos a la Unidad de Sueño fueron sometidos a:

A) Anamnesis con identificación de factores de riesgo de somnolencia laboral o al conducir, horario de sueño habitual, trabajo por turnos, tabaquismo, enolismo y presencia de patología cardiovascular asociada a SAHOS (HTA, hipercolesterolemia, ictus, cardiopatía isquémica, arritmia grave). Se considera al paciente hipertenso cuando estaba diagnosticado y recibía tratamiento antihipertensivo.

B) Recogida de síntomas sugestivos de SAHOS: ronquidos habituales, apneas nocturnas presenciadas por familiares, somnolencia diurna excesiva (medida por el cuestionario de Epworth), episodios de asfixia nocturna, despertares frecuentes, sueño no reparador, cansancio diurno, dificultad de concentración.

C) Exploración física con medición del peso, talla, índice de masa corporal (IMC), saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría y circunferencia del cuello a la altura de la membrana cricotiroidea.

D) Exploraciones complementarias: Hemograma, bioquímica sanguínea, TSH, espirometría simple, gasometría arterial, radiografía de tórax anteroposterior y lateral.

Se realizó específicamente para el estudio la toma de tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca tanto basal como en apnea mediante un monitor marca OMRON, modelo M6 Comfort (HEM-7000-E).

Los pacientes de más de 18 años con síntomas sugestivos de SAHOS fueron remitidos para estudio polisomnográfico.

El estudio de sueño se realizó en el Laboratorio de Sueño del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Albacete. El estudio del sueño se realizó con un polisomnógrafo SleepLab 1000P (Aequitron Medical, Inc. Minneapolis, MN; USA) de 16 canales con 3 canales de electroencefalografía

(EEG) (C3-A2,C4-A1,O1-A2), 2 de electrooculograma (EOG) y 3 de electromiograma (mentoniano y en ambos tibiales anteriores). El flujo oronasal se midió con un termistor y con unas gafas nasales conectadas a un transductor de presión (PTAF2, Pro-Tech Services, Woodinville, WA, USA). Los movimientos respiratorios se registraron con bandas torácicas y abdominales y la saturación de oxígeno con un pulsioxímetro BCI 3100 (BCI INTERNACIONAL, Waukesha, WI, USA). Esta exploración fue vigilada por un técnico. El estudio polisomnográfico grabado fue analizado manualmente por un único observador. El estadiaje del sueño y la identificación de los microdespertares se realizaron siguiendo los criterios de Rechtschaffen y Kales, y los de la American Sleep Disorders Association respectivamente. Las desaturaciones de oxígeno se contabilizaron cuando el oxígeno descendía un 3% o más sobre el valor basal.

Los eventos respiratorios se definieron según los criterios del documento de consenso de la SEPAR y se registraron específicamente las variables IAH y T90. La apnea se definió como la ausencia de flujo aéreo en los dos canales superior a 10 segundos, siendo calificada como obstructiva cuando se acompañaba de movimientos de tórax o de abdomen. La hipopnea se definió como una disminución del flujo discernible en una de las dos señales de flujo de más de 10 segundos, acompañada de una desaturación de oxígeno superior o igual al 3% y/o de un microdespertar en el EEG. Así mismo, se definieron los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertar (ERAM) cuando en el registro de la cánula nasal se observaron episodios de limitación inspiratoria de la onda de flujo sin reducción clara de la amplitud del mismo, de más de 10 segundos y de menos de dos minutos de duración, y que finalizaban

con un microdespertar. El índice de apnea/hipopnea (IAH) se definió como la media de la suma de apneas, hipopneas y ERAM por hora de sueño efectivo. Se midieron las saturaciones basal, media y mínima de oxígeno registradas durante el estudio. El T90 se definió como el porcentaje de tiempo de sueño en qué la saturación de oxígeno fue inferior al 90%.

3.6.2. HEMODINÁMICA CEREBRAL.

Si el paciente cumplía los criterios prefijados para participar en el estudio era enviado desde la Unidad del Sueño al Laboratorio de Hemodinámica Cerebral. Allí se le explicaba el objeto del estudio y se le ofrecía participar en él. Se diseñó un consentimiento informado específico para este trabajo, que fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Albacete. Era preciso obtener la firma de este consentimiento para la inclusión del paciente en el trabajo.

En el laboratorio se realizaba un estudio Doppler cervical y transcraneal a todos los participantes. Todas las exploraciones se realizaron en la misma franja horaria, por la mañana de 10:00 horas a 13:00 horas y fueron realizadas sin conocer los resultados de los estudios polisomnográficos. Todos los estudios se realizaron por la misma persona. Se utilizó un ultrasonógrafo Multi-DOP B+ (DWL ELEKTRONISCHE SYSTEME) con sondas Doppler de 2 y 4 Mhz.

En primer lugar se realizó en todos los pacientes una exploración cervical con sonda de 4 Mhz. Se insonaron ambos ejes carotídeos, tanto a nivel de carótida común, interna y externa, así como de ambas arterias vertebrales. Una velocidad sistólica máxima carotídea superior a 6 Khz. en el estudio cervical es

sugerente de estenosis superior al 50% en dicha arteria, y estos pacientes quedaron excluidos del estudio.

Posteriormente se exploraron de manera sistemática las 9 arterias intracraneales principales (arterias cerebrales anteriores derecha e izquierda, arterias cerebrales medias derecha e izquierda, arterias cerebrales posteriores derecha e izquierda, arterias vertebrales derecha e izquierda y la arteria basilar), buscando específicamente la existencia de estenosis intracraneales, con el criterio diagnóstico de aumento de VM superior al percentil 95 de los valores de normalidad de nuestro grupo ⁽¹⁰⁵⁾ y existencia de turbulencias de flujo, ya que en el caso de hallarlas, los pacientes quedarían excluidos del estudio. Se registraron sistemáticamente los valores de la ACM derecha (por ser técnicamente más sencilla de insonar en operadores diestros) y la arteria basilar (valores de la velocidad sistólica máxima, velocidad diastólica final y velocidad media) que el aparato proporciona automáticamente tras el análisis de al menos 5 latidos cardiacos, así como el índice de Pulsatilidad de Gosling que también es calculado automáticamente. La ACM se insonó situando la sonda sobre el hueso temporal dirigida en ángulo recto sobre la superficie y a una profundidad entre 40 y 60 mm, hasta encontrar un flujo dirigido hacia la sonda, que es el correspondiente a esa arteria. Sistemáticamente se grabó la señal a la profundidad de 54 mm. Para la insonación de la arteria basilar se colocó la sonda en la ventana suboccipital, situada debajo de la prominencia del hueso occipital, donde el agujero magno permite la difusión de los ultrasonidos. En esta situación, se dirigió el transductor hacia la raíz nasal y se selecciona una profundidad entre 74 y 100 mm. Se sistematizó la grabación de la AB a la profundidad de 80 mm.

En algunos pacientes existe una hiperostosis de alguno o de los dos huesos temporales que impide la obtención de una señal ultrasonográfica aceptable y que pueden llegar a constituir el 8% de los pacientes según Segura y cols. ⁽¹⁰⁵⁾. Estos pacientes quedaron excluidos del estudio.

3.6.2.1. PRUEBA DE APNEA.

La determinación de la RVC se realizó mediante el test de apnea. El paciente se coloca en posición supino en una camilla confortable, en una habitación en penumbra y sin ruidos. Las 12 horas antes de la realización de la prueba el paciente tenía prohibido fumar. La realización del test precisa mantener la respiración el mayor tiempo posible después de una inspiración normal evitando la realización de una maniobra de valsalva que puede alterar los resultados al interferir con la presión arterial. Los sujetos son instruidos para que se mantengan sin respirar por lo menos 20 segundos y como máximo 30 segundos. Se comienza con la insonación de la cerebral media derecha. Se deja descansar 10 minutos y se repite la prueba insonando en esta ocasión la arteria basilar con el paciente también en decúbito supino y la cabeza girada hacia la izquierda. El valor de la velocidad en apnea es el máximo valor que se obtuvo tras la finalización de ésta, lo que generalmente ocurre antes de 10 segundos.

Silvestrini y cols. ⁽¹⁰⁶⁾ han comprobado que esta forma de inducir hipercapnia es efectiva y reproducible en el estudio de la hemodinámica cerebral. Inicialmente Ratnatunga y cols. ⁽⁸⁰⁾ utilizaron para la valoración del test, la elevación

absoluta del valor de la VMF de la ACM respecto a la medida en reposo. Posteriormente, Markus y cols. ⁽⁸¹⁾ introdujeron un índice de apnea que relaciona el porcentaje de incremento de la VMF en la ACM, con el tiempo de la apnea que es conocido como BHI. En nuestro estudio se utilizó el test de apnea, ya que la modificación de la velocidad se consigue generalmente en pocos segundos y cuando la apnea es más duradera el BHI cae drásticamente. La apnea solicitada a nuestros pacientes estaba entre 20 y 30 segundos. El Test de apnea, realizado de este modo, además de evitar caídas artificiales del BHI si se prolonga en demasía evita fenómenos de Valsalva asociados a las apneas prolongadas y permite estandarizar mejor el test en pacientes en los que ha de repetirse mucho tiempo después (2 años en nuestro trabajo).

3.7. VARIABLES ESPECÍFICAS DEL PROYECTO.

3.7.1. VARIABLES DEPENDIENTES:

A.- Principales:

Test de apnea en ACM y en AB, basal y tras CPAP.

Concretamente, la variable principal de respuesta es su cambio porcentual con respecto a los valores basales tras la CPAP

B.- Secundarias:

1. Velocidad Media en ACM derecha.
2. Índice de Pulsatilidad en ACM derecha.
3. Velocidad media en arteria basilar.
4. Índice de Pulsatilidad en arteria basilar.

Estas variables se determinaron 2 veces: al reclutamiento de los pacientes, y 2 años después tras el tratamiento con CPAP, y también se estudia el cambio porcentual sobre sus valores basales tras la CPAP.

3.7.2. INTERVENCIÓN:

Tratamiento con CPAP.

La titulación de la presión de la CPAP en nuestros pacientes fue mediante la fórmula de Miljeteig, que es la que habitualmente se utiliza en el laboratorio de sueño del Hospital Universitario de Albacete.

Además, se mide la presión y las horas de uso de la CPAP, que el aparato da automáticamente como uso medido.

3.7.3. COVARIABLES.

Con la finalidad de controlar posibles sesgos de confusión en la determinación de la asociación entre mejoría en Test de Apnea en ACM y AB y el tratamiento con CPAP, describir la muestra de sujetos de nuestro estudio y ver si hay asociación entre las variables principales y el resto de variables recogidas se miden también las siguientes variables:

A.- Polisomnográficas:

1. Índice de apneas-hipopneas: número de apneas y/o hipopneas que se producen por hora de sueño.
2. Duración media de las apneas-hipopneas en sueño REM y en sueño NoREM.

3. T90: Porcentaje de tiempo total de sueño con una saturación de oxígeno inferior al 90%.

4. Índice de desaturaciones: número de caídas de la saturación de oxígeno iguales o mayores del 3% por hora de sueño.

B.- Variables clínicas y otras:

1. Sexo, edad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, perímetro de cuello.
2. Peso, IMC y escala de Epworth. Se determinaron 2 veces: al reclutamiento de los pacientes y tras el tratamiento con CPAP 2 años después.

3.8. ANALISIS ESTADÍSTICO.

3.8.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Para la descripción de los resultados se han empleado las medidas de dispersión habituales: media, desviación estándar, y porcentajes. Estas medidas se han utilizado para las características antropométricas, analíticas, polisomnográficas de los sujetos, así como para los valores pre y postCPAP en las distintas variables medidas (hemodinámicas, de la CPAP y otras). Los gráficos utilizados han sido los diagramas de cajas para representar la distribución de las diferencias entre los valores pre y post CPAP de las variables hemodinámicas. Estas gráficas constan de mediana y el rango semi-intercuartílico (entre percentil 25 y 75) y en ellas se identificarán también los valores extremos.

3.8.2. ANÁLISIS COMPARATIVO:

Para estudiar si las variables estudiadas seguían una distribución normal se han utilizado las pruebas de Shapiro-Wilks y Kolgomorov-Smirnov, y los gráficos “Q-Q plot”.

Las comparaciones de medias se hacen con la prueba t de Student o con pruebas no paramétricas, según la variable se ajuste a una distribución normal o no. Para la comparación entre los valores pre y post CPAP se usa la versión para muestras relacionadas de la prueba t de Student o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Para la comparación entre los cambios entre pre y post CPAP entre grupos de pacientes se usa la versión para muestras independientes de la prueba t de Student o la prueba U de Mann Withney.

Para el estudio de la correlación entre los cambios pre y post CPAP con las características del paciente y su situación clínica se usa el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman, dependiendo de si la distribución de las variables es o no normal.

La variación entre los valores pre y post-CPAP se mide de manera relativa, como el porcentaje que dicha diferencia supone sobre el valor previo.

La significación estadística se establecerá para un valor de $p < 0,05$ y la estimación poblacional se realizará a través de un intervalo de confianza del 95%.

3.8.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Se utilizarán análisis de regresión logística para ver si existe relación conjunta entre diferentes variables independientes como el sexo, edad, factores de

riesgo vascular (HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo), IMC y mejoría en la escala de Epworth con la variable dependiente mejoría en el Test de Apnea a nivel de la ACM y AB. También se llevará a cabo un análisis multivariante desglosando la tensión arterial en terciles de mejoría, tanto sistólica como diastólica y tanto las cifras basales como en apnea.

En el análisis estadístico se utilizó el paquete de análisis estadístico SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

RESULTADOS.

La cohorte final del trabajo constaba de 81 pacientes consecutivamente reclutados desde Septiembre de 2003 hasta Mayo de 2004. Fueron excluidos del estudio 5 pacientes, 2 por estenosis a nivel de la carótida interna (2,4%), 2 por ventana temporal insuficiente (2,4%) y otra paciente porque no realizaba de manera adecuada la apnea (1,4%) quedando al final 76 pacientes. No se detectaron estenosis intracraneales en el grupo. Tras 2 años de tratamiento con CPAP, pudimos reevaluar a 65. De los 11 pacientes que no completaron el estudio, 1 fue excluido por haber sufrido un ictus (1,3%), 7 no toleraron la CPAP (9,2%) y 3 fallecieron (3,9%) (1 por accidente de tráfico, 1 por insuficiencia renal y muerte súbita en probable relación con alteraciones hidroelectrolíticas y 1 por sepsis y hemorragia cerebral).

Las características demográficas y clínicas de los 65 pacientes que completaron el seguimiento son:

Varones: 56 (86,2%).

Hipertensos: 18 (27,7%).

Hipercolesterolémicos: 17 (26,2%).

Tabaquismo: 22 (33,8%).

Edad: Media (48,11 años), desviación estándar (10,44 años).

Perímetro cuello: Media (41,20 cms.), desviación estándar (3,13 cms.).

Peso basal: Media (89,95 Kg.), desviación estándar (15,68 Kg.).

Peso a los 2 años: Media (89,99 Kg.), desviación estándar (16,14 Kg.).

IMC basal: Media (31,09), desviación estándar (4,29).

IMC a los 2 años: Media (31,10), desviación estándar (4,41).

Epworth basal: Media (12,88), desviación estándar (4,19).

Epworth a los 2 años: Media (5,78), desviación estándar (3,28).

Las características analíticas basales de los pacientes son las siguientes:

Hemoglobina: Media (15,0 g/dl), desviación estándar (1,69 g/dl).

Hematocrito: Media (46,86%), desviación estándar (3,63%).

Las características de la Polisomnografía de los pacientes son las siguientes:

IAH: Media (56,98), desviación estándar (24,23).

T90: Media (20,32%), desviación estándar (26,73%).

Índice de desaturaciones: Media (37,34), desviación estándar (27,53).

Duración media de las apneas en sueño NoREM: Media (21,86 seg.), desviación estándar (4,52 seg.).

Duración media de las apneas en sueño REM: Media (27,62 seg.), desviación estándar (10,13 seg.).

Las características de las variables hemodinámicas son:

Test Apnea ACM (preCPAP): Media 30,85%, desviación estándar 12,11%.

Test Apnea ACM (postCPAP): Media 39,88%, desviación estándar 15,11%.

Test Apnea AB (preCPAP): Media 31,38%, desviación estándar 12,80%.

Test Apnea AB (postCPAP): Media 35,96%, desviación estándar 21,61%.

VM ACM (preCPAP): Media 53,82 cm/sg, desviación estándar 9,19 cm/sg.

VM ACM (postCPAP): Media 49,91 cm/sg, desviación estándar 12,74 cm/sg.

IP ACM (preCPAP): Media 0,89, desviación estándar 0,17.

IP ACM (postCPAP): Media 0,93, desviación estándar 0,22.

VM AB (preCPAP): Media 31,41 cm/sg, desviación estándar 7,79 cm/sg.

VM AB (postCPAP): Media 30,42 cm/sg, desviación estándar 10,30 cm/sg.

IP AB (preCPAP): Media 0,89, desviación estándar 0,20.

IP AB (postCPAP): Media 0,95, desviación estándar 0,22.

Las características de las variables de la CPAP son:

Uso medido: Media: (5,29 horas), desviación estándar (1,80 horas).

Presión: Media (7,95 cm. H20), desviación estándar (0,98 cm. H20).

Las características de las variables de la tensión arterial y frecuencia cardiaca son:

TAS basal (preCPAP): Media 144,11 mmHg, desviación estándar 22,24 mmHg.

TAS basal (postCPAP): Media 141,50 mmHg, desviación estándar 19,04 mmHg.

TAD basal (preCPAP): Media 87,13 mmHg, desviación estándar 13,32 mmHg.

TAD basal (postCPAP): Media 81,54 mmHg, desviación estándar 11,89 mmHg.

TAS apnea (preCPAP): Media 148,05 mmHg, desviación estándar 21,55 mmHg.

TAS apnea (postCPAP): Media 144,00 mmHg, desviación estándar 18,26 mmHg.

TAD apnea (preCPAP): Media 90,02 mmHg, desviación estándar 14,81 mmHg.

TAD apnea (postCPAP): Media 81,02 mmHg, desviación estándar 11,67 mmHg.

FC basal (preCPAP): Media 80,65 latidos/min, desviación estándar 13,81 latidos/min.

FC basal (postCPAP): Media 72,68 latidos/min, desviación estándar 12,20 latidos/min.

FC apnea (preCPAP): Media 74,92 latidos/min, desviación estándar 12,41 latidos/min.

FC apnea (postCPAP): Media 71,86 latidos/min, desviación estándar 12,49 latidos/min.

Para medir el cambio entre los valores de las variables hemodinámicas, de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, IMC y escala de Epworth antes y después del tratamiento con CPAP se ha determinado el porcentaje que supone el cambio de los valores postCPAP respecto a los valores preCPAP (por ejemplo: $\text{Porc VMACM} = (\text{VMACM preCPAP} - \text{VMACM postCPAP}) \times 100 / \text{VMACM preCPAP}$).

Aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov y el de Shapiro-Wilk y mediante los gráficos Q-Q plot se ha estudiado la normalidad de las variables de la hemodinámica cerebral, de la tensión arterial y frecuencia cardiaca, así como las variables IMC y de mejoría en el Epworth (Tabla 1).

En la figura 10 se muestra la grafica Q-Q plot de una variable que sigue una distribución normal. Para las variables que no siguen una distribución normal se han realizado análisis mediante test No paramétricos.

	Kolmogorov-Smirnov p	Shapiro-Wilk p
Porc TApnea ACM	0,003	0,000
Porc TApnea AB	0,002	0,000
Porc VM ACM	0,200	0,722
Porc IP ACM	0,200	0,132
Porc VM AB	0,200	0,670
Porc IP AB	0,200	0,369
Porc TAS basal	0,200	0,599
Porc TAD basal	0,059	0,108
Porc TAS apnea	0,200	0,992
Porc TAD apnea	0,200	0,433
Porc FC basal	0,200	0,299
Porc FC apnea	0,200	0,331
Porc Mejoría Epworth	0,200	0,175
Porc IMC	0,060	0,042

Tabla 1. Se muestran los test de Normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) para las diferentes variables. Las variables principales Porc TApnea ACM y Porc TApnea AB no se ajustan a una distribución normal, así como tampoco la variable Porc IMC.

Gráfico Q-Q Normal de Porc VM ACM

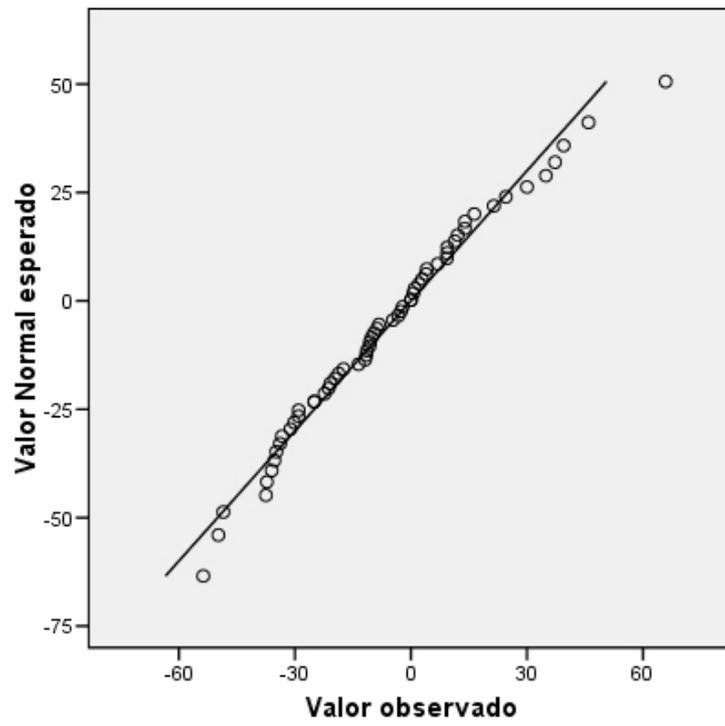


Figura 10. Gráfico Q-Q Plot donde no hay pruebas de que la distribución de esta variable se desvíe de la normalidad.

	Porcentaje medio de cambio	Desviación estándar (%)	p*
Porc TApnea ACM	45,98	78,55	0,000
Porc TApnea AB	30,72	100,13	0,017

Tabla 2.1. Se muestran los valores medios, desviación estándar y significación estadística en las variables de porcentaje de cambio entre los valores pre y postCPAP de las variables principales (Porcentaje en el test de Apnea en ACM y Porcentaje en el test de Apnea en AB).

* En el análisis estadístico se ha utilizado el test de Wilcoxon.

Se observa como existe una mejoría significativa en el Test de Apnea tanto a nivel de la ACM como en arteria basilar. *Este resultado prueba la hipótesis principal del trabajo.*

En las figuras 11 y 12 se representa la distribución de frecuencias de dichas variaciones porcentuales, figuran la mediana, el rango semi-intercuartílico medio y valores extremos.

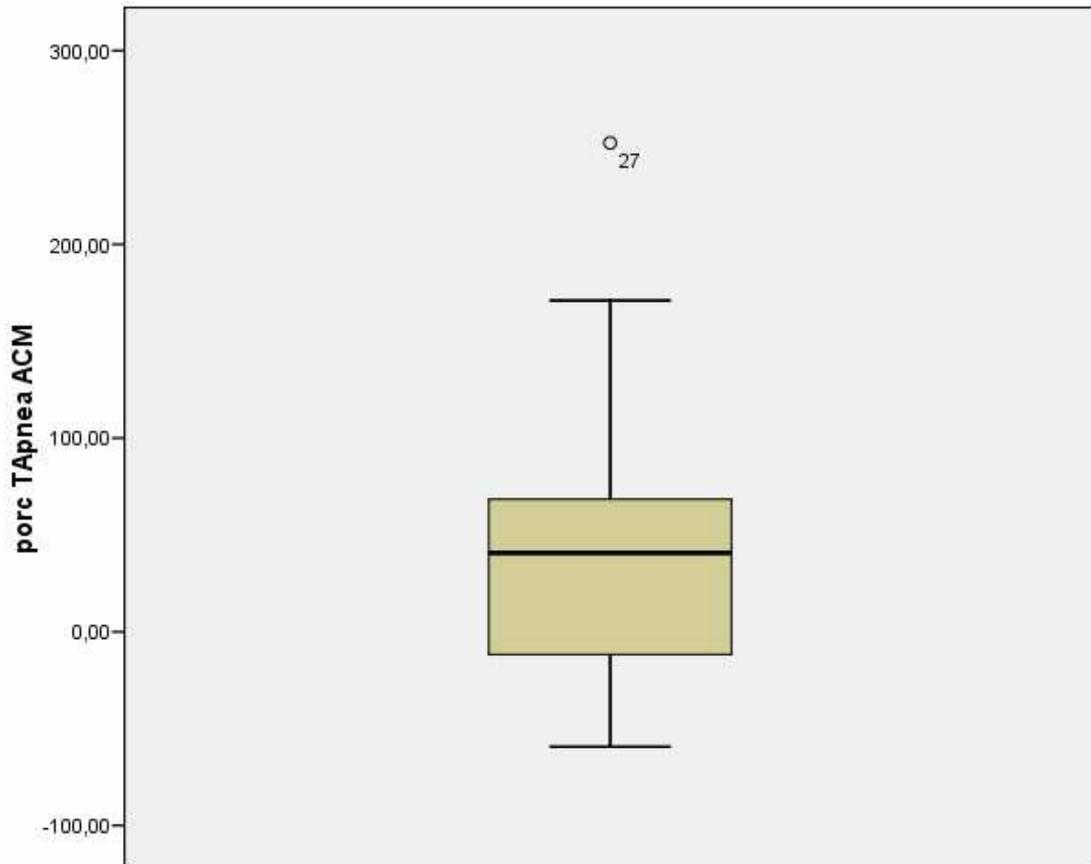


Figura 11. Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje de cambio en el Test de Apnea en la ACM entre los valores postCPAP y basales.

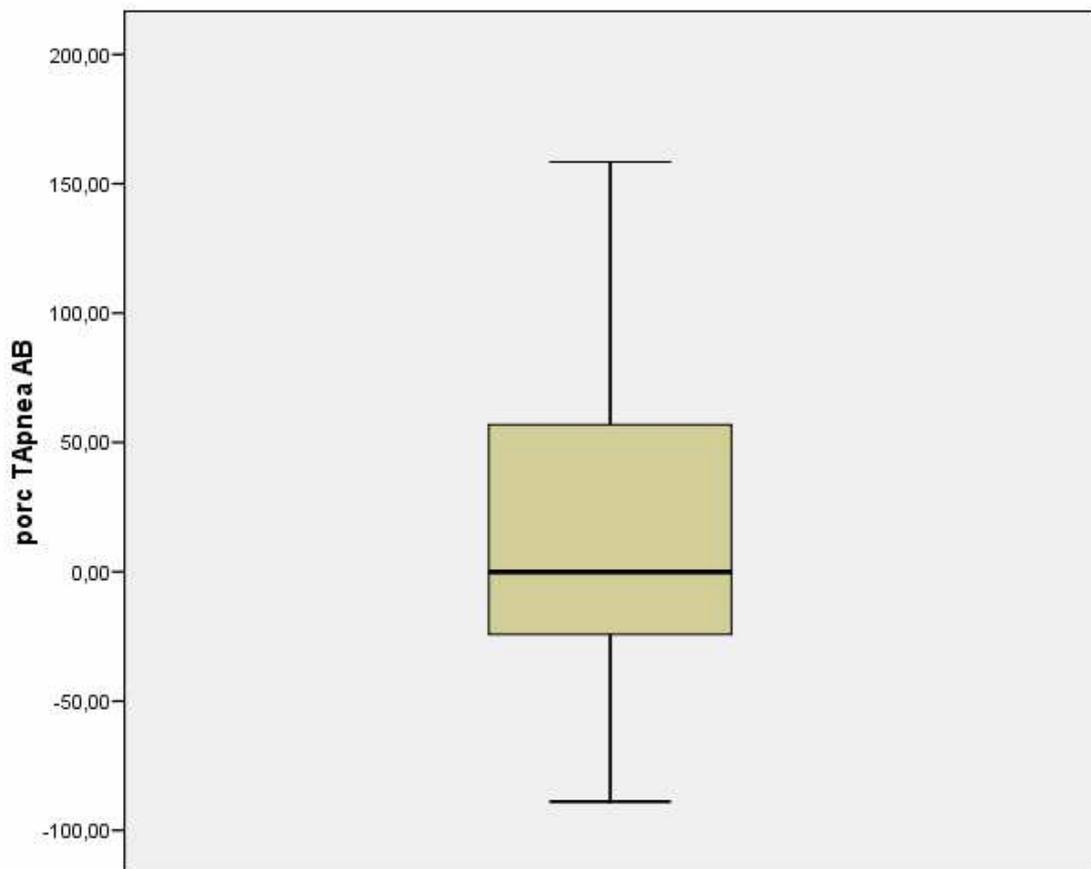


Figura 12. Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje de cambio en el Test de Apnea en la AB entre los valores postCPAP y basales.

	Porcentaje medio de cambio	Desviación estándar (%)	p*
Porc VM ACM	-6,43	24,59	0,046
Porc IP ACM	6,26	24,95	0,082
Porc VM AB	-3,06	40,62	0,079
Porc IP AB	11,77	33,55	0,014
Porc TAS basal	-1,00	13,40	0,602
Porc TAD basal	-4,38	15,44	0,052
Porc TAS apnea	-1,77	13,42	0,374
Porc TAD apnea	-5,85	16,84	0,029
Porc FC basal	-8,35	16,84	0,002
Porc FC apnea	-2,83	17,72	0,301

Tabla 2.2. Se muestran los valores medios, desviación estándar y significación estadística en las variables de porcentaje de cambio entre los valores pre y postCPAP de las variables hemodinámicas, de tensión arterial y frecuencia cardíaca.

* En el análisis estadístico se ha utilizado el test de la t de Student.

Existen diferencias significativas entre valores pre y postCPAP de las siguientes variables: disminución de la velocidad media a nivel de la ACM (Porc VM ACM), aumento del índice de Pulsatilidad a nivel de AB (Porc IP AB), disminución de la tensión arterial diastólica en apnea y frecuencia cardíaca basal (Porc TAD basal y Porc FC basal respectivamente).

En las figuras 13 a 16 se representan mediante diagrama de cajas la distribución de frecuencias de dichas variaciones porcentuales; se muestran la mediana, el rango semi-intercuartílico medio y valores extremos.

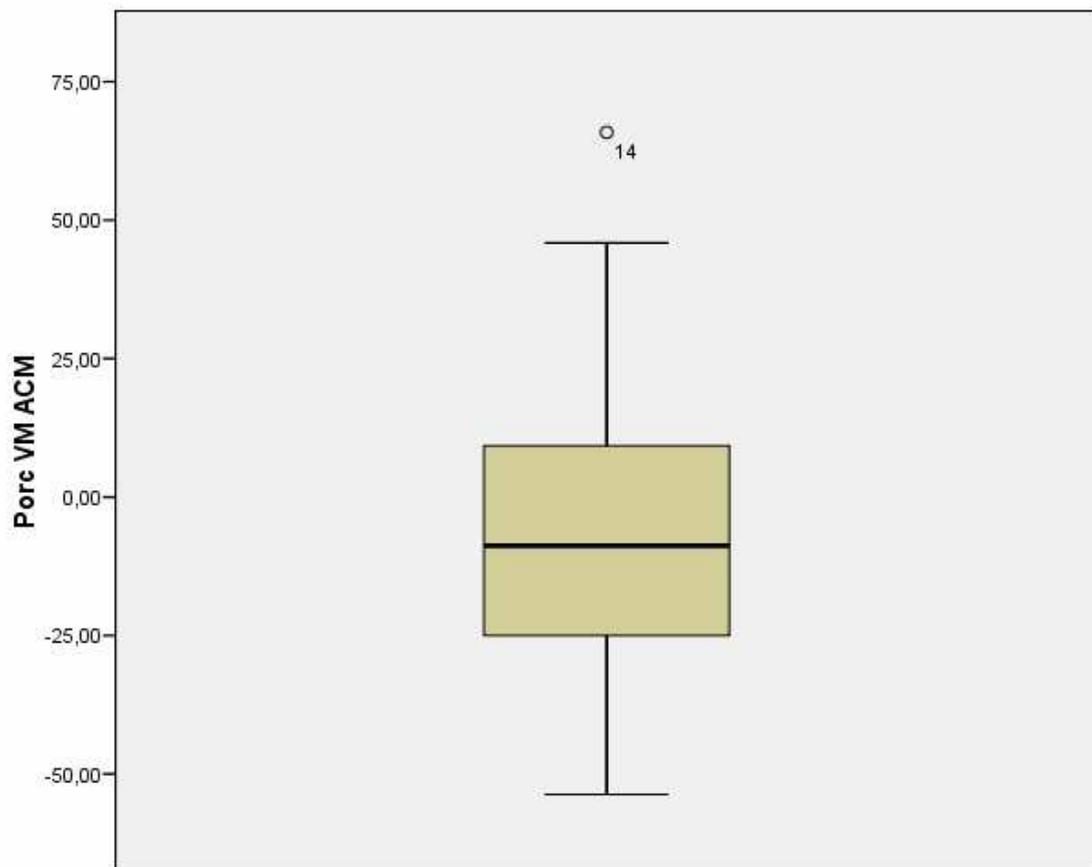


Figura 13. Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje del cambio en la VM a nivel de la ACM entre los valores postCPAP y basales.

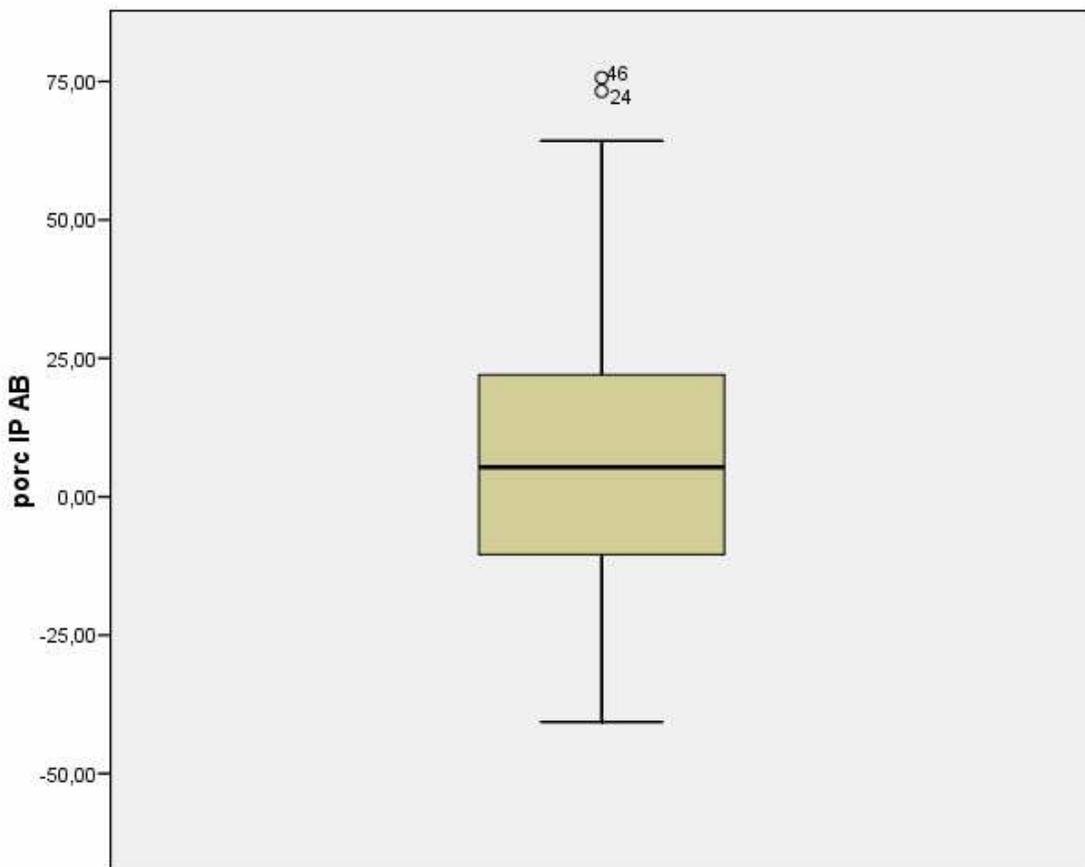


Figura 14. Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje del cambio en el IP a nivel de la AB entre los valores postCPAP y basales.

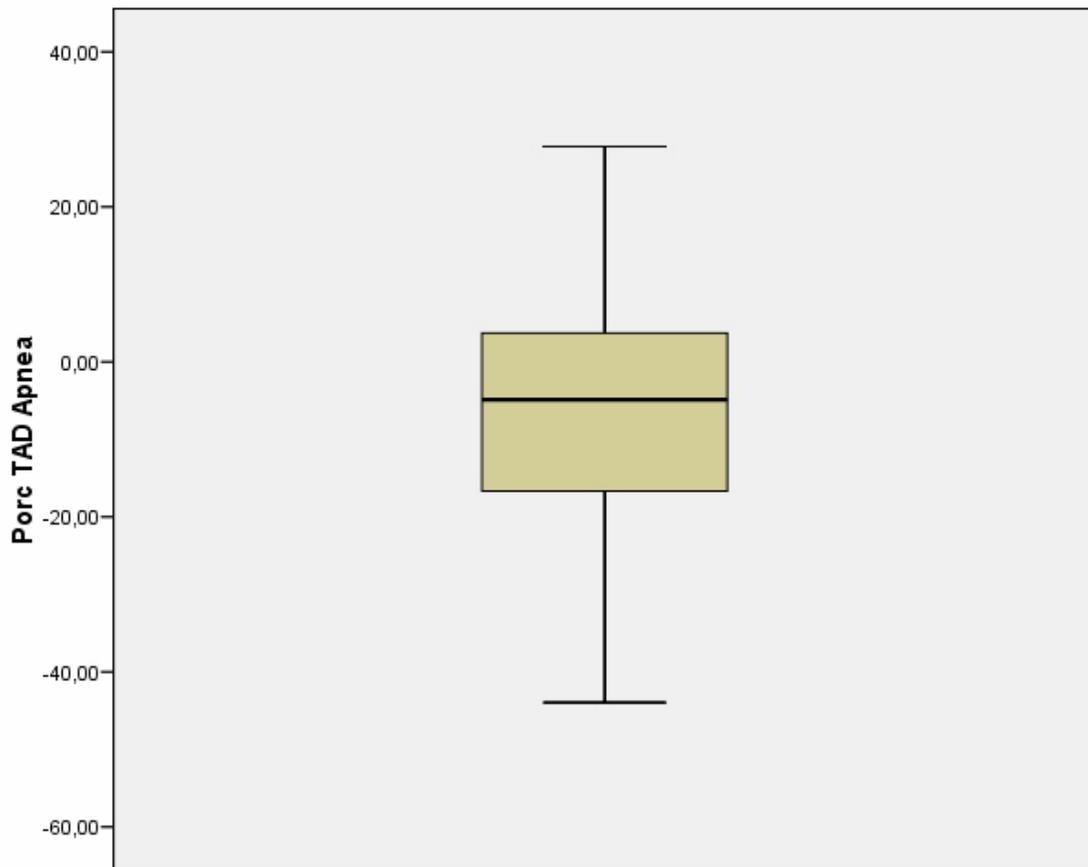


Figura 15. Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje de cambio en la TAD en apnea entre los valores postCPAP y basales.

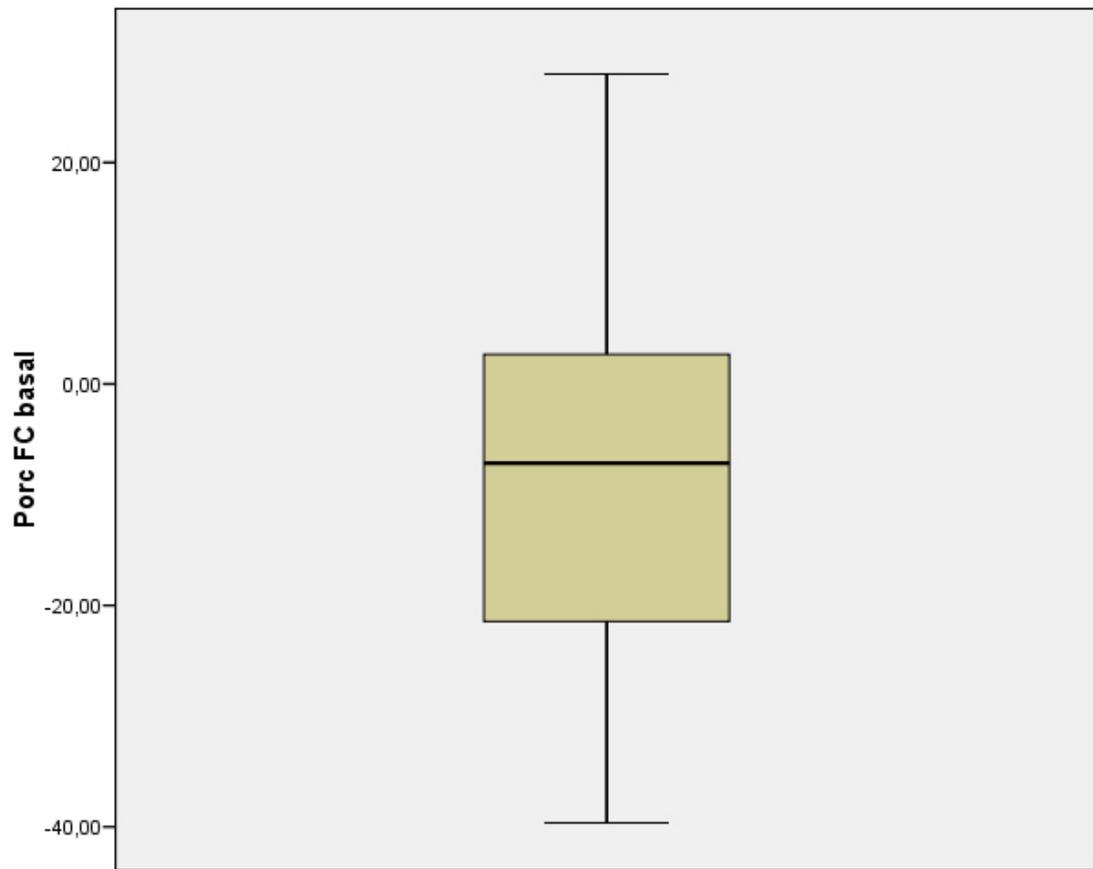


Figura 16. Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje de cambio en la FC basal entre los valores postCPAP y basales.

Las variables de porcentaje de cambio en el peso, IMC y la escala de Epworth basales y tras 2 años de tratamiento con CPAP se analizaron para demostrar si existían diferencias significativas. Tabla 3.

	Porcentaje m medio de cambio	Desviación estándar (%)	p*
Porc Epworth	-53,90	25,51	0,000
Porc IMC	0,53	7,82	0,597
Porc Peso	0,54	7,94	0,594

Tabla 3. Pone de manifiesto que no existen evidencias significativas en las variables de porcentaje de cambio en el IMC ni el peso (figura 17), mientras que se evidencia una clara disminución de los valores de la escala de Epworth como se demuestra en las figura 18.

* Para el análisis de la variable Porc Epworth se ha utilizado el test de la t de Student, mientras que para las variables Porc IMC y Porc peso se han utilizado el test de Wilcoxon.

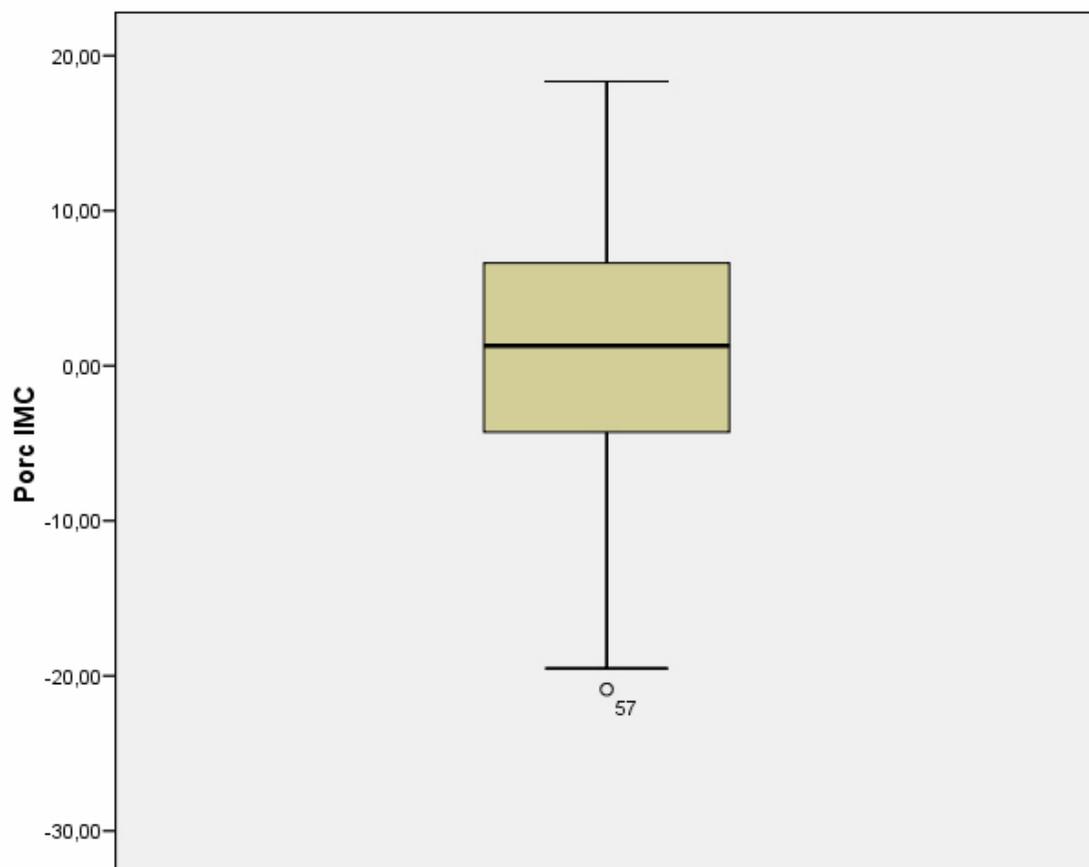


Figura 17: Representación mediante un diagrama de cajas donde no se objetivan diferencias en la variable Porcentaje de cambio en el IMC entre los valores postCPAP y basales.

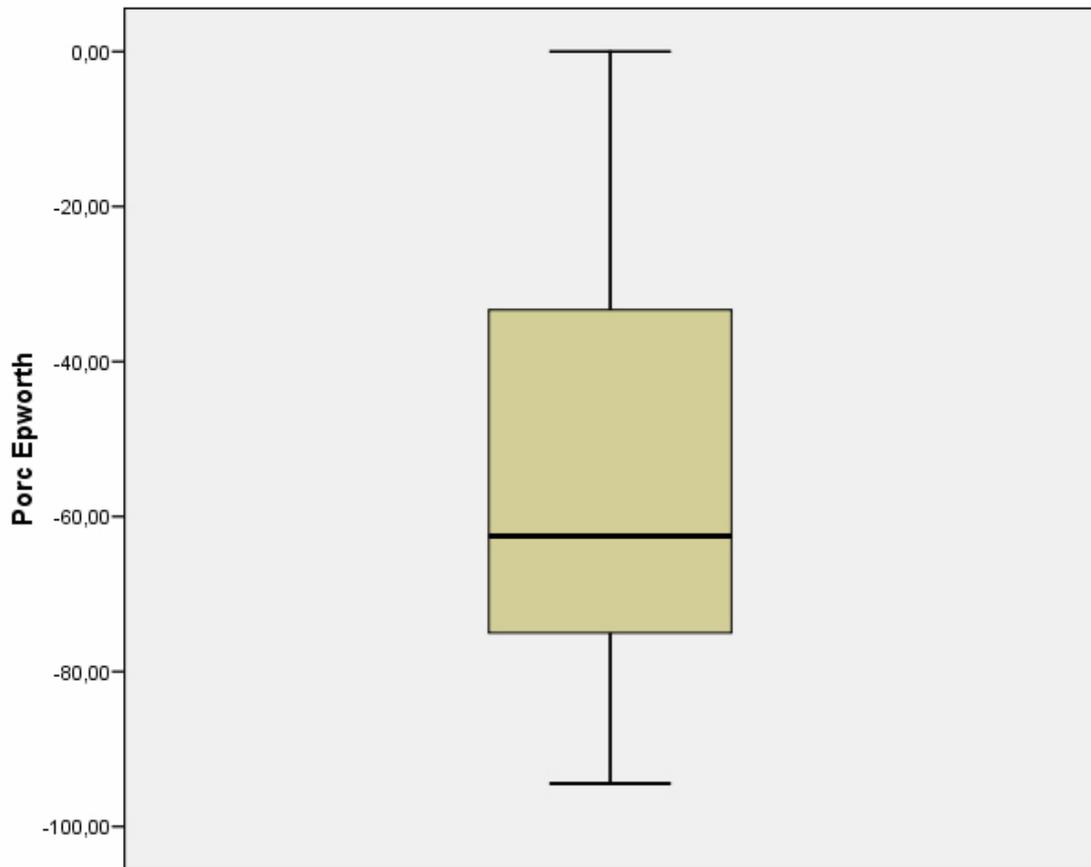


Figura 18: Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje de cambio en la escala de Epworth entre los valores postCPAP y basales donde se evidencia que ha habido una importante disminución.

Se ha realizado un análisis para ver si existen diferencias significativas entre sexos o entre los subgrupos que presentan o no HTA, Hipercolesterolemia y Tabaquismo frente a las variables que expresan los cambios hemodinámicos cerebrales. Para ello se han comparado las medias entre los subgrupos utilizando el test de Mann Withney. Las Tablas 4.1 hasta 4.4 muestran la correlación entre las diferentes variables hemodinámicas con los factores de riesgo cardiovascular y sexo.

VARIABLE	TABACO				p
	NO		SI		
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Porc TApnea ACM	45.38	44.69	46.31	92.61	0.453
Porc TApnea AB	37.48	96.86	27.18	102.78	0.429
Porc VM ACM	-0.22	25.68	-11.23	22.42	0.125
Porc IP ACM	10.39	25.76	3.24	24.68	0.419
Porc VM AB	3.85	31.84	10.80	44.74	0.983
Porc IP AB	5.48	30.91	15.14	35.41	0.453

Tabla 4.1. Se muestran la media, desviación estándar y p de las variables hemodinámicas en pacientes fumadores y no fumadores.

VARIABLE	HTA				p
	SI		NO		
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Porc TApnea ACM	78.03	102.82	34.83	65.95	0.041
Porc TApnea AB	38.13	70.81	27.82	110.06	0.199
Porc VM ACM	-10.95	22.63	-5.83	24.66	0.437
Porc IP ACM	4.25	28.18	6.45	24.23	0.760
Porc VM AB	-7.74	16.11	14.83	45.50	0.087
Porc IP AB	23.68	39.56	6.72	30.49	0.154

Tabla 4.2. Se muestran la media, desviación estándar y p de las variables hemodinámicas en pacientes hipertensos y normotensos.

El porcentaje de mejoría en el Test de Apnea a nivel de la ACM es significativamente mayor en pacientes hipertensos que en normotensos (Figura 19). En la figura 19 se representa la distribución de frecuencias de dichas variaciones porcentuales, figuran la mediana, el rango semi-intercuartílico medio y los valores extremos de las mismas.

VARIABLE	HIPERCOLESTEROLEMIA				p
	SI		NO		
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Porc TApnea ACM	71.02	76.93	37.99	78.18	0.105
Porc TApnea AB	36.80	107.34	28.53	98.52	0.814
Porc VM ACM	-14.85	21.36	-4.64	24.58	0.167
Porc IP ACM	25.74	26.85	0.11	21.64	0.002
Porc VM AB	2.28	35.57	10.63	42.41	0.631
Porc IP AB	26.04	44.42	6.80	28.64	0.224

Tabla 4.3. Se muestran la media, desviación estándar y p de las variables hemodinámicas en pacientes hipercolesterolemicos y no hipercolesterolemicos.

Los hipercolesterolémicos también presentan un mayor aumento del IP en ACM expresado en términos de porcentaje que los no hipercolesterolémicos. En la figura 20 se representa la distribución de frecuencias de dicha variación porcentual, figuran la mediana, el rango semi-intercuartílico medio y los valores extremos de la misma.

VARIABLE	SEXO				p
	VARÓN		MUJER		
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Porc TApnea ACM	50.36	80.30	11.55	56.04	0.164
Porc TApnea AB	35.16	105.27	3.58	56.50	0.569
Porc VM ACM	-8.49	23.20	4.49	30.62	0.388
Porc IP ACM	5.21	25.63	13.24	18.17	0.381
Porc VM AB	8.98	42.68	4.20	22.37	0.845
Porc IP AB	8.73	31.67	30.13	43.85	0.176

Tabla 4.4. Se muestran la media y desviación estándar de las variables hemodinámicas en varones y mujeres.

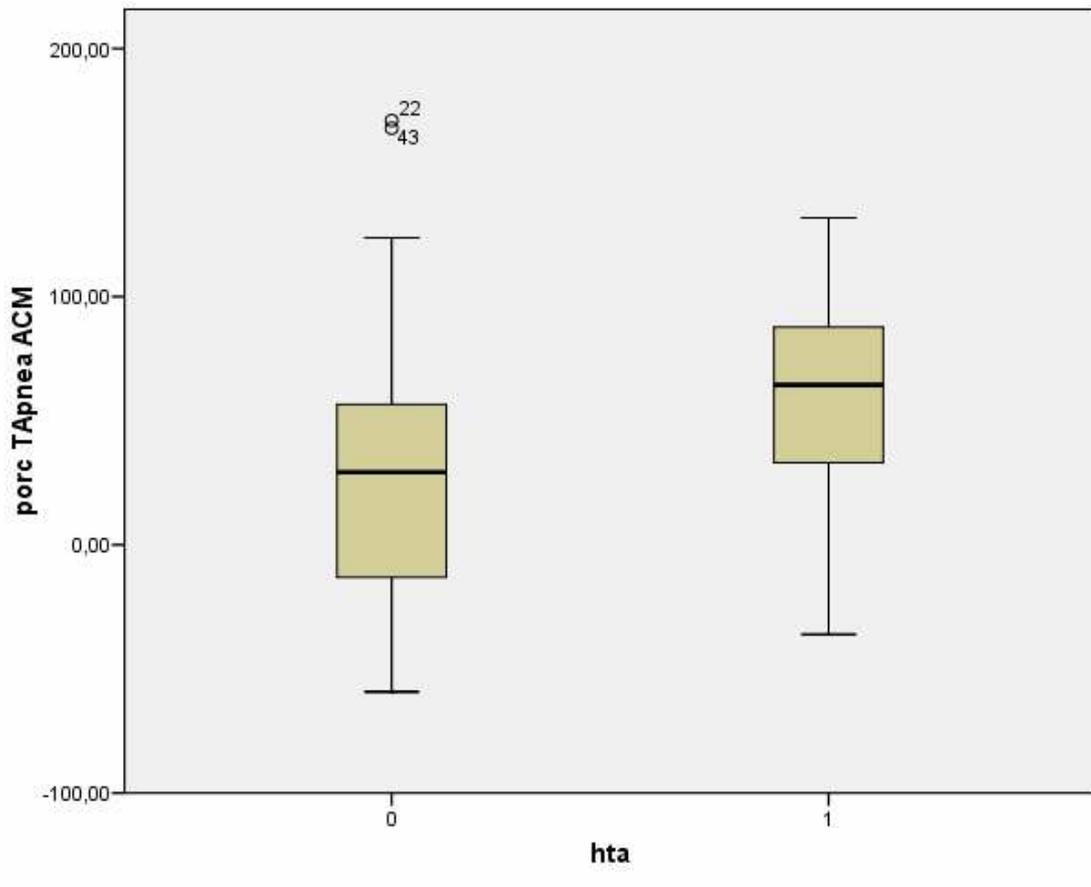


Figura 19: Representación mediante un diagrama de cajas de la variable porcentaje en el Test de Apnea a nivel de ACM entre normotensos (0) e hipertensos (1).

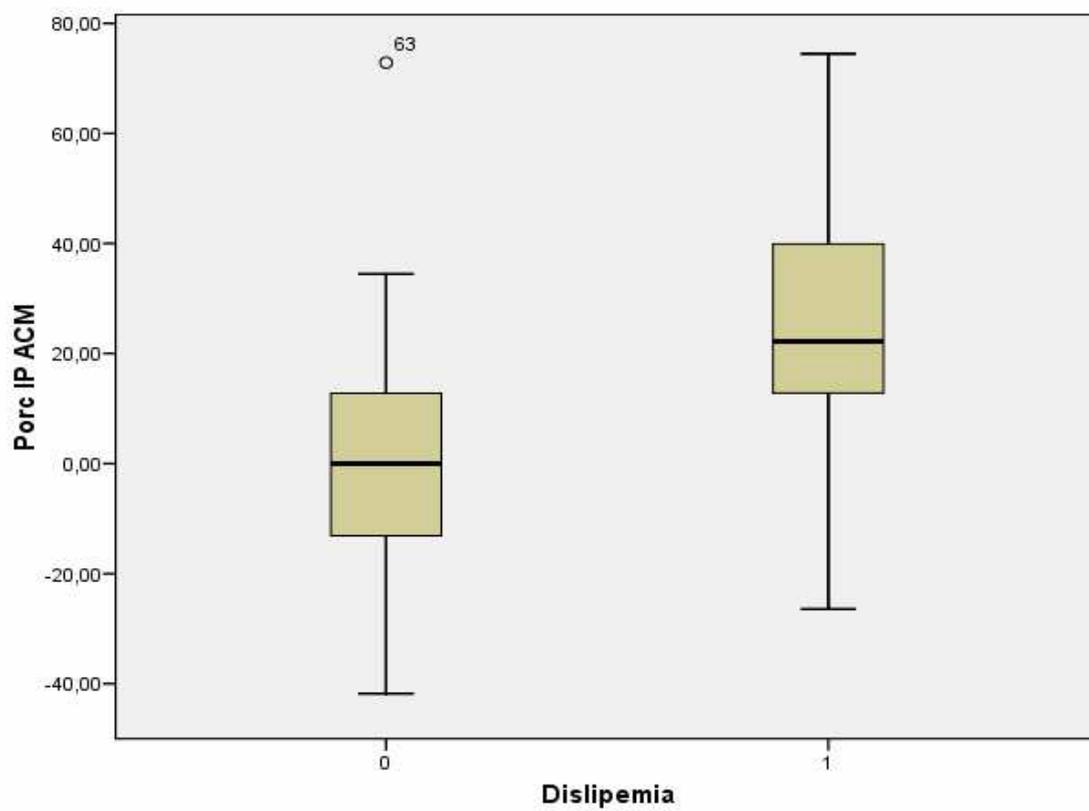


Figura 20: Representación mediante un diagrama de cajas de la variable Porcentaje de cambio en el IP a nivel de ACM entre sujetos con y sin hipercolesterolemia (0 y 1 respectivamente).

Las variables hemodinámicas principales (Porc TApnea en ACM y AB) se han correlacionado con los valores de la polisomnografía y analíticos. Se han utilizado la correlación de Spearman, ya que las variables dependientes no siguen una distribución normal (Tabla 5.1).

Variables Hemodinámicas	Variables PSG y Analíticas	Coficiente (<i>rho</i>)	p
TApnea ACM	Hemoglobina	+0,153	0,279
TApnea AB	Hemoglobina	+0,056	0,685
TApnea ACM	IAH	-0,014	0,917
TApnea AB	IAH	+0,096	0,453
TApnea ACM	Índice desaturaciones	-0,057	0,663
TApnea AB	Índice desaturaciones	+0,153	0,228
TApnea ACM	T90	-0,070	0,590
TApnea AB	T90	+0,131	0,304
TApnea ACM	Dur. Apn-hipop en REM	+0,086	0,510
TApnea AB	Dur. Apn-hipop en REM	+0,015	0,906
TApnea ACM	Dur. Apn-hipop en NoREM	+0,280	0,830
TApnea AB	Dur. Apn-hipop en NoREM	-0,206	0,102

Tabla 5.1. No existen correlaciones significativas entre las variables hemodinámicas principales y las variables de la, PSG ni analíticas.

Las variables hemodinámicas secundarias, de tensión arterial y de frecuencia cardiaca se han correlacionado con los valores de la polisomnografía, datos de la CPAP, analíticos, antropomórficos y con la edad. Se han utilizado la correlación de Pearson para variables con distribución normal y la de Spearman para variables con distribución no normal. Se exponen únicamente los datos de correlación significativa en la tabla 5.2.

Cambio tras CPAP	Características del paciente	Correlación (r)	p*
Porc TAS basal	Hemoglobina basal	+0,334	0,031
Porc TAD basal	Hemoglobina basal	+0,404	0,008
Porc TAD apnea	Hemoglobina basal	+0,441	0,005
Porc FC basal	Edad	+0,316	0,034
Porc FC apnea	T90	+0,329	0,031
	Hemoglobina basal	-0,347	0,038

Tabla 5.2. Se muestran las correlaciones significativas de las variables de porcentaje de cambio de las variables hemodinámicas secundarias, de tensión arterial y frecuencia cardiaca.

* La significación estadística se ha obtenido con el test de Pearson.

El porcentaje de cambio en la TAS basal, TAD basal, TAD en apnea se correlaciona positivamente con las cifras de hemoglobina basales previas al uso de la CPAP, mientras que es negativa con la FC en apnea. El porcentaje de cambio de la FC en apnea positivamente con la T90. Por último, la FC basal se relaciona positivamente con la edad.

Se ha realizado un análisis bivalente entre las variables que expresan la severidad del SAHOS (IAH y T90) con las variables analíticas (hemoglobina y hematocrito). Se ha utilizado la correlación de Pearson, ya que las variables siguen una distribución normal. Tabla 5.3.

Variables	Correlación (<i>r</i>)	p
IAH-Hemoglobina	+0,110	0,420
IAH-Hematocrito	+0,230	0,089
T90-Hemoglobina	+0,096	0,480
T90-Hematocrito	+0,320	0,016

Tabla 5.3. Se evidencia una correlación positiva entre la T90 y el hematocrito, siendo el resto no significativas.

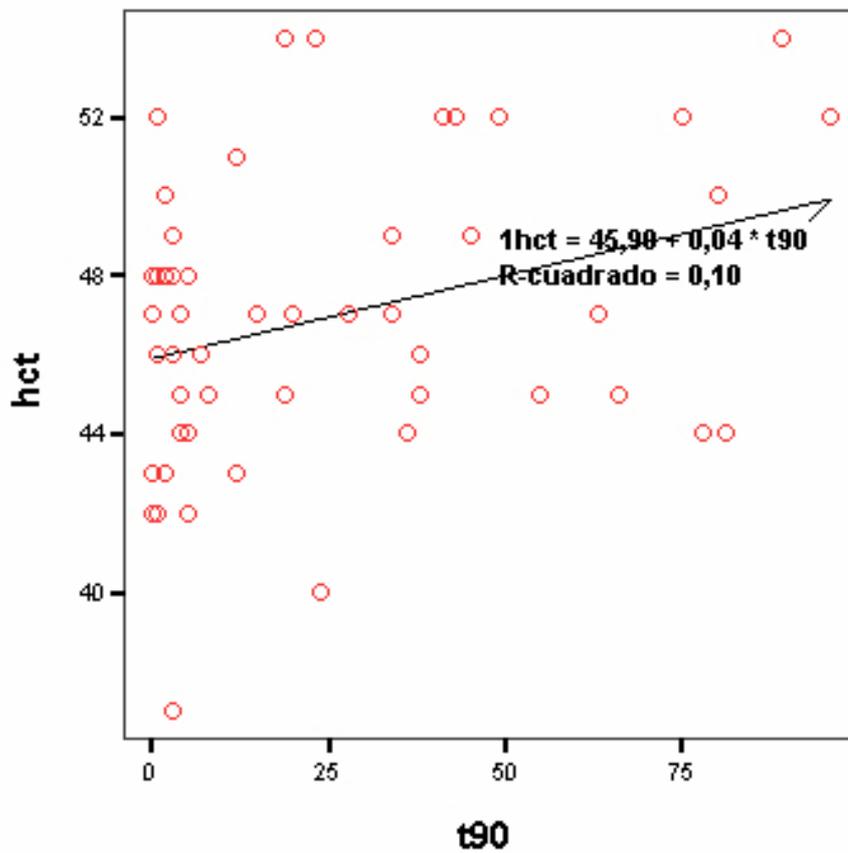


Figura 21. Diagrama de dispersión de las variable T90 frente a Hematocrito: Existe una correlación positiva ($r = +0,320$; $p = 0,016$).

Las diferentes variables hemodinámicas se han correlacionado con las variables de la CPAP (uso medido y presión), así como con la mejoría en la escala de Epworth y el IMC basal mediante estudios de correlación bivariadas aplicando el test de Pearson o Spearman según fuese la variable normal o no. En las Tablas 6.1 hasta 6.3 se exponen la correlación, su signo y la significación estadística.

<i>Variables</i>	<i>Correlación</i>	<i>p*</i>
Porc TApnea ACM – Uso CPAP	+0,104	0,510
Porc TApnea ACM – Presión CPAP	+0,058	0,725
Porc TApnea ACM – Mejoría Epworth	+0,038	0,820
Porc TApnea ACM – IMC basal	+0,195	0,129
Porc TApnea AB – Uso CPAP	-0,084	0,600
Porc TApnea AB – Presión CPAP	+0,204	0,200
Porc TApnea AB – Mejoría Epworth	+0,033	0,836
Porc TApnea AB – IMC basal	+0,365	0,003

Tabla 6.1. Se exponen los datos de correlación entre las variables Porcentaje de cambio en el Test de Apnea (Porc Tapnea) a nivel de la ACM y de la AB con las variables CPAP, mejoría en la escala Epworth e IMC basal.

* El análisis estadístico utilizado es el test de Spearman.

Existe una correlación positiva entre la mejoría en el Porcentaje del Test de Apnea en AB con el IMC, de manera que la mejoría de la RVC a este nivel es mayor cuando el IMC basal es más alto. (Figura 22).

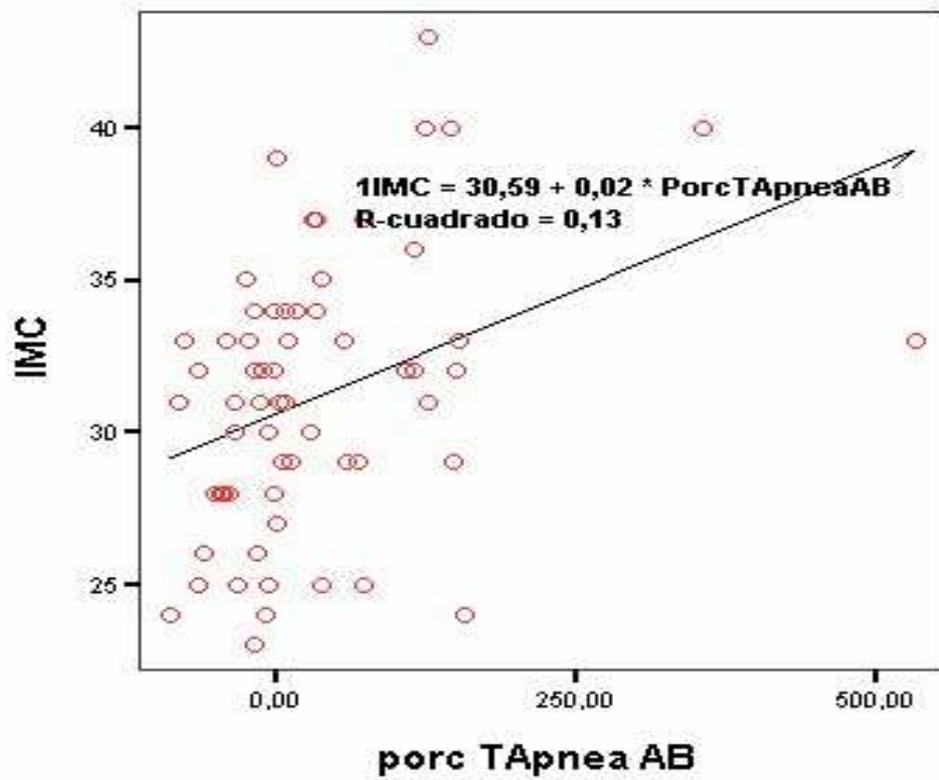


Figura 22: Diagrama de dispersión de las variable Porc TApnea AB frente a IMC: Existe una correlación positiva entre el porcentaje de cambio en el Test de Apnea en la AB con el IMC ($r=+0,365$; $p=0,003$).

Variables	Correlación	p*
Porc VM ACM – Uso CPAP	+0,013	0,937
Porc VM ACM – Presión CPAP	+0,073	0,663
Porc VM ACM – Mejoría Epworth	-0,020	0,907
Porc VM ACM – IMC basal	+0,030	0,818
Porc IP ACM – Uso CPAP	+0,135	0,471
Porc IP ACM – Presión CPAP	+0,344	0,058
Porc IP ACM – Mejoría Epworth	+0,299	0,103
Porc IP ACM – IMC basal	+0,011	0,940

Tabla 6.2. Se exponen los datos de correlación entre las variables Porc de cambio en la VM e IP a nivel de la ACM con la variables de la CPAP, mejoría en la escala Epworth e IMC basal sin encontrarse diferencias significativas.

* En el análisis estadístico de correlación de las variables hemodinámicas frente al IMC se ha utilizado el test de Spearman, para el resto el test de Pearson.

Variables	Correlación	p*
Porc VM AB – Uso CPAP	+0,029	0,858
Porc VM AB – Presión CPAP	+0,014	0,932
Porc VM AB – Mejoría Epworth	-0,217	0,173
Porc VM AB – IMC basal	-0,112	0,378
Porc IP AB – Uso CPAP	+0,222	0,213
Porc IP AB – Presión CPAP	+0,071	0,694
Porc IP AB – Mejoría Epworth	-0,123	0,494
Porc IP AB – IMC basal	+0,061	0,666

Tabla 6.3. Se exponen los datos de correlación entre las variables Porc de cambio en la VM e IP a nivel de la AB con la variables de la CPAP, mejoría en la escala Epworth e IMC basal sin encontrarse diferencias significativas.

* En el análisis estadístico de correlación de las variables hemodinámicas frente al IMC se ha utilizado el test de Spearman, para el resto el test de Pearson.

En el análisis estadístico comparando medias mediante el test de Wilcoxon se ha visto como la presencia de HTA influyen en la mejoría en el Test de Apnea a nivel de la ACM, pero no de la AB (Tabla 7).

Variables		Media	Desviación Estándar	p
Porc TApnea ACM	HTA-No	34,83	65,95	0,041
	HTA-SI	78,03	102,82	
Porc TApnea AB	HTA- No	27,82	110,06	0,199
	HTA-SI	38,13	70,81	

Tabla 7. Se muestran las medias, desviación estándar y p de la variable Porcentaje de cambio en el Test de Apnea en ACM y AB. Se observa que los cambios del Test de Apnea en ACM son mayores en hipertensos que en normotensos, sin embargo, no se ha podido demostrar lo mismo en la AB.

Para ver si las diferencias encontradas podrían explicarse porque partieran de valores basales del Test de Apnea inferiores en pacientes hipertensos respecto a los normotensos se han comparado las medias mediante el test de Student (Tabla 8).

Variables			Media	Desviación Standar	p
Test Apnea ACM	Basal	Hipertensos	26,09	10,47	0,049
		Normotensos	32,67	12,30	
	2 Años	Hipertensos	41,25	15,75	0,677
		Normotensos	39,40	15,03	
Test Apnea AB	Basal	Hipertensos	27,89	12,89	0,731
		Normotensos	32,71	12,67	
	2 Años	Hipertensos	34,46	18,51	0,176
		Normotensos	36,54	22,87	

Tabla 8. Se evidencia una diferencia significativa en los valores basales del Test de Apnea a nivel de la ACM entre pacientes hipertensos y normotensos observándose como los hipertensos presentaban un Test de Apnea en la ACM menor.

Por último, se ha realizado un análisis multivariante mediante regresión logística entre las variables de mejoría en el Porcentaje de cambio en el test de Apnea a nivel de la ACM y AB y las variables de edad, sexo, factores de riesgo vascular (HTA, Hipercolesterolemia y Tabaco), así como el IMC y la mejoría en la escala de Epworth. Para variables cuantitativas se ha utilizado selección automática de variables (backward likelihood ratio), de este modo se han dividido en terciles comparando el tercer tercil frente al primero y segundo. La variable HTA está analizada como porcentaje de mejoría en TAS basal, TAD basal, TAS apnea y TAD apnea. (Tablas 9 y 10).

La mejoría en el Test de Apnea viene definida como un aumento de al menos del 25% de los valores basales. De este modo hemos encontrado mejoría a nivel de la ACM en 39 sujetos y a nivel de la AB en 35 sujetos.

Variable	p	Odds Ratio	Intervalo confianza (95%)	
			Inferior	Superior
Sexo	0,121	0,073	0,003	1,995
Edad (3 ^{er} tercil)	0,358	0,262	0,015	4,549
Hipercolesterolemia	0,558	1,381	0,172	26,091
Tabaco	0,295	5,406	0,229	127,570
IMC basal (3 ^{er} tercil)	0,880	11380,706	0,000	4,88×10 ⁵⁶
Mejoría en Epworth (3 ^{er} tercil)	0,757	1,533	0,103	22,908
Mejoría TAS basal (3 ^{er} tercil)	0,485	2,619	0,176	38,957
Mejoría TAD basal (3 ^{er} tercil)	0,161	0,114	0,005	2,368
Mejoría TAS apnea (3 ^{er} tercil)	0,423	0,286	0,013	6,118
Mejoría TAD apnea (3 ^{er} tercil)	0,433	4,642	0,003	1,995

Tabla 9: Se muestran los datos del análisis multivariante de la variable Porcentaje de cambio en el Test de Apnea (mejoría si o no) a nivel de la ACM sin encontrarse asociaciones significativas, por lo que ninguna variable analizada es predictiva de mejoría o no. Las variables numéricas se han dividido en terciles, comparando el tercer tercil respecto al primero y segundo tercil.

Variable	p	Odds Ratio	Intervalo de Confianza (95%)	
			Inferior	Superior
Sexo	0,348	0,297	0,024	3,751
Edad (3 ^{er} tercil)	0,033	0,030	0,001	0,752
Hipercolesterolemia	0,294	0,269	0,023	3,134
Tabaco	0,235	5,698	0,323	100,657
IMC basal (3 ^{er} tercil)	0,045	42,191	1,083	1643,838
Mejoría en Epworth (3 ^{er} tercil)	0,155	0,064	0,001	2,836
Mejoría TAS basal (3 ^{er} tercil)	0,434	0,240	0,007	8,569
Mejoría TAD basal (3 ^{er} tercil)	0,198	0,061	0,001	4,303
Mejoría TAS apnea (3 ^{er} tercil)	0,527	3,204	0,087	117,810
Mejoría TAD apnea (3 ^{er} tercil)	0,934	0,883	0,047	16,649

Tabla 10. Se muestran los datos del análisis multivariante de la variable Porcentaje de cambio en el Test de Apnea (mejoría si o no) a nivel de la AB. Se ha encontrado como variables predictoras de mejoría del Test de Apnea a nivel de la AB una edad superior a 54 años y un IMC superior a 33.

DISCUSIÓN

En la actualidad se acepta que existe una clara relación entre el SAHOS y la patología cardiovascular. Confirmando lo que ya sugerían estudios previos más reducidos ^(107,108), Marín y cols. ⁽¹⁹⁾ demostraron en un trabajo prospectivo a 10 años que pacientes varones con SAHOS grave presentan mayor número de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con sujetos con SAHOS leves, roncadores simples y sujetos sanos. De entre las enfermedades cardiovasculares, el ictus emerge como una de las más poderosamente relacionadas con el SAHOS. Pero si bien la incidencia de patología obstructiva del sueño en la población que ha sufrido un ictus es alta ^(109,110), ni la gravedad del evento cerebral ni su topografía predice la existencia de la enfermedad ^(18,111,112). Este dato unido al de que la presencia de isquemia cerebral sin lesión final (AIT) también se asocia a riesgo de SAHOS ^(18,113,114) sugiere la hipótesis de que el SAHOS precede al ictus y no al contrario. Efectivamente, Yaggi y cols. ⁽¹¹⁵⁾ comprobaron que la presencia de SAHOS se asocia con el riesgo de padecer ictus y este riesgo es proporcional a la gravedad del SAHOS, tras ajustar por sexo, edad y factores de riesgo vascular.

Las hipótesis que pretenden explicar el mayor riesgo de ictus entre la población SAHOS son múltiples como ya se ha expuesto en la introducción de este trabajo, y es probable que en mayor o menor medida todas ellas ejerzan su influencia. En esta tesis doctoral se ha asumido que los pacientes SAHOS tienen alteraciones en la hemodinámica cerebral que les hacen más susceptibles a la isquemia cerebral. Si esto fuera cierto, el tratamiento con CPAP, de probada eficacia no solo para aliviar los síntomas del SAHOS sino también para disminuir el riesgo de ictus ⁽¹⁹⁾ debería mejorar la hemodinámica

cerebral. Aunque mucho se ha escrito sobre el papel de las propias apneas en la generación del riesgo hemodinámico cerebral del paciente SAHOS ^(61,116,117) nosotros asumimos la posibilidad de que las alteraciones hemodinámicas se mantengan en estos pacientes más allá del periodo de apneas, es decir, también durante la vigilia y de que el tratamiento con CPAP, que se instaura exclusivamente durante el sueño nocturno, tenga no obstante un efecto beneficioso también durante el día.

Para probar nuestras hipótesis elegimos un grupo de pacientes SAHOS representativos de la muestra general, escogiendo una cohorte de casos consecutivamente estudiados en una unidad de referencia (Unidad de Sueño del Hospital General Universitario de Albacete). El resultado fue un grupo extrapolable a la población general con SAHOS (predominio de varones y edad media alrededor de los 50 años), aunque probablemente por tratarse de una consulta especializada los pacientes de la serie presentan un SAHOS moderado-grave (IAH medio de 56). Las características antropométricas de estos pacientes también reflejan lo que es habitual en la mayoría de las series, es decir, obesidad frecuente (peso medio alrededor de 90 kg. con un IMC medio de 31), HTA frecuente (27,7%) y perímetro de cuello elevado (media de 41,5 centímetros).

Para evaluar la hemodinámica cerebral en esta serie se utilizó la ultrasonografía DTC, capaz de medir tanto flujo cerebral (de manera indirecta, a través de la determinación de velocidades de flujo cerebral en las arterias cerebrales) como la vasorreactividad cerebral. La hipótesis de partida era que tanto las velocidades como la vasorreactividad en la cohorte variaría tras 2

años de uso continuado de CPAP. Para evaluar la vasorreactividad cerebral en nuestros pacientes recurrimos a la realización del Test de Apnea. Esta técnica ha demostrado su validez en la cuantificación de las variaciones del flujo cerebral y puede ser considerada un método fiable del índice de reactividad vasomotora cerebrovascular con una alta reproducibilidad tanto intra como interindividual en ausencia de condiciones patológicas ⁽¹¹⁸⁾.

En la valoración de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea puede influir no sólo el grado de hipercapnia sino también posibles alteraciones cardiovasculares y la actividad simpática. Por esta razón y para evitar estos problemas, se ha elegido el mínimo tiempo de apnea considerado necesario para producir cambios en las velocidades del flujo secundarias a la hipercapnia, evitando esfuerzos respiratorios excesivos que aparecen cuando el paciente realiza una apnea prolongada. La medición de la tensión arterial y frecuencia cardíaca también han permitido excluir una influencia significativa de cambios en los parámetros cardiovasculares sobre la respuesta vasomotora.

La efectividad clínica de la CPAP en nuestros pacientes tras los 2 años de tratamiento viene reflejada por la disminución en la escala de Epworth que ha pasado de 12,88 puntos a 5,78 tras el periodo de observación, una variación altamente significativa. Por otro lado, el uso de la CPAP en los pacientes que la han tolerado ha sido muy elevado con cifras medias superiores a 5 horas y una presión de 7,95 cmH₂O, -se ha indicado que para que la CPAP produzca mejoría en la sintomatología de debe de usar al menos 3 horas por la noche- ⁽⁸⁸⁾. Por tanto, la muestra estudiada, tanto por las características clínicas de los pacientes incluidos básalmente, como por los resultados hallados tras el

tratamiento con CPAP, parece válida para valorar si en estos pacientes el tratamiento con CPAP también mejora la hemodinámica cerebral.

Varios estudios previos utilizando Doppler transcraneal ya habían evidenciado cambios en la hemodinámica cerebral en pacientes SAHOS y disminución de la reactividad vasomotora tras el test de hipercapnia ^(61,62,63,116,117,119). El estudio de Placidi y cols. ⁽⁶³⁾ donde se valoraba la RVC mediante Doppler transcraneal utilizando la apnea voluntaria incluía sólo 8 pacientes y 8 controles, todos varones y de mediana edad, controlando únicamente la presencia de hipertensión y tabaquismo. Midieron la reactividad vasomotora tanto en la primera hora de la mañana como a última hora de la tarde, en arteria cerebral media pero no en arteria basilar. Los sujetos mantenían la apnea 30 segundos. Los autores no encontraron diferencias significativas en la velocidad media, frecuencia cardíaca ni tensión arterial entre SAHOS y controles, pero la RVC fue significativamente inferior en SAHOS respecto a controles tanto por la mañana como por la tarde. Además, en los pacientes se evidenció una mejoría de las determinaciones de RVC obtenidas por la tarde respecto a las halladas por la mañana. Esta diferencia entre la mañana y tarde de los valores de la RVC también ha sido puesta de manifiesto por Ameriso y cols. ⁽¹²⁰⁾. Las posibles causas implicadas en la reducción de la reactividad vasomotora cerebral observada durante la mañana podrían estar en relación con una variación circadiana en la síntesis de óxido nítrico o por el contrario ser consecuencia de un aumento en la actividad vasoconstrictora alfaadrenérgica secundaria a las apneas repetidas recientes ^(121,122) y expresar por tanto un

efecto diferido de los eventos nocturnos sobre la hemodinámica cerebral diurna de los pacientes SAHOS.

En el estudio de Diomedi y cols. ⁽⁶²⁾ en el que se valoró la hemodinámica cerebral mediante Doppler transcraneal utilizando la apnea voluntaria en pacientes con SAHOS tras tratamiento con CPAP sólo se incluían varones y estudiaron únicamente a 10 pacientes y 10 controles. El estudio de la hemodinámica cerebral fue llevado a cabo en controles y SAHOS y estos últimos fueron estudiados tras la primera noche con CPAP y al mes de su utilización, tanto por la mañana como por la tarde. Solamente se estudió la arteria cerebral media derecha. En este estudio se evidenciaron diferencias significativas de la RVC entre SAHOS y controles en situación basal. Los SAHOS mostraban una mejoría evidente del BHI tras el tratamiento con CPAP tanto el día después como al mes y tanto por la mañana como por la tarde. La mejoría llevaba a los SAHOS a tener valores de RVC similares a los controles. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el primer día y al mes de tratamiento con CPAP (corto y medio plazo). Los valores en pacientes con SAHOS medidos en la situación basal antes de iniciar el tratamiento con CPAP fueron significativamente más altos por la tarde que por la mañana, sin embargo, estas diferencias entre la mañana y la tarde desaparecieron tras el tratamiento con CPAP, tanto en el Doppler realizado el primer día como al mes de tratamiento. Este trabajo apuntaba ya por tanto el posible efecto terapéutico del tratamiento con CPAP sobre la hemodinámica cerebral en vigilia de los pacientes SAHOS. Sin embargo, se trataba de un estudio de tamaño muy reducido, y era preciso confirmar con una muestra mayor estos resultados.

Nuestro trabajo, llevado a cabo con mayor número de pacientes y evitando algunas deficiencias expuestas previamente, confirma que la hemodinámica cerebral mejora tras tratamiento con CPAP. Aportaciones adicionales de nuestro estudio son constatar que la mejoría de la hemodinámica cerebral tras el tratamiento con CPAP se produce también a nivel de la AB y que la mejoría de la hemodinámica cerebral en ACM y AB se mantiene a largo plazo (2 años), aunque no podemos asegurar cuando se inicia. El periodo de dos años fue elegido tras valorar los resultados del estudio de Diomedi, en un intento de asegurar que los cambios hemodinámicos acaecidos en los pacientes fueran duraderos, y también para evitar falsos negativos en el caso de que estos cambios solo aparecieran tardíamente, ligados a la persistencia en el uso de CPAP. Seguramente el lapso de tiempo elegido es muy prolongado ya que diversos estudios confirman que el beneficio clínico (estimado como mejoría de la somnolencia diurna) de la CPAP se instaura en la mayoría de los pacientes ya desde las primeras semanas ⁽⁸⁸⁾. Por otro lado, la mejoría de la hemodinámica cerebral observada en nuestros pacientes es muy probablemente debida al tratamiento con CPAP, ya que otras causas potenciales, como la reducción del peso de los pacientes ⁽¹²³⁾, no se ha producido en nuestra cohorte.

La decisión de valorar en todos los casos AB además de la ACM viene dada por el conocimiento de la diferente inervación simpática de ambos territorios arteriales ⁽¹²⁴⁾. Aunque varios estudios realizados en sujetos sanos han comunicado que la RVC es similar en AB y ACM tanto en respuesta a carbógeno (Park y cols.) ⁽¹²⁵⁾, Noskin y cols. ⁽¹²⁶⁾ como mediante el test de

apnea (Barret y cols.) ⁽¹²⁷⁾, esto sólo se ha probado en controles sanos, y no específicamente en una población de enfermos en los que una de las posibilidades teóricas de que la RVC esté alterada es precisamente por alteraciones en la respuesta simpática secundaria al SAHOS ⁽¹²¹⁾. Aunque la RVC ha mejorado en ambos territorios arteriales, efectivamente estos no parecen comportarse de modo absolutamente similar en el resto de los parámetros hemodinámicos en nuestro estudio, ya que las variaciones en VM e IP han seguido el curso parecido en ambos territorios (tras 2 años de seguimiento las VM han bajado y los IP han aumentado), pero los rangos de variación han sido diferentes.

La disminución de velocidades medias halladas en este trabajo (significativas en el caso de la ACM) tras el tratamiento con CPAP probablemente refleje la *normalización de velocidades patológicamente elevadas en los pacientes SAHOS*. La elevación de las velocidades en estos pacientes podría estar condicionada tanto por las cifras de TA más altas que presentaban antes de la CPAP como a una alteración de la RVC y la autorregulación en el lecho vascular distal, que por un lado hace a las velocidades de flujo más dependientes de las cifras de TA y por otro condiciona una vasodilatación distal compensatoria que permite el aumento de velocidades proximalmente en las grandes arterias del polígono de Willis, como la ACM o la basilar. Otros autores como Hakaj y cols. ⁽¹²⁸⁾ también han evidenciado mediante Doppler transcraneal que existen velocidades de flujo cerebral elevadas en los pacientes SAHOS, y Meadows y col. ⁽¹²⁹⁾ han encontrado que las modificaciones en la velocidad media de la ACM que produce la hipoxia normocápica son diferentes durante la vigilia, donde se produce un

incremento de la misma, que durante el sueño NoREM donde existe una disminución de la velocidad. El fallo de la vasculatura cerebral para reaccionar a la hipoxia durante el sueño sugiere un estado de mayor vulnerabilidad asociado a una anomalía en los mecanismos de control de la circulación cerebral y podría contribuir a la patofisiología del ictus en el SAHOS. Siebler y cols. ⁽¹³⁰⁾ han puesto de manifiesto que durante las fases apneicas del SAHOS la velocidad del flujo sanguíneo cerebral medido por DTC puede llegar a duplicarse. Así mismo, en niños con hipertrofia amigdalara que presentan un síndrome de apneas obstructivas del sueño de carácter leve, Hill y cols. ⁽¹³¹⁾ también encontraron un aumento de las velocidades de flujo respecto a controles sanos. Estas alteraciones se han asociado con déficits en las medidas de inteligencia ⁽¹³²⁾ y en la atención ⁽¹³³⁾. Finalmente, Moore y cols. ⁽¹³⁴⁾ han evidenciado también aumentos de la velocidad media de flujo tanto en ACM como en AB en la enfermedad de Fabry, un trastorno genético por déficit enzimático donde existe alteración de la microcirculación, y cómo el tratamiento sustitutivo mejora estas alteraciones.

En cuanto al IP, nuestro estudio ha puesto de manifiesto que el tratamiento con CPAP condiciona un aumento del mismo, con diferencias que alcanzan significación a nivel de la AB. El aumento del IP podría reflejar las anomalías en la RVC en pacientes SAHOS, y la existencia de vasodilatación excesiva del lecho arteriolar distal, lo que probablemente genera caída del IP; el tratamiento con CPAP, que normaliza la RVC, provocaría entonces asimismo normalización del IP, en este caso llevando a su aumento.

Un mecanismo sin duda implicado en la reducción del riesgo de ictus en los pacientes SAHOS tratados con CPAP es la disminución de las cifras de tensión arterial. En consonancia con experiencias previas ^(45,46), también nuestro trabajo muestra una disminución relevante en las cifras de la tensión arterial; concretamente, en nuestra cohorte se produjo una disminución de 2,61 mmHg de media en la TA sistólica y 5,59 mmHg en la diastólica, siendo únicamente significativa la disminución de la TAD en apnea por lo que parece que la CPAP es más efectiva en la reducción de la tensión arterial diastólica.

Según Pepperell y cols. ⁽¹³⁵⁾ la ventilación con CPAP con presiones óptimas redujo la presión arterial media ambulatoria en 2,5 mmHg. Los pacientes con SAHOS moderado-grave obtuvieron el mayor beneficio con reducciones de la presión arterial media de hasta 3,3 mmHg varias semanas después de haber comenzado el tratamiento. Esta bajada de tensión arterial habría disminuido el riesgo de ictus en un 20% ⁽¹³⁶⁾. En otro estudio, Becker y cols. ⁽⁴⁶⁾ encontraron que el tratamiento de pacientes con SAHOS moderado o grave con CPAP produce una bajada de la tensión arterial media de 10 mmHg. Según los estudios de Collop ⁽¹³⁷⁾ las cifras de tensión arterial en los pacientes con SAHOS son superiores a la de los controles y estas se incrementan de forma lineal con los valores del IAH, habiéndose postulado la implicación de la liberación de catecolaminas. Otros autores ^(21,138) también han confirmado que la CPAP produce mejoría de los síntomas del SAHOS y disminución de las cifras de tensión arterial. Pepperrell y cols. ⁽¹³⁵⁾ pusieron de manifiesto que el beneficio se objetivó en la PAS y PAD tanto de día como de noche. Las diferencias fueron mayores en los pacientes con SAHOS más graves y fue particularmente alto en sujetos diagnosticados previamente de HTA.

En nuestro trabajo, el análisis realizado diferenciando entre pacientes con SAHOS e HTA y pacientes con SAHOS sin HTA ha mostrado que los primeros presentan una mejoría significativamente mayor en el porcentaje en el Test de Apnea tras el tratamiento con CPAP a nivel de la ACM respecto a los que no son hipertensos. Estas diferencias no se observan a nivel de la AB, aunque en este territorio también existe una tendencia y es probable que tan sólo la reducción del tamaño de la muestra al tratarse de un análisis de subgrupos haya sido el causante de la falta de significación estadística. Una posible explicación al mayor beneficio de los pacientes hipertensos podría hallarse en la existencia de valores basales del Test de Apnea en este subgrupo inferiores a los de sujetos no hipertensos, lo que reflejaría un mayor compromiso hemodinámico de base en la población SAHOS hipertensa, que se beneficiaría por tanto potencialmente más del tratamiento con CPAP que los pacientes SAHOS no hipertensos.

Otro hallazgo interesante de este trabajo es constatar cómo en la cohorte de pacientes tratados se produjo una importante disminución de los valores de frecuencia cardíaca basal. Chrysostomakis y cols. ⁽¹³⁹⁾ han objetivado que los índices que reflejan la actividad simpática están incrementados durante la noche en pacientes con SAHOS y el tratamiento con CPAP reduce el tiempo nocturno de los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca para igualarse con los controles sanos. En nuestro estudio se ha confirmado que el uso de la CPAP durante 2 años conduce a una disminución significativa de la frecuencia cardíaca en más de 8 latidos por minuto, un hecho que de manera indirecta también apoya esta teoría de normalización de la actividad simpática. Además

si los pacientes con mayor hipoxia nocturna están sometidos a un mayor hiperestímulo simpático, es probable que el tratamiento tenga mayores efectos sobre la frecuencia cardíaca inducida por estímulo, y por tanto es perfectamente explicable que sea precisamente en este subgrupo de enfermos donde la CPAP resulte mas efectiva a la hora de disminuir la frecuencia cardíaca en apnea, como de hecho se encuentra en nuestro trabajo, donde el mayor T90 se relaciona estadísticamente con la disminución de la frecuencia cardíaca en apnea.

Según Gyulay y cols. ⁽¹⁴⁰⁾ valores de la T90 inferior al 1% excluyen la existencia de un SAHOS clínicamente importante. En nuestro estudio el T90 medio está en torno al 20% y se ha relacionado directamente no sólo con la disminución de la frecuencia cardíaca en apnea, sino también con el hematocrito basal de los pacientes. La viscosidad de la circulación cerebral es importante en la presión que ejerce la sangre sobre la pared vascular. Jones y cols. ⁽¹⁴¹⁾ han demostrado que existe una relación inversa entre los valores del hematocrito y el flujo sanguíneo cerebral. Choi y cols. ⁽¹⁴²⁾ han puesto de manifiesto que los SAHOS graves, es decir, con los que tienen un IAH>30 presentan un hematocrito mayor que aquellos SAHOS más leves y que además el hematocrito se correlaciona directamente con la T90. Nosotros hemos encontrado esta asociación en nuestros pacientes, aunque únicamente hemos hallado significación estadística entre la T90 y el hematocrito. Por otro lado, también hemos encontrado en nuestro estudio que la disminución en las cifras de tensión arterial y frecuencia cardíaca que se producen en pacientes con SAHOS tras tratamiento con CPAP son más importantes en pacientes que tienen cifras de hemoglobina mayores. Lo que implicaría, aunque no se ha

estudiado específicamente, que la CPAP disminuiría las cifras de hemoglobina y esto facilitaría indirectamente una reducción adicional de la tensión arterial.

El análisis multivariante diseñado para detectar variables basales capaces de asociarse de manera independiente a la mejoría de la RVC tras la CPAP no ha hallado variables relacionadas con dicha mejoría en el territorio de la ACM; sin embargo, en el territorio de la AB sí se ha constatado una asociación positiva del tercil superior de la edad (≥ 54 años) y el tercil superior del IMC (≥ 33) con la mejoría en el test de apnea. Por lo tanto, la edad avanzada y un grado de obesidad mayor se asocian a una mayor efectividad hemodinámica de la CPAP en el territorio basilar de los pacientes SAHOS. Probablemente sobre este hecho influya una peor situación hemodinámica basal de los pacientes mayores. De hecho, aunque algunos trabajos no lo encontraron así ⁽¹⁴³⁾, la mayoría de los estudios confirman que la RVC disminuye con la edad. Este fue también el hallazgo de nuestro grupo cuando estudió mediante test de apnea la RVC en un grupo amplio de sujetos sanos. ⁽¹⁰³⁾ Además, algunos trabajos, como el de Sorond y cols. ⁽¹⁴⁴⁾ parecen demostrar que es precisamente el territorio vascular cerebral posterior, el que depende de la AB, el que sufre un mayor riesgo hemodinámico con el paso de los años.

En cuanto a la mejoría hemodinámica de la CPAP ligada a una mayor obesidad, posiblemente también esté condicionada por una peor situación hemodinámica basal de los más obesos. ^(123,145)

El hallazgo fundamental de nuestro estudio es sugerir que la hemodinámica cerebral estaría alterada de forma crónica en pacientes con SAHOS, y

demostrar que el tratamiento con CPAP tiene la capacidad de mejorar esta situación.

Numerosos estudios han evidenciado que la utilización de la CPAP modifica otros mecanismos implicados en la aparición de patología cerebrovascular. El tratamiento con CPAP normaliza la tensión arterial en pacientes hipertensos, ⁽⁴⁶⁾ evita la hipoxemia nocturna y corrige las alteraciones endoteliales y de la coagulación ^(27,146,147). Además, produce un descenso de los niveles de proteína C-reactiva, ⁽¹⁴⁸⁾ de los niveles del factor de crecimiento endotelial, ⁽¹⁴⁹⁾ de colesterol ⁽¹⁵⁰⁾ y aumenta la producción de óxido nítrico ⁽¹⁵¹⁾. Adicionalmente, en pacientes SAHOS que han sido tratados con CPAP se ha demostrado disminución en la concentración de fibrinógeno ⁽²⁸⁾ y estabilización del tono simpático ⁽¹⁵²⁾. Los resultados de esta tesis doctoral nos permiten añadir a esta lista que la CPAP tiene un efecto normalizador sobre la hemodinámica cerebral de los pacientes SAHOS, fundamentalmente mejorando su vasorreactividad.

La reactividad vasomotora cerebral frente a la hipercapnia se considera un marcador de la capacidad del lecho vascular de adaptarse a las variaciones hemodinámicas sin desatender los requerimientos metabólicos del cerebro. Por tanto, su alteración probablemente facilita un mal funcionamiento global del encéfalo, y además de contribuir al mayor riesgo de ictus es probable que también explique parte de las alteraciones de concentración y conducta que también caracteriza al síndrome de apneas obstructivas del sueño. Al constatar que la CPAP tiene un efecto normalizador sobre la RVC es preciso intentar explicar por qué la vasorreactividad puede estar alterada en los pacientes SAHOS. La respuesta vasomotora cerebral depende de varios mecanismos, neuronales y humorales. Estos mecanismos incluyen reflejos químicos y la

normalidad de la respuesta endotelial. Posiblemente los primeros dependen a su vez de la indemnidad del sistema nervioso vegetativo, y es conocido que en el SAHOS existe una hiperactividad simpática mantenida. Esta misma hiperactividad explica la mayor TA y FC que tienen estos pacientes, como así parece ocurrir también en nuestra cohorte. Existe una respuesta simpática fisiológica a la hipoxia e hipercapnia que en el SAHOS se muestra potenciada por las apneas repetidas. Como consecuencia de la respuesta vasoconstrictora simpática a los eventos apneicos, los pacientes con SAHOS manifiestan un incremento marcado de la presión arterial durante el sueño, especialmente evidente al final de las apneas. El incremento de la actividad simpática y la presión arterial durante el sueño en estos pacientes parecen perdurar durante el día. En pacientes con SAHOS que tienen HTA, la respuesta simpática a los eventos apneicos parece estar potenciada adicionalmente. Esto podría ser secundario a la alteración en la sensibilidad en los barorreceptores, ya que estos ejercen una influencia inhibitoria en la respuesta de quimiorreceptores a la hipoxia ⁽¹⁵³⁾. Y precisamente una hipótesis explicativa de por qué las alteraciones en la vasorreactividad cerebral perduran durante el día, fuera del periodo de apneas y por tanto fuera del periodo de hiperestímulo simpático, se encontraría en una posible hiposensibilización de los quimiorreceptores arteriolares cerebrales como consecuencia de los altos niveles de CO₂ y/o hipoxia mantenidos durante la noche. De esta manera, en los pacientes SAHOS podría producirse un desplazamiento *hacia la izquierda* de la curva que relaciona la presión parcial de CO₂ y/o O₂ y el flujo sanguíneo cerebral de igual forma que se ha demostrado ocurre con el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con HTA crónica. (Figura 23). ⁽¹⁵⁴⁾ y ⁽¹¹⁶⁾.

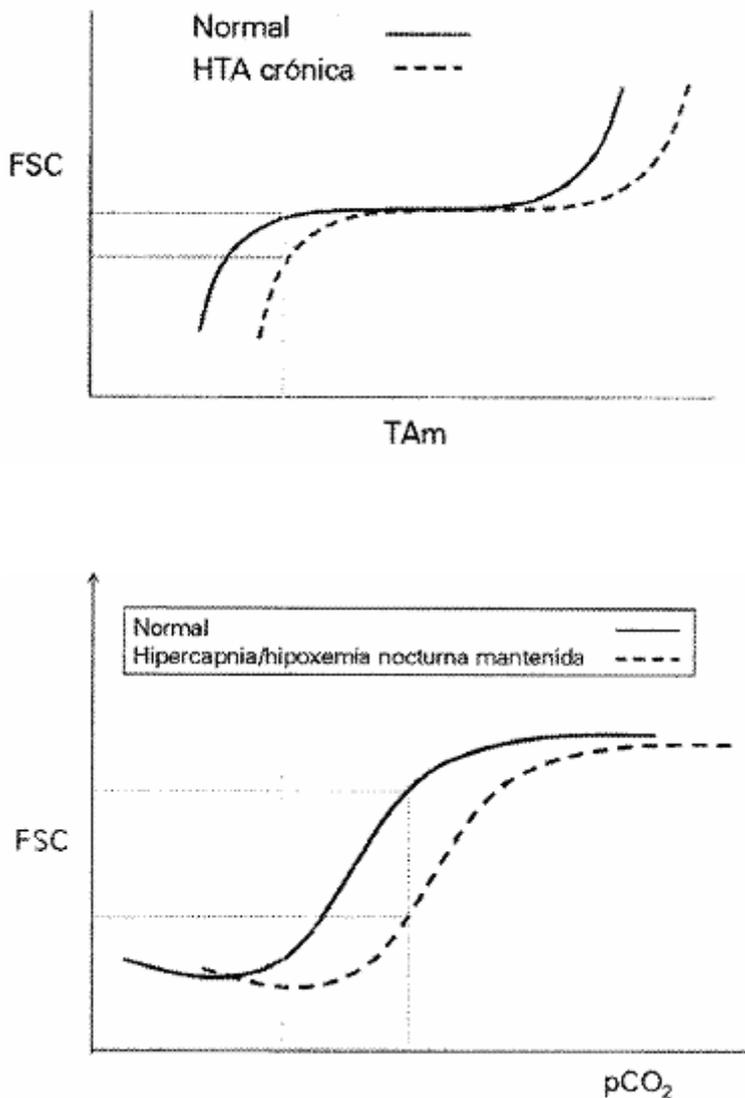


Figura 23. Arriba) Gráfica que muestra el desplazamiento hacia la izquierda de la curva que relaciona el FSC con la TAm en pacientes con HTA crónica. Abajo) Gráfica que relaciona el FSC con los niveles sanguíneos de CO₂, postulándose un desplazamiento de la curva hacia la izquierda en pacientes con SAHOS con hipoxia y/o hipercapnia nocturna mantenida. TAm = Tensión arterial media; FSC = Flujo sanguíneo cerebral; pCO₂ = presión parcial de CO₂.

En cualquier caso, la hipoxia emerge como el desencadenante fundamental del trastorno neurovegetativo en el SAHOS. Se ha postulado que el aumento de la

respuesta de los quimiorreceptores que sigue a la hipoxia intermitente podría ser debido a cambios en circuitos neuronales a nivel del troncoencéfalo encargados de la regulación e integración de la actividad quimiorrefleja ⁽¹⁵⁵⁾. Un sitio potencial podría ser la región ventrolateral del bulbo raquídeo, ya que hay neuronas en esta área que se sabe que juegan un papel primordial en el control neuronal autonómico ⁽¹⁵⁶⁾. Alternativamente, cambios funcionales y estructurales a nivel del cuerpo carotídeo también deberían ser considerados ⁽¹⁵⁷⁾, produciéndose una sensibilización a la hipoxia por una facilitación a largo tiempo como se ha comprobado en modelos animales ante hipoxia intermitente pero no cuando la hipoxia es mantenida ⁽¹⁵⁸⁾, constatándose un incremento en las aferencias nerviosas al cuerpo carotídeo que se van incrementando en los subsiguientes episodios de hipoxia. Ambos escenarios, la alteración de la integración de las aferencias a nivel del troncoencéfalo o aumento de la sensibilización de los quimiorreceptores periféricos podrían explicar como la hipoxia intermitente a corto plazo produce un aumento de la actividad simpática ^(159,160,161). No es descabellado pensar que, como ocurre en otros escenarios en fisiología, el hiperestímulo simpático mantenido desencadene como respuesta adaptativa una sensibilización a la baja de los quimiorreceptores arteriolares responsables de la vasorreactividad.

Además de las alteraciones neurovegetativas, probablemente también la disfunción endotelial participe de la alteración de la RVC en el SAHOS. Diversos estudios han probado que la función endotelial está alterada en estos pacientes ^(162,163,164). La capacidad de vasodilatación de la circulación se efectuaría en última instancia a través de la liberación de óxido nítrico ⁽¹⁵¹⁾ y en el SAHOS se ha descrito un descenso de los valores del óxido nítrico circulante ⁽¹⁶⁵⁾ que es el efector final de la RVC mediada por CO₂ ⁽¹⁶⁶⁾. Diversos grupos han puesto de manifiesto que en pacientes con SAHOS existe una alteración en la vasodilatación sistémica tanto endotelio dependiente ^(38,147,167,168) como endotelio independiente ^(169,170).

La CPAP ha probado su utilidad disminuyendo la hiperactividad simpática durante el día en pacientes con SAHOS ^(152,171,172,173) y también revierte la disfunción endotelial tanto en adultos ^(59,151) como en niños ⁽¹⁷⁴⁾. Es probable que sea también a través de esta vía que el tratamiento con CPAP logra mejorar la RVC en los pacientes con SAHOS.

Nuestros hallazgos enfatizan una vez más la importancia del diagnóstico precoz de los pacientes con SAHOS y la necesidad de instaurar tratamiento con CPAP. La identificación de esta patología a través de sus síntomas guía: ronquidos, apneas nocturnas y somnolencia diurna, emerge como una necesidad médica de primera magnitud, no sólo para el ámbito de la Medicina General, sino también para la Neurología. Aunque en los últimos años se ha producido un importante aumento del número de CPAP en España pasando de 8.202 en 1994 a 109.222 en 2003, esta cifra sólo alcanza al 5-10% de los pacientes con SAHOS relevante, y quedan aún lejos de lo que podría considerarse como aproximación razonable, alcanzando al 50% de la población con SAHOS clínicamente relevante lo que implicaría entre 1.102 y 2.203 CPAP/ 100.000 habitantes ⁽¹⁷⁵⁾.

Finalmente, es preciso destacar algunas limitaciones de nuestro trabajo. En primer lugar, es llamativo constatar la elevada adherencia al tratamiento con CPAP (90,8%) en nuestra cohorte. Este hecho no es demasiado frecuente. Por ejemplo, en pacientes tras un ictus, ^(176, 177) se ha descrito que la tolerancia de la CPAP es baja, con cifras inferiores al 30%, y en la población general no suele exceder del 75%. Es posible que nuestros resultados se expliquen por tratarse de pacientes atendidos en una unidad especializada, a la que acudían

voluntariamente, y por el estrecho seguimiento llevado a cabo, ya que durante 2 años se les realizaba al menos 6 consultas.

En segundo lugar, no se han recogido las posibles variaciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes durante los 2 años del periodo de seguimiento, por lo que aunque es poco probable que haya podido resultar determinante, no puede descartarse un efecto farmacológico sobre la mejoría hemodinámica cerebral hallada en los enfermos SAHOS.

Por último, no se han realizado determinaciones moleculares que podrían haber confirmado el posible estado de hiperactividad simpática y la disfunción endotelial, y su posterior corrección tras el tratamiento con CPAP. Por este motivo aunque nuestro estudio confirma la efectividad de la CPAP para corregir un estado aparentemente alterado de vasorreactividad cerebral, los mecanismos definitivos de esta corrección permanecen ocultos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. El tratamiento de pacientes SAHOS con CPAP condiciona una mejoría de la reactividad vasomotora cerebral a largo plazo (2 años), medida mediante Test de Apnea.
2. En pacientes SAHOS tratados con CPAP durante 2 años se produce una disminución significativa de la velocidad media en ACM.
3. En pacientes SAHOS tratados con CPAP durante 2 años se produce un aumento del IP en arteria basilar.
4. El uso de CPAP se asocia a una disminución de la tensión diastólica en apnea y la frecuencia cardiaca basal.
5. Los pacientes SAHOS hipertensos tratados con CPAP presentan una mejoría más importante en el Test de Apnea a nivel de la ACM que los normotensos.
6. La disminución de las cifras tensionales y de la frecuencia cardiaca encontradas en nuestro estudio se relacionan directamente con las cifras de hemoglobina que presentan los pacientes con SAHOS antes de iniciar el tratamiento con CPAP.
7. La alteración en la hemodinámica cerebral en pacientes SAHOS a nivel de la AB evaluadas mediante el test de Apnea se relacionan positivamente con el IMC y la edad.
8. La mejoría en la RVC tras el tratamiento con CPAP no depende del uso o presión de la misma ni tampoco del grado de mejoría clínica subjetiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-89.
2. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
3. Uribe Echevarría EM, Alvarez D, Giobellina R, Uribe Echevarría AM. Epworth drowsiness scale value in obstructive sleep apnea syndrome. *Medicina (B Aires)* 2000;60:902-6.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Stakrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
5. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
6. Corral Peñafiel J, Masa Jiménez JF. SAHS: Visión global y asociación con el accidente cerebrovascular. *Otoneumología práctica* 2003;12:11-22.
7. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-9.

8. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-9.
9. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:587-97.
10. Rollheim J, Osnes T, Miljeteig H. The relationship between obstructive sleep apnoea and body mass index. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:419-22.
11. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-14.
12. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47:101-5.
13. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
14. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545-51.
15. Peppard PE, Young T, Palma M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing with hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.

16. Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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.
17. Palomäki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5.
18. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
19. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
20. 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.
21. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Songerfrei 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.
22. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252-9.
23. Pressman MR, Schetman WR, Figueroa WG, Van Uitert B, Caplan HJ, Peterson DD. Transient ischemic attacks and minor stroke during

- sleep. Relationship to obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 1995;26:2361-5.
24. Strohl KP, Altose MD. Oxygen saturation in during breath-holding and during apneas in sleep. *Chest* 1984;85:181-6.
 25. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:648-52.
 26. 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.
 27. Bobinsky 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.
 28. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.
 29. Hla K, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
 30. Kasasbech E, Chi DS, Krishnaswamy G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J* 2006;99:58-67.
 31. Zhang X, Yin K, Wang H, Su M, Yang Y. Effects of continuous airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep

- apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:1426-8.
32. Tazbirek M, Slowinska L, Pierzchala W. Changes of rheological properties of blood and plasma in patients with obstructive sleep apnea during the application of CPAP. *Sleep Medicine* 2006;6:125-6.
 33. Kobayashi K, Nishimura Y, Shimada T, et al. Effect of continuous positive airway pressure on soluble CD40 ligand in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;129:632-7.
 34. Minoguchi K, Yokoe T, Minoguchi H, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-7.
 35. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591-5.
 36. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
 37. Sánchez-Armengol A, Rodríguez-Puras MJ, Fuentes-Pradera MA, et al. Echocardiographic parameters in adolescents with sleep-related breathing disorders. *Pediatr Pneumol* 2003;36:27-33.
 38. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001;119:1085-91.

39. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1433-9.
40. Cal JH, De la Cruz ME, Limpin AK, Guzman-Banzon LY, Lao TS. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: association of obstructive sleep apnea with cardiac structural and functional abnormalities. *Sleep Medicine* 2007;8 (suppl 1):112.
41. Aronow WS. Cardiovascular manifestations seen in obstructive sleep apnea. *Compr Ther* 2007;33:82-6.
42. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
43. Trzebski A, Smietanowski M, Zebrowski J. Repetitive apneas reduce nonlinear dynamical complexity of the human cardiovascular control system. *J Physiol Pharmacol* 2001;52:3-19.
44. Fletcher EC, Bao G. Effect of episodic eucapnic and hypocapnic hypoxia on systemic blood pressure in hypertension-prone rats. *J Appl Physiol* 1996;81:2088-94.
45. 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.

46. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
47. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
48. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, Liu JW, Russell DC, Jarmukli NF. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;113:91-6.
49. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003;4:219-23.
50. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
51. Dziewas R, Ritter M, Usta N, et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:122-6.
52. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-12.
53. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120:900-8.
54. Jordan W, Berger C, Cohrs S, et al. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004;111:683-9.

55. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002;33:1782-5.
56. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries?. *Eur J Neurol* 2003;10:487-93.
57. Saletu M, Sauter C, Lalouschek W, Saletu B, Kapfhammer G, Benesch T, Zeitlhofer J. Is excessive daytime sleepiness a predictor of carotid atherosclerosis in sleep apnea?. *Atherosclerosis* 2008;196:810-6.
58. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-21.
59. Ip MS, Lam B, Ng MM; Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
60. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;95:279-83.
61. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998;29:87-93.
62. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics changes in sleep apnea syndrome and effect of

- continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-6.
63. Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1998;7:288-92.
64. Chokroverty S. Polisomnography and related procedures. In: Hallet M, ed. *Movement Disorders. Handbook of clinical neurophysiology. Vol. 1.* Amsterdam: Elsevier 2003;139-51.
65. Rechtschaffen A, Kales A, eds. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject.* US Government Printing Office. National Institute of Health Publication, Washington DC.1968.
66. Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, Ryan CF. Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:281-7.
67. Thomas RJ, Chokroverty S, Bhatt M, Goldhammer T. Sleep-disordered breathing and scoring. In: Chokroverty S, Thomas RJ, Bhatt M, eds. *Atlas of Sleep Medicine.* Philadelphia. Butterworth-Heinemann 2005;123-52.
68. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.

69. Scherle-Matamoros CE, Pérez-Nellar J, Castro-Jiménez M. Utilidad clínica del Doppler transcraneal en el diagnóstico del vasoespasma cerebral en la hemorragia subaracnoidea. *Rev Neurol* 2008;47:295-8.
70. Knop J, Thie A, Fuchs C, Siepmann G, Zeumer H. 99mTc-HMPAO-SPECT with acetazolamide challenge to detect hemodynamic compromise in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* 1992;23:1733-42.
71. Powers WJ, Raichle ME. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 1985;16:361-76.
72. Johnson DW, Stringer WA, Marks MP, Yonas H, Good WF, Gur D. Stable xenon CT cerebral blood flow imaging: rationale for and role in clinical decision making. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:201-13.
73. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986;17:913-5.
74. Segura T. Utilidad del Doppler transcraneal en la determinación de la reactividad vasomotora cerebral. *Rev Neurol* 2000;31:1031-2.
75. Ringelstein EB, Otis SM. Physiological testing of vasomotor reserve. In: Transcranial Doppler testing of vasomotor reserve. In: Transcranial Doppler. Newell DW, Aaislid R. New York, Raven Press 1992;83-100.
76. Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* 1984;1:310-4.

77. Muizelaar JP, Bouma GJ, Levasseur JE, Kontos HA. Effect of hematocrit variations on cerebral blood flow and basilar artery diameter in vivo. *Am J Physiol* 1992;262:949-54.
78. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, et al. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;97:139-45.
79. Nighoghossian N, Trouillas P, Philippon B, Itti R, Adeleine P. Cerebral blood flow reserve assessment in symptomatic versus asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1010-3.
80. Ratnatunga C, Adiseshiah M. Increase in middle cerebral artery velocity on breath holding: a simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:519-23.
81. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-73.
82. Gosling RG, Dunbar G, King DH, et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. *Angiology* 1971;22:52-5.
83. Sullivan CE, Issa FG, Brethon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
84. Durán J, Rubio R, Aizpuru F, De la Torre G, Zorrilla V, Tellechea B. Evolución de las escalas de Epworth y Stanford en pacientes diagnosticados de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño tratados con CPAP. *Arch Bronconeumol* 2001;37: (Suppl1):7.

85. Durán J, Rueda JR, Mar J, Rubio R, Aizpuru F, De la Torre G. Calidad de vida en pacientes con síndrome de apneas del sueño y su modificación con tratamiento con CPAP. Arch Bronconeumol 2001;37: (suppl 1):2.
86. Barbé F, Mayoralas LR, Perices J, et al. Impact of CPAP on automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome (SAS). Eur Respir J 2001;18 (suppl 33):16.
87. Logan AG, Tkacova R, Perikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Respir J 2003; 21:241-7.
88. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2):CD001106.
89. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea. Results of a meta-analysis. Arch Intern Med 2003;163:565-71.
90. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005;28:499-521.
91. Masa JF, Jiménez A, Durán J, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure. A large multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1218-24.
92. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHOS). Tratamiento del SAHS con presión continua positiva

- en la vía respiratoria superior (CPAP). Arch Bronconeumol 2005;41 (suppl 4):51-67.
93. Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993;147:1526-30.
 94. Oliver Z, Hoffstein V. Predicting effective continuous positive airway pressure. Chest 2000;117:1061-4.
 95. Rowley JA, Ghani A, Badr MS. Use of predicted CPAP equation improves titration success. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:723.
 96. Fitzpatrick MF, Alloway CE, Wakeford TM, MacLean AW, Munt PW, Day AG. Can patients with obstructive sleep apnea titrate their own continuous positive airway pressure?. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:716-22.
 97. Stradling JR, Hardinge M, Smith DM. A novel, simplified approach to starting nasal CPAP therapy in OSA. Respir Med 2004;98:155-8.
 98. Masa JF, Rubio M, Jiménez A, et al. Efficacy of CPAP obtained by means of automatic and mathematical titration. Eur Respir J 2003;22:93.
 99. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, et al. Tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 1998;34:204-6.
 100. Barbé F, Montserrat JM, Monasterio C, Mayos M, Díaz de Atuari MJ, Coloma R. Tratamiento del SAHS. ¿Cuándo y cómo tratar?. Arch Bronconeumol 2002;38:28-32.

101. Fernández F, Carpizo R, Durán J, et al. Guía de actuación clínica ante los trastornos del sueño. *Vigilia-Sueño* 1998;10:9-19.
102. Loube DI, Gay PC, Strohl P, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 1999;115:863-6.
103. Jiménez Caballero PE, Segura T. Valores de normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. *Rev Neurol* 2006;43:598-602.
104. Sackett DL, Haynes RB, Guyana GH, Tugnell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana 1994.
105. Segura T, Serena J, Plaza I, Monforte C, Figuerola A, Dávalos A. Valores de normalidad para doppler transcranial en nuestro medio. *Neurología* 1999;14:437-43.
106. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 1996;27:1970-3.
107. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi 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.

108. Milleron O, Pillière A, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-34.
109. Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
110. 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.
111. Parra Ordaz O. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease. *Arch Bronconeumol* 2004;40:34-8.
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. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-73.
114. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, 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. 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.
116. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-91.

117. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992;102:1402-6.
118. Marler JR, Price TR, Clark GI, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989;20:473-6.
119. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2008;105:1852-7.
120. Ameriso SF, Mohler JG, Suarez M, Fisher M. Morning reduction of cerebrovascular reactivity. *Neurology* 1994;44:1907-9.
121. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.
122. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia?. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3913-6.
123. Ayo-Martín O, García-García J, Lamas C, Gomez M, Alfaro JJ, Vega G, Botella F, Segura T. Hemodinámica cerebral en la obesidad. *Neurología* 2008;23:694-5.
124. Edvinsson L, Owman C, Sjögren NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels: a histochemical and pharmacological study. *Brain Res* 1976;115:377-93.
125. Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery. *Stroke* 2003;34:34-9.

126. Noskin O, Trocio S, Sia R, Carrera E, Marshall RS. Autoregulation in the vertebrobasilar system using transcranial Doppler and CO₂ inhalation. *Int J Stroke* 2009;4:68-9.
127. Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial Doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001;32:2793-6.
128. Hajak G, Klingelhöfer J, Schlz-Varaszegi M, Sander D, Rütther E. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 1996;110:670-9.
129. Meadows GE, O'Driscoll DM, Simonds AK, Morrell MJ, Corfield DR. Cerebral blood flow response to isocapnic hypoxia during slow-wave sleep and wakefulness. *J Appl Physiol* 2004;97:1343-8.
130. Siebler M, Daffertshofer M, Hennerici M, Freund HJ. Cerebral blood flow velocity alterations during obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1990;40:1461-2.
131. Hill CM, Hogan DM, Onugha N, et al. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. *Pediatrics* 2006;118:1100-8.
132. Beebe DW, Wells CT, Jeffries J, Chini B, Kalra M, Amin R. Neuropsychological effects of pediatric obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:962-75.

133. Gottlieb DJ, Chase C, Vezina RM, et al. Sleep-disordered breathing symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children. *J Pediatr* 2004;145:458-64.
134. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002;33:525-31.
135. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, 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.
136. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
137. Collop NA. Obstructive sleep apnea: what does the cardiovascular physician need to know?. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:71-81.
138. 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.
139. Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Schiza SE, et al. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:13-20.
140. Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, King MT, Allen KM, Saunders NA. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the

- diagnosis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:50-3.
141. Jones MD Jr, Hudak ML, Traystman RJ. Cerebral blood flow and haematocrit. *Lancet* 1985;1:1511.
 142. Choi JB, Loredó JS, Norman D, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit?. *Sleep Breath* 2006;10:155-60.
 143. Davis SM, Ackerman RH, Correia JA, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular CO₂ reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology* 1983;33:391-9.
 144. Sorond FA, Khavari R, Serrador JM, Lipsitz LA. Regional cerebral autoregulation during orthostatic stress: age-related differences. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1484-7.
 145. Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, et al. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest* 2008;134:539-45.
 146. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:539-44.
 147. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, Kunselman AR, Sinoway LI, Leuenberger UA. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:950-3.
 148. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea

- syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
149. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1624-8.
 150. 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.
 151. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-51.
 152. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffics in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332-5.
 153. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1613-9.
 154. Klingelhöfer J, Sander D. Doppler CO₂ test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial hemorrhages. *Stroke* 1992;23:962-6.
 155. Greenberg HE, Sica A, Batson D, Scharf SM. Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 1999;86:298-305.

156. Guyenet PG. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. *Respir Physiol* 2000;121:147-62.
157. Wang ZY, Bisgard GE. Chronic hypoxia-induced morphological and neurochemical changes in the carotid body. *Microsc Res Tech* 2002;59:168-77.
158. Prabhakar NR. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001;90:1986-94.
159. Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol* 2000;89:1333-9.
160. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Smith ML. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol* 2004;96:754-61.
161. Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi S, Hogeman CS, Imadojemu VA, Gray KS. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci* 2005;121:87-93.
162. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:409-15.
163. Tharaux PL. Effect of sleep apnea syndrome on the vascular endothelium. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159 (Suppl 11):102-6.
164. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:351-2.
165. Ip MS, Lam B, Chan LY, 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.

166. Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation* 2003;107:1901-5.
167. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.
168. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491-5.
169. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea. A link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-91.
170. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-8.
171. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333-8.
172. Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995;8:222-9.
173. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive

sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2007;131:1406-13.

174. Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomized controlled trial. *Thorax* 2008;63:578-83.
175. Durán-Cantolla J, Mar J, De la Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del estado español. *Arch Bronconeumol* 2004;40:259-67.
176. Palombini L, Guilleminault C. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006;13:198-200.
177. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med* 2001;2:225-32.

ANEXOS

ANEXOS.

El estudio del tema por el autor ha dado lugar a diferentes publicaciones tanto en revistas con sistema de revisión por pares, así como comunicaciones orales en Reuniones científicas nacionales e internacionales:

- a. Segura T, Jiménez PE, Coloma R. Cerebral hemodynamics in Sleep Apnea Syndrome: a Transcranial Doppler study. 57th Meeting of the American Academy of Neurology. Miami. April 9-16, 2005.
- b. Jiménez Caballero PE, Segura T. Valores de normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. Rev Neurol 2006;43:598-602.
- c. Jiménez Caballero PE, Coloma R, Segura T. Hemodinámica cerebral en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Rev Neurol 2005;41 (suppl 3):21-4.
- d. Ayo Martín O, Jiménez Caballero PE, García García J, Coloma R, Segura T. Modificación de la hemodinámica cerebral en pacientes con AOS tras tratamiento con CPAP: LIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 20-24 Noviembre de 2007.
- e. Segura T, Losa A, Moreno B, Rallo B, Jiménez PE, Zorita MD. Presentación de nueve casos de cefalea hipócnica con estudio hemodinámico cerebral. LV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 27-29 de Noviembre de 2003.

- f. Jiménez Caballero PE. Hemodinámica cerebral en el SAOS. XXI Seminario Neurológico de Invierno. Jaca, 30 Enero-5 Febrero de 2005.
- g. Coloma Navarro R, Segura Martín T, Jiménez Caballero PE, Nuñez Ares A. Martínez-Moratalla Rovira J, Vizcaya Sanchez M. Hemodinámica cerebral en el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño. XXXVII Congreso Nacional SEPAR, Madrid, 5-8 Junio 2004.
- h. Coloma R, Segura T, Jiménez PE, Nuñez A, Vega G, Arevalo M, Martínez-Moratalla J, Vizcaya M. Hemodynamique cerebrale dans le syndrome d'apnees/hipopnees du sommeil. XX Congres de la Societe Francaise de Recherche sur le Sommeil (SFRS) Groupe Sommeil de la Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF). Bordeaux, 21-23, Octobre de 2004.