Universidad de Castilla-La Mancha

Facultad de Medicina de Albacete

Departamento de Ciencias Médicas

HEMODINÁMICA CEREBRAL EN EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Director: Dr. Tomás Segura Martín.

Ramón Coloma Navarro

ABREVIATURAS

AB: arteria basilar

ACM: arteria cerebral media

ACMD: arteria cerebral media derecha

ACTZ: acetazolamida

AP: arteriopatía periférica

ASDA: American Sleep Disorders Association

BHE: barrera hemato-encefálica

BHT: *breath-holding test*

CI: cardiopatía isquémica

CPAP: *continuous positive airway pressure*

CT₉₀: porcentaje del tiempo total de sueño con saturación de oxígeno inferior a 90%

DAM: dispositivo de avance mandibular

DM: diabetes mellitus

DTC: Doppler transcraneal

EEG: electroencefalograma

ECG: electrocardiograma

EMG: electromiograma

EOG: electrooculograma

ESS: *Epworth Sleepiness Score*

ETCO₂: *end-tidal* CO₂

FC: frecuencia cardiaca

FSC: flujo sanguíneo cerebral

HTA: hipertensión arterial

IAH: índice de apneas/hipopneas

ID: índice de desaturaciones superiores o iguales a 4%

IM: índice de microdespertares

IMC: índice de masa corporal

IP: índice de pulsatilidad de Gosling

NIRS: *near-infrared spectroscopy*

OR: odds ratio

PET: tomografía por emisión de positrón

PIC: presión intracraneal

PR: poligrafía respiratoria

PSG: polisomnografía

QR: quimiorreceptor

RHC: reserva hemodinámica cerebral

SAHS: síndrome de apneas/hipopneas del sueño

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SatO₂ basal: saturación de oxígeno basal

SatO₂ media: saturación de oxígeno media

SatO₂ mínima: saturación de oxígeno mínima

SCA: síndrome coronario agudo

SDE: somnolencia diurna excesiva

SEPAR: Sociedad Española de Patología Respiratoria

SPECT: tomografía por emisión de fotón simple

TA: tensión arterial

TAM: tensión arterial media

TAMA: tensión arterial media post-apnea

TAMB: tensión arterial media basal

TCC: temperatura corporal central

TR: tiempo de registro

TTS: tiempo total de sueño

Δ TAM: diferencia entre TAMA y TAMB

VAS: vía aérea superior

VDF: velocidad diastólica final

VM_{ACM}: velocidad media en arteria cerebral media

VMF: velocidad media del flujo

VRC: vasorreactividad cerebral

VSM: velocidad sistólica máxima

INDICE

INTRODUCCIÓN

1. Concepto de síndrome de apnea obstructiva del sueño.....	11
1.1. Definición.....	11
1.2. Epidemiología.....	13
1.3. Factores de riesgo.....	14
1.3.1. Edad.....	14
1.3.2. Sexo.....	15
1.3.3. Obesidad.....	15
1.3.4. Tabaquismo.....	16
1.3.5. Fenotipo craneofacial.....	17
1.4. Clínica.....	18
1.4.1. Síntomas nocturnos.....	19
1.4.2. Síntomas diurnos.....	20
1.5. Diagnóstico.....	22
1.6. Tratamiento.....	25
1.6.1. Medidas higiénicas del sueño.....	26
1.6.2. Dieta.....	26
1.6.3. CPAP nasal nocturna.....	26
1.6.4. Dispositivos de avance mandibular.....	27
1.6.5. Tratamiento quirúrgico.....	27

2. SAHS y riesgo cardiovascular.....	28
2.1. Consecuencias cardiovasculares agudas de los eventos respiratorios nocturnos.....	28
2.2. Cambios cardiovasculares crónicos.....	32
2.2.1. Función autonómica cardiovascular.....	32
2.2.2. Efectos vasculares y endoteliales.....	34
2.2.3. Coagulación.....	35
2.3. Hipertensión arterial.....	36
2.4. Evidencias epidemiológicas del riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad en el SAHS.....	37
2.4.1. Estudios poblacionales.....	37
2.4.2. Estudios de cohortes clínicas.....	37
3. SAHS y hemodinámica cerebral.....	39
3.1. Recuerdo anatomofisiológico de la circulación cerebral.....	39
3.2. Doppler transcraneal en el estudio de la hemodinámica cerebral.....	41
3.2.1. Concepto.....	41
3.2.2. Estudio Doppler de la vasorreactividad cerebral y de la reserva hemodinámica cerebral.....	43
3.2.3. Hemodinámica cerebral en vigilia y durante el sueño.....	47
3.3. Alteraciones de la hemodinámica cerebral en el SAHS:.....	48
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
1. Hipótesis.....	54

2. Objetivos.....	54
2.1. Objetivo principal.....	54
2.2. Objetivos secundarios.....	54
 MATERIAL Y MÉTODOS.....	56
1. Diseño.....	57
2. Sujetos de estudio.....	57
3. Criterios de inclusión y exclusión.....	57
4. Determinación del tamaño muestral.....	58
5. Periodo de estudio.....	59
6. Protocolo de trabajo.....	59
6.1. Valoración clínica.....	59
6.2. Polisomnografía diagnóstica.....	60
6.3. Estudio hemodinámico cerebral.....	63
7. Variables específicas del estudio.....	66
7.1. Variables dependientes.....	66
7.2. Covariables.....	66
7.2.1. Estudio principal.....	64
7.2.2. Estudio del grupo SAHS.....	67
8. Análisis estadístico.....	67
 RESULTADOS.....	69
1. Características de los participantes.....	70
1.1. Inclusión.....	70

1.2.	Características antropométricas y clínicas.....	70
1.2.1.	Total de la muestra.....	70
1.2.2.	Grupo SAHS.....	71
1.2.3.	Grupo control.....	72
1.2.4.	Comprobación de la normalidad de la distribución de las variables continuas.....	72
1.2.5.	Estudio comparativo de las características antropométricas y clínicas de ambos grupos.....	73
1.3.	Resultados del estudio polisomnográfico.....	80
1.3.1.	Variables neurológicas.....	80
1.3.2.	Variables respiratorias.....	80
1.3.3.	Comprobación de la normalidad de las variables continuas de la polisomnografía.....	82
2.	Estudio principal.....	84
2.1.	Análisis bivariante de variables categóricas.....	84
2.2.	Análisis bivariante de variables continuas.....	91
2.3.	Listado de covariables usadas para el análisis multivariante del estudio principal.....	96
2.4.	Análisis multivariante.....	96
2.5.	Resumen de los resultados.....	98
3.	Estudio del grupo SAHS.....	99
3.1.	Análisis bivariante de variables categóricas.....	99
3.2.	Análisis bivariante de variables continuas.....	102

3.3. Listado de covariables usadas para el análisis multivariante del estudio del grupo SAHS.....	112
3.4. Análisis multivariante.....	112
3.5. Resumen de los resultados.....	113
 DISCUSIÓN.....	 114
CONCLUSIONES.....	144
BIBLIOGRAFÍA.....	146

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO:

1.1. DEFINICIÓN:

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) consiste en la presencia de obstrucciones completas (apneas) o incompletas (hipopneas) repetidas de la vía aérea superior (VAS) que aparecen durante el sueño y se acompañan de caídas transitorias en la saturación de oxígeno (O_2), que obligan al paciente a aumentar sus esfuerzos respiratorios para vencerlas, y que finalizan a menudo con un microdespertar visible en el electroencefalograma (EEG) o con un despertar completo. Como consecuencia de esto, puede afectarse la calidad del sueño y los pacientes pueden quejarse de cansancio o somnolencia diurnos.

Ante la necesidad de incluir las hipopneas en la definición del síndrome, el Documento Nacional de Consenso de 2005 ⁽¹⁾ acuñó el término del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS) en sustitución del de SAOS, definiéndolo como “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivos, conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño”. Esta definición ha sido recogida también en la última Normativa sobre Diagnóstico y Tratamiento del SAHS de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ⁽²⁾ en 2011 y, por ello, en lo sucesivo usaremos el término de SAHS en el desarrollo de esta tesis doctoral.

La gravedad del SAHS se mide principalmente con el índice de apneas/hipopneas (IAH) que representa el número de estos eventos que se contabilizan por hora de sueño en un registro nocturno. Un IAH superior a 5

por hora asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico.

Esta definición, aunque aceptada por muchas sociedades científicas, es controvertida. Así, considerar un IAH superior a 5 como anormal es discutible y es probable que el umbral de anormalidad sea diferente en relación al sexo y a la edad. Por otra parte, la asociación de SAHS con la somnolencia diurna excesiva (SDE) se estableció de una forma arbitraria, probablemente por ser una forma habitual de presentación de la enfermedad en los primeros casos descritos, que incluían a pacientes con mayor gravedad. Sin embargo, la SDE es un síntoma difícil de medir y muy prevalente entre la población general ⁽³⁾ por lo que un IAH superior a 5 y la SDE pueden ser, por su elevada prevalencia, elementos concurrentes pero no necesariamente asociados. Además, la mayoría de estudios clínicos no encuentran una asociación clara entre el IAH y la SDE, lo que sugiere que el SAHS tiene probablemente una expresión plurifenotípica donde hay sujetos que responden a la definición clásica (IAH elevado y SDE), con o sin complicaciones secundarias, mientras que en otros puede haber complicaciones sin síntomas o bien, exclusivamente, un IAH elevado. Así, se ha demostrado que la presencia de un IAH superior a 15 por hora está asociada a un aumento del riesgo cardiovascular, y este riesgo es mucho mayor con un IAH superior a 30 ⁽⁴⁾. Estos datos sugieren fuertemente que la definición de SAHS debe estar sustentada, prioritariamente, en la objetivación de un IAH anormal, y así se ha reconocido también en las recientes recomendaciones de la *American Academy of Sleep Medicine* ⁽⁵⁾.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA:

Las características clínicas del SAHS se describieron por primera vez en la literatura sólo hace algo más de 30 años ⁽⁶⁾. Sin embargo, no empezó a despertar interés en la comunidad médica hasta que algunos estudios mostraron una asociación entre el ronquido, síntoma cardinal del SAHS, la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares ⁽⁷⁾. Posteriormente, ante la aparición de los primeros estudios poblacionales que mostraban una inesperada alta prevalencia del síndrome, el SAHS empezó a cobrar importancia en los sistemas de salud. Hoy día, se acepta que el SAHS es una enfermedad muy prevalente en la población general que puede asociarse a deterioro de la calidad de vida, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, accidentes de tráfico y exceso de mortalidad. Además, se ha demostrado que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios respecto a los diagnosticados y tratados ⁽⁸⁾. Por ello, se considera el SAHS como un problema de salud pública de primera magnitud.

Los primeros estudios que abordaron la epidemiología del SAHS fueron los que estudiaron la prevalencia del ronquido en la población ⁽⁹⁾. Estos estudios se encontraron con el problema de la ausencia de una técnica de medición objetiva del ronquido, y se basaban en cuestionarios; consiguieron demostrar grandes diferencias en la prevalencia del ronquido, entre 9 y 50% en los hombres, y entre 4 y 17% en las mujeres, lo que sugiere asimismo que existían grandes diferencias metodológicas entre ellos.

En los primeros trabajos diseñados para investigar la prevalencia del SAHS, se realizaba una primera prueba de *screening* en la que se seleccionaba una

submuestra de pacientes a los que se realizaba el estudio de sueño, asumiendo que los no seleccionados no tenían SAHS ⁽³⁾. La prevalencia estimada de SAHS en estos estudios iba del 0,7 al 3,3%. Los trabajos más recientes indican que la prevalencia del SAHS (IAH > 5 y somnolencia diurna) es de 3-7% para los hombres y 2-5% para las mujeres.

1.3. FACTORES DE RIESGO:

1.3.1. EDAD:

Los datos epidemiológicos disponibles sobre el impacto de la edad en los trastornos respiratorios del sueño ponen de manifiesto las diferencias entre el ronquido, la apnea del sueño y el SAHS. Varios estudios poblacionales recogen un aumento del ronquido con la edad, seguido por un descenso a partir de los 50-60 años, tanto en hombres ⁽¹⁰⁾ como en mujeres ⁽¹¹⁾. También se observa un incremento continuo en la prevalencia de apneas del sueño con la edad ⁽³⁾, que no puede ser explicado por otros factores como la obesidad. Sin embargo, la prevalencia del SAHS entendido como aumento de eventos respiratorios nocturnos y presencia de síntomas diurnos atribuibles a estos eventos ⁽¹²⁾ aumenta con la edad hasta los 50-60 años, pero posteriormente experimenta un declive.

Es indudable que el tratamiento de la apnea del sueño es igualmente efectivo en la mejoría de los síntomas en la población anciana. Sin embargo, cuando se analizan los efectos sobre la salud, los datos parecen menos sólidos que en la población más joven. Varios estudios han mostrado que la asociación

entre los trastornos respiratorios del sueño y la morbimortalidad en edades avanzadas es leve e incluso a veces ausente ⁽¹³⁾. En este sentido, se ha sugerido que el SAHS en los ancianos podría representar una entidad clínica específica en comparación con el que se observa en edades medias.

1.3.2. SEXO:

Los estudios epidemiológicos confirman de manera repetida y constante que el SAHS es más frecuente en hombres que en mujeres, con un ratio 2:1 en población general, siendo la distribución similar en cuanto al ronquido. En pacientes de unidades clínicas, el porcentaje de hombres es aún mayor ⁽¹⁴⁾. Los motivos de este predominio masculino no están del todo claros. Las explicaciones posibles incluyen los efectos de las influencias hormonales que afectan a los músculos de la VAS y su propensión al colapso, las diferencias en la distribución de la grasa corporal, y las diferencias en la anatomía de la faringe y su función. Se ha sugerido que las influencias hormonales desempeñan un papel importante en la patogénesis del SAHS, puesto que su prevalencia es mayor en mujeres postmenopáusicas respecto a premenopáusicas ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, el papel de las hormonas en la patogénesis del SAHS no está claramente definido, y la diferencia en la prevalencia entre sexos también está presente en la población anciana ⁽¹⁶⁾.

1.3.3. OBESIDAD:

El exceso de peso corporal es un factor de riesgo primordial de ronquido y SAHS. Alrededor de 70% de los pacientes con SAHS tienen sobrepeso ⁽¹⁷⁾.

Aunque aún no existen estudios controlados aleatorizados que evalúen el efecto de la pérdida de peso, todas las observaciones indican que esta última, tanto como resultado de una dieta como de la cirugía, reduce la gravedad de la enfermedad ⁽¹⁸⁾. Peppard y cols. ⁽¹⁹⁾ estudiaron en dos ocasiones, a 4 años de intervalo, las variables antropométricas y la apnea del sueño en una muestra de base poblacional de 690 hombres y mujeres. Al comparar con los sujetos que mantuvieron un peso estable, una ganancia ponderal de un 10% predecía un aumento de un 32% del IAH y aumentaba por 6 el riesgo de padecer un SAHS de grado moderado-grave, es decir de alcanzar un IAH igual o mayor de 15.

La obesidad parece predisponer al SAHS por un efecto masa del cuello sobre la vía aérea superior. En este sentido, algunas medidas específicas del hábito corporal, como la circunferencia del cuello o de la muñeca, podrían ser mejores factores predictivos del SAHS que el índice de masa corporal (IMC) aislado. En una muestra de mujeres de base poblacional ⁽²⁰⁾, el aumento de la circunferencia del cuello fue un mayor factor de riesgo para el ronquido que el aumento del IMC aislado.

Se estima ⁽²¹⁾ que hasta un 58% de los casos de SAHS moderado-grave pueden ser atribuidos a un IMC superior o igual a 25 kgs/m². Sin embargo, a pesar de la fuerte relación con la obesidad, hay que recordar que no todos los sujetos con obesidad y una gran circunferencia de cuello tienen apnea del sueño ⁽²²⁾, y que un tercio de los pacientes SAHS no son obesos.

1.3.4. TABAQUISMO:

Varios estudios epidemiológicos transversales han mostrado asociaciones significativas entre el consumo de cigarrillos, el ronquido ⁽²³⁾ y la apnea del sueño ⁽²⁴⁾. Los posibles mecanismos subyacentes incluyen la inflamación de la vía aérea y el hecho de que la privación nocturna de nicotina aumenta la inestabilidad del sueño. En un estudio longitudinal sueco ⁽¹⁰⁾, el tabaquismo predijo el desarrollo de ronquido en hombres de menos de 60 años, pero no en mayores. Wetter y cols. ⁽²⁴⁾ encuentran una relación dosis-respuesta entre el fumar y la frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño: los grandes fumadores tenían mayor riesgo, mientras que los ex-fumadores no tenían mayor riesgo de tener ronquido o apneas del sueño después de ajustar para variables de confusión. Sin embargo, el papel del tabaquismo como factor de riesgo establecido de SAHS sigue siendo controvertido. De hecho, en el análisis del *Sleep Heart Health Study* ⁽²⁵⁾, los fumadores tenían menos apnea del sueño que los no fumadores, y aún no disponemos de datos evaluables relacionados con el impacto del tabaquismo en la incidencia o la remisión de la apnea del sueño.

1.3.5. FENOTIPO CRANEOFACIAL:

Tanto en adultos como en niños, las características craneofaciales más comúnmente asociadas a los trastornos respiratorios del sueño comprenden diversas alteraciones, como base del cráneo con ángulos más obtusos, desplazamiento inferior del hioides, macroglosia, hipertrofia adenoamigdal, aumento en la longitud de la cara, micrognatia y retrognatia ⁽²⁶⁾. El crecimiento craneofacial se produce en fases específicas durante la embriogénesis, la

infancia y la edad adulta, y se acompaña de un dimorfismo sexual significativo. Por ejemplo, las mujeres pueden presentar un crecimiento del esqueleto craneofacial durante el embarazo y otros cambios hormonales. También pueden tener un papel importante algunos mecanismos ambientales como chuparse el dedo, mala posición de la lengua, enfermedad nasofaríngea, respiración bucal, tumores, pérdida de piezas dentarias, malnutrición y endocrinopatías.

La hipertrofia adenoamigdalar es la causa más frecuente de trastornos respiratorios del sueño y de SAHS en niños, y la adenoamigdalectomía suele ser efectiva en niños obesos y con peso normal ⁽²⁷⁾.

1.4. CLÍNICA:

Los signos, síntomas y consecuencias del SAHS son el resultado directo de las alteraciones producidas por el colapso repetido de la VAS durante el sueño. De forma aguda, las obstrucciones de la VAS finalizan a menudo con microdespertares, con las consiguientes fragmentación y mala calidad del sueño que pueden explicar los síntomas diurnos de cansancio y somnolencia. Por otra parte, los eventos respiratorios se acompañan a menudo de desaturaciones de oxígeno y de cambios marcados en la presión intratorácica, produciéndose constantes oscilaciones de la actividad simpática, de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Estos cambios hemodinámicos y metabólicos agudos se relacionan con la aparición posterior de enfermedad cardiovascular en el SAHS.

La presentación típica es la de un varón de aproximadamente 50 años, con sobrepeso, que refiere un ronquido importante habitual, despertares con sensación de asfixia, nicturia, SDE y a veces un leve trastorno cognitivo, con

una historia de apneas presenciadas por familiares y tal vez con alguna consecuencia cardiovascular del SAHS, particularmente la hipertensión arterial (HTA). Los pacientes presentan por tanto síntomas nocturnos y diurnos (Tabla 1) de los que desarrollaremos los principales.

Nocturnos	Diurnos
Apneas presenciadas	Somnolencia diurna excesiva
Ronquido	Cansancio
Despertares con asfixia	Sequedad bucal
Sueño no reparador	Cefalea matutina
Sed nocturna	Dificultad de concentración
Nicturia, enuresis	Irritabilidad, cambios de humor
Sudoración excesiva	
Congestión nasal	
Salivación excesiva	
Reflujo gastro-esofágico	
Disfunción eréctil	

Tabla 1 – Signos y síntomas de SAHS

1.4.1. SÍNTOMAS NOCTURNOS:

➤ Ronquido:

El ronquido es el síntoma más frecuente del SAHS y ocurre en cerca de 95% de los pacientes. Es causado por el estrechamiento de la VAS y refleja, por tanto, la base fisiopatológica de la enfermedad. Sin embargo, tiene un escaso valor predictivo debido a su altísima prevalencia en la población general ⁽²⁸⁾. Los ancianos están predispuestos al ronquido y a la apnea del sueño como resultado de ganancia ponderal, efectos secundarios de algunos fármacos, pérdida de tono muscular o desarrollo de problemas médicos como el hipotiroidismo. En estudios poblacionales, la prevalencia del ronquido aumenta

con la edad. De hecho, más de 60% de los varones y más de 40% de las mujeres de 41 a 65 años roncan habitualmente ⁽²⁹⁾. Sin embargo, a pesar de su pobre valor predictivo, el ronquido es la seña de identidad del SAHS y en su ausencia, el diagnóstico es muy poco probable.

➤ Apneas presenciadas:

A menudo es la queja del compañero de cama, alarmado por las pausas respiratorias, la que lleva al paciente a la consulta de sueño. De hecho, el compañero de cama aporta una información muy útil acerca de las características y la frecuencia de los eventos respiratorios nocturnos. Sin embargo, aunque la constatación de las apneas tiene un alto valor predictivo en el diagnóstico del SAHS ⁽²⁹⁾, no predice correctamente la gravedad de la enfermedad ⁽³⁰⁾. Por otra parte, las apneas presenciadas tienen que ser diferenciadas de otras causas de dificultad respiratoria nocturna como la insuficiencia cardíaca congestiva, el asma bronquial o el laringoespasma asociado a reflujo gastroesofágico.

1.4.2. SÍNTOMAS DIURNOS:

➤ Somnolencia diurna excesiva:

La somnolencia diurna es un fenómeno frecuente y general, percibido como un síntoma en numerosos trastornos somáticos, psiquiátricos y en enfermedades primarias del sueño, pero también como un estado fisiológico normal. La somnolencia representa una necesidad fisiológica básica,

comparable con el hambre o la sed, que se satisface con el sueño, la comida o la bebida, y por tanto sirve para la supervivencia del organismo.

Subjetivamente, la sensación de somnolencia se caracteriza por un estado de transición mal definido entre la vigilia plena y el sueño manifiesto, que incluye la falta de concentración subjetiva, pensamientos errantes, visión borrosa, caída de párpados y el progresivo deseo de dormir. Los indicadores de la somnolencia desde el punto de vista conductual comprenden el bostezo, la disminución de la actividad, la ptosis palpebral, el frotarse los ojos y la caída tanto de los párpados como de la cabeza. Sus consecuencias son una latencia de sueño acortada, déficits de atención, enlentecimiento de las funciones superiores y de los tiempos de reacción con el consiguiente deterioro funcional, y pueden resultar en un riesgo aumentado de accidentes de tráfico o laborales (31).

La medición de la somnolencia puede realizarse mediante métodos subjetivos y objetivos. Entre los métodos subjetivos, el más utilizado es la escala de somnolencia de Epworth (32) (*Epworth Sleepiness Scale* o ESS, Tabla 2). La presencia de una puntuación igual o superior a 12 puntos (de un total de 24) indica una somnolencia diurna patológica. Aunque está sujeta a variaciones culturales, de edad y sexo y tiene escasa correlación con las medidas objetivas, es útil especialmente en el seguimiento del paciente. Los métodos objetivos tienden a demostrar la facilidad con la que un paciente se duerme en determinadas circunstancias si no se opone a ello (test de latencias múltiples del sueño) o, a la inversa, a medir la capacidad del paciente para mantenerse

despierto, en reposo (test de mantenimiento de la vigilia) o bien respondiendo adecuadamente a unos estímulos (test de Osler).

Situaciones:

1. Sentado leyendo
2. Viendo la televisión
3. Sentado, inactivo, en un lugar público
4. Como pasajero en un coche en un viaje de una hora
5. Descansando echado por la tarde
6. Sentado charlando con alguien
7. Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol.
8. En un coche, al pararse unos minutos por el tráfico

Puntuación:

- 0 Nunca se duerme
- 1 Pocas posibilidades de que se duerma
- 2 Es posible que se duerma
- 3 Grandes posibilidades de que se duerma

Tabla 2 – Escala de somnolencia de Epworth (ESS)

1.5. DIAGNÓSTICO ⁽²⁾:

La polisomnografía convencional (PSG) vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño es el método de referencia para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS y otros trastornos respiratorios o no respiratorios del sueño. Consiste por una parte en un registro continuo del electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma mentoniano (EMG), para cuantificar las fases del sueño e identificar los microdespertares, y por otra parte en la monitorización y registro de las señales

de flujo aéreo nasobucal (cánula nasal con transductor de presión y/o termistor), movimientos toracoabdominales (bandas torácicas y abdominales, mediante pletismografía de inductancia), ronquidos (micrófono), saturación de oxígeno (pulsioximetría) y electrocardiograma (electrodos ECG). La PSG debe realizarse preferentemente en horario nocturno o en el habitual del sueño del sujeto, con un registro no inferior a 6,5 horas y debe incluir por lo menos 3 horas de sueño.

La PSG es una técnica relativamente cara, laboriosa y técnicamente compleja, que no está al alcance de todos los centros, y que, debido a la gran demanda de exploraciones, no se puede utilizar en todos los pacientes. Por ello, en los últimos años, se han desarrollado equipos portátiles que registran solamente las variables respiratorias, por lo que esta técnica se ha denominado poligrafía respiratoria (PR), que permite la realización de estudios a domicilio. Estos aparatos han sido validados por las principales sociedades científicas, y por ello se consideran un método aceptable para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de SAHS moderada o alta.

Los equipos digitales actuales pueden realizar un análisis automático de las señales, pero el registro debe ser siempre revisado y analizado manualmente por médicos expertos en trastornos respiratorios del sueño y PSG. Antes de las pruebas diagnósticas, se debe realizar una completa evaluación clínica por un médico con experiencia en este tipo de patología para decidir qué tipo de estudio es el más adecuado (Figura 1). Si hay sospecha clínica de SAHS y la PR es negativa o técnicamente deficiente, se ha de realizar una PSG. Los centros

que solo dispongan de PR deberán trabajar en coordinación con unidades de referencia que dispongan de PSG.

Figura 1 - Algoritmo de actuación ante la sospecha de SAHS (tomado de referencia 1).

1.6. TRATAMIENTO ⁽²⁾:

Los objetivos del tratamiento serán, por un lado conseguir el control de los síntomas (fundamentalmente la somnolencia), y por otro reducir el riesgo de accidente y de enfermedad cardiovascular. En la actualidad, existe una pauta de tratamiento (Figura 2) en base a los valores del IAH; por encima de 5 por hora, se puede considerar una opción terapéutica si el paciente tiene síntomas relacionados con el síndrome; por encima de 30 por hora, se debe considerar una opción terapéutica en cualquier caso ya que los estudios longitudinales disponibles ⁽⁴⁾ evidencian un exceso de morbilidad y mortalidad cardiovascular por encima de este punto de corte.

Figura 2 – Pautas de tratamiento (tomado de referencia 1)

En base a este algoritmo, consideraremos las siguientes opciones terapéuticas:

1.6.1. MEDIDAS HIGIÉNICAS DEL SUEÑO:

La mala higiene del sueño es la causa más frecuente de SDE por lo que estas recomendaciones son importantes en todos los pacientes. Se aconsejará también evitar el consumo de alcohol, de tabaco y de benzodiacepinas.

1.6.2. DIETA:

La pérdida ponderal en pacientes obesos puede ser curativa. Reducciones del 10% del peso corporal se acompañan de disminución del IAH y mejoría de los síntomas. En pacientes con obesidad mórbida, se puede valorar la cirugía bariátrica.

1.6.3. CPAP NASAL NOCTURNA:

La CPAP (abreviación de "*continuous positive airway pressure*", es decir presión positiva continua en la vía aérea) nasal nocturna es el tratamiento específico del SAHS y consiste en la administración de aire a presión en la VAS a través de una mascarilla nasal durante el sueño. El tratamiento con CPAP aumenta la presión intraluminal en la VAS y por tanto dificulta o impide su colapso durante el sueño. Corrige los fenómenos obstructivos, el ronquido, las desaturaciones de oxígeno y los microdespertares secundarios a eventos respiratorios. Como consecuencia de lo anterior, mejora la arquitectura del sueño, la capacidad de atención y reduce el riesgo de accidentes de tráfico.

Además, puede ayudar a controlar las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos y su uso se ha asociado a una reducción del riesgo cardiovascular ⁽⁴⁾. La CPAP nasal es más efectiva que el placebo para mejorar la somnolencia y la calidad de vida ⁽³³⁾.

La presión de CPAP necesaria para controlar la VAS tiene que adaptarse a las características de cada paciente y para ello, se tiene que ajustar durante un estudio del sueño, de forma manual o con dispositivos automatizados. El tratamiento con CPAP suele tolerarse bien en la mayoría de los casos y con escasos efectos secundarios, siendo los más frecuentes la congestión nasal y la sequedad faríngea, y menos frecuentemente la irritación cutánea, el frío, el ruido, la irritación ocular, la epistaxis, el insomnio y la aerofagia. El cumplimiento mínimo que se asocia a una mejoría de los síntomas es de 3.5 horas por noche.

1.6.4. DISPOSITIVOS DE AVANCE MANDIBULAR (DAM):

Los DAM son aparatos intraorales diseñados para modificar la posición de la mandíbula en sentido anterior e inferior, lo que genera variaciones anatómicas en la VAS que consiguen incrementar el área seccional faríngea. En la actualidad, varios estudios ⁽³⁴⁾ han demostrado la eficacia de estos dispositivos para el tratamiento del ronquido y del SAHS, estando especialmente indicados en pacientes leves y no obesos. Parecen tolerarse algo mejor que la CPAP, al menos en fases iniciales, aunque su eficacia es algo inferior a la misma.

1.6.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

La cirugía nasal puede ser de utilidad en el tratamiento del SAHS en dos situaciones. Primero, la obstrucción nasal facilita el colapso de la VAS y su eliminación mediante cirugía (pólipos nasales, desviación septal, hipertrofia de cornetes) puede reducir claramente la gravedad del SAHS. Segundo, la obstrucción nasal puede ser un serio inconveniente para el tratamiento con CPAP y la mejoría en la permeabilidad nasal puede aumentar la adherencia al tratamiento. Por otra parte, la cirugía de partes blandas faríngeas tiene una eficacia limitada cercana al 40% por lo que no debe ser considerada una opción de tratamiento inicial ⁽³⁵⁾.

2. SAHS Y RIESGO CARDIOVASCULAR:

2.1. CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES AGUDAS DE LOS EVENTOS RESPIRATORIOS NOCTURNOS ⁽³⁶⁾:

En los eventos respiratorios obstructivos del sueño, se producen de forma aguda dos tipos de alteraciones que contribuyen a la aparición de los cambios hemodinámicos agudos que a menudo acompañan las pausas respiratorias:

1. Cuando se produce una apnea, el paciente intenta inspirar aire con su VAS cerrada, lo que origina un aumento de la presión negativa intratorácica, que se normaliza al abrirse la VAS y reanudarse la respiración.
2. Los eventos respiratorios de cierta consideración se acompañan de desaturaciones de oxígeno a menudo muy marcadas.

En primer lugar, como consecuencia del aumento de la presión negativa intratorácica, se producen los siguientes cambios (Figura 3):

- aumenta el retorno sanguíneo al ventrículo derecho, se produce un desplazamiento del tabique interventricular y se dificulta la salida de sangre del ventrículo izquierdo (disminución del gasto cardiaco).
- la diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la cavidad torácica (presión transmural) se hace mayor, lo que activa los barorreceptores aórticos y reduce el tono simpático.
- el descenso del gasto cardiaco origina una caída de la presión arterial, recogida por el barorreceptor del seno carotídeo y que produce un aumento del tono simpático.

Figura 3 - Cambios hemodinámicos agudos originados por el aumento de la presión negativa intratorácica durante las apneas obstructivas

El resultado neto de estos cambios en la presión intratorácica será una reducción del tono simpático durante la apnea (Figura 3).

En segundo lugar, las desaturaciones de oxígeno dan lugar a (Figura 4):

- una activación simpática, amplificada por la apnea y el aumento de CO_2 concomitante, que dará lugar a un aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial, y de la demanda metabólica miocárdica, todo ello en una situación de hipoxia.
- sin embargo, esta respuesta no es uniforme:
 - durante la apnea, en ausencia de flujo, la estimulación hipóxica del cuerpo carotídeo es vagotónica y causa bradicardia (*diving reflex*).
 - al finalizar la apnea, en presencia de flujo, la hipoxia se acompaña de taquicardia porque la expansión de los pulmones inhibe el tono vagal cardiaco y permite la descarga adrenérgica sin oposición.

Figura 4 - Cambios hemodinámicos agudos originados por la desaturación de oxígeno durante las apneas obstructivas

Por tanto, la respuesta hemodinámica a las apneas o hipopneas obstructivas constará de 3 fases (Figura 5):

1. Al principio de la apnea, hay escasos cambios oximétricos y hemodinámicos.
2. Durante la apnea, habrá un mayor descenso de la oximetría, una reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, con un incremento ligero de la presión arterial hacia el final de la misma.
3. Al finalizar la apnea, al reanudarse el flujo aéreo, se producirá un aumento brusco del gasto cardiaco, de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y de la demanda metabólica del miocardio, todo ello en una situación de hipoxia máxima. Es en este momento, cuando más se le exige al sistema cardiovascular, cuando se produce la mayor discordancia metabólica porque el oxígeno está en su nivel mínimo. Esta discordancia explica el stress metabólico agudo que se produce en la apnea.

Figura 5 – Cambios hemodinámicos y oximétricos agudos durante las apneas obstructivas

Además de todo lo anterior, los microdespertares de cualquier origen y especialmente los que están asociados al final de la apnea también pueden producir una estimulación simpática adicional. Por todo ello, y como consecuencia de estos cambios hemodinámicos agudos, durante las apneas obstructivas se pueden desencadenar o acentuar situaciones de insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, isquemia cerebral y arritmias agudas en pacientes predispuestos.

La influencia del SAHS en el horario de la muerte súbita de origen cardíaco ha sido evaluada en 121 pacientes a los que se había practicado una polisomnografía previa al accidente vascular ⁽³⁷⁾; de los pacientes con SAHS, 46% fallecieron entre las 00.00 h y las 06.00 h, en comparación con 21% en el grupo no-SAHS y 16 % en la población general. Además, los que fallecieron durante la noche tenían un IAH más elevado.

2.2. CAMBIOS CARDIOVASCULARES CRÓNICOS:

2.2.1. FUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR:

➤ Actividad de los quimiorreceptores y del sistema nervioso simpático:

El mecanismo mediante el cual el SAHS conduce a una activación simpática persistente no es del todo conocido, aunque parece que se debe más al efecto de la hipoxia que de la hipercapnia. Los cuerpos carotídeos podrían constituir una estación intermedia importante entre la exposición a la hipoxia intermitente y la elevación permanente del tono simpático. Se ha demostrado que los

pacientes con SAHS tienen una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores ⁽³⁸⁾ y una mayor respuesta presora a la hipoxia ⁽³⁹⁾.

➤ Barorreflejo:

En condiciones normales, la activación de los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico por un aumento de presión arterial inhibe de manera refleja el tono simpático, aumenta el tono vagal y reduce la frecuencia cardíaca, y ocurre lo contrario en situación de descenso de la presión. En los pacientes con SAHS, los cambios bruscos y repetidos de la presión arterial podrían afectar la sensibilidad de los barorreceptores. Sin embargo, los estudios de la sensibilidad del barorreflejo en pacientes con SAHS dan resultados contradictorios, deprimida para algunos ⁽⁴⁰⁾ y normal en otros ⁽⁴¹⁾.

En un estudio más reciente ⁽⁴²⁾, el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca consigue aumentar la sensibilidad del barorreflejo y bajar su umbral de respuesta, junto con un descenso de la presión arterial. Estos hallazgos sugieren por una parte que el SAHS podría aumentar el umbral de respuesta y reducir la sensibilidad del barorreceptor, y por otra que estas alteraciones podrían ser reversibles.

➤ Variabilidad de la frecuencia cardíaca:

Normalmente, el ritmo cardíaco varía en las frecuencias altas en función de la respiración. Esta arritmia sinusal respiratoria es modulada por el tono vagal. En frecuencias bajas, la variabilidad de la frecuencia dependería de la actividad simpática. En pacientes con SAHS, hay un descenso en el componente de alta

frecuencia y un aumento en el componente de baja frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ⁽⁴³⁾, que pueden ser corregidos por el tratamiento con CPAP ⁽⁴⁴⁾.

➤ Hormonas circulantes:

Además de las catecolaminas, se han estudiado también otras hormonas implicadas en la regulación de la presión arterial y el volumen sanguíneo, como renina, aldosterona y vasopresina en el SAHS, sin encontrarse cambios importantes. Los resultados han sido más relevantes en relación con el péptido atrial natriurético, una hormona vasoactiva secretada en respuesta a la distensión de la aurícula derecha. En pacientes con SAHS, su concentración se eleva proporcionalmente al grado de aumento de la presión en arteria pulmonar inducido por la hipoxia y a los cambios en la presión intratorácica ⁽⁴⁵⁾. Esta hormona promueve la diuresis y la natriuresis, y podría contribuir a la nicturia descrita frecuentemente en estos pacientes.

2.2.2. EFECTOS VASCULARES Y ENDOTELIALES:

➤ Disfunción endotelial:

Una función fundamental del endotelio es la de mantener el equilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras producidas localmente. La disfunción endotelial se produce cuando este equilibrio está alterado y se considera un paso intermedio en el desarrollo de aterosclerosis, que puede ocurrir muchos años antes de que se manifieste la

enfermedad cardiovascular. En el SAHS, se ha documentado un aumento en la producción de radicales libres, un descenso de los niveles de óxido nítrico y un desequilibrio entre factores pro- y anticoagulantes, que podrían facilitar el desarrollo de una disfunción endotelial ⁽⁴⁶⁾. Numerosos trabajos han demostrado, no sólo que la disfunción endotelial es frecuente en el SAHS ⁽⁴⁷⁾, sino que el tratamiento con CPAP puede corregirla a corto y a largo plazo ⁽⁴⁸⁾.

➤ Marcadores precoces de aterosclerosis:

Numerosos indicadores estructurales y funcionales de aterosclerosis temprana han sido estudiados en el SAHS. Las dimensiones de los vasos (diámetro de la arteria braquial, espesor de la intima-media de la carótida común) o la reactividad vascular (velocidad de la onda de pulso) han sido registradas en diferentes lechos vasculares (arteria braquial, arteria carótida, aorta). También se han estudiado en la circulación coronaria (calcificaciones de las arterias coronarias, angiografía). Algunos trabajos ⁽⁴⁹⁾ han mostrado que el SAHS no tratado se relaciona de forma independiente con una mayor prevalencia de disfunción vascular, de rigidez vascular, de placas de ateroma y de aumento del grosor de la intima-media. También la presencia de SAHS se ha asociado a un mayor riesgo de reestenosis coronaria después de una angioplastia percutánea ⁽⁵⁰⁾.

2.2.3. COAGULACIÓN:

En los pacientes con SAHS, se ha descrito un aumento de la agregabilidad plaquetaria ⁽⁵¹⁾ a lo largo de la noche en asociación con unos niveles altos de catecolaminas, reversible con CPAP. Asimismo, se encuentran valores altos, diurnos y nocturnos, de fibrinógeno ⁽⁵²⁾, con respuesta favorable a la CPAP. Estas alteraciones también podrían aumentar la predisposición a eventos trombóticos y embólicos, tanto cardíacos como cerebrovasculares.

2.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL:

Como decíamos anteriormente, los eventos respiratorios obstructivos finalizan casi invariablemente con un aumento brusco de la presión arterial (PA), lo que puede explicar que la PA media aumente durante el sueño ⁽⁵³⁾ y que la PA sea mayor por la mañana ⁽⁵⁴⁾ que por la tarde en estos pacientes. La hipertensión arterial (HTA), que afecta al 20% de la población adulta mundial, tiene una elevada prevalencia en los pacientes con SAHS, entre el 35 y el 80% según las series. Cerca de 60% de los individuos con un IAH superior a 30 son hipertensos ⁽⁵⁵⁾. La mayoría de los pacientes con SAHS y HTA presenta HTA sistólica y diastólica, o bien HTA diastólica aislada ⁽⁵⁶⁾. La HTA diastólica podría ser el efecto más precoz del SAHS sobre la tensión arterial ⁽⁵⁷⁾. Los primeros estudios longitudinales de base poblacional confirmaron una modesta, pero significativa asociación entre el SAHS y la aparición de HTA ⁽⁵⁸⁾, independiente de edad, obesidad y otros factores de confusión, y, de hecho, el SAHS aparece como la primera causa de HTA secundaria desde 2003 ⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, estudios más recientes ⁽⁶⁰⁾ no confirman este extremo, por lo que se necesitarán más estudios para definir mejor el riesgo de HTA asociado al SAHS.

En pacientes con SAHS y HTA, el tratamiento con CPAP reduce la tensión arterial monitorizada durante 24 horas aunque muchos de estos pacientes siguen necesitando medicación antihipertensiva ⁽⁶¹⁾; este efecto es mayor en los pacientes más graves ⁽⁶²⁾. Además, incluso en pacientes no hipertensos, o con HTA bien controlada, o en pacientes no sintomáticos, la CPAP puede conseguir una reducción de la tensión arterial ^(63,64).

2.4. EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL RIESGO DE MORBILIDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN EL SAHS:

2.4.1. ESTUDIOS POBLACIONALES:

Tres grandes estudios poblacionales ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ han evaluado la mortalidad asociada al SAHS después de periodos de seguimiento de entre 8 y 18 años. Todos los estudios refieren una influencia independiente del SAHS en la mortalidad global, aunque el impacto relativo varía desde una *odds ratio* (OR) de 1.46 ⁽⁶⁷⁾ a una de 6.2 ⁽⁶⁵⁾. El efecto del SAHS es menos pronunciado en la población anciana ⁽⁶⁷⁾. La gravedad del SAHS se asoció a una mayor mortalidad, siendo el valor de corte del IAH de 30 en dos de los estudios. Sin embargo, los eventos cardiovasculares eran menos frecuentes como causa de muerte que en estudios previos de cohortes clínicas: 31.3% en la cohorte de Wisconsin ⁽⁶⁵⁾, 21% en el *Sleep Heart Health Study* ⁽⁶⁷⁾. Además, en el *Sleep Heart Health Study* ⁽⁶⁷⁾, el exceso de mortalidad sólo se daba en los hombres.

2.4.2. ESTUDIOS DE COHORTES CLÍNICAS:

Un gran número de estudios de cohortes clínicas de pacientes con diferentes niveles de gravedad del SAHS han sido publicados, habiéndose demostrado en su mayoría un exceso de mortalidad asociada al SAHS, proporcional a la gravedad de la enfermedad. En un estudio español ⁽⁴⁾, 1387 pacientes con distintos grados de SAHS y 264 controles fueron seguidos durante 10 años, hallándose que el grupo de pacientes graves no tratados (IAH >30) presentaba un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares fatales (OR 2.87) y no fatales (OR 3.17), mientras que los pacientes graves tratados con CPAP no presentaban exceso de mortalidad o morbilidad.

El papel potencial del SAHS en la enfermedad coronaria ha sido evaluado en varias cohortes ^(4,68,69). En un estudio sueco ⁽⁶⁸⁾, 203 roncadorees sin SAHS y 105 pacientes con SAHS sin enfermedad coronaria fueron seguidos durante 7 años, documentándose una incidencia de enfermedad coronaria de 16.2% en el grupo SAHS y de 5.4% en el grupo de roncadorees. Los pacientes tratados tuvieron una incidencia menor de enfermedad coronaria. Un estudio reciente ⁽⁵⁰⁾ muestra que el SAHS se asocia a un riesgo aumentado de reestenosis después de una angioplastia coronaria.

El riesgo de ictus en el SAHS ha sido documentado en varios trabajos ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Valham y cols. ⁽⁷¹⁾ siguieron a 392 pacientes con enfermedad coronaria y SAHS (IAH mayor de 5, en 54% de la muestra) durante 10 años; observaron que los pacientes con SAHS presentaron un ictus en un 12%, y que la presencia de un SAHS leve y moderado-severo se asociaba a un riesgo aumentado de ictus con unas OR de 2.44 y 3.56 respectivamente. En un amplio estudio observacional de 1022 pacientes con ictus ⁽⁷³⁾, se encontró que el SAHS constituía un riesgo

independiente de ictus o muerte de cualquier causa con un *hazard ratio* de 2.24 para el modelo no ajustado y de 1.97 para el modelo ajustado. Además, el riesgo asociado a SAHS mostraba una relación dosis-dependiente.

3. SAHS Y HEMODINÁMICA CEREBRAL:

3.1. RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL:

La circulación cerebral posee una serie de características particulares que la diferencian de la de otros órganos. El encéfalo recibe un alto porcentaje (15%) del volumen cardíaco comparado con su peso (2% del peso corporal), ya que necesita un aporte ininterrumpido de alrededor 150 g de glucosa y 72 litros de oxígeno cada 24 horas.

Uno de los hechos distintivos de la circulación cerebral es la presencia de una red de suplencias en cada uno de los niveles del dispositivo arterial cerebral, no funcionantes en situación de normalidad, que tratan de asegurar el flujo sanguíneo en caso de oclusión de un tronco arterial.

Otro rasgo único es la barrera hematoencefálica, que sirve para separar al encéfalo de la circulación general, y que en condiciones normales impide el paso de proteínas y compuestos polares al espacio extracelular y líquido cefalorraquídeo.

Por otra parte, más de la mitad de la resistencia vascular cerebral total se encuentra en los grandes vasos extra e intracraneales, que así pueden servir para redistribuir el flujo cuando se producen cambios localizados y amortiguar los efectos que los cambios de la presión sistémica ejercen sobre los vasos

intracerebrales más pequeños. Los grandes vasos encefálicos (arterias y venas, que se extienden hasta la piamadre) y las pequeñas arterias parenquimatosas están inervados por ramas procedentes del ganglio cervical superior y poseen terminales catecolamínicas, mientras que los capilares y vasos parenquimatosos de menor calibre están relacionados con otro sistema catecolamínico procedente del locus coeruleus.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es una variable dependiente del gradiente de presión de la perfusión sanguínea y de la resistencia vascular cerebral. La presión de perfusión viene determinada por la diferencia entre la presión media de las arterias cerebrales y la presión venosa cerebral, estando esta última relacionada con la presión intracraneal (PIC). La resistencia vascular cerebral viene determinada por el tamaño de los vasos y la viscosidad sanguínea.

$$\text{FSC} = \frac{\text{Presión de perfusión}}{\text{Resistencia vascular cerebral}}$$

La regulación del FSC se basa en la capacidad de respuesta de los vasos cerebrales para modificar su diámetro, lo que se denomina "vasorreactividad cerebral" (VRC). Este mecanismo activo depende de varios factores: metabolitos locales con poder vasodilatador, neurotransmisores, prostaglandinas, factores derivados del endotelio y finalmente, la propia inervación de los vasos. Existen dos tipos de regulación del flujo cerebral, hemodinámica y metabólica.

La regulación hemodinámica, también denominada autorregulación, consiste en que los vasos cerebrales ajustan sus calibres en respuesta a los cambios en la presión cerebral media, con el fin de mantener una presión de perfusión cerebral constante para valores de presión arterial media de 55 a 160 mm Hg (zona de autorregulación).

La regulación metabólica se produce en respuesta a cambios en la $p\text{CO}_2$, PO_2 , pH, hematocrito o temperatura corporal. De todos ellos, la hipercapnia es el estímulo más potente para producir una vasodilatación e incrementar el flujo cerebral. Su acción es más marcada en los vasos de pequeño calibre y se ejercita localmente en las arteriolas, en relación con la concentración de hidrogeniones en el fluido extracelular, y en conjunción con la acción de prostanoïdes, óxido nítrico y componentes neurogénicos.

3.2. DOPPLER TRANSCRANEAL EN EL ESTUDIO DE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL:

3.2.1. CONCEPTO:

En 1982, Aaslid y cols ⁽⁷⁴⁾ 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 parámetros del flujo sanguíneo en las porciones proximales de los grandes vasos intracraneales. Permite conocer la velocidad y dirección del flujo sanguíneo en base al cambio

de frecuencia reflejado por los hematíes en movimiento con relación a un transductor fijo.

Sus utilidades hoy aceptadas son muy diversas: diagnóstico del vasoespasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea ⁽⁷⁵⁾, monitorización del ictus en la fase aguda, identificación de estenosis intracraneales, detección de microembolias y del shunt derecha-izquierda, diagnóstico de la muerte cerebral y estudio de la reactividad vasomotora cerebral. El estudio de las arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores requiere que el haz ultrasónico atraviese la cavidad craneal a través de la escama del temporal (ventana temporal), mientras que la arteria basilar y ambas vertebrales se detectan aprovechando el agujero magno (ventana occipital). 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 tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) ⁽⁷⁶⁾, aclaramiento de Xenón-133 ⁽⁷⁷⁾ o la tomografía por emisión de positrones (PET) ⁽⁷⁸⁾. El DTC tiene las ventajas de ser un método inocuo, rápido, económico y fácilmente reproducible. Además, obtiene una secuencia completa de la variabilidad de la velocidad del flujo, lo que permite conocer el valor máximo de la velocidad en la arteria. La variable más utilizada para cuantificar la velocidad del flujo es la velocidad media (VMF), que se calcula a partir de los valores de la velocidad sistólica máxima (VSM) y la velocidad diastólica final (VDF), según la fórmula:

$$VMF = \frac{VSM + 2 VDF}{3}$$

Los valores de normalidad de velocidad del flujo en las arterias cerebrales mediante Doppler transcraneal en España fueron establecidos por Segura y cols. ⁽⁷⁹⁾ en 1999 en una muestra de 118 individuos sanos. Los valores medios ($\pm$ desviación estándar) de la VM en arteria cerebral media (VM_{ACM}) fueron de 57 ± 16 cms/sg en mujeres y 50 ± 13 cms/sg en hombres. Asimismo, se observaron diferencias entre las franjas de edad de 21 a 49 años (64 ± 14 cms/sg), de 50 a 69 años (52 ± 12 cms/sg) y de mayores de 69 años (43 ± 11 cms/sg).

3.2.2. ESTUDIO DOPPLER DE LA VASORREACTIVIDAD CEREBRAL Y DE LA RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL:

La vasorreactividad cerebral (VRC) es la capacidad de los vasos cerebrales de modificar su calibre y, como consecuencia, el flujo sanguíneo. Pretende conseguir que la perfusión cerebral no se vea afectada por variaciones de la presión arterial sistémica y, además, acomodar el flujo de sangre cerebral a las necesidades metabólicas del encéfalo. En esencia, logra su función modificando el volumen de sangre mediante vasodilatación o vasoconstricción del lecho arteriolar cerebral. La capacidad adicional de dilatación del lecho arteriolar en cada momento se denomina Reserva Hemodinámica Cerebral (RHC).

Existen diversos métodos para medir la VRC y la RHC. Todos ellos precisan de un estímulo provocador y una técnica capaz de detectar la variación del flujo sanguíneo. El DTC es una de ellas. Los estímulos vasodilatadores de

las arteriolas disminuyen el gradiente de presión entre arterias y arteriolas y aumentan el flujo regional, lo que, asumiendo que el calibre de la arteria no se modifica, determina un incremento del flujo en la misma de acuerdo con la 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, los estímulos vasoconstrictores como una hipocapnia por hiperventilación producen un incremento de las resistencias distales y por tanto una disminución del flujo de la arteria.

El estudio de la RHC está indicado fundamentalmente en las estenosis de carótidas internas para la valoración de la necesidad y el momento de procedimientos de revascularización ⁽⁸⁰⁾ y también en pacientes con alteraciones hemorreológicas ⁽⁸¹⁾.

Cuando se determina la VRC mediante DTC, los estímulos provocadores más utilizados son: la administración intravenosa de acetazolamida (ACTZ), la inhalación de una mezcla de gas rica en CO₂ y la apnea voluntaria. Cualquiera de estos estímulos provoca la dilatación del lecho arteriolar mediante la activación de quimiorreceptores vasculares sensibles al aumento de la acidosis extracelular.

La perfusión intravenosa de ACTZ ⁽⁸²⁾ produce una inhibición reversible de la anhidrasa carbónica a distintos niveles (eritrocitos, endotelio capilar,

células gliales, plexo coroideo), pudiendo explicarse su efecto vasodilatador por la acidosis extracelular que determina. La ACTZ tiene la peculiaridad de que no actúa sólo a nivel arteriolar, sino que también puede producir una dilatación de la ACM, por lo que la respuesta de la velocidad no reflejaría necesariamente la respuesta del volumen de flujo ⁽⁸³⁾. Sin embargo, tiene una buena correlación con otros métodos de medición de la RHC ⁽⁸⁴⁾. Esta técnica tiene la ventaja de que no necesita la colaboración del paciente. Pueden observarse reacciones cutáneas, náuseas, cefaleas, disestesias periorales, habitualmente leves y de corta duración.

La medida de la RHC con DTC mediante la estimulación con CO₂ está basada en los trabajos iniciales de Ringelstein y cols. ⁽⁸⁵⁾. Inicialmente, se monitorizan la saturación de O₂, la concentración de CO₂ al final de la espiración (*end-tidal* CO₂ o ETCO₂), la frecuencia cardíaca y la presión arterial; al alcanzar éstos unos valores estables, se mide la velocidad media del flujo (VMF) en la arteria cerebral media (ACM) durante 20 ciclos cardíacos, lo que se tomará como punto de referencia. A continuación, se repiten estas mediciones después de 2 minutos de hiperventilación. Finalmente, se incrementan progresivamente las concentraciones de CO₂ haciendo inhalar al sujeto una mezcla de CO₂ al 2%, 3%, 4% y 5%, en 95% de O₂, cada 2 o 3 minutos y se registran de nuevo los parámetros. La diferencia absoluta entre la menor VMF obtenida durante la mayor hipocapnia durante la hiperventilación y la mayor VMF obtenida durante la mayor concentración de CO₂ equivale por tanto a la RHC. Este valor fue estimado por Ringelstein ⁽⁸⁵⁾ en 86 ± 16 % en un individuo normal (- 35.3% durante la hipocapnia y + 52.5% durante la hipercapnia). Esta

técnica ha mostrado buena correlación con otras técnicas ⁽⁸⁶⁾. El método de Ringelstein ha sido modificado por algunos autores. Bishop y cols. ⁽⁸⁷⁾ hacen las mismas determinaciones en reposo y posteriormente hacen respirar al sujeto CO₂ al 5% durante 2 minutos, al cabo de los cuales se miden tanto la VMF como la ETCO₂. Con estos datos se obtiene un índice de reactividad que equivale al porcentaje de cambio que ocurre en la VMF durante la inhalación de CO₂ al 5%, dividido por el incremento absoluto en el ETCO₂ (medido en kilopascales) que ocurre al mismo tiempo. El test del CO₂ presenta algunas desventajas: es técnicamente complejo, requiere la colaboración del paciente, la tolerancia es a veces difícil y no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar avanzada. Además, la hipercapnia suele producir una elevación de la presión arterial que a su vez podría incidir en el aumento de la VMF, lo que en pacientes con VRC exhausta por máxima dilatación arteriolar se podría interpretar erróneamente como una respuesta al CO₂. Los valores de normalidad de la RHC mediante el test de CO₂ con el método de Bishop en nuestro país han sido publicados por Álvarez y Segura ⁽⁸⁸⁾.

Para obviar los problemas y dificultades técnicas asociados a la administración de CO₂, se pensó y se comprobó que el aumento de pCO₂ producido por una apnea voluntaria (*breath-holding test* o BHT) podía ser un estímulo suficiente para producir vasodilatación cerebral. Inicialmente, se pedía al paciente que realizara la mayor apnea posible y se registraba la elevación absoluta de la VMF respecto a los valores basales ⁽⁸⁹⁾. Posteriormente, Markus y Harrison ⁽⁹⁰⁾ propusieron un método que relacionaba el porcentaje de aumento de la VMF con el tiempo de apnea. Ninguna técnica ha demostrado ser superior

a otra en la práctica. El momento en que la VMF empieza a elevarse difiere entre los sujetos, aunque suele ser entre los 8 y 14" de apnea y, por otra parte, la capacidad para mantener la respiración varía mucho entre sujetos y algunos tienen dificultades para mantener una apnea de 15". Por ello, en la actualidad, muchos autores ^(91,92) usan un tiempo de apnea fijo entre 20 y 30", habiéndose demostrado una respuesta vasodilatadora aceptable y reproducible, así como una buena correlación con los otros métodos. Los valores de normalidad del test de apnea en ACM y arteria basilar en nuestro país han sido publicados por Jiménez-Caballero y Segura ⁽⁹³⁾.

3.2.3. HEMODINÁMICA CEREBRAL EN VIGILIA Y DURANTE EL SUEÑO NORMAL:

Ha sido establecido que la VMF es algo menor durante el sueño ⁽⁹⁴⁾ y nada más despertarse ⁽⁹⁵⁾ que por la tarde o la noche. Las teorías generalmente aceptadas sobre los cambios de la VMF atribuyen su caída nocturna a los cambios fisiológicos que acontecen durante el sueño y su aumento diurno a los procesos que ocurren durante la vigilia. Por ejemplo, la presencia de niveles bajos de la VMF por la mañana se ha asociado con un descenso global del nivel metabólico ⁽⁹⁵⁾, la disminución del proceso cognitivo ⁽⁹⁶⁾, la disminución de la actividad física ⁽⁹⁷⁾, el descenso de la temperatura o la posición en supino ⁽⁹⁸⁾. Una alternativa a estas teorías que atribuyen los cambios de la VMF a procesos dependientes del sueño y de la vigilia sería que el patrón de fluctuación reflejara un proceso endógeno con un ritmo circadiano. En efecto, el declive de la VMF a lo largo del sueño y su aumento al despertarse recuerdan los cambios

circadianos endógenos de la temperatura corporal central (TCC). Conroy y cols.⁽⁹⁹⁾ estudiaron a 11 sujetos sanos privados de sueño durante 30 horas, controlando las condiciones ambientales (nivel de luz) y comportamentales (sueño, comidas, ingesta de cafeína) y monitorizando la TCC. Hallaron que existe un ritmo circadiano endógeno de la VMF, con un retraso de fase de aproximadamente 6 horas respecto al ritmo de la TCC. Esta diferencia de fase sugiere que la VMF puede seguir bajando en las primeras horas de la mañana, lo que coincide con las observaciones de algunos autores⁽¹⁰⁰⁾. En vista de estos hallazgos, resulta tentador sugerir que podría existir una relación entre estos valores más bajos de la VMF por la mañana y la incidencia aumentada de ictus isquémicos en esa franja horaria. Un metanálisis⁽¹⁰¹⁾ de 11816 publicaciones entre 1966 y 1997 encontró un riesgo aumentado de ictus del 49% entre las 06.00 h y las 12.00 h de la mañana.

3.3. ALTERACIONES DE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL EN EL SAHS:

Los primeros estudios que evaluaron la hemodinámica cerebral en el SAHS se realizaron a principios de los años 90, generalmente con pocos pacientes afectados de un SAHS grave, y exploraban principalmente los cambios durante el sueño. Fisher y cols.⁽¹⁰²⁾ hallan una disminución de los valores de la VMF en vigilia y en sueño en 12 pacientes con SAHS grave frente a 11 controles. En el estudio de Siebler y cols.⁽¹⁰³⁾, se observa que durante las apneas obstructivas, se produce un aumento progresivo de la VMF que cae de forma rápida al reanudarse la respiración. Balfors y cols.⁽¹⁰⁴⁾ por su parte describen un aumento concomitante de la tensión arterial (TA) y de la VMF durante la apnea,

que alcanza su máximo a los 5 segundos de su terminación, y una disminución de ambos valores que alcanzan su mínimo a los 20 segundos del final de la apnea, observándose además una disminución mantenida de los mismos cuando los episodios de apnea eran repetitivos. Este autor sugiere que estos pacientes podrían tener una autorregulación deficiente que no protege suficientemente al cerebro de los cambios bruscos de presión arterial. En otro estudio, Netzer y cols. ⁽¹⁰⁵⁾ objetivan una disminución de la VMF en el 76% de las hipopneas y 80% de las apneas obstructivas, pero sólo en un 14% de las apneas centrales, lo que pone de manifiesto la importancia del componente mecánico de las apneas además de la simple alteración del intercambio gaseoso; sin embargo, sí hallan una relación entre la disminución de la VMF y la duración de las hipopneas y el grado de desaturación de oxígeno que ocasionan.

Además de estos cambios tensionales, durante las apneas obstructivas se produce también un aumento gradual de la presión intracraneal (PIC), mayor en sueño REM y proporcional a la duración de las apneas ⁽¹⁰⁶⁾. Este aumento es paralelo al aumento de la presión arterial, con una elevación brusca de ambos al final de la apnea, y un descenso brusco de ambos al reanudar la respiración. La presión de perfusión cerebral se define como la diferencia entre presión arterial y presión intracraneal; por tanto, estas variaciones de la PIC observadas durante la apnea también podrían condicionar una situación de hipoperfusión cerebral, sobre todo en el periodo inmediatamente posterior a la terminación de la apnea, coincidiendo además con la máxima desaturación de oxígeno.

En resumen, todos estos trabajos ponen de manifiesto que, en los pacientes con SAHS, las apneas obstructivas se acompañan de una gran irregularidad del flujo cerebral con oscilaciones relacionadas con los periodos de apnea y reanudación del flujo, y que parecen estar relacionadas con los cambios en la presión arterial, en la presión intracraneal y en la saturación de oxígeno. Esta irregularidad del flujo cerebral nocturno podría precipitar una isquemia cerebral nocturna en pacientes predispuestos ⁽¹⁰⁷⁾.

Los primeros estudios de hemodinámica cerebral en vigilia en estos pacientes ponen de manifiesto una disminución de los valores de la VMF diurna ^(102,108), y también una disminución de la VRC ⁽¹⁰⁸⁾ mediante test de CO₂ que, inicialmente, los autores relacionan más con la fragmentación del sueño que con la gravedad de la alteración ventilatoria. Posteriormente, Placidi y cols. ⁽¹⁰⁹⁾ hallan una disminución de la VRC medida por el test de apnea en 8 pacientes con SAHS grave frente a controles sanos, por la mañana y por la tarde, si bien no hallan diferencias en la VMF; además, la VRC mejora significativamente por la tarde respecto a la mañana en los pacientes, pero no en los controles. Este mismo grupo ⁽¹¹⁰⁾ refiere también una mejoría de la VRC con la CPAP, visible desde la primera noche de tratamiento.

Foster y cols. ⁽¹¹¹⁾ hallan una disminución de la VRC a la hipoxia en un grupo de 10 pacientes con SAHS grave, pero sin factores de riesgo cardiovascular, frente a controles. Sin embargo, ni este mismo grupo ⁽¹¹²⁾ ni Urbano y cols. ⁽¹¹³⁾ hallan diferencias en la VRC medida por el test de apnea y por el test del CO₂ respectivamente. En resumen, sólo algunos estudios ponen de manifiesto una alteración de la hemodinámica cerebral en vigilia en el SAHS, y a menudo suele

tratarse de grupos pequeños, de pacientes procedentes de clínicas de sueño, generalmente graves, y sin grupos de control adecuados.

Un primer gran estudio de base poblacional ⁽¹¹⁴⁾ publicado recientemente ha estudiado la VRC medida por el test del CO₂ en un grupo amplio de participantes de la cohorte de Wisconsin, relacionando el descenso de la VRC con la gravedad de la desaturación nocturna. Los autores afirman que la VRC está disminuida de forma progresiva a lo largo del espectro de gravedad de la desaturación de oxígeno. Este estudio aporta por primera vez unos resultados muy relevantes sobre hemodinámica cerebral y trastornos respiratorios del sueño en una muestra amplia (373 participantes) de base poblacional, si bien el grupo presenta unas características peculiares como son una edad media elevada (60 años), una elevada proporción de obesos (índice de masa corporal medio 31 kgs/m²) y un elevado porcentaje de hipertensos (50%), por lo que tal vez estos resultados no puedan ser extrapolables a la población general.

Por tanto, muchos trabajos han aportado datos que ponen de manifiesto una alteración de la hemodinámica cerebral en vigilia relacionada con la presencia de un SAHS, pero en su mayoría se han realizado en grupos pequeños y con resultados a veces contradictorios. Harían falta por tanto estudios con más pacientes y con resultados más contundentes. Además, sería importante confirmar estos hallazgos en pacientes que representen mejor todo el espectro clínico de la enfermedad para poder así definir más adecuadamente el perfil clínico asociado a la alteración hemodinámica.

Además, en caso de confirmarse que existe efectivamente una alteración hemodinámica cerebral en el SAHS, sería igualmente importante intentar

profundizar en sus posibles causas. En este sentido, sería también interesante correlacionar los hallazgos clínicos, respiratorios y polisomnográficos de los pacientes con las alteraciones hemodinámicas cerebrales; este extremo ha sido aún más escasamente estudiado en la literatura.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS:

La hipótesis principal es que los pacientes con SAHS presentan una alteración de la hemodinámica cerebral significativa en comparación con controles sin SAHS.

2. OBJETIVOS:

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Determinar si la velocidad media del flujo (VMF) en arteria cerebral media derecha está disminuida en un grupo de pacientes con SAHS frente a un grupo control.
- Determinar si la vasorreactividad cerebral (VRC) medida por el *breath-holding test* (BHT) está disminuida en un grupo de pacientes con SAHS frente a un grupo control.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 2.2.1. En toda la muestra, estudiar la relación entre los valores de la hemodinámica cerebral y :
- las características antropométricas y clínicas principales de los participantes.
 - la presencia o no de factores de riesgo cardiovascular.
 - los valores de la TA.

2.2.2. En el grupo de pacientes SAHS, estudiar además la relación entre los valores de la hemodinámica cerebral y las variables registradas de la polisomnografía nocturna, neurológicas y respiratorias.

Por tanto, y a efectos de presentar los resultados, el estudio constará de 2 partes:

1. Estudio principal, de pacientes SAHS y controles, en el que se incluyen los dos objetivos principales de esta tesis
2. Estudio del grupo de pacientes SAHS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO:

Se trata de un estudio observacional de prevalencias cruzadas de dos grupos, uno de pacientes con diagnóstico de SAHS antes de iniciar el tratamiento, y otra de sujetos controles sanos, pareados ambos por edad, sexo y por los principales factores de riesgo cardiovascular.

2. SUJETOS DE ESTUDIO:

Han sido incluidos:

- en el grupo de pacientes, sujetos diagnosticados consecutivamente de SAHS (IAH superior o igual a 10 por hora) en la Unidad de Sueño del Hospital General de Albacete, de septiembre de 2003 a mayo de 2004.
- en el grupo de controles, sujetos que se obtuvieron de “población sana de vecindad”, incluyendo personal hospitalario y pacientes estudiados por otros motivos. Se eligieron para que, globalmente, el grupo fuera equiparable al de pacientes en cuanto a edad, sexo, y prevalencias de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, tabaquismo activo, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Se incluyeron a todos los sujetos anteriormente descritos que manifestaron por escrito su consentimiento para entrar en el estudio.

Se consideraron criterios de exclusión:

3.1. EN AMBOS GRUPOS:

- Insuficiencia cardiaca

- Arritmia cardíaca
- Enfermedad cerebrovascular previa
- Hipercapnia basal diurna ($p\text{CO}_2 > 45$ mm Hg)
- Detección de estenosis arteriales extra- o intracraneales.
- Ventana ósea insuficiente para la señal Doppler
- Intolerancia al test de apnea
- Consumo habitual y excesivo de alcohol y drogas
- Diagnóstico previo de trastorno del sueño o situación habitual de mala higiene o privación de sueño.

3.2. EN EL GRUPO CONTROL:

- Ser roncador habitual (más de una vez por semana)
- Tener somnolencia diurna excesiva (escala de Epworth superior o igual a 10).

4. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL:

La estimación del tamaño muestral se realizó inicialmente para la VMF y el BHT en ACM y en arteria basilar (AB), aunque sólo se analizaron para este trabajo los datos de la ACM. Para ello, se utilizaron los valores de normalidad de la VM para la población sana publicados por Segura et al⁷⁹ en población española (52 ± 12 cm/s en ACM y 38 ± 12 cm/s en AB) ambos en el estrato de edad 50-69 años. Considerando como diferencia mínima relevante entre grupos de 7 cm/s en el caso de la ACM y de 6 cm/s en el de la AB, el tamaño de la muestra para una potencia estadística ($1 - \beta = 90$) y una $\alpha = 0,05$ se

estimó en 50 sujetos por cada grupo en el caso de la ACM y en 69 en el de la AB.

Para el BHT, la estimación se basó en el trabajo de Markus y Harrison⁹⁰, que utiliza el BHT partido por el tiempo de apnea (*breath-holding index* – BHI-) en ACM; considerando un valor normal de 1.3 ± 0.6 y una diferencia mínima relevante de 0.35, el tamaño de la muestra para una potencia estadística ($1 - \beta = 90$) y una $\alpha = 0.05$ se estimó en 62 sujetos por cada grupo. Por tanto, considerando las dos variables principales del estudio y la posibilidad de un 10% de pérdidas o abandonos, el mínimo tamaño muestral necesario se estimó en 76 casos y 76 controles.

5. PERIODO DE ESTUDIO:

- El reclutamiento de pacientes se hizo de septiembre de 2003 a mayo de 2004.
- El reclutamiento de controles se completó en febrero de 2005.

6. PROTOCOLO DE TRABAJO:

6.1. VALORACIÓN CLÍNICA:

- Anamnesis general:
 - Identificación de horarios laborales, horarios de sueño, trabajo por turnos, hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol, drogas), antecedentes de trastornos del sueño.

- Presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia en base a los tratamientos que habitualmente tomaba el sujeto.
 - Antecedentes de enfermedad cardiovascular previa como ictus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, arritmia cardiaca, arteriopatía periférica, que se confirmaron con las historias clínicas o los informes médicos correspondientes.
- Anamnesis dirigida a síntomas de SAHS: historia de ronquidos nocturnos (frecuencia, intensidad), apneas durante el sueño presenciadas por familiares, somnolencia diurna excesiva (escala de Epworth).
 - Exploración física: medición de peso (kgs), talla (metros), índice de masa corporal (IMC) definido como $[\text{peso} / (\text{talla})^2]$ y expresado en kgs/m^2 , saturación de O_2 basal por pulsioximetría (%).

6.2. POLISOMNOGRAFÍA DIAGNÓSTICA:

Los sujetos vistos en nuestra consulta con sospecha de SAHS (presencia de ronquido habitual, apneas del sueño, síntomas diurnos) y mayores de 18 años fueron remitidos consecutivamente para estudio polisomnográfico. El estudio del sueño se realizó con un polisomnógrafo SleepLab (Aequitron Medical Inc, Minneapolis, MN; USA) de 16 canales con 3 canales de electroencefalografía (EEG) (C3 – A2, C4 – A1 y O1 – A2), 2 de electrooculografía (EOG) y 1 de

electromiografía (EMG) mentoniano. Además, se colocó 1 electrodo de EMG en cada pierna (EMG tibial) para la detección de movimientos periódicos de piernas, entidad que se asocia a fragmentación del sueño y que por tanto podría influir en los resultados. El flujo oronasal se midió con un termistor y con unas gafas nasales conectadas a un transductor de presión (PTAF2, Pro-Tech Services, Woodville, WA, USA). Los movimientos respiratorios se registraron con bandas torácicas y abdominales, y la saturación de oxígeno con un pulsioxímetro BCI 3100 (BCI INTERNATIONAL, Waukesha, WI, USA). Se registraron además ronquidos, posición corporal y electrocardiograma.

El estadiaje del sueño y la identificación de microdespertares se realizaron según los criterios de Rechtschaffen y Kales ⁽¹¹⁵⁾, y los de la *American Sleep Disorders Association* (ASDA) ⁽¹¹⁶⁾ respectivamente. Las desaturaciones de oxígeno se contabilizaron cuando el oxígeno descendía un 4% o más sobre el valor basal.

Los eventos respiratorios principales se definieron según los criterios de la ASDA ⁽¹¹⁶⁾. 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 superior o igual al 50 % sobre el flujo basal en una de las dos señales de flujo de más de 10 segundos, acompañada de una desaturación de oxígeno superior o igual a 4% y/o de un microdespertar en el EEG. El índice de apnea/hipopnea (IAH) se definió como la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño efectivo. Se midieron las saturaciones media y mínima de oxígeno registradas durante el estudio. El CT₉₀ se definió como el

porcentaje del tiempo total de sueño en qué la saturación de oxígeno fue inferior a 90%.

Se definieron el índice de desaturaciones (ID) y el índice de microdespertares (IM) como el número de estos eventos por hora de sueño. El diagnóstico de SAHS se estableció cuando el IAH era igual o superior a 10 por hora. Todos los registros se analizaron manualmente por un único observador, elaborándose un informe que de rutina incluía, además de las variables antes citadas, las siguientes:

- Neurológicas: tiempo total de registro del estudio (TR) y tiempo total de sueño efectivo (TTS) expresados en minutos, eficiencia del sueño (%), latencia de sueño no REM (minutos), latencia de sueño REM (minutos), porcentajes respectivos de las fases I, II, III-IV y REM del sueño (%).
- Respiratorias: duración media de los eventos respiratorios según se produjeran en sueño no REM o en sueño REM (segundos).

A todos los sujetos consecutivos a los que en el periodo indicado se realizó una polisomnografía y que presentaron un IAH superior o igual a 10 se les explicó verbalmente y se les dio información escrita acerca del contenido y de los objetivos del estudio, y aquellos que firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Albacete entraron en el mismo.

6.3. ESTUDIO HEMODINÁMICO CEREBRAL:

▪ ESTUDIO BASAL

Se realizó un estudio Doppler cervical y transcraneal a todos los participantes. Se utilizó un aparato Multidop B plus DWL (Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Germany) provisto de sondas de 2 y 4 MHz con sistema de sonorización multiprofundidad y codificación de velocidades mediante escala de colores. Todas las exploraciones se realizaron en la misma franja horaria (por la mañana entre las 10 y las 12 a.m.), estando el sujeto tumbado, en semi-oscuridad, y fueron realizadas sin conocimiento del resultado de la polisomnografía.

En primer lugar se realizó a todos los pacientes una exploración cervical con sonda de 4 MHz. Una velocidad máxima sistólica carotídea superior a 6 KHz en el estudio cervical es sugerente de estenosis superior al 50%, y estos pacientes quedaron excluidos del estudio. Posteriormente se sonorizaron de manera sistemática las 9 arterias intracraneales, recogiendo para cada una de ellas los valores de velocidad sistólica máxima (VSM) y velocidad diastólica final (VDF). La velocidad media del flujo (VMF) y el índice de pulsatilidad de Gosling (IP) son calculados automáticamente tras el análisis de al menos 5 latidos cardíacos mediante las fórmulas:

$$\mathbf{VMF} = \frac{\mathbf{VSM} + 2 \mathbf{VDF}}{3}$$

$$\mathbf{IP} = \frac{\mathbf{VSM} - \mathbf{VDF}}{\mathbf{VM}}$$

Para la sonorización de las arterias cerebrales media, anterior y posterior se utilizó la ventana transtemporal, mientras que para la detección de las arterias vertebrales y la basilar se utilizó la aproximación suboccipital. Se sonorizaron todas las arterias para excluir aquellos enfermos que pudieran presentar velocidades basales superiores al percentil 95%, ya que este grado de velocidad sugiere estenosis intracraneal. En el presente proyecto decidimos realizar el test en arteria cerebral media derecha (ACMD) por ser técnicamente más sencilla de sonorizar por operadores manualmente diestros. La ACMD se sonorizó 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 una señal de flujo dirigido contra la sonda y se grabó a la profundidad de 54 mm.

▪ TEST DE APNEA

La determinación de la vasorreactividad cerebral (VRC) se realizó mediante el test de apnea o *breath-holding test* (BHT) ⁽⁸⁹⁾. La realización de este test precisa mantener la respiración durante 30 segundos después de una inspiración normal, indicándole al sujeto que respirara a volumen corriente, sin realizar ni una inspiración profunda, ni una espiración forzada antes de la apnea. La hipercapnia y el descenso del pH producidos por la maniobra inducen una vasodilatación de origen neural a nivel del lecho arteriolar distal, con la consiguiente disminución de las resistencias periféricas y un aumento de la velocidad del flujo medida por el Doppler a nivel de la ACM ⁽¹¹⁷⁾. Aunque el mecanismo exacto por el que esta maniobra produce vasodilatación no se conoce en su totalidad, se asume que ésta es esencialmente endotelio-

dependiente y existen evidencias de que el óxido nítrico actúa como efector final de la misma ⁽¹¹⁸⁾. El aumento de velocidad del flujo se recoge como porcentaje de elevación de la velocidad respecto a la basal después de una apnea de duración determinada ⁽⁸⁹⁾ mediante la siguiente fórmula:

$$\mathbf{BHT} = \frac{\text{VMF apnea} - \text{VMF basal}}{\text{VMF basal}} \times 100$$

La maniobra de apnea voluntaria puede inducir cambios en la tensión arterial (TA) sistólica y diastólica que pueden a su vez modificar la hemodinámica cerebral. El aumento de la TA ocasionado por la apnea voluntaria puede ser responsable de hasta un 25% del aumento del flujo cerebral en voluntarios sanos ⁽¹¹⁹⁾. Por ello, durante la maniobra, se midieron la TA sistólica y diastólica, en situación basal e inmediatamente después de la apnea. Para simplificar el análisis, se calculó la tensión arterial media (TAM) como la suma de TA diastólica más la presión de pulso (TA sistólica menos TA diastólica) partida por tres. La diferencia entre TAM basal (TAMB) y TAM post-apnea (TAMA) se definió como ΔTAM y se incluyó en el análisis de los datos.

$$\text{TA media} = \text{TA diastólica} + \frac{\text{TA sistólica} - \text{TA diastólica}}{3}$$

Por otra parte, y esto es inherente a la técnica empleada, no se conocen el diámetro de la ACM ni los cambios que pudieran ocurrir durante la maniobra de apnea y que pudieran modificar los valores del flujo cerebral. A este respecto, estudios previos ⁽¹²⁰⁾ han mostrado que el diámetro de la ACM varía menos de un 4% en relación con los cambios de presión arterial y de pCO₂ y que no tiene consecuencias significativas sobre la velocidad del flujo.

7. VARIABLES ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO:

7.1. VARIABLES DEPENDIENTES: las variables dependientes del estudio fueron, tanto en el estudio principal como en el del grupo SAHS:

- la velocidad media basal del flujo cerebral en arteria cerebral media derecha (VMF), expresada en cms/sg.
- el porcentaje de aumento de la VMF respecto a la basal tras la maniobra de apnea voluntaria (BHT), expresado en %.

7.2. COVARIABLES:

7.2.1. ESTUDIO PRINCIPAL:

- Categóricas dicotómicas: grupo SAHS / grupo control, sexo, tabaquismo activo, HTA, DM, dislipemia, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica.
- Continuas: edad (años), ESS (0 a 24), IMC (kgs/m²), TAMB, TAMA y Δ TAM (mm Hg).

7.2.2. ESTUDIO DEL GRUPO SAHS:

- Categóricas dicotómicas: sexo, tabaquismo activo, HTA, DM, dislipemia, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica.
- Continuas:
 - Clínicas: edad (años), IMC (kgs/m²), TAMB, TAMA, y Δ TAM (mm Hg).
 - Neurológicas del sueño: TR (minutos), TTS (minutos), eficiencia (%), latencias de sueño no REM y REM (minutos), porcentajes de fases I, II, III-IV y REM del sueño (%).
 - Respiratorias del sueño: IAH (nº/hora), ID (nº/hora), IM (nº/hora), SatO₂ basal (%), SatO₂ media (%), SatO₂ mínima (%), CT₉₀ (%), duración media de los eventos respiratorios en no REM y en REM (segundos).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio a través de porcentajes o medidas de centralización y dispersión, según fueran variables cualitativas o cuantitativas. Se comprobó la normalidad de la distribución de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis comparativo bivalente se realizó mediante correlación o pruebas paramétricas y no paramétricas según la distribución de las variables para el análisis de datos cuantitativos. Cuando fue necesario, se realizó transformación de variables. Como análisis multivariante se utilizó la regresión lineal múltiple. Para ello, se eligieron como variables independientes todas aquellas que en el

análisis bivalente mantenían una asociación con la variable dependiente con valores de p inferiores a 0.2, además de aquellas que se consideraron relevantes para los objetivos del estudio. La inclusión de las variables se realizó mediante el método de “pasos hacia adelante”, reteniendo aquellas variables que presentaban valores de significación de p inferior a 0.10. La fuerza de la asociación entre las variables se midió mediante el coeficiente de correlación. Se consideró la significación estadística para $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES:

1.1. INCLUSIÓN:

Un total de 81 pacientes diagnosticados consecutivamente de SAHS fueron remitidos para estudio desde septiembre de 2003 a mayo de 2004. Fueron excluidos del estudio 5 pacientes, 2 por estenosis significativa de la carótida interna, 2 por ventana temporal insuficiente y otro por incapacidad para realizar correctamente la maniobra de apnea, alcanzándose el número de 76 pacientes.

Desde el primer trimestre de 2004 hasta febrero de 2005, se incluyeron 76 controles procedentes básicamente de personal hospitalario, sanitario y administrativo, familiares de pacientes y también pacientes que fueron sometidos a estudios DTC por diversos motivos.

1.2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LOS PARTICIPANTES: [los resultados se expresan como media más/menos desviación estándar para las variables continuas y número (porcentaje del total) para las variables categóricas]

1.2.1. TOTAL DE LA MUESTRA

- Número: 152
- Sexo: hombres 133 (87.5%), mujeres 19 (12.5%).
- Edad (años): media 48.5 ± 10.8
- Índice de masa corporal (kgs/m^2): 29 ± 4.8

- Escala de Epworth: 8.3 ± 5.3
- HTA: 39 (25.7%)
- Tabaquismo activo: 53 (34.9%)
- Dislipemia: 46 (30.3%)
- Diabetes mellitus: 4 (2.6%).
- Cardiopatía isquémica: 6 (3.9%)
- Arteriopatía periférica: 0
- TAMB (mm Hg): 102 ± 14
- TAMA (mm Hg): 105 ± 13
- Δ TAM (mm Hg): $+3.27 \pm 8.8$

1.2.2. GRUPO SAHS

- Número: 76
- Sexo: hombres 67 (88.1%), mujeres 9 (11.9%).
- Edad (años): media 48.3 ± 10.5
- Índice de masa corporal (kgs/m^2): 31.2 ± 4.6
- Escala de Epworth: 12.7 ± 4.1
- HTA: 21 (27.6%)
- Tabaquismo activo: 26 (34.2%)
- Dislipemia: 25 (32.9%)
- Diabetes mellitus: 2 (2.9%).
- Cardiopatía isquémica: 4 (5.3%)
- Arteriopatía periférica: 0
- TAMB (mm Hg): 106 ± 14

- TAMA (mm Hg): 109 ± 14
- Δ TAM (mm Hg): $+3.7 \pm 10$

1.2.3. GRUPO CONTROL:

- Número: 76
- Sexo: hombres 66 (86.8%), mujeres 10 (13.2%).
- Edad (años): media 49.0 ± 11.1
- Índice de masa corporal (kgs/m^2): 26.8 ± 4.0
- Escala de Epworth: 5.2 ± 1.6
- HTA: 16 (23.2%)
- Tabaquismo activo: 24 (31.5%)
- Dislipemia: 17 (24.6%)
- Diabetes mellitus: 2 (2.9%).
- Cardiopatía isquémica: 2 (2.9%)
- Arteriopatía periférica: 0
- TAMB (mm Hg): 98 ± 12
- TAMA (mm Hg): 101 ± 11
- Δ TAM (mm Hg): $+2.7 \pm 7.3$

1.2.4. COMPROBACIÓN DE LA NORMALIDAD DE LAS VARIABLES CONTINUAS:

Se realizó test de Kolmogorov-Smirnov que mostró que todas las variables continuas comunes de la muestra tenían una distribución normal (Tabla 3).

	Z de Kolmogorov-Smirnov	p
VMF	1.346	0.053
BHT	0.845	0.473
IMC	0.755	0.619
Edad	0.671	0.759
TAMB	0.963	0.312
TAMA	0.703	0.707
Δ TAM	1.138	0.150

Tabla 3 – Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las principales variables continuas de todos los participantes.

1.2.5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LOS GRUPOS:

Inicialmente, se realizó un análisis comparativo bivalente de ambos grupos mediante comparación de medias (T de Student) para las variables continuas y mediante tablas de contingencia (χ^2) para las categóricas (Tabla 4).

No se objetivaron diferencias significativas entre grupos para los principales factores de riesgo cardiovascular, excepto para el índice de masa corporal, significativamente más alto en el grupo de pacientes (31.2 ± 4.6 vs 26.8 ± 4.3 kgs/m², $p = 0.000$). Tampoco hubo diferencias entre grupos en el número de sujetos con más de un factor de riesgo cardiovascular (12 en el grupo de casos y 13 en el grupo control). Sí se observaron diferencias significativas en la

escala de somnolencia de Epworth, más baja en el grupo control (5.2 ± 1.6 vs 12.7 ± 4.1), en coherencia con los criterios de selección de la muestra.

Por otra parte, y a pesar de que no había diferencias significativas entre grupos en el número de hipertensos conocidos y bajo tratamiento antihipertensivo en el momento del estudio (21 casos vs 16 controles, $p = 0.71$), se registraron diferencias entre grupos en las cifras de la TAM, con valores significativamente más altos en los pacientes tanto en situación basal (TAMB: 106 ± 14 vs 98 ± 12 mm Hg, $p = 0.001$) como tras la realización de la apnea voluntaria (TAMA: 109 ± 14 vs 101 ± 11 mm Hg, $p = 0.000$). Sin embargo, no se registraron diferencias significativas en el aumento de la TA coincidente con la maniobra de apnea entre grupos (Δ TAM), con valores medios de 3.7 ± 10 mm Hg para el grupo de pacientes y de 2.7 ± 7 mm Hg para el grupo control.

	SAHS	CONTROL	p
N	76	76	
Sexo	67 V / 9 H	66 V / 10 H	1
Edad (años)	48.3 ± 10.5	49.0 ± 11.1	0.8
IMC (kgs/m ²)	31.2 ± 4.6	26.8 ± 4.0	0.000
ESS	12.7 ± 4.1	5.2 ± 1.6	0.001
HTA	21 (27.6%)	16 (23.2%)	0.71
Tabaquismo	26 (34.2%)	24 (31.5%)	1
Dislipemia	25 (32.9%)	17 (24.6%)	0.59
DM	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1
CI	4 (5.3%)	2 (2.9%)	0.68
AP	0	0	1
TAMB (mm Hg)	106 ± 14	98 ± 12	0.001
TAMA (mm Hg)	109 ± 14	101 ± 11	0.000
ΔTAM (mm Hg)	3.7 ± 10	2.7 ± 7	0.47

Tabla 4. Características antropométricas y clínicas principales de los grupos (IMC: índice de masa corporal; ESS: escala de somnolencia de Epworth; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; CI: cardiopatía isquémica; AP: arteriopatía periférica; TAMB: tensión arterial media basal; TAMA: tensión arterial media post-apnea; ΔTAM: TAMA - TAMB; los resultados se expresan como media +/- desviación estándar o como número de casos (porcentaje del total).

Gráfico 1 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias del IMC (índice de masa corporal) entre sujetos del grupo SAHS y del grupo control.

Gráfico 2 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias de la tensión arterial media basal (TAMB) entre sujetos del grupo SAHS y del grupo control.

Gráfico 3 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias de la tensión arterial media post-apnea (TAMA) entre sujetos del grupo SAHS y del grupo control.

Gráfico 4 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias de la diferencia entre tensión arterial media post-apnea (TAMA) y tensión arterial media basal (TAMB), ΔTAM , entre sujetos del grupo SAHS y del grupo control.

1.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO POLISOMNOGRÁFICO: [los resultados se expresan como media más/menos desviación estándar para las variables continuas y número (porcentaje del total) para las variables categóricas]

1.3.1. VARIABLES NEUROLÓGICAS:

- Tiempo de registro (min): 404 ± 42
- Tiempo total de sueño (min): 318 ± 65
- Eficiencia del sueño (%): $78 \pm 13 \%$
- Latencia de sueño no-REM (min): 15.3 ± 16.3
- Latencia de sueño REM (min): 142 ± 90
- Porcentaje de estadio I de sueño (%): 33.4 ± 14.9
- Porcentaje de estadio II de sueño (%): 38.7 ± 17.7
- Porcentaje de estadios III-IV de sueño (%): 12.2 ± 9.0
- Porcentaje de estadio REM (%): 14.2 ± 7.3
- Índice de microdespertares EEG (nº/hora): 58.4 ± 21.1
- Índice de movimientos periódicos de piernas del sueño (nº/hora): 0

1.3.2. VARIABLES RESPIRATORIAS:

- Índice de apneas/hipopneas (nº/hora): 58.9 ± 24.3
- Índice de desaturaciones del 4 % (nº/hora): 40.0 ± 28.4
- Duración media de los eventos respiratorios en sueño no-REM (sgs):
 21.9 ± 4.3

- Duración media de los eventos respiratorios en sueño REM (sgs): 27.1 ± 10.5
- Saturación de oxígeno basal (%): 96.1 ± 1.2
- Saturación de oxígeno media (%): 91.7 ± 2.7
- Saturación de oxígeno mínima (%): 74.8 ± 10.1
- CT_{90} (%): 22 ± 28

1.3.3. COMPROBACIÓN DE LA NORMALIDAD DE LAS VARIABLES CONTINUAS DE LA POLISOMNOGRAFÍA:

▪ VARIABLES NEUROLÓGICAS:

Variable	z	p
TR (min)	0.988	0.272
TTS (min)	0.953	0.324
Eficiencia (%)	1.181	0.123
Latencia sueño no REM (min)	1.538	0.018
Latencia sueño REM (min)	1.054	0.217
Fase I (%)	0.548	0.925
Fase II (%)	0.459	0.985
Fase III-IV (%)	0.934	0.347
Fase REM (%)	0.467	0.981
Índice de microdespertares (nº/hora)	0.419	0.995

Tabla 5 – Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas neurológicas de la polisomnografía, grupo SAHS (TR: tiempo de registro; TTS: tiempo total de sueño).

La distribución de las variables continuas neurológicas es normal, salvo para la latencia de sueño no REM.

▪ VARIABLES RESPIRATORIAS:

Variable	z	p
IAH (nº/hora)	0.705	0.702
ID (nº/hora)	0.923	0.362
Duración de eventos no REM (sgs)	1.026	0.243
Duración de eventos REM (sgs)	1.406	0.038
SatO ₂ basal (%)	2.1	0.000
SatO ₂ media (%)	1.630	0.010
SatO ₂ mínima (%)	0.913	0.375
CT ₉₀ (%)	1.804	0.003

Tabla 6 – Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas respiratorias de la polisomnografía, grupo SAHS (IAH: índice de apneas/hipopneas; ID: índice de desaturaciones del 4%; CT₉₀: porcentaje del tiempo total de sueño en qué la saturación de oxígeno es inferior a 90%).

Las variables respiratorias continuas Duración de eventos REM, SatO₂ basal, SatO₂ media y CT₉₀ no siguen una distribución normal.

2. ESTUDIO PRINCIPAL:

2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE DE VMF Y BHT PARA LAS VARIABLES CATEGÓRICAS:

VMF (cms/sg)	Sí	No	p
Grupo SAHS	52.5 ± 9.6	60.2 ± 12.6	0.000
Sexo masculino	56.0 ± 10.7	58.3 ± 17.9	0.560
HTA	54.4 ± 10.1	57.0 ± 12.3	0.213
Tabaquismo	56.0 ± 10.9	56.5 ± 12.3	0.814
Dislipemia	56.3 ± 12.7	56.3 ± 11.4	0.996
DM*	58.0 ± 11.1	56.3 ± 11.8	0.633
C.isquémica*	45.1 ± 9.8	56.8 ± 11.7	0.022

Tabla 7 – Análisis bivalente de la VMF en función de las variables independientes categóricas (T-Student, U de Mann-Whitney*). Los valores se expresan como media ± desviación estándar; VMF: velocidad media del flujo; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

La VMF está disminuida de forma significativa en el grupo SAHS y en los participantes con cardiopatía isquémica.

Gráfico 5 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias de la VMF entre sujetos del grupo SAHS y del grupo control.

Gráfico 6 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias de la VMF entre participantes con o sin cardiopatía isquémica.

BHT (%)	Sí	No	p
Grupo SAHS	31.1 ± 12.2	36.5 ± 11.0	0.005
Sexo masculino	34.6 ± 11.8	28.1 ± 11.1	0.025
HTA	30.8 ± 11.2	34.9 ± 12.0	0.057
Tabaquismo	33.9 ± 11.4	33.9 ± 12.2	0.963
Dislipemia	30.4 ± 11,0	35.3 ± 12.0	0.017
DM*	27.3 ± 7.8	34.0 ± 12.0	0.300
C.isquémica*	28.9 ± 10.8	34.0 ± 11.9	0.285

Tabla 8 – Comparación de medias del BHT en función de las variables categóricas (T-Student, U de Mann-Whitney*). Los valores se expresan como media ± desviación estándar; BHT: *breath-holding test*; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

El BHT está disminuido de forma significativa en el grupo SAHS, en las mujeres y en los participantes con dislipemia.

Gráfico 8 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias del BHT entre sujetos del grupo SAHS y del grupo control.

Gráfico 9 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias del BHT entre hombres y mujeres.

Gráfico 10 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias del BHT entre participantes con o sin dislipemia.

2.2. ANÁLISIS BIVARIANTE DE VMF Y BHT PARA LAS VARIABLES CONTINUAS:

Variable	VMF		BHT	
	r	p	r	p
Edad	-0.097	0.235	-0.162	0.046
IMC	-0.230	0.004	-0.199	0.014
TAMB	-0.073	0.370	-0.286	0.000
TAMA	<i>-0.188</i>	<i>0.021</i>	-0.234	0.004
Δ TAM	<i>-0.175</i>	<i>0.031</i>	0.093	0.254

Tabla 9 - Análisis bivalente de VMF y BHT para las variables continuas (correlación lineal de Spearman) del estudio principal:

No se observó correlación significativa entre las 2 variables dependientes principales del estudio VMF y BHT ($r=-0.048$, $p=0.561$).

La velocidad media del flujo (VMF) se correlaciona con el IMC en sentido negativo. Para el análisis estadístico de la VMF, no se tienen en cuenta los valores de la TAMA y la Δ TAM puesto que estas mediciones se realizan después de la medición de la VMF.

El *breath-holding test* (BHT) se correlaciona con la edad, el IMC, la TAMB y la TAMA en sentido negativo.

Gráfico 11 - Diagrama de dispersión de VMF e IMC (índice de masa corporal), estudio principal.

Gráfico 12 - Diagrama de dispersión de BHT y edad, estudio principal.

Gráfico 13 - Diagrama de dispersión de BHT y tensión arterial media basal (TAMB), estudio principal.

Gráfico 14 - Diagrama de dispersión de BHT y tensión arterial media post-apnea (TAMA), estudio principal.

2.3. LISTADO DE COVARIABLES USADAS PARA EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL ESTUDIO PRINCIPAL:

2.3.1. VMF:

- significativas $p < 0.05$: grupo SAHS/grupo control, cardiopatía isquémica, IMC.
- $p < 0.2$: 0
- de relevancia clínica: edad, sexo, TAMB

2.3.2. BHT:

- significativas $p < 0.05$: grupo SAHS/grupo control, sexo, dislipemia, edad, IMC, TAMB, TAMA
- $p < 0.2$: HTA
- de relevancia clínica: VMF, Δ TAM

2.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

2.4.1. VMF: correlación significativa con

- Grupo SAHS (beta = -7.412, $p = 0.000$, IC -10.9 - -3.8)
- Cardiopatía isquémica (beta = -10.3, $p = 0.026$, IC -19.4 - -1.2)

2.4.2. BHT: correlación significativa con:

- Grupo SAHS (beta = - 4.04, $p = 0.034$, IC - 7.7 - - 0.3)
- Sexo femenino (beta = -5,9 $p = 0.034$, IC -11.3 - -0.44)
- TAMB (beta=- 0.190, $p = 0.005$, IC - 0.32 - - 0.05).

VMF	Beta	Intervalo de confianza		p
		Inferior	Superior	
Grupo SAHS	- 7.4	- 10.9	- 3.8	0.000
C.isquémica	- 10.3	- 19.4	- 1.2	0.026

Tabla 10 - Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) de la variable VMF en el estudio principal.

BHT	Beta	Intervalo de confianza		p
		Inferior	Superior	
Grupo SAHS	- 4.04	- 7.7	- 0.3	0.034
Sexo femenino	- 5.9	- 11.3	- 0.44	0.034
TA media basal	- 0.190	- 0.32	- 0.05	0.005

Tabla 11 - Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) de la variable BHT en el estudio principal.

2.5. RESUMEN DE LOS RESULTADOS:

La VMF muestra una correlación negativa con el IMC y tiene unos valores significativamente disminuidos en los participantes del grupo SAHS y en aquellos con cardiopatía isquémica en el análisis bivalente. En el análisis multivalente, el descenso de la VMF se asocia de forma significativa e independiente al grupo SAHS y al antecedente de cardiopatía isquémica.

En el análisis bivalente, el BHT muestra una correlación negativa con el IMC, la edad y la TAM basal (TAMB) y post-apnea (TAMA) y está significativamente disminuido en participantes del grupo SAHS, de sexo femenino y con dislipemia. En el análisis multivalente, permanecen significativas las asociaciones al grupo SAHS, al sexo femenino y a la TAMB.

Por tanto, se confirman las dos hipótesis principales de esta tesis doctoral, es decir que dos de las principales variables que cuantifican la hemodinámica cerebral, la velocidad media del flujo cerebral (VMF) por una parte, y la vasorreactividad cerebral (VRC) medida por el *breath-holding test* (BHT) por otra, se encuentran disminuidos de forma significativa e independiente en un grupo no seleccionado de pacientes con SAHS respecto a un grupo de controles pareado por edad, por sexo, y por los principales factores de riesgo cardiovascular.

3. ESTUDIO DEL GRUPO SAHS:

3.1. ANÁLISIS BIVARIANTE PARA LAS VARIABLES CATEGÓRICAS:

	VMF			BHT		
	Sí	No	p	Sí	No	p
Sexo masculino	52.7±9.5	51.0±10.8	0.6	26.0±11.6	31.8±12.2	0.1
HTA	52.5±12.0	52.5±8.6	0.99	25.4±10.0	33.3±12.3	0.006
DM*	50.5±7.7	52.5±9.6	0.7	22.4±9.1	31.4±12.2	0.314
Dislipemia	51.2±12.8	53.1±7.6	0.5	27.2±10.7	33.1±12.5	0.04
Tabaquismo	53.0±9.8	51.7±9.4	0.8	30.5±11.2	31.4±12.8	0.7
C.isquémica*	42.7±11.5	53.0±9.2	0.089	28.6±13.5	31.3±12.2	0.658

Tabla 10 – Análisis bivariante (T-Student, U de Mann-Whitney*) de VMF y BHT con las variables categóricas, estudio del grupo SAHS.
(los valores se expresan como media ± desviación estándar; HTA; hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus).

Gráfico 15 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias del BHT entre pacientes del grupo SAHS con o sin hipertensión arterial (HTA).

Gráfico 16 - Representación mediante diagrama de cajas de la comparación de las medias del BHT entre pacientes del grupo SAHS con o sin dislipemia.

3.2. ANÁLISIS BIVARIANTE PARA LAS VARIABLES CONTINUAS:

Variable	VMF		BHT	
	r	p	r	p
IAH (nº/hora)	-0.162	0.162	-0.139	0.232
ID (nº/hora)	-0.271	0.018	0.112	0.340
Duración eventos no REM (sgs)	-0.184	0.111	0.008	0.942
Duración eventos REM (sgs)*	0.013	0.94	0.076	0.515
SatO ₂ basal (%)*	0.198	0.086	0.053	0.649
SatO ₂ media (%)*	0.232	0.043	0.048	0.682
SatO ₂ mínima (%)	0.169	0.144	-0.128	0.269
CT ₉₀ (%)*	-0.307	0.007	0.061	0.599

Tabla 11 – Análisis bivalente (correlación lineal de Pearson y Spearman*) de VMF y BHT con las variables continuas **respiratorias** de la polisomnografía, estudio del grupo SAHS. (IAH: índice de apneas/hipopneas; ID: índice de desaturaciones; CT₉₀: porcentaje del tiempo total de sueño con saturación de oxígeno inferior a 90%).

Gráfico 17 – Diagrama de dispersión de las variables VMF e Índice de desaturaciones, estudio del grupo SAHS.

Gráfico 18 – Diagrama de dispersión de las variables VMF y Saturación de oxígeno media, estudio del grupo SAHS.

Gráfico 19 – Diagrama de dispersión de las variables VMF y CT₉₀, estudio del grupo SAHS.

Variable	VMF		BHT	
	r	p	r	P
TR (min)	-0.158	0.173	0.010	0.938
TTS (min)	-0.099	0.395	0.219	0.057
Eficiencia (%)	0.018	0.879	0.265	0.021
Latencia sueño no REM (min)	0.016	0.889	-0.017	0.884
Latencia sueño REM* (min)	0.033	0.718	0.007	0.954
Fase I (%)	0.083	0.476	0.031	0.787
Fase II (%)	-0.128	0.272	-0.191	0.098
Fase III-IV (%)	0.005	0.900	0.056	0.630
Fase REM (%)	0.080	0.490	0.279	0.015
Indice microdespertares (nº/h)	-0.085	0.468	-0.096	0.407

Tabla 12 – Análisis bivariante (correlación lineal de Pearson y Spearman*) de VMF y BHT con las variables continuas **neurológicas** de la polisomnografía, estudio del grupo SAHS. (TR: tiempo de registro; TTS: tiempo total de sueño).

Gráfico 20 – Diagrama de dispersión de las variables BHT y Eficiencia del sueño, estudio del grupo SAHS.

Gráfico 21 – Diagrama de dispersión de las variables BHT y Porcentaje de fase REM del sueño, estudio del grupo SAHS.

Variable	VMF		BHT	
	r	p	r	P
Edad (años)	-0.282	0.013	-0.220	0.056
IMC (kgs/m ²)	-0.035	0.764	-0.076	0.515
TAMB	0.195	0.095	-0.346	0.002
TAMA	<i>0.049</i>	<i>0.677</i>	-0.189	0.103
Δ TAM	<i>-0.202</i>	<i>0.081</i>	0.218	0.059

Tabla 13 – Análisis bivalente (correlación lineal de Pearson) de VMF y BHT con las variables continuas **clínicas**, estudio del grupo SAHS. (IMC: índice de masa corporal; TAMB: tensión arterial media basal; TAMA: tensión arterial media post-apnea; Δ TAM: TAMA - TAMB).

Gráfico 22 – Diagrama de dispersión de las variables VMF y edad, estudio del grupo SAHS.

Gráfico 23 – Diagrama de dispersión de las variables BHT y tensión arterial media basal (TAMB), estudio del grupo SAHS.

3.3. LISTADO DE COVARIABLES USADAS PARA EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

3.3.1. VMF

- significativas $p < 0.05$: edad, SatO_2 media, CT_{90} , índice de desaturaciones
- $p < 0.2$: TAMB, SatO_2 basal, SatO_2 mínima
- de relevancia clínica: sexo, IMC

3.3.2. BHT:

- significativas $p < 0.05$: HTA, dislipemia, TAM basal
- $p < 0.2$: edad, sexo, TAMA, ΔTAM
- de relevancia clínica: VMF, IMC.

3.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LINEAL)

3.4.1. VMF:

- CT_{90} : $\beta = -0.145$, $p = 0.000$, IC - 0.21 - - 0.07
- TAMB: $\beta = 0.193$, $p = 0.008$, IC 0.053 – 0.334

3.4.2. BHT:

- TAMB: $\beta = -0.284$, $p = 0.003$, IC - 0.46 - - 0.10

VMF	Beta	Intervalo de confianza		p
		Inferior	Superior	
CT ₉₀	- 0.145	- 0.21	- 0.07	0.000
TAM basal	+ 0.193	+ 0.053	+ 0.354	0.008

Tabla 12 - Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) de la variable VMF en el estudio del grupo SAHS.

BHT	Beta	Intervalo de confianza		p
		Inferior	Superior	
TAM basal	- 0.284	- 0.46	- 0.10	0.003

Tabla 13 - Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) de la variable BHT en el estudio del grupo SAHS.

3.5. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL GRUPO SAHS:

En resumen, en los pacientes con SAHS la VMF mostró en el análisis bivariante una asociación negativa con la edad, el índice de desaturaciones y el CT₉₀ y positiva con la saturación de oxígeno media. En el análisis multivariante, se mantiene una correlación negativa con el CT₉₀ y aparece una correlación positiva con la TAM basal.

El BHT muestra una correlación negativa con la TAM basal y presenta valores significativamente disminuidos en los pacientes con HTA y dislipemia. En el análisis multivariante, sólo permanece significativa la asociación con la TAM basal en sentido negativo.

DISCUSIÓN

Los primeros trabajos que relacionaron los trastornos respiratorios del sueño con el riesgo y la patología cardiovascular se publicaron al poco tiempo de que a finales de los años 70 se produjera un redescubrimiento de esta patología por parte de algunos autores ^(6,12). El ronquido se relaciona entonces con un riesgo aumentado de hipertensión arterial ⁽¹²²⁾ así como de cardiopatía isquémica y de ictus ⁽⁸⁾. Partinen y cols. ⁽¹²³⁾ demuestran que el tratamiento mediante traqueostomía disminuía la mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Posteriormente, los grandes estudios poblacionales americanos ^(124,125) demostraron definitivamente la asociación del SAHS con el riesgo cardiovascular, en algún caso con una relación dosis-efecto, y también con la mortalidad cardiovascular ⁽⁶⁵⁾. Finalmente, algunos estudios longitudinales vinieron a cuantificar este riesgo y demostrar que el tratamiento podía reducirlo ⁽⁴⁾. Por tanto, una vez asumido que existe un riesgo cardiovascular asociado al SAHS, en los últimos años la investigación se ha diversificado en múltiples aspectos, entre los que destacan aquellos que intentan conocer mejor la fisiopatología del síndrome y encontrar marcadores de gravedad que permitan definir mejor las poblaciones con riesgo y así acotar los límites de la indicación de tratamiento.

Las apneas obstructivas se acompañan de una serie de cambios mecánicos, químicos y hemodinámicos agudos que podrían desencadenar la aparición de eventos cardiovasculares agudos durante el sueño en un sujeto con factores de riesgo. En efecto, los pacientes con SAHS presentan durante el sueño unos episodios recurrentes de cambios marcados y bruscos en la saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, tensión arterial, presión intratorácica, fracción de

eyección del ventrículo izquierdo, presión intracraneal, flujo cerebral, que ocurren hasta varios cientos de veces cada noche. Estos cambios agudos estarían también en el origen de la aparición a largo plazo de cambios crónicos hemodinámicos (alteración del barorreflejo, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, activación simpática), metabólicos (alteraciones del metabolismo de la leptina y de la glucosa), hematológicos (actividad procoagulante, stress oxidativo) e inflamatorios que se consideran precursores del riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad. El conocimiento de estos mecanismos intermedios de la enfermedad cardiovascular abre un campo enorme a la investigación ya que facilitaría la identificación de marcadores de gravedad y quizá podría mejorar la prevención tanto primaria como secundaria. Nuestro trabajo se inscribe en esta última línea, ya que investiga a través de una prueba sencilla e incruenta la disfunción vascular, en un órgano diana de la patología vascular isquémica de tanta importancia clínica como es el cerebro.

El resultado principal de nuestro trabajo es que nuestro grupo de pacientes con SAHS presenta una clara alteración de dos de los principales parámetros de la hemodinámica cerebral medidos en vigilia mediante Doppler transcraneal respecto a un grupo control pareado por edad, por sexo y por los principales factores de riesgo cardiovascular.

En primer lugar, nuestro grupo de pacientes con SAHS presenta una clara disminución de la velocidad media del flujo cerebral (VMF) en vigilia respecto a

nuestro grupo control y también respecto a los valores de normalidad en nuestro país publicados por Segura y cols. ⁽⁷⁹⁾ para la franja de edad correspondiente (resultados no mostrados). La VMF se asimila al flujo sanguíneo cerebral si asumimos que el calibre de la arteria explorada no varía con los cambios en la PaCO_2 , lo que ya había sido comprobado en algunos trabajos ^(120,126). Por tanto, el descenso de la VMF que hemos observado es compatible con una situación de hipoperfusión cerebral que podría aumentar el riesgo de isquemia cerebral en pacientes predispuestos. Por otra parte, durante las tareas cognitivas se produce un aumento de la VMF en relación con un aumento de la actividad y del metabolismo cerebral ⁽¹²⁷⁾; el descenso de la VMF observado en nuestro grupo podría relacionarse con el déficit cognitivo frecuentemente observado en estos pacientes, y que en algunos trabajos se ha relacionado con la gravedad de la hipoxemia nocturna ⁽¹²⁸⁾.

Varios autores han examinado la VMF con Doppler transcraneal durante el sueño en el SAHS. En la mayoría de estos trabajos ^(95,103,104,129,130), se observa una elevación progresiva de la VMF durante la apnea con un aumento brusco al final de la misma; al finalizar la apnea, se produce un descenso brusco de la VMF, incluso por debajo de los valores basales. Se sugirió que este aumento de la VMF podía deberse a la hipercapnia o al aumento de la presión arterial; sin embargo, también se pensó que una caída tan rápida del flujo al reanudar la respiración sería difícilmente atribuible al descenso de la pCO_2 , y que por tanto sería más compatible con cambios en la presión arterial ⁽¹⁰⁴⁾ o con la aparición de un microdespertar ⁽⁹⁵⁾. Klingelhöfer y cols. ⁽¹²⁹⁾ hallan que la VMF aumenta entre un 19% y un 219% durante la apnea y que la presión arterial aumenta

paralelamente entre un 13% y un 83%, con una correlación significativa entre la duración de la apnea y la elevación de la VMF. Rieke y cols. ⁽¹³⁰⁾ encuentran una correlación entre VMF y $p\text{CO}_2$ y una correlación inversa entre VMF y saturación de oxígeno. El trabajo de Balförs ⁽¹⁰⁴⁾ también describe un aumento concomitante de la presión arterial y la VMF durante la apnea, con una caída brusca de ambos unos segundos después del final de la misma; los autores concluyen que los cambios en la VMF son probablemente el resultado de los cambios tensionales, y sugieren que podrían deberse a un déficit de la autorregulación, que en este caso se mostraría insuficiente para proteger el cerebro frente a cambios potencialmente peligrosos de la tensión arterial.

A su vez, varios trabajos han examinado la VMF en pacientes con SAHS en vigilia. Meyer ^(131,132) en dos trabajos realizados con métodos isotópicos mostró que existía una disminución del flujo cerebral en vigilia y en sueño en pacientes con SAHS. En uno de los primeros trabajos realizados con Doppler durante el sueño ⁽¹³³⁾, los pacientes con SAHS presentaban valores de VMF más bajos en los periodos de vigilia que los controles.

En estudios realizados con Doppler transcraneal en vigilia en pacientes con SAHS, la mayoría de los autores encuentra también unos valores más bajos de la VMF en pacientes que en controles, aunque la diferencia es estadísticamente significativa en sólo dos de ellos ^(102,113). En otros ^(109,111,112,134,135), los valores, aunque más bajos en los pacientes con SAHS, no alcanzan significación estadística. Estos trabajos se realizan casi siempre en grupos pequeños, con menos de 20 participantes entre casos y controles en muchos de ellos, y sin especificar el horario de la medición en la mayoría; además, prácticamente

ninguno de ellos ofrece una explicación fisiopatológica a este hallazgo. En nuestra opinión, la disminución de la VMF en estos pacientes puede obedecer a diversas razones, posiblemente no excluyentes entre sí.

En primer lugar, es posible que la exposición nocturna a niveles elevados de CO₂ como la que ocurre en estos pacientes de lugar a una vasodilatación arteriolar distal máxima con la consiguiente disminución del flujo, que podría mantenerse en vigilia, especialmente por la mañana; en este caso, podría esperarse una mejoría de los valores de la VMF por la tarde. Qreshi y cols.⁽¹⁰⁸⁾ hallan una relación entre la cuantía de la hipercapnia nocturna y el descenso de la respuesta vasodilatadora cerebral por la mañana. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas entre los valores matutinos y vespertinos de la VMF en pacientes con SAHS grave⁽¹⁰⁹⁾. Además, en nuestro trabajo, los pacientes presentaron también valores significativamente más altos del Índice de Pulsatilidad de Gosling (IP) que los controles (0.88 ± 0.17 vs 0.82 ± 0.12 , $p = 0.034$), lo que apuntaría más a un aumento de las resistencias en el territorio arteriolar cerebral como causante del descenso de la VMF. Un trabajo reciente⁽¹³⁶⁾ relaciona también el aumento del IP con el IAH en un grupo de pacientes estudiados por trastornos respiratorios del sueño. El SAHS se asocia a un aumento del riesgo de aterosclerosis, y, a nivel de la irrigación cerebral, existen trabajos que muestran una asociación con signos precoces de aterosclerosis carotídea⁽⁴⁹⁾. También se ha documentado en el SAHS grave la presencia en resonancia magnética de un número aumentado de infartos cerebrales silentes, indicativos de enfermedad de pequeño vaso⁽¹³⁷⁾; sin embargo, esta afectación cerebral de pequeño vaso no se ha confirmado en pacientes con formas más

leves de SAHS y con desaturaciones menos graves ⁽¹³⁸⁾. Por lo tanto, esta posibilidad podría aplicarse a nuestros pacientes, los cuales, a pesar de ser consecutivos y no seleccionados, presentaban altos niveles de gravedad tanto en el IAH como en el descenso de O₂ nocturno.

En segundo lugar, existe la posibilidad de que se hubiera producido un cambio en la curva de respuesta de la VMF a la concentración de CO₂ ⁽¹³⁹⁾. En efecto, es posible que, al igual que en otros mecanismos de regulación biológicos, la exposición mantenida a niveles elevados de CO₂ nocturno en estos pacientes pueda llevar a una pérdida de sensibilidad de los quimiorreceptores o de efectividad de los mecanismos mediadores de la vasodilatación cerebral mediada por CO₂; esto originaría un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta, con unos valores de VMF más bajos para unos niveles determinados de CO₂. De hecho, el hallazgo de que los valores matutinos de vasorreactividad cerebral son significativamente más bajos que los vespertinos tanto en pacientes con SAHS como en controles ⁽¹⁰⁹⁾ reforzaría la idea de una *down-regulation* nocturna de los quimiorreceptores de CO₂, parcialmente reversible durante la vigilia. En el trabajo de Fisher ⁽¹⁰²⁾, los pacientes tienen valores de VMF significativamente más bajos que los controles, a pesar de tener valores más altos de pCO₂, y estas diferencias aumentan cuando se ajusta la VMF al CO₂ normalizado ⁽¹³⁹⁾. Sin embargo, los estudios que han explorado la quimiosensibilidad en pacientes SAHS frente a controles no encuentran diferencias en la respuesta autonómica, ni ventilatoria, ni en la presión arterial a la hipercapnia euóxica ^(38,112). Por otra parte, el tratamiento con CPAP, que claramente reduce la cuantía de la hipercapnia nocturna,

tampoco causa una modificación significativa de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia ⁽¹¹²⁾ en estos pacientes. Por tanto, el descenso de la VMF no parece estar relacionado principalmente con cambios en la sensibilidad de los quimiorreceptores.

Por último, la utilización del Doppler transcraneal para evaluar la hemodinámica cerebral se basa en la asunción de que la modulación de la resistencia cerebrovascular se localiza casi exclusivamente a nivel de las arterias piales por una parte, y, por otra parte, de que el calibre de las arterias intracraneales no se modifica de forma aguda en relación con los cambios en las concentraciones de CO₂ o de O₂. En nuestro trabajo, se asumió también que a priori no había diferencias en el calibre de la ACM entre ambos grupos. Sin embargo, un trabajo reciente realizado en adultos sanos muestra que los grandes vasos extracraneales como la arteria carótida interna o las arterias vertebrales pueden sufrir de forma aguda un aumento muy significativo de su calibre en relación con la hipercapnia y con la hipoxia respectivamente ⁽¹⁴⁰⁾; se podría especular con que la exposición nocturna mantenida a hipoxemia e hipercapnia grave como la que ocurre en el SAHS podría conducir a una dilatación crónica de estos vasos, y no se puede descartar que pudiera ocurrir lo mismo en los grandes vasos intracraneales, con el consiguiente descenso de la VMF. El aumento del calibre de los grandes vasos es considerado como un marcador precoz de aterosclerosis y de riesgo cardiovascular y, en pacientes con SAHS, Drager y cols. ⁽⁴⁹⁾ han descrito un aumento del calibre de la arteria carótida interna junto con la presencia de otros marcadores precoces de

aterosclerosis como el aumento del grosor de la intima media o de la velocidad de la onda de pulso.

La respuesta al tratamiento en estos pacientes podría ayudar a explicar el origen de estos cambios hemodinámicos; sin embargo, pocos estudios han examinado los cambios en la velocidad del flujo cerebral en pacientes con SAHS tras tratamiento con CPAP. Ficker y cols. ⁽¹⁴¹⁾ hallan una mejoría de la perfusión cerebral medida por SPECT en pacientes con SAHS graves tratados con CPAP. Sin embargo, en el estudio de Diomedi y cols. ⁽¹¹⁰⁾, la VMF no se modifica después de un mes de tratamiento. Tampoco se observa un cambio significativo de la VMF a las 6 y 12 semanas de tratamiento con CPAP en el trabajo de Reichmutter y cols. ⁽¹³⁵⁾ Nuestro grupo revisó a parte del grupo de pacientes al cabo de dos años de tratamiento con CPAP, con un cumplimiento correcto y una respuesta clínica favorable, y lo que se observó fue una reducción ligera, pero estadísticamente significativa, de la VMF ⁽¹⁴²⁾.

Por tanto, el descenso de la VMF observada en nuestro grupo podría estar relacionado con cambios vasculares, de naturaleza estructural o funcional, que están por definir. Podrían obedecer a un aumento del calibre de la ACM, circunstancia que no ha sido explorada hasta la fecha en el SAHS, o a cambios en los vasos distales, y aparentemente estos cambios no se modificarían tras la intervención terapéutica con CPAP. En este sentido, es interesante señalar que el grupo de Drager ⁽¹⁴³⁾ mostró que el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS grave mejoraba a medio plazo algunos de los marcadores de aterosclerosis como el grosor de la intima-media, la velocidad de la onda de

pulso y los niveles de catecolaminas, pero que no reducía el calibre de la arteria carótida interna.

Hemos encontrado también unos valores más bajos de VMF en los participantes con cardiopatía isquémica. El número de participantes con cardiopatía isquémica era bajo, lo que limita el alcance de nuestras conclusiones. La cardiopatía isquémica representa uno de las manifestaciones más graves de la enfermedad cardiovascular, y comparte factores de riesgo con la isquemia cerebral; de hecho, el infarto agudo de miocardio reciente es reconocido como un factor de riesgo de ictus ⁽¹⁴⁴⁾. Se ha descrito una alteración de la vasodilatación mediada por flujo ^(145,146) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST; en ambos estudios, la disfunción endotelial medida por esta técnica se muestra como un factor pronóstico adverso en la evolución. En un estudio reciente, Tello-Montoliu y cols. ⁽¹⁴⁷⁾ encuentran un aumento del grosor de la íntima-media carotídea y también del índice de pulsatilidad cerebral medido por Doppler transcraneal en pacientes con SCA sin elevación del ST. Por tanto, cabe pensar que la cardiopatía isquémica representa un estadio avanzado de la enfermedad cardiovascular, en la que pueden hallarse signos de disfunción vascular en otros territorios que podrían manifestarse también en la circulación cerebral. Por otra parte, estos pacientes tampoco presentaban alteraciones de la función ventricular cardiaca en vigilia que pudieran motivar un bajo gasto cardiaco con el consiguiente descenso del flujo cerebral.

El segundo resultado importante de este trabajo es que la vasorreactividad cerebral medida en vigilia por Doppler transcraneal tras una apnea voluntaria está disminuida de forma muy significativa en los pacientes con SAHS respecto a los controles. Numerosos estudios han mostrado que el descenso de la VRC se asocia a un riesgo aumentado de ictus, en pacientes con estenosis carotídea ⁽⁸⁰⁾ o con infartos lacunares ⁽¹⁴⁸⁾. Además, el descenso de la VRC aumentaría también el riesgo de isquemia cerebral durante el sueño ⁽¹⁰⁷⁾ en estos pacientes. Por otra parte, la integridad de la respuesta vasodilatadora cerebral al CO₂ es necesaria para minimizar los cambios en la pCO₂ cerebral durante las fluctuaciones de la pCO₂ arterial y esencial para el control de la ventilación; por ello, el descenso de la VRC reviste una especial importancia en estos pacientes ya que podría además agravar la inestabilidad de la ventilación y favorecer la aparición de más apneas ⁽¹⁴⁹⁾.

Varios autores han examinado la vasorreactividad cerebral mediada por CO₂ en el SAHS, habitualmente en cohortes clínicas de pocos pacientes, con resultados desiguales. Placidi y cols. ⁽¹⁰⁹⁾ estudian a 8 pacientes con SAHS grave (IAH medio 65/hora) no hipercápnicos y 8 controles mediante test de apnea, hallando un descenso significativo de la VRC en los pacientes, con una diferencia marcada entre los valores matutinos y vespertinos que los autores atribuyen a una menor sensibilidad de los quimiorreceptores por la exposición a niveles elevados de CO₂ nocturno. Qureshi ⁽¹⁰⁸⁾ también relaciona el descenso de la VRC por la mañana con la hipercapnia registrada durante el sueño, en este caso en pacientes con SAHS leve (IAH medio 11/hora). En el único estudio de base poblacional realizado hasta la fecha, Morgan y cols. ⁽¹¹⁴⁾ describen un

descenso de la VRC mediada por CO₂ en relación con los niveles de oxígeno nocturno, en un grupo de 379 participantes de la *Wisconsin Sleep Cohort*: estos autores proponen que el descenso de la VRC se produce a lo largo del espectro de gravedad de la desaturación de oxígeno nocturno en la población general. Sin embargo, otros autores no encuentran alteración de la VRC mediada por CO₂, incluso en pacientes graves ^(112,113). No se conoce el motivo de esta disparidad en los resultados, aunque es posible que en buena medida se deba a una falta de homogeneidad metodológica.

El tratamiento con CPAP puede revertir estos cambios ⁽¹³⁵⁾, incluso desde la primera noche de tratamiento ⁽¹¹⁰⁾, y con un efecto mantenido en el tiempo. Nuestro grupo ⁽¹⁴²⁾ examinó a parte del grupo de pacientes que fueron tratados con CPAP al cabo de dos años de media, encontrando una mejoría significativa del BHT que pasó de 30.8 ± 12 a $39.8 \pm 15\%$ ($p < 0.001$); no se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros clínicos ni hemodinámicos, salvo un descenso de la frecuencia cardíaca basal; también se observó una mejoría de la tensión arterial, aunque no alcanzó la significación estadística.

No existe una argumentación unitaria para explicar las alteraciones observadas en nuestros pacientes. En adultos jóvenes y sanos, los cambios en el flujo cerebral que se producen como consecuencia de la hipercapnia o de la apnea voluntaria se deben esencialmente a las variaciones de la pCO₂ ⁽¹¹⁹⁾; en condiciones normales, sólo un 26% de la respuesta puede atribuirse al aumento de la tensión arterial y, por otra parte, la hipoxia generada por una apnea de 20 segundos no tiene tampoco un efecto significativo sobre la respuesta

vasodilatadora ⁽¹¹⁹⁾. Se acepta que la hipercapnia y el descenso del pH producidos por la maniobra de apnea voluntaria inducen una vasodilatación de origen neural a nivel del lecho arteriolar distal ⁽¹¹⁷⁾, de mecanismo esencialmente endotelio-dependiente y cuyo principal efector final es el óxido nítrico ⁽¹¹⁸⁾. En este sentido, en pacientes con disfunción endotelial asociada a hipertensión arterial o diabetes mellitus, también se ha descrito una alteración de la vasodilatación cerebral mediada por CO₂ ⁽¹⁵⁰⁾.

Existe una amplia base fisiopatológica para justificar la presencia de una disfunción endotelial en el SAHS (hiperactivación simpática ⁽¹⁵¹⁾, stress oxidativo ⁽⁴⁶⁾, inflamación sistémica ⁽¹⁵²⁾, aumento de radicales libres y aumento de la expresión de moléculas de adhesión ⁽¹⁵³⁾), en probable relación con la hipoxia intermitente y la activación simpática que acompañan las apneas obstructivas. Numerosos estudios han puesto de manifiesto una disfunción endotelial en el SAHS, y también en cohortes de base poblacional ⁽⁴⁷⁾, y en varios trabajos se han documentado también respuestas favorables al tratamiento con CPAP ^(48,154).

Sin embargo, en los primeros estudios ^(109,110), el descenso de la VRC en estos pacientes se atribuía a una disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores al CO₂, en relación con la gravedad de la hipercapnia nocturna. Estos autores se apoyaban en el hecho de que en sus trabajos las diferencias entre la VRC matutina y la vespertina eran mucho más marcadas en el SAHS que en los controles. En registros nocturnos de pacientes con SAHS, Furtner y cols. ⁽¹⁵⁵⁾ describen un descenso tanto de la VMF como de la vasorreactividad (definida por ellos como el porcentaje de aumento de la VMF

partido por la duración del evento respiratorio) durante los periodos de sueño con mayor concentración de eventos respiratorios; los autores sugieren que en estos periodos se produce un agotamiento de la VRC, en posible relación con una disfunción endotelial o con una hiposensibilización de los quimiorreceptores. La hipótesis era que estas alteraciones nocturnas podrían extenderse al periodo de vigilia en pacientes graves. Sin embargo, como apuntábamos anteriormente, los estudios de quimiosensibilidad practicados en pacientes SAHS frente a controles no han demostrado alteraciones en la respuesta autonómica, ni respiratoria, ni presora al CO₂ ⁽³⁹⁾. Por otra parte, el tratamiento con CPAP no modifica la respuesta ventilatoria al CO₂ ni una noche, ni un mes después de su inicio ⁽¹⁵⁶⁾.

Por tanto, algunos de los mecanismos anteriormente citados podrían contribuir a la alteración de la VRC. Sin embargo, hay que señalar que la mayoría de los trabajos que exploran la disfunción vascular en el SAHS lo hacen en vasos periféricos o mediante el estudio de marcadores séricos de la disfunción endotelial o del stress oxidativo y, en este sentido, la circulación cerebral presenta importantes diferencias respecto a la periférica en cuanto a la innervación vegetativa y los mecanismos de regulación. Por ello, tal vez los resultados obtenidos en el SAHS en la circulación periférica no puedan ser extrapolables en su totalidad a la circulación cerebral. Por otra parte, es llamativo el resultado del estudio de Diomedì ⁽¹¹⁰⁾, que describe una mejoría del BHT tras la primera noche con CPAP, mejoría que se mantiene un mes después, y que puede resultar esclarecedor; en efecto, parece poco probable que pueda producirse una mejoría de la disfunción endotelial o un reajuste de

los quimiorreceptores en tan corto periodo de tiempo. En este sentido, es de reseñar que uno de los hallazgos más constantes en el SAHS es la activación simpática nocturna, ligada a la hipoxia intermitente y a los microdespertares, y se ha demostrado que esta activación simpática puede prolongarse al periodo de vigilia ⁽¹⁵¹⁾. Además, estudios recientes ^(157,158) y una revisión actual ⁽¹⁵⁹⁾ muestran que la hiperactivación simpática puede limitar la respuesta vasodilatadora cerebral al CO₂ en adultos jóvenes sanos. Por otra parte, el tratamiento con CPAP ha demostrado poder reducir de forma rápida los niveles de catecolaminas urinarias en pacientes con SAHS grave ⁽¹⁶⁰⁾, incluso desde la primera noche ⁽¹⁶¹⁾, lo que reflejaría una disminución precoz de la hiperactividad simpática con el tratamiento. Por tanto, la hiperactivación simpática podría también contribuir a explicar la deficiente respuesta vasodilatadora cerebral en nuestros pacientes, así como los niveles elevados de presión arterial observados y, por otra parte, esta hipótesis sería congruente con la respuesta tan precoz al tratamiento con CPAP observada en el trabajo de Diomedì ⁽¹¹⁰⁾. En este mismo sentido, un estudio reciente ⁽¹⁶²⁾ que explora la circulación cerebral en pacientes con SAHS moderado-grave mediante el estudio de las oscilaciones de baja frecuencia con la *near-infrared spectroscopy* (NIRS) muestra como el tratamiento con CPAP puede también reducir de forma precoz la actividad simpática que afecta a los vasos cerebrales corticales.

En nuestro trabajo, el descenso del BHT se relacionó también de forma significativa e independiente con la presencia de una tensión arterial media basal elevada en el momento de la exploración. Entre nuestros participantes, 57

(37.5%) presentaron una TAMB > 105 mm Hg; de ellos, 25 (15 SAHS, 10 controles) eran hipertensos conocidos y 32 (19 SAHS, 13 controles) no. El número de pacientes con SAHS fue significativamente mayor en ambos grupos. El hallazgo de cifras tensionales elevadas en la evaluación de pacientes con SAHS que no se conocen hipertensos es muy común ⁽⁵⁷⁾.

El cerebro está en teoría protegido de los cambios de la tensión arterial por la autorregulación dentro de unos límites que van de 55 a 160 mm Hg de tensión arterial media. Este mecanismo es de una importancia crucial, ya que tanto el aumento como el descenso de la TA excediendo estos límites se asocian a una peor oxigenación cerebral, tal y como ha sido demostrado en un estudio reciente en sujetos sanos estudiados con *NIRS* ⁽¹⁶³⁾; además, este mismo estudio sugiere que la VMF puede también variar con los cambios tensionales inducidos por fármacos dentro de estos límites teóricos de la autorregulación ⁽¹⁶³⁾. Sin embargo, a pesar de este mecanismo protector, la HTA crónica puede afectar a la circulación cerebral y lo hace mediante tres mecanismos: el remodelado vascular con reducción de la luz y aumento del índice pared-luz, la disfunción endotelial y la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) que favorece la exposición de las neuronas a moléculas citotóxicas ⁽¹⁶⁴⁾.

Muchos son los trabajos que relacionan la HTA con una alteración de la VRC mediada por CO₂. Troisi y cols. ⁽¹⁶⁵⁾ estudian a 42 sujetos hipertensos jóvenes (edad media 34 años) y 21 controles pareados por edad y sexo, y hallan unos valores claramente disminuidos en el test de apnea en los hipertensos, con una mejoría clara con atenolol, mejoría que se produce de

forma paralela al descenso de la presión arterial basal. La VRC está también disminuida en ancianos hipertensos, controlados y no controlados, respecto a normotensos ⁽¹⁶⁶⁾. Sin embargo, otros autores ⁽¹⁶⁷⁾ no encuentran alteración de la VRC en un grupo de pacientes hipertensos, pero sin diabetes mellitus ni enfermedad cardiovascular avanzada, y, en este caso, el tratamiento antihipertensivo no modifica los valores de la VRC. En estadios más avanzados, la HTA de difícil control puede incluso asociarse a signos radiológicos de microangiopatía cerebral ⁽¹⁶⁸⁾. Por tanto, el descenso de la VRC observado en nuestro grupo es compatible con las cifras elevadas de TA encontradas, tanto en hipertensos conocidos y tratados como en otros no diagnosticados, indicativas de una HTA no controlada o no tratada respectivamente.

Por último, en lo que respecta a este apartado, es preciso resaltar que el sexo femenino aparece también como una variable de riesgo independiente del descenso de la VRC. Esta situación podría significar un riesgo aumentado de ictus en las mujeres; sin embargo, los datos epidemiológicos actuales ⁽¹⁶⁹⁾ no lo confirman. Las mujeres tienen una incidencia de ictus global ajustada por edad inferior a los hombres. En un estudio del año 2005 ⁽¹⁷⁰⁾ realizado sobre un total de 352000 estadounidenses, la prevalencia fue similar entre sexos (2.5% en mujeres, 2.7% en hombres), aunque el número total de ictus fue mayor en mujeres por su mayor longevidad. Casi todos los estudios coinciden en que el riesgo es menor en mujeres hasta los 75 años, y mayor después.

Por otra parte, en los estudios realizados en nuestro país sobre valores de normalidad de la hemodinámica cerebral, no se han hallado diferencias

significativas ajustadas por edad entre hombres y mujeres, ni en los valores de la VCR mediada por CO₂ ⁽⁸⁸⁾ ni por el test de apnea ⁽⁹³⁾. En un primer trabajo que analiza las diferencias según el sexo, Kastrup y cols. ⁽¹⁷¹⁾ estudian a 30 hombres y 30 mujeres, con una edad media de 32.4 años, encontrando unos valores superiores en la VRC mediada por CO₂ en las mujeres. Posteriormente, este mismo grupo ⁽¹⁷²⁾ estudia a 100 sujetos, 50 hombres y 50 mujeres, de 20 a 70 años de edad, estratificados en grupos de 10 para cada una de las 3ª, 4ª, 5ª, 6ª y 7ª décadas. No observan variación de la VRC en los hombres con la edad; en las mujeres, sin embargo, la VRC es significativamente mayor en las 3ª y 4ª décadas respecto a las otras, y se observa un descenso progresivo a partir de la 4ª década; además, comprueban que las mujeres en las décadas 6ª y 7ª que habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo tenían mayor VRC que aquellas que no lo habían hecho. Otro trabajo, realizado esta vez con test de apnea ⁽¹⁷³⁾, confirma este extremo, encontrando peores valores en mujeres post-menopáusicas que en pre-menopáusicas y que en hombres pareados por edad; además, encontraron que para mujeres de una misma franja de edad, los valores eran siempre peores en las post-menopáusicas.

En nuestro grupo, las mujeres se diferenciaron de los hombres únicamente en que tenían una mayor edad (47 ± 10 vs 54 ± 8 años, $p = 0.006$), y, aunque no se recogieron expresamente datos sobre ello ni sobre tratamiento hormonal, es probable que un gran número de ellas fueran post-menopáusicas. Existe cierta base fisiopatológica que explica la presencia de alteraciones de la vasodilatación en la menopausia, en relación con el déficit de estrógenos. En efecto, el estradiol tiene un potente efecto sobre el endotelio que promueve la

vasodilatación y el aumento del flujo ⁽¹⁷⁴⁾, mientras que la testosterona tiene un efecto opuesto. Además de los efectos vasculares, los estrógenos tienen también actividad antiinflamatoria ⁽¹⁷⁵⁾. Los primeros trabajos con tratamiento hormonal sustitutivo mostraron un efecto protector sobre el riesgo cardiovascular en mujeres ⁽¹⁷⁶⁾. Sin embargo, en grandes ensayos aleatorizados ⁽¹⁶⁹⁾ más recientes, no se demuestra una reducción en la prevención secundaria de síndrome coronario ni de ictus. Sólo el análisis del seguimiento de uno de estos estudios ⁽¹⁷⁷⁾ muestra un efecto protector del tratamiento sobre el riesgo cardiaco, pero no sobre el de ictus.

Por tanto, es posible que el peor resultado de la VRC hallado en las mujeres de nuestra muestra responda por un lado a su edad más avanzada, y por otro al hecho de que un porcentaje significativo de las mismas fueran probablemente post-menopáusicas.

Este estudio ha encontrado pues, como se planteaba en las hipótesis, que existen diferencias significativas en la hemodinámica cerebral entre pacientes con SAHS y controles. Como objetivo secundario, este trabajo también pretendía identificar parámetros de la enfermedad potencialmente asociados a estas alteraciones. Para ello, hemos analizado también la relación de las variables hemodinámicas cerebrales con las variables clínicas y polisomnográficas del grupo de pacientes. Nuestros pacientes se reclutaron de forma consecutiva en un intento de abarcar un espectro clínico amplio de la enfermedad. Sin embargo, y tal vez porque se iniciaba entonces la actividad de la Unidad del Sueño, el grupo de pacientes presentó unos altos índices de

gravedad; en efecto, 67 pacientes (88%) de 76 tenían un SAHS grave según la normativa de la SEPAR ⁽²⁾, lo que en buena medida puede condicionar nuestros resultados.

Desde el punto de vista neurológico, los registros polisomnográficos tuvieron una duración adecuada con un tiempo total de sueño medio (318 ± 65 min) y una eficiencia media (78 ± 13 %) suficientes para obtener datos concluyentes. Aunque se contabilizaron movimientos de piernas aislados o en relación con eventos respiratorios, en ningún caso se observaron rachas de movimientos periódicos de piernas durante el sueño. Desde el punto de vista de la arquitectura del sueño y de la distribución y proporción de fases, no se encontraron correlaciones relevantes con las variables hemodinámicas; sólo hallamos una correlación positiva de la eficiencia del sueño y del porcentaje de la fase REM con el BHT. Los pacientes con SAHS tienen a menudo un sueño muy fragmentado, con despertares frecuentes y prolongados que reducen su eficiencia, y con escasez de algunas fases como el sueño lento profundo y la fase REM, lo que en conjunto se asocia a una mala calidad del sueño. La mala calidad del sueño y el insomnio pueden estar asociados a un aumento del riesgo de HTA y dislipemia ⁽¹⁷⁸⁾, pero no existen en nuestro conocimiento estudios que los relacionen con alteraciones de la hemodinámica cerebral. Tampoco se hallaron relaciones con el índice de microdespertares, que producen fragmentación del sueño y superficialización del mismo; los microdespertares de cualquier origen se acompañan a menudo de una activación simpática y se ha descrito su asociación con un aumento de la presión arterial sistólica ⁽¹⁷⁹⁾. Por tanto, en nuestro grupo de pacientes SAHS,

no observamos una asociación clara de variables neurológicas del sueño clínicamente relevantes con un peor resultado de la hemodinámica cerebral.

Sí hemos encontrado una correlación en el análisis bivariante entre la VMF y los principales parámetros de la oxigenación nocturna, con una correlación positiva con la saturación de oxígeno media y negativa con el índice de desaturaciones y el CT₉₀, es decir que en nuestros pacientes encontramos un mayor descenso de la VMF diurna en aquellos que presentaban un mayor número de desaturaciones de O₂ y unos niveles más bajos de O₂ durante el sueño; en el análisis multivariante, sólo permaneció significativa la asociación al CT₉₀.

La desaturación nocturna de oxígeno es uno de los principales factores desencadenantes de la activación simpática, a través de la formación de radicales libres, y de la disfunción endotelial en el SAHS, y numerosos trabajos han puesto de relieve esta asociación. Los efectos vasculares de la hipoxia intermitente en población sana han sido descritos por Tamisier y cols.⁽¹⁸⁰⁾, que someten a 12 voluntarios jóvenes a 14 noches de hipoxia intermitente, produciéndose un aumento de la tensión arterial diurna (desde la primera noche, y en aumento progresivo), un aumento de la actividad simpática y un descenso del barorreflejo; sin embargo, no hallan alteraciones de la vasodilatación periférica ni aumento de marcadores séricos de la inflamación en ese periodo de tiempo. Los mecanismos involucrados en estos cambios vasculares secundarios a la hipoxia intermitente han sido revisados recientemente⁽¹⁸¹⁾; los autores proponen que existe una interacción entre

quimiorreflejo y barorreflejo en respuesta a la hipoxia intermitente, que conduce a un aumento de la activación simpática del quimiorreceptor y una pérdida de sensibilidad del barorreflejo. La hipoxia podría por tanto ser uno de los mecanismos iniciadores del daño vascular en el SAHS, pero también podría contribuir a su progresión. Por otra parte, en un estudio de base poblacional ⁽⁴⁷⁾ de participantes mayores, se relaciona el aumento del calibre de la arteria braquial, marcador precoz de aterosclerosis, con un mayor CT₉₀, y esta asociación es más significativa en los participantes más jóvenes e hipertensos.

En pacientes con SAHS, Kraiczi y cols. ⁽¹⁸²⁾ encuentran una alteración de la vasodilatación endotelio-dependiente en la arteria braquial en relación con el CT₉₀ y el nadir de O₂, pero no con el IAH. Sin embargo, un estudio más reciente ⁽¹⁸³⁾ encuentra una correlación con el índice de desaturaciones y el IAH, pero no con el CT₉₀; este autor además establece un punto de corte del IAH a partir del cual se produciría el descenso de la vasodilatación.

A nivel de la circulación cerebral en el SAHS, se ha descrito la presencia de signos precoces de aterosclerosis (espesor de la intima media) en relación con el IAH ⁽⁴⁹⁾ o con una mayor desaturación de oxígeno ⁽¹⁸⁴⁾; asimismo, se observa también un aumento del calibre de la arteria carótida interna en relación con la saturación de oxígeno mínima nocturna ⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, se ha descrito un mayor número de infartos cerebrales silentes en pacientes con SAHS grave frente a leves ⁽¹³⁷⁾ y también en relación con un mayor número de desaturaciones ⁽¹⁸⁵⁾. Por tanto, la gravedad de la hipoxia nocturna aparece como un elemento central en el desarrollo de la afectación vascular en el SAHS,

tanto en estadíos precoces como más avanzados, y también podría serlo a nivel cerebral.

Sin embargo, pocos estudios han examinado el impacto de la desaturación nocturna en la hemodinámica cerebral en estos pacientes. Ramos y cols. ⁽¹³⁶⁾ relacionan el aumento del índice de pulsatilidad, indicativo de un aumento de las resistencias periféricas cerebrales, con el IAH, pero no con la desaturación de O₂, en un grupo de pacientes con SAHS leve-moderado (IAH medio 16). Urbano y cols. ⁽¹¹³⁾ hallan una VMF más baja en un grupo de pacientes graves (IAH medio 78/hora) y muy obesos (IMC medio 38 kgs/m²) respecto a controles, pero no describen correlación con la oximetría. En el único estudio de base poblacional ⁽¹¹⁴⁾, la VRC mediada por CO₂ sí se relacionó con la gravedad de la desaturación de O₂ nocturna, pero no se ofrecen datos sobre la velocidad del flujo.

Por tanto, la hipoxia nocturna puede desempeñar un papel determinante en el descenso de la VMF observado en nuestros pacientes, y esto podría contribuir a explicar las diferencias observadas respecto al grupo control. Los escasos estudios disponibles sugieren que la hipoxia puede constituir un factor decisivo en el desarrollo del daño vascular cerebral en el SAHS, tanto por la afectación de las arterias extracraneales como de la microcirculación, pero no existe por ahora evidencia de que pueda afectar también a las arterias intracraneales. Por otra parte, como se apuntaba anteriormente, la ausencia de mejoría de la VMF observada tras el tratamiento con CPAP ^(110,142) nos sugiere que tal vez se trate de cambios más estructurales que funcionales.

Por el contrario, no hemos encontrado ninguna relación entre los parámetros respiratorios del sueño y la vasorreactividad cerebral medida por el BHT en el grupo SAHS. Este resultado no responde a las expectativas en cuanto que la gravedad de la hipoxia parece estar en el centro de la fisiopatología del daño vascular en el SAHS. Es posible que se deba a que nuestra muestra no era suficientemente representativa de todo el espectro clínico del SAHS; en efecto, a pesar de su amplitud y de que los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva, el grupo presentaba de forma mayoritaria un SAHS grave con desaturaciones de oxígeno marcadas, lo que podría explicar la ausencia de diferencias significativas en relación a la gravedad del trastorno respiratorio del sueño.

Por último, en nuestro grupo de pacientes hemos encontrado una correlación positiva entre la VMF y los valores basales de la tensión arterial (TAMB). También hemos observado una correlación positiva, cercana a la significación estadística, entre el BHT y el aumento de la tensión arterial con la maniobra de apnea (Δ TAM). Esto indicaría que, en este grupo, la VMF variaría de forma significativa en función de los valores de la TA, lo que equivaldría a una pérdida sustancial del mecanismo de la autorregulación. Estos hallazgos no se observaron en el grupo de controles.

La autorregulación cerebral es un mecanismo que permite mantener un flujo sanguíneo cerebral durante las fluctuaciones de la presión de perfusión ⁽¹⁸⁶⁾. En individuos normales, gracias a este mecanismo, la presión y la perfusión en los capilares permanecen constantes salvo que la presión arterial media caiga por

debajo de 55 mm Hg o se incrementa por encima de 160 mm Hg. Los mecanismos exactos involucrados en este proceso no están completamente definidos. Las células endoteliales desempeñan un papel importante en la regulación del tono vascular mediante la liberación de factores vasoactivos como óxido nítrico, radicales libres, prostaciclina y endotelina entre otros ⁽¹⁸⁷⁾. Por otra parte, la hipótesis miogénica establece que los vasos arteriales, especialmente las arteriolas, son intrínsecamente sensibles a la presión intravascular de tal manera de que cuando la presión aumenta, los vasos se contraen ⁽¹⁸⁸⁾. Sin embargo, un estudio reciente ⁽¹⁶³⁾ muestra que la velocidad del flujo cerebral medida por Doppler transcraneal puede también modificarse en función de los cambios tensionales inducidos por fármacos dentro de los límites teóricos de la autorregulación. Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo puede ⁽¹⁶⁵⁾ o no ⁽¹⁶⁷⁾ modificar la VRC al CO₂ en pacientes hipertensos, posiblemente en relación con la comorbilidad o con los fármacos empleados.

En el SAHS, durante el sueño, la presión arterial y el flujo cerebral aumentan de forma paralela durante la apnea para descender también de manera casi simultánea algunos segundos después de la reanudación de la respiración ⁽¹⁰⁴⁾, lo que es compatible con un déficit de la autorregulación durante el sueño. En estudios realizados en vigilia, se ha descrito también una alteración de la autorregulación en pacientes con SAHS grave ⁽¹¹³⁾, pero también en SAHS leve-moderado ⁽¹³⁴⁾. En el estudio de Nasr ⁽¹³⁴⁾, el déficit de la autorregulación se relaciona con la gravedad medida por el IAH; en cambio, Urbano y cols. ⁽¹¹³⁾ no hallan tal relación, como tampoco encuentran en sus

pacientes alteración de la VRC mediada por CO₂. Por tanto, es posible que esta alteración nocturna de la autorregulación se prolongue durante la vigilia, sobre todo en los casos más graves, como los de nuestro grupo.

Nuestro hallazgo sería por tanto compatible con una alteración de la autorregulación como la que ha sido descrita por otros autores en pacientes con SAHS; sin embargo, no podemos inferir ninguna conclusión clara a este respecto puesto que nuestro trabajo no examinó expresamente esta alteración con los instrumentos precisos.

En resumen, este trabajo pone de manifiesto una alteración de la hemodinámica cerebral en situación basal y especialmente una alteración de un importante mecanismo de adaptación del flujo cerebral frente a cambios metabólicos, en un grupo de pacientes con SAHS frente a un grupo control de características similares. Hemos encontrado también que las alteraciones observadas se asocian de forma independiente a la presencia de cardiopatía isquémica, al sexo femenino y a la presencia de valores tensionales altos, compatibles con una hipertensión arterial mal controlada o no tratada; respecto a esto último, algunos autores han mostrado que la HTA y el SAHS tienen efectos acumulativos en la gravedad de la afectación vascular ⁽¹⁸⁹⁾; por ello, cabe reseñar que, dada la muy elevada prevalencia de HTA en el SAHS, el riesgo cardiovascular de estos pacientes sería mucho mayor. Finalmente, en el grupo de pacientes existe una disminución muy importante de la VMF diurna en aquellos con mayor desaturación nocturna de oxígeno, y hemos encontrado una asociación positiva en este grupo de la VMF con la tensión arterial, lo que

sugiere una alteración de la autorregulación, que podría sumarse en este caso a la alteración de la VRC mediada por CO₂.

El SAHS es una patología muy prevalente, que se asocia a un riesgo cardiovascular aumentado y a una mayor morbilidad y mortalidad que concierne sobre todo a las edades medias de la vida. Se dispone de un tratamiento efectivo, la CPAP, que ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, por motivos esencialmente económicos, es una patología insuficientemente diagnosticada y tratada, por lo que se hace necesario aumentar los medios materiales y humanos para poder atender a la mayoría de estos pacientes, sobre todo a los más graves. En este sentido, y dada la gran prevalencia de esta enfermedad, es importante también disponer de exploraciones, como el Doppler transcraneal, que permitan predecir el riesgo vascular y acotar mejor los límites de nuestra actividad diagnóstica y terapéutica.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones.

En primer lugar, no se realizó estudio del sueño a los controles, por lo que no se puede descartar que alguno de ellos presentara un IAH igual o superior a 5 por hora y por tanto pudiera ser diagnosticado de SAHS al menos en grado leve. Sin embargo, ninguno de ellos refería tener ronquido habitual ni apneas presenciadas ni somnolencia diurna excesiva, por lo que es poco probable que pudieran tener un IAH elevado. En efecto, los estudios que examinan el valor predictivo de los hallazgos clínicos muestran que sólo un 6% de pacientes SAHS no son roncadores habituales ⁽¹⁹⁰⁾. Además, la somnolencia diurna medida por la escala de Epworth (ESS) tiene una correlación positiva con

el IAH en población general, como ha quedado demostrado en el *Sleep Heart Health Study* ⁽¹⁹¹⁾. En este trabajo, los sujetos con IAH superior a 30 tenían un ESS medio de 9.3, aquellos con IAH inferior a 5 tenían un ESS medio de 7.2 y dentro de éstos, los no roncadores tenían un valor medio de 5.7; por tanto, el perfil de nuestros controles (no roncadores, ESS inferior a 10, ESS medio 5.2) coincide con el de este último grupo, lo que nos permite razonablemente descartar la presencia de un SAHS significativo en este grupo.

En segundo lugar, sólo hicimos una medición de la hemodinámica cerebral por la mañana. Es posible, a la vista de algunos de los trabajos referidos, que hubiéramos obtenido resultados diferentes si las mediciones se hubieran realizado también en horario vespertino.

Por otra parte, la medición de la velocidad del flujo cerebral se hace asumiendo que el calibre de la ACM en este caso no varía con las fluctuaciones del CO_2 ⁽¹²⁰⁾. Sin embargo, como apuntábamos anteriormente, estudios recientes ⁽¹⁴⁰⁾ han mostrado un aumento agudo del calibre de algunas arterias extracraneales en relación con la hipoxia y la hipercapnia. Por ello, tal vez en próximos trabajos haya que monitorizar no sólo el CO_2 , sino también el O_2 en el estudio de la hemodinámica cerebral con el test de apnea. Por otra parte, y en vistas de los cambios que se han descrito en los vasos extracraneales en estos pacientes, para trabajos futuros también podría resultar interesante emplear técnicas de imagen para conocer el calibre de los vasos estudiados.

También resultan llamativos los valores tan elevados de la TA en el grupo SAHS a pesar de que el número de hipertensos teóricos con tratamiento era similar en ambos grupos. Puesto que el tratamiento antihipertensivo puede

influir en la respuesta hemodinámica cerebral a la apnea voluntaria, hubiera sido interesante poder desglosar para cada participante el tratamiento farmacológico antihipertensivo que utilizaba, así como el tiempo transcurrido y los diversos tratamientos usados desde el diagnóstico de la HTA.

Finalmente, hemos utilizado el test de apnea como modo de estimar la VRC al tratarse de una técnica sencilla, barata, reproducible, no invasiva, que ha mostrado una buena correlación con otras técnicas de estudio de la vasorreactividad cerebral mediada por CO₂, tanto en sujetos sanos como en algunas patologías ⁽⁸⁰⁾, y que tiene una gran utilidad en la práctica clínica. Sin embargo, la relación entre el tiempo de apnea y el estímulo hipercápnico real que determina el flujo cerebral es tenue. Otros factores como el índice metabólico, el tamaño de los pulmones y la realización o no de inspiración o espiración previas pueden influir. Incluso después de controlar todos estos factores, la pCO₂ no es aún una función lineal del tiempo de apnea ⁽¹⁹²⁾. Por tanto, tenemos que admitir estas limitaciones en la interpretación de nuestros resultados, y más teniendo en cuenta las características del paciente con SAHS. Los trabajos que utilizan directamente el CO₂ como estímulo, bien aumentando la fracción inspirada del mismo, bien por la técnica de *rebreathing*, deberían paliar estas dificultades; sin embargo, tampoco han mostrado resultados uniformes en pacientes con SAHS ^(112,113). Esta variabilidad de la respuesta al estímulo hipercápnico en función de la metodología empleada puede explicar las diferencias observadas en los resultados de los diversos estudios de VRC en el SAHS. En este sentido, un trabajo muy reciente ⁽¹⁹³⁾, en el que no se encuentra una alteración de la VRC mediada por CO₂ en pacientes con SAHS,

resalta la importancia de utilizar un método que garantice un estímulo hipercápnico isóxico estable, así como de controlar el efecto de la presión arterial en estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. La velocidad media del flujo cerebral (VMF) medida por DTC está disminuida en un grupo de pacientes con SAHS respecto a un grupo control.
2. El descenso de la VMF se observa también en los participantes con cardiopatía isquémica.
3. La vasorreactividad cerebral a la hipercapnia medida por el test de apnea (BHT) está disminuida en un grupo de pacientes con SAHS respecto a un grupo control.
4. El descenso de la vasorreactividad cerebral medida por BHT se relaciona también con el sexo femenino y una mayor TAM basal.
5. Dentro del grupo SAHS, la velocidad media del flujo se relaciona negativamente con la gravedad de la desaturación nocturna y positivamente con la TAM basal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Duran-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J y el Grupo Español de Sueño (GES). Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. Arch Bronconeumol 2005; 41: 1-110.
- 2 - Joaquín Duran-Cantolla, Miguel Angel Martínez García, José María Marín, y cols. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol 2011; 47: 143-156.
- 3 - Duran 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.
- 4 - Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-1053.
- 5 - Epstein LJ, Kristo D, Stroll PJ Jr, y cols. Clinical guidelines for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009; 5: 263-76.
- 6 - Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27: 465-484.
- 7 - Koskenvuo M, Kaprio J, Telaviki T, y cols. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. BMJ 1987; 294: 16-19.
- 8 - Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. Sleep 1999; 2: 225-229.

- 9 - Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative reliability of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest* 1991; 99: 600-608.
- 10 - Lindberg E, Taube A, Janson C, y cols. A 10 year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998; 114: 1048-1055.
- 11 - Hu FB, Willett WC, Colditz GA, y cols. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 806-816.
- 12 - Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, y cols. Effect of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
- 13 - Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005 Mar; 25(3): 514-20.
- 14 - Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, y cols. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984-989.
- 15 - Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, y cols. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
- 16 - Hader C, Schroeder A, Hinz M, y cols. Sleep-disordered breathing in the elderly: comparison of women and men. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: Suppl. 4, 86-91.

- 17 - Beapark H, Elliott L, Grunstein R, y cols. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1459-1465.
- 18 - Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 435-452.
- 19 - Peppard PE, Young T, Palta M, y cols. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284 : 3015-3021.
- 20 - Svensson M, Lindberg E, Naessen T, y cols. Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. *Chest* 2006; 129: 933-941
- 21 - Newman AB, Foster G, Givelber R, y cols. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-2413.
- 22 - Lecube A, Sampol G, Lloberes P, y cols. Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; 20: 454-461.
- 23 - Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, y cols. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 799-803.
- 24 - Wetter DW, TB Y, Bidwell TR, y cols. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154; 2219-2224.
- 25 - Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, y cols. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-59.

- 26 - Riha RI, Brander P, Vennelle M, y cols. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep* 2005; 28: 315-320.
- 27 - Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, y cols. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 339-346
- 28 - Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, y cols. Does snoring predict sleepiness independently of sleep apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1512-1517
- 29 - Young T, Palta M, Dempsey J, y cols. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- 30 - Deegan PC, Mc Nicholas WT. Predictive values of clinical features for the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9: 117-124
- 31 - George CF. Sleep. 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 804-807.
- 32 - Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103: 30-36.
- 33 - Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L y cols. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 608-613.
- 34 - Fleury B, Rakotonanahary D, Petelle B y cols. Mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea: optimization of the procedure by combining clinical and oximetric parameters. *Chest* 2004 May; 125(5): 1761-7.

- 35 - Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996 Feb; 19(2): 156-77.
- 36 - Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (12): 2147-2165.
- 37 - Gami AS, Howard DE, Olson EJ, y cols. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.
- 38 - Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-1189.
- 39 - Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1240-1245.
- 40 - Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, y cols. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1490-1496.
- 41 - Ziegler MG, Nelesen RA, Mills PJ, y cols. The effect of hypoxia on baroreflexes and pressor sensitivity in sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1995; 18: 859-865.
- 42 - Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, y cols. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000; 18: 1257-1262.
- 43 - Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, y cols. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-1077.

- 44 - Roche F, Court-Fortune I, Pichot V, y cols. Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Physiol* 1999; 19: 127-134
- 45 - Krieger J, Laks L, Wilcox I, y cols. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989; 77: 407-411.
- 46 - Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467-1484.
- 47 - Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-360.
- 48 - Imadojemu VA, Gleeson K, Qurashi 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: 950-953.
- 49 - Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613-618.
- 50 - Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, y cols. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26-30.

- 51 - Sanner BM, Konnermann M, Tepel M, y cols. Platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648-652.
- 52 - Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, y cols. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 1972-1976.
- 53 - Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL, y cols. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736-740.
- 54 - Sforza E, Lugaresi E. Determinants of the awakening rise in systemic blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Press* 1995; 4: 218-223.
- 55 - Young T, Peppard P, Palta M, y cols. Population-based study of sleep disordered-breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752.
- 56 - Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, y cols. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic and isolated diastolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111: 614-621.
- 57 - Baguet JP, Hammer L, Lévy P, y cols. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23: 521-527.
- 58 - Peppard PE, Yound T, Palta M, y cols. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.

- 59 - Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, y cols. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- 60 - Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, y cols. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(11): 1299-1304.
- 61 - Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, y cols. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: parallel trial. *Lancet* 2001; 359: 204-210.
- 62 - Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, y cols. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 2007 Apr 23;167(8): 757-64.
- 63 - Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, y cols. 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: 344-348.
- 64 - Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, y cols; Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010 Nov 24; 341: c5991. doi: 10.1136/bmj.c5991.
- 65 - Young T, Finn L, Peppard PE, y cols. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen years follow-up on Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.

- 66 - Marshall NS, Wong KK, Liu PY, y cols. Sleep apnea as an independent risk for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079-1085.
- 67 - Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, y cols. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
- 68 - Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
- 69 - Shah NA, Yaggi HK, Concato J. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010; 14 (2): 131-136.
- 70 - Arzt M, Young T, Finn L, y cols. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447-1451.
- 71 - Valham F, Mooe T, Rabben T, y cols. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118: 955-960.
- 72 - Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, y cols. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 167: 297-301.
- 73 - Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, y cols. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-2041.
- 74 - Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.
- 75 - 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: 295-298.

- 76 - Knop J, Thie A, Siepmann G, Zeumer H. 99mTc-HMPAO-SPECT with acetazolamide challenge to detect hemodynamic compromise in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* 1992; 23: 1733-1742
- 77 - 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. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 201-213.
- 78 - Powers WJ, Raichle ME. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 1985; 116: 361-376.
- 79 - Segura T, Serena J, Plaza I, Monforte C, Figuerola A, Dávalos A. Valores de normalidad del estudio Doppler transcraneal en nuestro medio. *Neurología* 1999; 14: 437-43.
- 80 - Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, y cols. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283: 2122-2127.
- 81 - Velcheva I, Titianova E, Antonova N. Evaluation of the hemorheological and neurosonographic relationship in patients with cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 30 (3-4): 373-80.
- 82 - Sorteberg W, Lindegaard KF, RootweltK, y cols. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 97: 139-145.
- 83 - Müller HR. Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass. *Stroke* 1992; 23: 1840.

- 84 - Piepgras A, Schmiedek P, Leisinger G, y cols. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990; 21: 1306-1311.
- 85 - Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, y cols. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individual and patients with internal carotid occlusions. *Stroke* 1988; 19: 963-969.
- 86 - Ringelstein EB, Otis SM. Physiological testing of vasomotor reserve. En: Newell DW, Aaslid R (eds.). *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press Ltd, 1992; 83-99.
- 87 - Bishop CCR, Powell S, Rutt D, y cols. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986; 17: 913-915.
- 88 - Alvarez FJ, Segura T, Serena J, y cols. Valores de normalidad de la reserva hemodinámica cerebral (RHC) evaluada mediante el test de CO₂. *Neurología* 2002; 17 (5): 231-236.
- 89 - 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: 519-523.
- 90 - Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of Breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23:668-673
- 91 - Xie A, Skatrud JB, Khayat R, y cols. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 371-378.

- 92 - Cummings KJ, Swart M, Ainslie PN. Morning attenuation in cerebrovascular reactivity in healthy humans is associated with a lowered cerebral oxygenation and an augmented ventilatory response to CO₂. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1891-1898.
- 93 - 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.
- 94 - Droste DW, Berger W, Schuler E, y cols. Middle cerebral artery blood flow velocity in healthy persons during wakefulness and sleep: a transcranial Doppler study. *Sleep* 1993; 16(7): 603-609.
- 95 - Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varaszegi M, y cols. Relation between cerebral blood flow velocities and cerebral activity in sleep. *Sleep* 1994; 17: 11-19.
- 96 - Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, y cols. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by Positron Emission Tomography. *Life Sci* 1989; 45: 1346-1356.
- 97 - Diamant M, Harms MP, Immink RV, y cols. Twenty-four non-invasive monitoring of systemic hemodynamics and cerebral blood flow velocity in healthy humans. *Acta Physiol Scand* 2002; 175 (1): 1-9.
- 98 - Yan H, Shan Y, Huang W, y cols. Effect of body position changes and circadian rhythm on cerebral blood flow velocity. *Space Med Eng (Beijing)* 1997; 10 (6): 421-424.
- 99 - Conroy DA, Spielman AJ, Scott RQ. Daily rhythm of cerebral blood flow velocity. *Journal of Circadian Rhythms* 2005; 3:3.

- 100 - Ameriso SF, Mohler JG, Suarez M, y cols. Morning reduction of cerebral vasomotor reactivity. *Neurology* 1994; 44: 1907-1909.
- 101 - Elliot W. Circadian variation in the timing of stroke onset: Meta analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-996.
- 102 - Fisher AQ, Chaudhary BA, Taormina M, y cols. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 1402-1406
- 103 - Siebler M, Nachtmann A. Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1118-1119.
- 104 - Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care* 1994; 150(6): 187-191.
- 105 - Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehman M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29: 87-93.
- 106 - Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95(2): 279-283.
- 107 - Dyken ME, Yamada T, Glenn CL, Berger HA. Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology* 2004; 62: 491-493.
- 108 - Qureshi AI, Winter WC, Bliwise DL. Sleep fragmentation and morning cerebrovasomotor reactivity to hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1244-1247.
- 109 - Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Barbardi G, Silvestrini M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1998; 7: 288-292.

- 110 - Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway treatment. *Neurology* 1998; 51: 1051-1056.
- 111 - Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 720-725.
- 112 - Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Ventilatory and cerebrovascular responses to hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP therapy. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 165: 73-81.
- 113 - Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1852-1857.
- 114 - Morgan BJ, Reichmutter KJ, Peppard PE, et al. Effects of sleep-disordered breathing on cerebrovascular regulation. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1445-1452.
- 115 - Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring of sleep stages of human subjects. Washington, DC: Government Printing Office; 1968. NIH Publication N° 204.
- 116 - Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.

- 117 - Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Hypercapnia relaxes cerebral arteries and potentiates neurally-induced relaxation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16(5): 1068-1074.
- 118 - Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans. *Circulation* 2003; 107: 1901-1905.
- 119 - Przybylowski T, Bangash Muhammad-Fuad, y cols. Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 2003; 548(1): 323-332.
- 120 - Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 737-741.
- 121 - Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3(3-4): 221-4.
- 122 - Gislason T, Aberg H, Taube A. Snoring and systemic hypertension-an epidemiological study. *Acta Med Scand* 1987; 222(5): 415-21.
- 123 - Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988 Dec; 94(6): 1200-4.
- 124 - Shahar E, Whitney CW, Redline S, y cols. 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.
- 125 - Young T, Peppard P, Palta M, y cols. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11-25; 157(15): 1746-52.

- 126 - Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of cerebral arteries. Angiographic determinations in man. Invest Radiol 1967; 2: 17-32.
- 127 - Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E. Brain activity and blood flow velocity changes : a transcranial Doppler study. Int J Neurosci 1989 Jul 4; 47(1-2): 91-102
- 128 - Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. Chest 1986; 90(5): 686-690.
- 129 - Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Variszegi M, Rütther E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. Stroke 1992 Oct; 23(10): 1427-33.
- 130 - Rieke K, Pocetta JA, Mitler MM, y cols. Continuous blood flow velocity measurements in obstructive sleep apnea syndrome. J Neuroimag 1992; 2: 202-207.
- 131 - Meyer JS, Sakai F, Karacan I, y cols. Sleep apnea, narcolepsy and dreaming: regional cerebral hemodynamics. An Neurol 1980; 7: 479-485.
- 132 - Meyer JS, Ishikawa Y, Hata T, y cols. Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. Brain Cogn 1987; 6: 266-294.
- 133 - Hajak G, Klingelhöfer J, Schulz-Variszegi M, Sander D, Rütther E. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. Chest 1996; 110: 670-679.
- 134 - Nasr N, Pavy-Le Traon A, Czosnyka M, Tiberge M, Schmidt E, Larrue V. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. European Journal of Neurology 2009; 16: 386-391.

- 135 - Reichmutter KJ, Dopp JM, Barczi SR, y cols. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea. Effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1143-1150.
- 136 - Ramos AR, Cabral D, Lee DJ, Sacco RL, Rundek T. Cerebrovascular pulsatility in patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2013 May; 17(2): 723-726.
- 137 - Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, y cols. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612-617.
- 138 - Schulz UG, Mason RH, Craig SE, y cols. Leukoaraiosis on MRI in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(4): 363-9.
- 139 - Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure – A transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1984; 4(3): 368-372.
- 140 - Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, y cols. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* 2012; 590(14): 3261-3275.
- 141 - Ficker JH, Feistel H, Möller C, y cols. [Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal 99mTc-HMPAO]. *Pneumologie*. 1997 Sep; 51(9): 926-30. [Article in German]

- 142 - Jiménez-Caballero PR, Coloma Navarro R, Ayo-Martin O, Segura T. Cerebral hemodynamic changes in obstructive sleep apnea syndrome alter continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath* 2013; 17: 1103-1108.
- 143 - Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Oct 1. 176(7): 706-12.
- 144 - B. Fuentes, J. Gállego, A. Gil-Nuñez, y cols, por el Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN: M. Alonso de Leciñana, J. Álvarez-Sabin, J. Arenillas, y cols. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Neurología* 2011; 27(9): 560-574.
- 145 - Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, y cols. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery alter acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol* 2006 Dec 1; 98(11): 1424-8
- 146 - Careri G, Nerla R, Di Monaco A, y cols. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013 Jan 1; 111(1): 51-7.
- 147 - Tello-Montoliu A, Moltó JM, López-Hernández N, y cols. Common carotid artery intima-media thickness and intracranial pulsatility index in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(4): 338-42.

- 148 - Molina C, Alvarez Sabin J, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction. *Stroke* 1999; 30: 2296-2301.
- 149 - Xie A, Skatrud JB, Morgan B, y cols. Influence of cerebrovascular function on the hypercapnic ventilatory response in healthy humans. *J Physiol* 2006; 577(1): 319-329.
- 150 - Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1856-H1861.
- 151 - Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
- 152 - Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, y cols. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alfa receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2008; 32: 1009-1015.
- 153 - Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care* 2002; 165: 934-939.
- 154 - Ip MSM, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353.
- 155 - Furtner M, Staudacher M, Frauscher B, y cols. Cerebral vasoreactivity decreases overnight in severe obstructive sleep apnea syndrome: a study of cerebral hemodynamics. *Sleep Medicine* 2009 Sep; 10(8): 875-81.

- 156 - Spicuzza L, Bernardi L, Balsamo R, Ciancio N, Polosa R, Di Maria G. Effect of treatment with nasal continuous positive airway pressure on ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in patients with sleep apnea syndrome. *Chest* 2006; 130: 774-779.
- 157 - Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, y cols. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. *Hypertension* 2000; 36: 383-388.
- 158 - Zhang P, Huang G, Xiangrong S. Cerebral vasoreactivity during hypercapnia is reset by augmented sympathetic influence. *J Appl Physiol* 2011; 110: 352-358.
- 159 - ter Laan M, van Dijk JM, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans. *Br J Anaesth* 2013 Sep; 111(3): 361-367.
- 160 - Pinto P, Bárbara C, Montserrat JM, y cols. Effects of CPAP on nitrate and norepinephrine levels in severe and mild-moderate sleep apnea. *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13: 13.
- 161 - Minemura H, Akashira T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Internal Medicine* 1998; 37: 1009-1013.
- 162 - Schytz HK, Jensen BE, Jennum P, Selb J, Boas DA, Ashina M. Low-frequency oscillations and vasoreactivity of cortical vessels in obstructive sleep apnea during wakefulness: a near infrared spectroscopy study. *Sleep Medicine* 2013; 14: 416-421.

- 163 - Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension* 2010 Mar; 55(3): 698-705.
- 164 - Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013 Jun 15; 304(12): H1598-1614.
- 165 - Troisi F, Attanasio A, Matteis M, y cols. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci* 1998; 159: 115-19.
- 166 - Serrador JM, Sorond FA, Vyas M, Gagnon M, Iloputaife ID, Lipsitz LA. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains. *J Appl Physiol* 2005; 98: 151-159.
- 167 - Claassen JA, Levine BD, Zhang R. Cerebral vasomotor reactivity before and after blood pressure reduction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2009 Apr; 22(4): 384-391.
- 168 - Schmieder RE, Schmidt BMW, Raff U, y cols. Cerebral microangiopathy in treatment-resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 582-587.
- 169 - Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, y cols. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008 October; 7(10): 916-926.
- 170 - Neyer JR, Greenlund KJ, Denny CH, y cols. Prevalence of stroke—United States, 2005. *JAMA* 2007; 298:279–81. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 469–74.

- 171 - Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects. *Stroke* 1997 Dec; 28(12): 2353-6.
- 172 - Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. Changes of cerebrovascular CO₂ reactivity during normal aging. *Stroke* 1998 Jul; 29(7): 1311-4.
- 173 - Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke* 1998 May; 29(5): 963-7.
- 174 - Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1252–61.
- 175 - McCullough LD, Hurn PD. Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 228–35.
- 176 - Grady D, Rubin SM, Petitti DB, y cols. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
- 177 - Roussouw JE, Prentice RL, Manson JE, y cols. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
- 178 - Haaramo P, Rahkonen C, Hublin C, Laatikainen T, Lahelma E, Lallukka T. Insomnia symptoms and subsequent cardiovascular medication: a register-linked follow-up study among middle-aged employees. *J Sleep Res* 2013 Dec 7. doi 10.1111/jsr.12116. [Epub ahead of print]

179 - Chouchou F, Pichot V, Pépin JL, y cols; PROOF Study Group. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J* 2013 Jul; 34 (28): 2122-31.

180 - Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, y cols. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011 Jan; 37(1): 119-28.

181 - Freet CS, Stoner JF, Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Auton Neurosci* 2013 Mar; 174(1-2): 8-14.

182 - 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 Apr; 119(4): 1085-91.

183 - Seif F, Patel SR, Walia H, y cols. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J Sleep Res* 2013 Aug; 22 (4): 443-51.

184 - Baguet JP, Hammer L, Lévy P, y cols. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005 Nov; 128(5): 3407-12.

185 - Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Nocturnal hypoxia is associated with silent cerebrovascular disease in a high-

risk Japanese community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1489-1495.

186 - Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989 Jan; 20(1): 45-52.

187 - Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 1998 Jan; 78(1): 53-97.

188 - Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 1986; 59: 483-495.

189 - Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2009; 53: 64-69.

190 - Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea ? *Ann Intern Med* 1991; 115: 356-359.

191 - Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, y cols. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 502-507.

192 - Stock M, Kontriso K, Dieckmann K, Bogner J, Poetter R, Georg D. Development and application of a real-time monitoring and feedback system for deep inspiration breath hold based on external marker tracking. *Med Phys* 2006; 33: 2868-2877.

193 - Ryan CM, Battisti-Charbonney A, Sobczyk O, Duffin J, Fisher J. Normal hypercapnic cerebrovascular conductance in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013 Sep 17 .doi:pii: S1569-9048(13) 00309-1. 10.1016/j.resp.2013.09.003. [Epub ahead of print]