



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Artículo de Revisión

### Ictus isquémico y síndrome de apnea obstructiva del sueño. ¿cual es la evidencia de la relación?

Stroke and obstructive sleep apnea. what is the evidence of the relationship?

Elliot Barreto-Acevedo. <sup>1, 2, 3</sup>

- 1 Unidad de Sueño y Epilepsia. Departamento de Neurología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD. Lima. Perú.
- 2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.
- 3 Médico Neurólogo. Máster en Fisiología y Medicina del Sueño.

Citar como: Barreto-Acevedo E. Ictus isquémico y síndrome de apnea obstructiva del sueño. ¿cual es la evidencia de la relación? Rev méd Trujillo 2017;12(3):117-23 :

Correspondencia: Elliot Barreto  
Acevedo.

Av. Rebagliati 490 Jesús María.  
Lima. Perú. Código Postal Lima II.

Email: elliotba@hotmail.com.

#### RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno respiratorio del sueño, cuya prevalencia está en incremento mundialmente y la importancia de su diagnóstico radica en su asociación con eventos vasculares cardíacos y cerebrales, trastornos metabólicos, deterioro en algunas funciones mentales, accidentes laborales, accidentes de tránsito e incremento de mortalidad. En los últimos 20 años se ha obtenido evidencia importante de la relación entre SAOS y uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial; que a la vez es un factor etiológico de ictus isquémico. Posteriormente la evidencia de la asociación entre SAOS e ictus isquémico ha ido en aumento. Hemos revisado los trabajos mas importantes sobre el tema, con el objetivo de establecer cual es relación entre ambas patologías, los mecanismos fisiopatogénicos propuestos y las evidencias para sustentar si el tratamiento del SAOS tiene algún impacto en la ocurrencia del ictus isquémico y en modificar la evolución clínica post ictus.

**PALABRAS CLAVE:** Ictus, apnea, sueño, CPAP.

#### SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a respiratory sleep disorder, whose prevalence is increasing worldwide and the importance of its diagnosis lies in the association with cardiac and cerebral vascular events, metabolic disorders, impairment of some mental functions, work accidents, traffic accidents and increased mortality. In the last 20 years, important evidence has been obtained of the relationship between OSAS and one of the main cardiovascular risk factors, arterial hypertension; which at the same time is an etiological factor of ischemic stroke. Subsequently, evidence of the association between OSAS and ischemic stroke has been increasing. We have reviewed the best evidence to establish the relationship between the two pathologies, the proposed pathophysiological mechanisms and the evidence to support whether the treatment of OSAS has any impact on the occurrence of ischemic stroke and on modify the clinical evolution after stroke

**KEYWORDS:** Stroke, apnea, sleep, CPAP.

## INTRODUCCION

En los últimos 20 años, se ha publicado un elevado número de estudios que dan cuenta de una mayor prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en los pacientes con ictus isquémico (en adelante ictus) que en la población en general. Según el meta-análisis de Johnson y Johnson (1), con 2 343 pacientes con ictus isquémico; presentaron desórdenes respiratorios asociados al sueño (DRS) un 72% de sujetos considerando un índice de apnea -hipopnea (IAH) > 5 / hora (h) y un 63% considerando un IAH > 10/h. En el grupo de pacientes con ictus y DRS con AH>10/h, el 65% fueron varones, 74% presentaron ictus recurrente y el ictus criptogénico fue el más prevalente. En el estudio de Chan et al (2), de 66 pacientes con accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus menor; 62% presentaron SAOS (IAH>5/h). De éstos, el 44% tuvieron SAOS moderado o severo con hipoxia nocturna significativa y la mayoría no eran obesos ni tenían excesiva somnolencia diurna (ESD). Estas 2 características clínicas que son frecuentes en la población con SAOS en general, parecen no serlo en la sub-población con ictus y podrían sugerir un fenotipo de SAOS diferente en paciente con ictus. Precisamente debido a estas observaciones estadísticas, es que en los últimos años se han incrementado las investigaciones dirigidas a encontrar evidencias más sostenibles en la relación de estas dos patologías; apuntando en los años recientes a demostrar si el tratamiento de los desórdenes respiratorios del sueño podría modificar la recurrencia y evolución del ictus. En la revisión actual hemos incluido las

publicaciones más importantes sobre la asociación entre ambas patologías.

## METODOLOGIA

Se realizó la búsqueda de información en base de datos internacionales: PUBMED-MEDLINE, EMBASE Y LILACS. La búsqueda se realizó a través de los descriptores relacionados al tema. Se evaluó la calidad y validez de los artículos seleccionados.

## SAOS COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA ICTUS

De los estudios realizados en los últimos 15 años que evalúan en forma exclusiva al SAOS como factor de riesgo para ictus y que incluyeron al mayor número de pacientes en sus respectivos diseños, se encuentran los realizados por Yaggi et al (3), estudio basado en pacientes y el de Redline et al (4), estudio basado en comunidad. En el estudio de Yaggi con 1 022 pacientes sin -antecedentes de ictus, 697 tuvieron SAOS (IAH  $\geq$  5/h); los que presentaron en el seguimiento una tasa de incidencia de ictus o muerte por cualquier causa de 3,48 eventos por 100 personas-año, en comparación con 325 pacientes sin SAOS que tuvieron una tasa de incidencia de 1,6 eventos por 100 personas-año. El odds ratio (OR) ajustado para incidencia de ictus o muerte en seis años fue de 1,97 (IC del 95%: 1,12 a 3,48; p = 0,01). Cuando se consideró el subgrupo de SAOS con IAH>36/h, el OR ajustado fue de 3,30 (IC del 95 % 1,74 a 6,26), evidenciando una tendencia ascendente significativa entre la gravedad del SAOS y el riesgo de ictus o muerte. Redline, a partir de un estudio prospectivo basado en población, como parte del Sleep Heart Health Study, evidenció que, de 5 422 pacientes con SAOS sin tratar, sin ictus

previo y seguidos por 8,7 años; 193 pacientes sufrieron ictus isquémico. En varones con IAH >19/h, se demostró un riesgo ajustado de 2,86 (95% CI, 1,1 -7,4). En el rango de SAOS de leve a moderado (IAH de 5 a 25/h) cada incremento en 1/h del IAH generó un incremento del riesgo de 6% de ictus en varones. En mujeres se observó un incremento de riesgo a partir de un IAH >25/h. El más reciente meta-análisis, de Li et al (5), que incluyó solo a estudios prospectivos y de alta calidad metodológica, entre ellos los estudios de Yaggi y Redline, encontró que el SAOS se asoció a un incremento significativo del riesgo de ictus fatal o no fatal, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (OR, 2,10; 95% CI, 1,50 a 2,93; p=0.000). Los resultados de los estudios y meta-análisis referidos soportan la posible relación causal entre SAOS e ictus y el SAOS termina siendo un factor de riesgo independiente para ictus, siendo este riesgo proporcional a la severidad del trastorno respiratorio.

## **MECANISMOS FISIOPATOGENICOS QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DEL ICTUS EN LOS PACIENTES CON SAOS**

### **Mecanismos fisiopatogénicos indirectos**

Si bien, hay evidencia de que el SAOS es un factor de riesgo independiente para ictus, éste disturbio respiratorio del sueño también se ha asociado con otras condiciones que son, a la

vez, factores de riesgo para ictus como hipertensión arterial, fibrilación auricular, foramen oval permeable y diabetes mellitus tipo 2. En el caso de la hipertensión arterial y la fibrilación auricular, no solo se ha encontrado mayor prevalencia de SAOS en estas condiciones, sino también evidencias de que el SAOS es un factor de riesgo independiente para dichas patologías (6).

### **Probables mecanismos fisiopatogénicos directos**

Sustentados en algunas evidencias, se han postulado mecanismos directos que expliquen el riesgo independiente del SAOS para padecer ictus (6). Estos mecanismos incluyen: alteración de la hemodinamia cerebral, aterosclerosis vasculocerebral y trombosis arterial cerebral generados por factores asociados directamente al SAOS; entre los cuales se señalan a la hiperactividad simpática, fluctuaciones nocturnas de la presión arterial, inflamación sistémica, disfunción endotelial, incremento del estrés oxidativo y mecanismos protrombóticos relacionados a alteración en la cascada de la coagulación. (tabla 01). Muchos de estos mecanismos siguen un ritmo circadiano, predominando en las últimas horas del sueño, en especial durante el sueño de movimiento rápido de los ojos (sueño MOR); debido a la inestabilidad hemodinámica propia de esta fase del sueño y agravada por la hipoxia intermitente y la hiperactividad simpática del SAOS.

**Tabla 1. Mecanismos fisiopatogénicos directos que contribuyen al desarrollo del ictus en los pacientes con SAOS.**

| <b>MECANISMO DIRECTO GENERADO POR SAOS</b>  | <b>FISIOPATOGENIA DEL ICTUS ISQUEMICO</b>  |
|---|--|
| Hiperactivación simpática y fluctuaciones de presión arterial nocturna  | Alteración de la hemodinamia cerebral por compromiso de la autorregulación vasculocerebral |
| Inflamación sistémica mediada por FNT, PCR e IL-6   | Alteración de la hemodinamia cerebral por inflamación vasculocerebral regional             |
| Disfunción endotelial por reducción de biodisponibilidad del óxido nítrico.   | Aterosclerosis vascular cerebral.  |
| Incremento del estrés oxidativo secundario a la hipoxemia nocturna intermitente y a la fragmentación del sueño.                               | Aterosclerosis vascular cerebral.  |
| Incremento del inhibidor del activador del plasminógeno, actividad anormal del fibrinógeno plasmático y reactividad plaquetaria incrementada. | Trombosis arterial cerebral  |

FNT: factor de necrosis tumoral. PCR:proteína C reactiva. IL-6: interleucina 6.

### **IMPACTO DEL SAOS EN LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON ICTUS**

Si bien hay evidencia de mayor prevalencia de SAOS en pacientes con ictus y se ha establecido que el SAOS es un factor de riesgo independiente para ictus, es necesario saber si el SAOS modifica la evolución clínica posterior al ictus. Mansukhani et al (7), reportaron en 174 pacientes con ictus, 105 pacientes con SAOS (60.4%). En estos pacientes, el diagnóstico previo de SAOS fue un predictor independiente de peor pronóstico funcional medido con la escala de Rankin modificada (mRS) (mRS 1,2 más elevado al alta). Así mismo, estos pacientes tuvieron un mayor riesgo de muerte dentro del primer mes del ictus (OR 5,3). Aaronson et al

(8), en un estudio de caso - control en 147 pacientes con ictus (80 con SAOS y 67 sin SAOS), encontraron que los pacientes con SAOS presentaron peores resultados en los test de atención, funciones ejecutivas, capacidad psicomotora y visuopercepción. Además tuvieron puntajes de independencia funcional más baja y periodos de hospitalización en unidades de neurorehabilitación más prolongados que los pacientes sin SAOS.

Marín et al (9), en un estudio observacional, realizaron seguimiento por 10 años a 264 varones sanos, 377 roncadors simples, 403 con SAOS leve-moderado no tratados, 235 con SAOS severo no tratados y 372 con SAOS tratados con CPAP. Los pacientes con enfermedad severa no tratada tuvieron una

mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales por ictus o infarto de miocardio (1,06 x 100 personas/ año) con respecto a los otros grupos. El análisis multivariante para factores confusores mostró que el SAOS severo no tratado aumenta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares fatales (OR 2,87, 95% IC 1,17-7,51) y el tratamiento con CPAP reduce este riesgo. Como se ha mencionado anteriormente, Yaggi et al (3) encontraron que el SAOS incrementa significativamente el riesgo de ictus o muerte y el aumento es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. Parra et al (10) en un estudio de 161 pacientes con SAOS e ictus seguidos por casi 2 años, encontraron que el SAOS es un factor pronóstico independiente relacionado a mortalidad después de un primer episodios de ictus, especialmente en relación a la edad y al IAH (incremento del 5% en el riesgo de mortalidad por cada punto en el IAH). La hipoxemia y la probable falla de la autorregulación vascular cerebral, producto de las apneas podría afectar el área isquémica en penumbra, condicionando una mayor pérdida neuronal y mayor compromiso de la recuperación funcional neurológica en pacientes con ictus portadores de SAOS (6).

### IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON CPAP EN PACIENTES CON SAOS E ICTUS

El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), terapia de primera línea en el SAOS moderado y especialmente severo, ha probado disminuir las cifras de presión arterial en pacientes con hipertensión arterial asociado a SAOS (6). En tal sentido, se ha indagado cual es el impacto del tratamiento con CPAP luego del ictus en pacientes con SAOS. Tomfohr et al (11), publicaron una revisión sistemática

cualitativa, la más amplia a la fecha sobre el tratamiento con CPAP para el SAOS en pacientes con ictus. Incluyó 9 estudios observacionales con 22 pacientes y 7 estudios randomizados con 50 pacientes (6 con grupo control sin CPAP y 1 con grupo control CPAP - placebo a 1 cm de agua). El tiempo entre el inicio de ictus y la intervención con CPAP fue muy variable (48 horas a 2 meses post ictus), así como el tiempo de seguimiento (1 noche a 7 años). La tasa de adherencia al CPAP también fue variable y disminuyó con el tiempo de seguimiento; se reportó tasas de más de 60% en los estudios observacionales a corto plazo (< 2 meses); pero ésta disminuyó a 8 - 29% en los estudios con seguimiento de 1,5 a 7 años. Así mismo el número de uso horas/noche fue variable, con una tendencia a la reducción (medias de 1,4 a 5,3 h/noche). Los factores de pobre adherencia más frecuentemente reportados fueron: el grado de compromiso neurológico motor que se asoció a dificultades para manipular la máscara y los arnés, dependencia relacionado al ictus, la no disponibilidad de un cuidador para que asista al paciente con el uso del CPAP, edad avanzada, falta de confort con la máscara y claustrofobia.

Respecto al efecto del CPAP en la reducción del riesgo de nuevos ictus y de la mortalidad cardiovascular en pacientes con SAOS; la revisión referida (11), incluyó a 4 estudios con efectos positivos. Estos estudios encontraron que los pacientes no adherentes al CPAP tuvieron un incremento significativo (hasta en 5 veces) en eventos vasculares nuevos a los 7 años y un incremento en el riesgo de mortalidad a los 5 años, comparados con aquellos que tuvieron buena adherencia al CPAP, en quienes los riesgos disminuyeron. Aquellos participantes con tolerancia inicial al CPAP, pero que no mantuvieron dicha

adherencia en forma consistente por 5 años, presentaron la misma mortalidad que aquellos que no toleraron el CPAP desde el inicio. Un quinto estudio randomizado, controlado e incluido en la revisión de Tomfohr et al (11), encontró que luego de 2 años, el tratamiento con CPAP vs el tratamiento conservador se asoció con menor tasa de recurrencia de eventos vasculares y menor mortalidad, aunque ambos resultados de forma no significativa. Sin embargo, sí se encontró en forma significativa mayor retraso para la presentación de un nuevo evento vascular en el grupo de CPAP.

Respecto al impacto del tratamiento con CPAP en la recuperación funcional neurológica y neuropsicológica post ictus en pacientes con SAOS; la revisión de Tomfohr et al (11) menciona a 5 estudios, con algunos resultados poco alentadores. Se mencionan coincidencias en mayor recuperación neurológica del ictus a corto plazo en 3 estudios (medidas con La Escala Neurológica Canadiense, NIHSS y la escala mRS), sin embargo 3 estudios no encontraron mejoras significativas en la función cognitiva y 3 estudios no encontraron mejoras en las actividades de la vida diaria medidas con el índice de Barthel. Dos estudios randomizados no encontraron mejorías funcionales significativas con el uso del CPAP a las 4 y 8 semanas; sin embargo en la mayoría de sus pacientes se evidenció pobre adherencia. En los estudios realizados no se ha estudiado si los pacientes con ictus requieren un tipo especial de máscara, considerando que gran parte de ellos tienen paresia facial secuelar y podrían cursar con grandes fugas si usan mascarillas nasales. En algunos estudios se utilizó a priori mascarillas faciales completas ("full-face") pero no se ha corroborado si mejoran la tolerabilidad y eficacia frente a las mascarillas nasales. Tampoco se ha estudiado si los pacientes con

ictus, al tener una restricción ventilatoria como secuela por el compromiso de los músculos respiratorios, se beneficien más de dispositivos a Presión Positiva en la Vía Aérea a doble nivel (BiPAP) que los CPAP. Los autores, señalan, que la poca homogeneidad en los diseños y en el tiempo de seguimiento de los estudios incluidos en esta revisión, el bajo número de pacientes reclutados y que mantuvieron adherencia con el tiempo, hace que los resultados respecto a los beneficios del CPAP sean pocos consistentes y en ciertos puntos, desalentadores.

Por tanto, aunque hay cierta consistencia respecto a la reducción de recurrencia de los eventos vasculares y cierto beneficio en la mortalidad post - ictus en pacientes con SAOS tratados con CPAP; no está claro si esta modalidad de tratamiento está asociado con un impacto positivo sostenido en el tiempo en la recuperación funcional neurológica, en la mejora de las actividades de la vida diaria y en las funciones neurocognitivas post- ictus en este tipo de pacientes. Es probable que ciertos tipos de ictus, con diferentes compromisos neuroanatómicos y funcionales, con diferentes grados de independencia, se asocien con mayor o menor beneficio con el CPAP y es incierto el tiempo óptimo post-ictus para el inicio del CPAP. Otras modalidades de tratamiento (dispositivos orales, cirugía) para el SAOS no han sido evaluadas consistentemente en pacientes con ictus.

## CONCLUSIONES

En definitiva, la evidencia actual permite sostener que la relación entre SAOS e ictus, va más allá de una relación estadística casual. El SAOS incrementa en forma significativa e independiente el riesgo de ictus o muerte por ictus, el riesgo es proporcional a la severidad

del SAOS y empeora la recuperación funcional del ictus; lo que sustenta la posibilidad de una relación causal entre SAOS e ictus. Los mecanismos directos propuestos para explicar tal relación causal, incluyen: alteración de la hemodinamia cerebral, disfunción endotelial, estrés oxidativo con generación de aterosclerosis vasculocerebral y mecanismos protrombóticos y de alteración de la cascada de la coagulación. Los pacientes con factores de riesgo clásicos para ictus deberían ser también estudiados para SAOS, considerando que esta patología es un factor de riesgo independiente para ictus. Además, en aquellos pacientes que ya han presentado un ictus, la identificación temprana de un SAOS y su tratamiento con CPAP podría ser beneficiosa; al menos en evitar la recurrencia del ictus, disminuir el riesgo de la mortalidad y mejorar su recuperación motora. Estos pacientes y sus familiares deberían recibir educación respecto a los beneficios del tratamiento con CPAP para mejorar su adherencia. Sin embargo, no solo será suficiente la educación del paciente con SAOS y sus familiares, sino también la concientización de las autoridades que administran la salud pública para implementar unidades de sueño multidisciplinarias en hospitales públicos para poder evaluar los trastornos respiratorios del sueño en forma óptima. Los futuros estudios deberían enfocarse en los efectos a largo plazo del tratamiento con CPAP en pacientes con ictus, en estrategias para mejorar su adherencia y en el impacto de otros tratamientos del SAOS en pacientes con ictus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Johnson K, Johnson D. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6(2):131 – 7.
2. Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke? *Stroke*. 2010; 41(12): 2973 -5.
3. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353:2034-41.
4. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:269-77.
5. Li M, Hou W, Zhang X, Tang Z. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *International journal of cardiology*. 2014; 172 (2) 466 -9.
6. Das A, Khan A. Obstructive sleep apnea and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*.2012; 10(4), 525–535.
7. Mansukhani MP, Bellolio MF, Kolla BP, Enduri S, Somers VK, Stead LG. Worse outcome after stroke in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20 (5): 401 – 5.
8. Aaronson J, van Bennekom C, Hofman W, van Bezeij T, van den Aardweg J, Groet E, et al. Obstructive Sleep Apnea is Related to Impaired Cognitive and Functional Status after Stroke. *Sleep*. 2015; 38(9):1431–7
9. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hipopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 1046-53.
10. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur. Respir J*. 2004; 24(2), 267– 72.
11. Tomfohr L, Hemmen T, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Lored J, Heaton R, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Stroke Survivors: What do we really know? *Stroke*. 2012; 43(11): 3118– 23.