La apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo para la enfermedad vascular cerebral

Rivera Castaño L[1]

RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño es el trastorno respiratorio más frecuente en hombres que en mujeres. La hipoxia crónica intermitente resulta de esta patología, y la activación simpática con microdespertares, que tienen como finalidad restablecer el tono muscular de la vía aérea superior para restablecer la respiración, ocasionan alteraciones en la actividad cardiaca y variaciones fisiológicas importantes en la secreción endocrina de otros sistemas circadianos. Es fundamental la investigación de los factores de riesgo que permita incidir en la prevención no sólo de los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemias, obesidad, tabaquismo, valvulopatía o cardiomiopatías, sino también de los nuevos factores de riesgo como el aumento de la homocisteína plasmática o procesos inflamatorios, la gingivitis crónica y, muy particularmente, los trastornos respiratorios del sueño como la apnea obstructiva del sueño, que frecuentemente son poco diagnosticados.

Palabras clave: *apnea obstructiva, hipoxia crónica intermitente, respiración, prevención de factores de riesgo.*

Rev Mex Neuroci 2005; 6(2): 146-152

The obstructive apnea of the dream is a risk factor for the cerebral vascular disease.

ABSTRACT

The obstructive apnea of the dream is the most frequent respiratory inconvenience in men than in women. The chronic intermittent hypoxia results from this pathology and the sympathic activation with microawakenings that have as purpose to reestablish the muscular tone of the upper air via to reestablish the respiration both of them cause alterations in the cardiac activity and important physiological variations in the endocrine secretion of other circadian systems. The investigation of the risk factors is fundamental to permit to impact in the prevention not only of the factors of traditional risk as the arterial systemic hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemies, obesity, smoking, valvulopathy or cardiomiopathy, but also of the new risk factors like the increase of the plasmatic homocysteine or inflammatory processes, the chronic gingivitis and, very particularly, the respiratory inconveniences of the dream as the obstructive apnea, that frequently are little diagnosed.

Key words: *Obstructive apnea, chronic intermittent hypoxia, respiration, prevention of risk factors.*

Rev Mex Neuroci 2005; 6(2): 146-152

INTRODUCCIÓN

Los trastornos respiratorios del sueño han sido señalados como factores de riesgo para hipertensión arterial, trastornos del ritmo cardiaco, hipertensión pulmonar, disfunción cardiaca, infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral.[1]

La apnea obstructiva del sueño es el trastorno respiratorio del sueño más frecuente con una prevalencia de 4% en el hombre y 2% en la mujer.[2] La hipoxia crónica intermitente resultante de esta patología y la activación simpática con microdespertares que tienen como finalidad restablecer el tono muscular de la vía aérea superior para restablecer la respiración, ocasionan alteraciones en la actividad cardiaca y variaciones fisiológicas importantes en la secreción endocrina de otros sistemas circadianos.

A nivel mundial, la enfermedad vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte y la principal causa de invalidez.[3] En los Estados Unidos de Norteamérica ocurren 750,000 casos de EVC al año, representando la tercera causa de mortalidad y

1. Pofesor de Neurología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua.

Correspondencia:
Dr. Leopoldo Rivera Castaño
E-mail: lrivera@hospitalcima.com.mx

Tabla 1
Índice de apneas e hipoapneas o la combinación de ambas.

AOS leve	IAR de 5 a 15
AOS moderada	IAR de 16 a 30
AOS severa	IAR de 31 a 50
AOS muy severa	IAR mayor de 50

morbilidad y se reporta que hasta 41.9% de los infartos cerebrales ocurren durante el sueño o al despertar, con un pico máximo de incidencia entre las 6:00 y 8:00 horas.[4]

De tal manera que es fundamental la investigación de los factores de riesgo para EVC que permitan incidir en la prevención. Pero no sólo de los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemias, obesidad, tabaquismo, valvulopatía o cardiomiopatías, sino también de los nuevos factores de riesgo reconocidos entre los que destacan el aumento de la homocisteína plasmática o procesos inflamatorios como la gingivitis crónica, y muy particularmente los trastornos respiratorios del sueño como la apnea obstructiva del sueño, que frecuentemente son poco diagnosticados o subvaluados

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es reconocida como un trastorno intrínseco del sueño y se define como episodios repetitivos de la obstrucción de las vías aéreas superiores durante el sueño, que se acompañan de ronquido intenso con despertares parciales frecuentes durante la noche y la presencia de excesiva somnolencia en el día.[5]

El estudio de polisomnografía confirma la presencia de apneas (cese del flujo de aire por nariz y boca durante al menos 10 segundos) e hipopneas (reducción de 50% o más del esfuerzo respiratorio), con una frecuencia mayor a cinco eventos por hora y que se acompaña de un déficit de saturación de oxihemoglobina inferior a 85%, con fragmentación del sueño y despertares parciales frecuentes. El índice de apneas y el índice de hipopneas o la combinación de ambos, apnea/hipopnea por hora (índice de alteración respiratoria) conocido como IAR, puede permitir clasificar la severidad de la AOS como se indica en la tabla 1.

Existe suficiente evidencia en la literatura, de los últimos veinte años, que apoya la importancia del diagnóstico y tratamiento de la AOS por su alta prevalencia y por su asociación o incremento en la morbiletalidad de numerosas enfermedades.[6] El riesgo de mortalidad se incrementa en el paciente cuyo registro polisomnográfico muestra un IAR mayor a 20.[7] La AOS se relaciona con la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión pulmonar, policitemia, falla cardiaca, arritmias, insuficiencia coronaria, infarto del miocardio, la enfermedad vascular cerebral e incluso con epilepsia de difícil control. Además, los episodios repetidos de hipoxia e hipercapnia nocturnas, pueden modificar la regulación de la ventilación aun durante la vigilia en los pacientes con AOS.[8]

La AOS puede afectar otros aspectos de la vida del paciente como son los trastornos cognitivos, manifestados por problemas de atención, concentración y memoria.[9] Los trastornos afectivos como la depresión mayor con irritabilidad tienen un alto índice entre los pacientes con AOS,[10] así como disminución de la libido o la disfunción eréctil.[11]

Las personas con AOS que no han sido diagnosticadas y que no han recibido tratamiento, tienen mayor riesgo de accidentes laborales y automovilísticos que los sujetos sin AOS.[12]

El tratamiento de la AOS requiere de medidas generales como la reducción del peso, suprimir el tabaquismo y evitar la ingesta de bebidas alcohólicas por la noche o el uso de benzodiazepinas. El SAOS moderado a severo requiere, en la mayoría de los casos, tratamiento con presión positiva continua de aire por vía nasal (CPAP).[13]

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y AOS

El Sleep Heart Health Study ha permitido obtener una importante información sobre la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con significativa AOS y la asociación entre la severidad de la apnea y la hipertensión arterial sistémica. Estos datos confirman reportes anteriores de la alta prevalencia de apnea obstructiva del sueño en individuos hipertensos y la alta prevalencia de hipertensión en pacientes con apnea obstructiva del sueño. El riesgo de presentar hipertensión arterial sistémica, se ajusta a variables confusoras como obesidad y circunferencia del cuello, en pacientes con AOS, y un IAR de 15 a 20, el OR fue de 2.[14]

Por otro lado, el Wisconsin Cohort Study mostró que después de cuatro años, aquellos individuos con tensión arterial normal pero que padecían AOS con un IAR de 5 a 14.9, el OR fue 2.03, y los pacientes con IAR mayor a 15 tuvieron un riesgo tres veces mayor a desarrollar hipertensión arterial sistémica, un OR de 2.89, ajustadas las variables como alcoholismo y tabaquismo.[15]

La reducción de la presión sanguínea es evidente en aquellos pacientes con hipertensión arterial moderada y apnea obstructiva de sueño en estudios aleatorios, aun con niveles subterapeúticos de CPAP.[16] También en pacientes con hipertensión arterial sistémica refractaria al tratamiento en los

que se demuestra AOS, el tratamiento con CPAP es dramáticamente efectivo,[17] aunque no totalmente reversible.

Sin embargo, son aún más importantes las observaciones que demuestran que el tratamiento de la AOS con CPAP reduce los niveles de presión arterial no sólo durante la noche, sino que persisten los beneficios durante el día, lo que sugiere que el tratamiento de la AOS adormece a los mecanismos de la hipertensión aun durante la vigilia.[18]

Bases biológicas de la relación de hipertensión arterial y apnea obstructiva del sueño:

- En pacientes con AOS, la presión arterial no baja durante el sueño, como en los sujetos sanos.
- En la AOS se produce una gran activación simpática: durante sueño MOR y sueño no MOR (Fase II).[19]

Se ha demostrado que en las personas con AOS se presentan:

- Disfunción simpático-adrenérgica de receptores vasculares α-β2.
- Falla en la respuesta de vasodilatación venosa a las bradykininas.
- Incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina.
- Un aumento de la respuesta de los receptores de angiotensina II tipo I.
- Factores genéticos que favorecen la reactividad vascular.[20]

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y AOS

La AOS, además de los cambios hemodinámicos que origina una disminución de la perfusión cerebral, produce una disfunción del endotelio vascular por la hipoxia crónica intermitente durante el sueño, que genera una activación simpática y un incremento de la resistencia vascular periférica por el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de oxidantes potencialmente tóxicos y los niveles de defensas antioxidantes. Varias líneas de investigación han implicado al estrés oxidativo con la patogénesis de la morbilidad cardiovascular y la AOS puede ser un potente generador de estrés oxidativo recurrente.[21] Se ha demostrado un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y en la producción de especies de oxígeno reactivo en monocitos y granulocitos de pacientes con AOS.[22] Estos hallazgos apoyan los anteriores reportes de un incremento en la producción de radicales superóxido por células polimorfonucleares obtenidas de pacientes con AOS y son consistentes con las observaciones de una disminución en los niveles de óxido nítrico y de la prostaciclina en sujetos con AOS, con la consiguiente pérdida del efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y de la adhesión de leucocitos.[23,24]

La respuesta inflamatoria de los leucocitos es uno de los caminos bien caracterizados en la formación de radicales libres. Un aumento de estos radicales libres y la acumulación y adhesión leucocitaria vía receptores apropiados sobre el endotelio, aunado al inicio de interacción entre estas células del endotelio y los leucocitos, pueden producir una seria disfunción del endotelio vascular generando el proceso aterogénico.[25]

Diferentes reportes sobre la disfunción endotelial en la AOS sugieren que el proceso facilitador aterogénico puede jugar un papel importante en la fisiopatología de la morbilidad cardiovascular en este síndrome.[26] Se ha demostrado en pacientes con AOS un incremento en los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión endotelio-leucocito (selectina P y selectina E), de moléculas de adhesión a la célula vascular (VCAM-1) y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), sugestivas de una activación del endotelio.[27] Estas moléculas de adhesión a su vez interactúan con receptores localizados en los neutrófilos y en los linfocitos T, que al activarlos producen la liberación de citoquinas vasoactivas como el factor de necrosis tumoral (TNF-α), factor activador de plaquetas, factor transformador de crecimiento (TGF-β), linfotoxina (LT), proteína C-reactiva de alta sensibilidad, interleucinas 2 y 6 (IL-2, IL-6), además de interferón γ (IFN γ). Estos procesos progresan con la expresión en la superficie del endotelio de las integrinas, liberación de leptina, liberación de superóxido por los neutrófilos con aumento de los radicales libres y de los niveles séricos de fibrinógeno, activación de los genes de las proteínas de estrés y de genes tempranos-inmediatos, así como la proliferación de fibroblastos y células del músculo liso vascular.[28]

El tratamiento de la AOS con CPAP aumenta los niveles de óxido nítrico endotelial y disminuye los niveles de radicales superóxido, ICAM-1, interleucina 6 y proteína C- reactiva de alta sensibilidad.[29]

RESISTENCIA A LA INSULINA Y AOS

Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen niveles de leptina tan altos como los reportados en pacientes similares obesos, pero sin AOS, sugiriendo la presencia de "resistencia a la leptina".[30] Estudios recientes también han implicado la resistencia a la insulina en pacientes con AOS.[31] Los niveles de insulina y la resistencia a los efectos metabólicos de la insulina han sido ligados al futuro desarrollo de enfermedad cardiovascular, y la resistencia a la insulina puede ser un mecanismo

adicional subyacente al desarrollo de futura patología cardiovascular.[32]

Los niveles de leptina se han correlacionado con la severidad de la AOS. En un estudio de 32 pacientes se reportaron niveles de leptina de 21.2 ± 8.6, 16.2 ± 5.2 y 10.6 ± 7.5 en pacientes con severa y moderada apnea obstructiva del sueño y no apneicos, respectivamente, con una p = 0.005, por lo que sugieren los autores que, además del factor que puede contribuir a un daño cardiovascular, los niveles de leptina también podrían ser un marcador pronóstico de apnea obstructiva del sueño.[33]

INFLAMACIÓN Y AOS

Los procesos inflamatorios están estrechamente ligados como factores de riesgo cardiovascular, incluida la producción de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (asPCR). Actualmente la PCR, como marcador de inflamación, es un factor independiente de riesgo cardiovascular con un valor predictivo tan alto como las mediciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), para la enfermedad vascular cerebral.[34]

La hipoxemia de las grandes alturas es acompañada por un incremento en los niveles de interleucina-6 y un aumento en la producción de asPCR. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño que están expuestos a hipoxemia y deprivación de sueño, tienen niveles altos de asPCR en relación con sujetos sin AOS.[35] El tratamiento de la AOS con CPAP, disminuye los niveles de interleucina-6 como de proteína C-reactiva.[36]

FALLA CARDIACA Y AOS

Malone y cols. demostraron en 1991 que la fracción de eyección se incrementa notablemente después del tratamiento de apnea obstructiva del sueño con CPAP, en aquellos pacientes en que coexistía una cardiomiopatía idiopática.[37]

La disminución de la presión, de la vasoconstricción, de la hipoxemia y otros mecanismos estresantes durante la noche, tiene un significante y persistente beneficio durante el día. Las consecuencias durante la vigilia del tratamiento de la AOS no sólo mejoran la función contráctil, sino que disminuyen la hipertensión arterial sistémica en pacientes con falla cardiaca.[38]

Otros hallazgos en el área de la falla cardiaca y su correlación con apnea obstructiva del sueño incluyen el reconocimiento de aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, quienes en ausencia de una evidente falla cardiaca tienen una significativa prevalencia de apnea del sueño. Casi 50% de esos pacientes tienen una apnea central del sueño y sólo 10% tiene apnea obstructiva del sueño. Estos datos son comparables con la prevalencia y tipos de apneas del sueño en pacientes con evidente falla cardiaca.[39]

Consistentemente con los hallazgos en pacientes con falla cardiaca, en aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, que cursan con una severa AOS, tienen una prevalencia alta de presentar arritmias ventriculares. Así que mientras es generalmente aceptado que la falla cardiaca contribuye al desarrollo de apnea central del sueño, los datos reportados por Javaheri y cols. sugieren que la apnea central del sueño en pacientes con disfunción ventricular izquierda pueden preceder, o incluso contribuir, al desarrollo de evidente falla cardiaca.[40]

FIBRILACIÓN AURICULAR Y AOS

La fibrilación auricular es una arritmia seria que es desencadenada más frecuentemente durante la noche. Se estima que 40% de los episodios sintomáticos de fibrilación auricular ocurren entre la media noche y las ocho de la mañana, con un pico de incidencia a las 12:00 pm y un nadir a las 11:00 am.[41] Los trastornos respiratorios del sueño, asociados a una hipoxemia importante, pueden producir activación simpática ocasionando un desequilibrio autonómico y un estrés hemodinámico que incrementa el riesgo de fibrilación auricular hasta 2.8 veces, que en aquellos sujetos sin apneas del sueño.[42]

Mientras diferentes líneas de investigación sugieren que los pacientes con apnea del sueño pueden tener un alto riesgo para fibrilación auricular, recientes estudios de pacientes con fibrilación auricular después de la cardioversión, a un año de seguimiento, demostraron que en aquellos pacientes que presentaban además AOS y que fueron tratados con CPAP, la recurrencia de fibrilación auricular fue de 40% en relación con 80% de aquellos pacientes con AOS que no fueron tratados con CPAP después de la cardioversión.[43]

INFARTO AL MIOCARDIO Y AOS

Existen numerosos estudios epidemiológicos que han planteado que tanto el ronquido habitual como la apnea obstructiva del sueño están considerados como factores que incrementan el riesgo de padecer con mayor frecuencia cardiopatía, en particular la isquémica.[44] Cuando se compararon los portadores de infarto con otros pacientes hospitalizados y con sujetos sanos, se descubrió que el ronquido habitual es un factor de riesgo que incrementa la frecuencia de padecer infarto al miocardio de modo independiente del consumo de tabaco, hipertensión arterial, diabetes y consumo de alcohol.[45] Hung y col. reportaron en un estudio de 101 varones con infarto del miocardio, que entre mayor era el índi-

ce de apnea, mayor el incremento del riesgo de infarto independientemente de la edad, obesidad, hipertensión arterial, consumo de alcohol y niveles de colesterol.[46]

Sin embargo, estudios con una mejor metodología reportan que el OR ajustado para sujetos con trastornos respiratorios del sueño contra los casos control fue de 1.4 para enfermedad coronaria y, por lo tanto, una relación sin significancia estadística.[47] Por otro lado, un estudio de Dinamarca no demostró una asociación entre roncadores e infarto del miocardio en hombres, después de ajustar las variables confusoras.[48]

HOMOCISTEÍNA Y AOS

El incremento en los niveles plasmáticos de homocisteína se ha relacionado como un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, ateroesclerosis de grandes vasos y enfermedad vascular cerebral. La homocisteína es uno de los amianoácidos sulfurados, formados por la desmetilación de un péptido neuroactivo: la metionina. Deficiencias nutricionales de las vitaminas B-12 y B-6, folatos o defectos genéticos de algunas enzimas resultan en una elevación de la homocisteína plasmática.[49]

Lavie y col. reportaron que los índices de homocisteína fueron significativos en pacientes con AOS e infarto del miocardio (14.6 ± 0.77 micromol/L) a los observados en pacientes con AOS e hipertensión arterial (11.80 ± 5.28 micromol/L) que en el grupo de sujetos con infarto al miocardio sin AOS (11.92 ± 5.7 micromol/L) o en pacientes con AOS, pero sin infarto al miocardio ni hipertensión arterial (9.85 ± 2.99) en relación con los controles (9.78 ± 3.49), observaciones que sugieren que la hipoxemia nocturna de la AOS podría incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular si el paciente presenta una hiperhomocisteinemia.[50]

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL Y AOS

Spengos reporta que en una población de 1,448 pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC), el evento se presentó durante el sueño en 264 casos (18.2%). El tipo de EVC con mayor significancia estadística que ocurrió durante el sueño fue el de infarto lacunar con 39%, en relación con 13.8% que ocurrió durante la vigilia. Por el contrario, la EVC isquémica por cardioembolia y la EVC del tipo hemorragia intracerebral se presentaron más frecuentemente durante la vigilia en 34.9% y 18.2%, respectivamente, en relación con los ocurridos durante el sueño, por cardiomebolia 18.9% y por hemorragia intracerebral 6.4%, como se puede apreciar en la tabla 2.[51]

En las dos últimas décadas han sido publicados un gran número de artículos que sugieren una estrecha relación entre los trastornos respiratorios del sueño y la EVC.[52] Aunque la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño es alta en los primeros días posteriores a un evento de infarto cerebral, la AOS puede tener una gran influencia no sólo como factor de riesgo para EVC, sino que también en la evolución del propio infarto cerebral o de su recurrencia.[53]

Aunque la EVC isquémica ocurre más frecuentemente durante las primeras horas de la mañana, muy cercano al despertar, los eventos isquémicos se presentan principalmente durante el sueño en pacientes con AOS. Diferentes trabajos sugieren que la AOS puede ser un factor de riesgo independiente para EVC a través de varios mecanismos incluidos los cambios de presión arterial, disfunción endotelial, cambios en los sistemas protrombóticos de coagulación, estados proinflamatorios, incremento en la agregación plaquetaria y la ateroesclerosis.[54]

El primer gran estudio poblacional para examinar la potencial relación entre AOS y EVC fue realizado en 6,424 sujetos del Sleep Health CALT Study. La presencia de AOS fue asociada con un OR de 1.58 en aquellas personas con IAR mayor de 11 en relación con las personas con un IAR menor de 5.[55]

Las AOS también pueden intervenir en la morbiletalidad postinfarto cerebral, ya que se observa una alta prevalencia de hasta 62% la primera noche y se asocia con un empeoramiento temprano si el infarto ocurre durante el sueño, y el riesgo de muerte en los siguientes cuatro años es mayor entre los pacientes con EVC y AOS.[56]

Tabla 2
Tipo de enfermedad vascular cerebral.

Tipo de EVC	Durante el Sueño n (%)	Durante la Vigilia n (%)	Valor de p
Ateroesclerosis de grandes vasos	47 (17.8)	166 (14.0)	0.117
Etiología cardioembólica	50 (18.9)	413 (34.9)	< 0.001
Enfermedad de pequeños vasos	103 (39.0)	163 (13.8)	< 0.001
Causa indeterminada	47 (17.8)	227 (19.2)	0.608
Hemorragia intracerebral	17 (6.4)	215 (18.2)	< 0.0011

En un seguimiento a tres meses, en pacientes con infarto cerebral, se observó una disminución de apnea central, pero no apnea obstructiva del sueño, lo que sugiere que el EVC predispone a la apnea central, pero la apnea obstructiva muy probablemente existía con anterioridad al evento isquémico.[57]

REFERENCIAS

1. *Agnoli A, Manfredi M, Mossuto L, et al. Rapport entre les rythmes héméronyctaux de la thension artérielle et sa pathogenie de l'insuffiçance vasculaire cérébrale. Rev Neurol 1975; 131: 597-606.*
2. *Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disorders breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.*
3. *Murria CJL, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1269-76.*
4. *Palomäki H, Partinen M, Juvela S, Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. Stroke 1989; 20: 1311-5.*
5. *Guilleminualt C, Eldrige FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea, a new syndrome. Science 1973; 181: 856-8.*
6. *Guilleminault C, Tikian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27: 465-84.*
7. *He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea experience in 385 male patients. Chest 1988; 94: 9-14.*
8. *Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep 1998; 22: 217-23.*
9. *Naëgelé B, Valérie T, Pépin JL, et al. Deficits of cognoscitive executive functions in patients with sleeps apnea syndrome. Sleep 1995; 18: 43.*
10. *Beran AS, Richert AC. Obstructive sleep apnea and depression. CNS Spectr 2003; 8: 120-34.*
11. *Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. Sleep 1987; 10: 254.*
12. *Stoohs R, Guillemineault C, Itoi A, et al. Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers: the influence of sleep-disordered breathing and obesity. Sleep 1994; 17: 619.*
13. *McArdle N, Devereux G, et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1108-14.*
14. *Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19-25.*
15. *Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378-84.*
16. *Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized parallel trial. Lancet 2002; 359: 204-10.*
17. *Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003; 107: 68-73.*
18. *Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, et al. Auditory event-related potentials before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Eur J Neurology 1996; 3: 29-35.*
19. *Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. Chest 1995; 96: 1897-904.*
20. *Kraiezi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 2000; 89: 493-8.*
21. *Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 859-60.*
22. *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 Med 2002; 165: 934-9.*
23. *Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polimorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous airway pressure therapy. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 566-70.*
24. *Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2166-71.*
25. *Rose R. Atheroesclerosis-ann inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.*
26. *Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med 1999; 107: 85-97.*
27. *Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26: 74-84.*
28. *Vgontzas AN, Bixler EO, Papanivolauo D, et al. Plasma concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF), interleukin-6 (IL-6), and leptin are elevated in sleep apnea independent of obesity. Sleep 1999; 22: 33.*
29. *Nakamura T, et al. Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2001; 24: 545-53.*
30. *Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol 2000; 279: 234-7.*
31. *Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, et al. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. Am J Respir Care Med 2002; 165: 677-82.*
32. *Ip MS, Lam B, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 670-6.*
33. *Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 538-40.*
34. *Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.*

35. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002; 105: 2462-4.
36. Yokoe T, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Circulation 2003; 107: 1129-34.
37. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, et al. Obstructive sleep apnea in patients with idiopatic cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. Lancet 1991; 338: 1480-4.
38. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2003; 348: 1233-41.
39. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. Circulation 2003; 107: 727-32.
40. Javaheri S, Parker TJ, Living JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. Circulation 1998; 97: 2154-9.
41. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1537-41.
42. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, et al. Sleep-disordered breathing : a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. Coron Artery Dis 1996; 7: 475-8.
43. Kanagala R, Murali N, Friedman P, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. Circulation 2003 (in press).
44. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, et al. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. Arch Intern Med 1990; 150: 597-601.
45. D'Alessandro R, Magelli C, Gaberini G, et al. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case control study. Br Med J 1990; 300: 1557-8.
46. Hung J, Whiford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. Lancet 1990; 336: 261-4.
47. Olson LG, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: health outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 717-21.
48. Jennum P, et al. Risk of ischemic heart disease in self-reported snorers: a prospective study of 2937 men aged 54 to 74 years. The Copenhagen male-study. Chest 1995; 108: 138-43.
49. Lievers KJ, Kluiijtmans LA, Blom HJ. Genetics of hiperhomocysteinaemia in cardiovascular disease. Ann Clinn Biochem 2003; 40: 46-59.
50. Lavie L. Plasma homocysteine levels in obstructive apnea: association with cardiovascular morbidity. Chest 2001; 120: 900-8.
51. Spengos K, Tsivgoulis G, Manios E, et al. Stroke etiology is associated with symptom onset during sleep. Sleep 2005; 28: 233-8.
52. Rivera L. La apnea de sueño es un factor de riesgo para la enfermedad vascular cerebral. Revista Hondureña de Neurociencias 2001; 5: 41-2.
53. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, et al. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night alter cerebral infarction. Neurology 2002; 58: 911-6.
54. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and stroke. Curr Opin Neurol 2003; 16: 87-90.
55. Shahar C, Taddei T, Paladín B, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respire Crit Care Med 2001; 163: 19-25.
56. Wessendorf TE, Dahm C, Teschler H. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night alter cerebral infarction. Neurology 2003; 60: 1053.
57. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 375-380.