



Revista Ciencia Unemi

E-ISSN: 2528-7737

ciencia_unemi@unemi.edu.ec

Universidad Estatal de Milagro

Ecuador

Arteaga Mendieta, Fabricio; Moyón Salazar, Lister

Trastornos Respiratorios del sueño

Revista Ciencia Unemi, vol. 4, núm. 6, diciembre, 2011, pp. 8-15

Universidad Estatal de Milagro

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=582663868003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Trastornos Respiratorios del sueño

Resumen

Los eventos cerebro vasculares (ictus) son una causa importante de morbi mortalidad en la población actual. Cada vez, a los ictus, se les han ido atribuyendo nuevos factores de riesgo. Últimamente está aumentando el interés de los trastornos del sueño y su influencia tanto como factor de riesgo y pronóstico, en los cambios de la arquitectura del sueño y de la actividad cerebral en los pacientes con ictus, además de la interacción existente entre ellos y los diferentes trastornos del sueño, así como los resultados de estas interacciones que modifican el transcurso de la enfermedad. Se enumeran los posibles tratamientos descritos hasta la actualidad, ya que un correcto tratamiento de estos trastornos del sueño no sólo puede mejorar la calidad de vida y disminuir las secuelas, sino mejorar las expectativas de vida de estos pacientes. Los trastornos del sueño se están consolidando como una entidad asociada a los ictus, que en ocasiones puede ser un factor precursor, pero que también puede interferir en la evolución y en la recuperación posterior del mismo.

Palabras clave: Evento cerebro vascular (Ictus), sueño, apnea, insomnio, ritmo circadiano.

Abstract

In the current population, strokes are one of the most important causes of morbidity and mortality, to which new risk factors are increasingly being attributed. Of late, there is increased interest in the relationship between sleep disorders and strokes as regards risk and prognosis, in sleep architecture and brain activity in stroke patients, as well as the interaction between stroke and sleep disorders, including those which may also influence the outcome and recovery from strokes. The different treatments that have been described are reviewed here, as correct treatment of such sleep disorders may not only improve quality of life and reduce after-effects, but can also increase life expectancy. Sleep disorders are becoming increasingly associated to strokes. Not only can they be a risk factor; they can also interfere in the outcome and recovery of stroke patients.

Key words: Stroke, sleep, apnea, insomnia, circadian rhythm.

Lister Moyón Salazar, Lic.²

Hospital IESS Milagro
lisgus.10@hotmail.com

Recibido: Agosto, 2011

Aceptado: Diciembre, 2011



INTRODUCCIÓN

“El sueño es una conducta natural, periódica, transitória y reversible” [1], prácticamente universal. Parece aceptado que es imprescindible para la vida, ya que su privación absoluta, al menos en los mamíferos, produce la muerte. Sin embargo, no se conocen completamente sus mecanismos y funciones.

En la regulación del sueño influyen mecanismos homeostáticos y circadianos, pero también tienen importancia la edad del individuo y algunos factores individuales. Los mecanismos homeostáticos tienden a mantener un equilibrio interno, de manera que a más horas pasadas en situación de vigilia mayor es la necesidad de dormir y a más horas durmiendo menos intensa es esta necesidad. En este sentido, no es diferente de la regulación del apetito, la sed o la temperatura corporal, otras funciones básicas también reguladas de forma homeostática y cuyo centro controlador está, asimismo, en el hipotálamo. La necesidad de dormir parece estar mediada por sustancias como la adenosina (también la interleucina-1 y la prostaglandina D2), que se acumula en el cerebro de forma proporcional al tiempo pasado en vigilia y cuya presencia en el espacio extracelular del hipotálamo o del tronco cerebral [2] es capaz de inhibir las neuronas implicadas en el mantenimiento de la vigilia e inducir el sueño.

El sueño también se regula de forma circadiana, es decir que, aunque en un momento concreto, el tiempo pasado sin dormir sea el mismo, la necesidad de dormir varía según cuál sea la hora del día. Esta necesidad es máxima alrededor de las 3:00 de la madrugada (y

en menor medida hacia las 14:00-15:00 horas) y mínima hacia las 20:00 horas. El sustrato anatómico principal del sistema circadiano está en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La actividad de este núcleo se modula por diversos estímulos externos, el más importante de los cuales es la luz ambiental. Aparte de los factores homeostáticos y circadianos, la edad es otro elemento importante en la organización del sueño.

Estos trastornos no son algo nuevo, sino que con seguridad existen, en todas sus formas, desde que existe el hombre. Cosa distinta es, naturalmente, que se haya sabido identificarlos o que haya habido técnicas capaces de permitir su reconocimiento. Los trastornos respiratorios del sueño, en sus diversas vertientes, son hoy en día bastante conocidos desde el punto de vista epidemiológico, patogénico, fisiopatológico y clínico. Las técnicas diagnósticas y, sobre todo, la posibilidad de aplicarlas durante el sueño, han experimentado grandes avances en muy poco tiempo, lo que probablemente ha sido la piedra angular que ha permitido construir el enorme edificio que actualmente alberga a la neumología del sueño. Junto a los nuevos procedimientos diagnósticos también existen nuevas formas terapéuticas. La introducción de los equipos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), por Colin Sullivan, en 1981, supuso un hito histórico en el tratamiento de muchos de estos trastornos, especialmente en el de la apnea obstructiva del sueño. En efecto, métodos diagnósticos y sistemas terapéuticos han sido los dos pilares sobre los que han asentado los avances clínicos y científicos que, de modo constante, se

han producido en las últimas dos décadas [3].

Los datos epidemiológicos han situado en los últimos años al síndrome de apneas hipopneas durante el sueño (SAHS) como un proceso nosológico de primera importancia en atención a su prevalencia, a sus consecuencias sobre la salud y por su relación con otras alteraciones y enfermedades.

Los trastornos respiratorios del sueño

En el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) el médico se enfrenta con una enfermedad crónica, prevalente, de curso evolutivo incierto, con un gran espectro de gravedad y en la que influyen, sino condicionan directamente, situaciones prácticamente epidémicas en la sociedad occidental, sobre todo el exceso de peso. Todos estos factores hablan de la magnitud que debe tener esta enfermedad en la morbi-mortalidad que lleva asociada. Más aún, si la mayoría de los estudios que tratan de aportar datos sobre la relación entre el SAHS y sus consecuencias sobre la salud se han efectuado sobre grupos con un índice de apnea-hipopnea (IAH) elevado, queda por definir las consecuencias derivadas de un SAHS en el que el IAH sea leve o moderado, cuya prevalencia es particularmente alta. De igual manera, está por determinar el significado clínico de la presencia de apneas e hipopneas durante el sueño en individuos sin síntomas diurnos y su significado para la salud pública.

Situación epidemiológica del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

Las características epidemiológicas del SAHS han sido motivo de múltiples estudios,

que han permitido conocer con bastante precisión la situación en la que este problema se encuentra en la actualidad. Teniendo en cuenta la gravedad del IAH puede estimarse, de forma aproximada, que 1 de cada 5 adultos padece un SAHS leve y que 1 de cada 15 tiene, al menos, un SAHS de intensidad moderada [3], [4].

Factores como la raza deben modificar los porcentajes antes comentados. En este sentido existen estudios poblacionales que sugieren que la prevalencia del SAHS es alta o incluso más entre los afro-americanos que entre los caucasianos.

En la mayoría de los trabajos basados en la población general, en los que se ha estimado la prevalencia específica ligada al sexo, se ha comunicado un mayor riesgo en los hombres, de 2 a 3 veces, que en las mujeres, situación que no se reproduce en los estudios de base clínica. Poco se ha progresado en los motivos que condicionan esta diferencia y la mayoría de las hipótesis argumentan en relación con el papel de las hormonas sexuales. A pesar de ello se ha visto que la administración de estrógenos y de progesterona, a hombres o a mujeres postmenopáusicas, no reduce el IAH. Aunque el sexo masculino es un factor de riesgo para el SAHS, la prevalencia de muchas enfermedades crónicas también es mayor en los hombres que en las mujeres en la edad media y tardía de la vida. Las investigaciones existentes demuestran que, más allá de las diferencias hormonales, los fenotipos de ambos性, en los que se incluyen características físicas, exposiciones ocupacionales y ambientales, y el comportamiento con res-

pecto a la salud, ponen al hombre en un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Las claras diferencias existentes en la forma de la vía respiratoria superior, en la actividad del músculo geniogloso durante la vigilia, en la morfología craneofacial y en el patrón de depósito de la grasa pueden contribuir al mayor riesgo de padecer un SAHS de los varones. Sin embargo, los estudios que han investigado estas diferencias no han sido concluyentes [5], [6]. Tampoco se ha analizado la exposición a factores de riesgo exógenos potenciales, como la exposición ocupacional, la ingesta de alcohol o el tabaquismo, que pudieran explicar las diferencias en la prevalencia del SAHS hallada entre ambos sexos.

La prevalencia del SAHS también se incrementa con la edad. Un estudio efectuado en 428 sujetos de la población general, con edades comprendidas entre los 71 y los 100 años, evidenció que un 89% de los hombres y un 79% de las mujeres tenía un IAH igual o mayor a 5, lo que indica que los IAH elevados son muy prevalentes en la población anciana y que la relación hombre/mujer se aproxima a 1:1 en este grupo de edad. Por otro lado, existen datos que sugieren que la aparición de apneas o hipopneas en esta época de la vida, puede deberse a una condición distinta que aquella en la que aparecen en la edad adulta. Algunos estudios hablan de una pequeña o inexistente asociación entre el IAH con somnolencia diurna y la hipertensión arterial o la disminución de la función cognitiva. Más aún, a pesar de la alta prevalencia de las apneas e hipopneas en las personas mayores de 65 años, la prevalencia del SAHS (definido como un IAH

≥10 con síntomas diurnos) es menor en estos individuos mayores de 65 años (1,7%) que en las personas de edades comprendidas entre los 45 y los 64 años (4,7%), aunque esta diferencia no es significativa [7], [8]. Existen todavía interrogantes acerca del significado de esta enfermedad en la población geriátrica, sobre la necesidad de su tratamiento y sobre su posible influencia en la morbilidad existente.

Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y riesgo cardiovascular

Los efectos de los episodios agudos de apnea e hipopnea durante el sueño son de gran importancia. Aumenta, por ejemplo, la TA postapnea hasta 30 mmHg o más en pacientes que durante el día son normotensos, lo que conduce a que la TA nocturna oscile en función de los eventos respiratorios. Los mecanismos patogénicos implicados en este fenómeno incluyen a la hipoxia intermitente y a la hipercapnia, la elevación de la actividad simpática, que persiste durante el día, a las alteraciones en la función barorreceptora, al incremento de la presión negativa intratorácica, a la aparición de arousals, a trastornos en la reactividad vascular y a la disfunción endotelial [9], [10].

Los resultados de esta disfunción autonómica se han investigado en estudios realizados sobre grandes muestras de población, que han puesto en evidencia la asociación existente entre el IAH y la HTA [11], [12].

En cuanto al efecto de la utilización de la CPAP sobre la TA en los enfermos con un IAH elevado, dos estudios controlados y aleatorizados han evidenciado que el tratamiento con una CPAP mejora

la TA en estos casos [13], [14]. Sin embargo, existen numerosas controversias con los resultados encontrados en otros trabajos, por ejemplo, el efecto placebo sobre la TA al emplear una CPAP simulada (*sham- CPAP*) o la ausencia de respuesta tras seis semanas de tratamiento con una CPAP, en comparación con los resultados hallados al usar dicha *sham-CPAP* [15], [16]. El problema no es sólo metodológico, sino que surgen preguntas como: ¿cuál es el significado de un IAH elevado en relación al tiempo de evolución? o ¿el desarrollo de una hiperactividad simpática mantenida puede provocar alteraciones irreversibles que la CPAP ya no es capaz de modificar?

Por otro lado, y de especial relevancia para los próximos años, son los estudios de biología molecular en el SAHS. Aunque en el momento actual se carece de conclusiones firmes, algunos trabajos [17], [18]; apuntan la posibilidad de que el SAHS puede mediar o contribuir, a través de sustancias proinflamatorias (interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa), a la aparición de la respuesta inflamatoria existente en la enfermedad cardiovascular, que favorece el desarrollo de la placa arterioesclerótica.

En resumen, un IAH elevado (incluso con incrementos leves) es un factor importante en la HTA, con independencia del sexo, el exceso de peso y otros potenciales factores de confusión. A pesar de los interrogantes que quedan por dilucidar y como consecuencia de la alta prevalencia de ambos trastornos (SAHS y HTA) en la población general, al menos una parte significativa de los pacientes hipertensos debe estar implicada en el aumento del IAH. Del mismo modo,

si la existencia de un IAH elevado es causa de HTA, dicho IAH también actuaría de eslabón en el incremento de la morbilidad cardiovascular. Desde un punto de vista fisiopatológico, la aparición de eventos respiratorios durante el sueño condiciona un descenso del gasto cardíaco durante la apnea, una elevación de la frecuencia cardíaca al finalizar dicha apnea, que es secundaria a la estimulación de los quimiorreceptores por la hipoxia y la hipercapnia, y un aumento progresivo durante la apnea de la actividad del sistema nervioso autónomo.

Todos estos cambios, que acompañan al evento respiratorio, potencialmente pueden provocar una isquemia miocárdica, fundamentalmente en la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

A pesar de esta fuerte asociación entre el IAH y el IAM, hay que considerar que el IAH se midió tras el proceso isquémico, por lo que esta situación puede actuar como un factor de riesgo ante la aparición de eventos respiratorios durante el sueño (respiración periódica y apneas centrales). Además, el propio IAM debe afectar a la gravedad del IAH, que es secundaria a los cambios de la función cardíaca y al uso de medicación, entre otros.

En el *Sleep Heart Health Study*, encontraron una significativa asociación entre el incremento del IAH y la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria, el IAM, la insuficiencia cardíaca congestiva y los accidentes cerebrovasculares, después de ajustar para los posibles factores de confusión. El análisis comprendía también el ajuste para la HTA, lo que sugería que no era éste el único mecanismo

por el que los enfermos con un IAH elevado tienen un riesgo más alto de padecer una enfermedad cardiovascular. Todos estos estudios sugieren que el IAH se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, cuando los resultados se ajustaban mediante un modelo de regresión múltiple, en el que se tenía en cuenta la edad, el sexo, el BMI y la historia de enfermedad cardiovascular, el IAH no era un indicador significativo de mortalidad. Algunos estudios [19] de seguimiento realizados en personas mayores tampoco han demostrado asociación alguna entre el IAH y el riesgo cardiovascular ajustado para la edad. Hay que tener en cuenta que estas últimas publicaciones, en las que no se detecta asociación entre el IAH y el riesgo cardiovascular, analizan a una población envejecida, con IAH elevados, quedando fuera del estudio lo que sucedería en los individuos más jóvenes, con IAH moderados.

Todos estos factores de riesgo, que comparten la cardiopatía isquémica y el SAHS (sexo masculino, obesidad, edad avanzada, entre otros; se convierten en factores de confusión a la hora de demostrar su asociación, a lo que se añade la incógnita, ya comentada, de si la aparición de eventos respiratorios durante el sueño es una condición distinta, con una significación patológica diferente, en las diversas etapas de la vida. Por tanto, por el momento no puede afirmarse que el incremento del riesgo cardiovascular sea un factor independiente relacionado con la elevación del IAH y sus efectos sobre la TA, ni que el tratamiento con CPAP pueda reducir este riesgo. Por otro lado, la exis-

tencia de un paciente con una HTA de difícil control o con problemas cardiovasculares debe poner al médico general sobre aviso ante la posibilidad de que exista, simultáneamente, un SAHS. En tal caso, debe derivarlo convenientemente, aunque todavía no existen certezas sobre si el tratamiento del SAHS *per se* es más efectivo que el farmacológico de la HTA o si sirve para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes afectados.

Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y enfermedad cerebrovascular

Diversos estudios han puesto de manifiesto una elevación del IAH en los pacientes con una enfermedad cerebrovascular [20]. Esta relación está sujeta a los mismos problemas citados anteriormente: alta prevalencia de ambos trastornos, factores de riesgo comunes y asociación entre la HTA y la enfermedad cardiovascular.

Los fenómenos fisiopatológicos implicados en la asociación referida incluyen las variaciones en la TA durante los episodios apneicos, que determinan una reducción de la perfusión cerebral, el aumento del fibrinógeno plasmático en los pacientes con trastornos respiratorios del sueño, con el consecuente incremento en la viscosidad de la sangre, la disminución de la reactividad vascular secundaria a la hipercapnia, que desemboca en una mayor susceptibilidad a la isquemia cerebral, y diferentes cambios hemodinámicos, como la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral durante y después de la apnea.

Recientes estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una fuerte relación entre los trastornos respiratorios del sueño y los

accidentes cerebrovasculares agudos. En el *Sleep Heart Health Study*, demostraron que esta asociación era más elevada que la de los trastornos respiratorios del sueño y la enfermedad cardiovascular.

En una investigación prospectiva en 161 pacientes consecutivos admitidos en una unidad de accidentes cerebrovasculares agudos, se efectuó una primera poligrafía cardiorrespiratoria en la fase aguda (48-72 horas) y otra, posteriormente, en la fase estable (a los 3 meses). Durante la fase aguda, un 71,4% de los pacientes tenía un IAH mayor de 10, un 28% tenía un IAH superior a 30 y un 26,1% presentaba una respiración de Cheyne-Stokes. En la fase estable se practicó una segunda poligrafía a 86 pacientes; con una disminución del índice de apneas centrales, pero permaneciendo sin cambios el índice de apneas obstructivas.

En el trabajo se encontró, por un lado, que los trastornos respiratorios del sueño tenían una prevalencia mayor de la esperada en los enfermos con un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico para una misma franja de edad. Los fenómenos obstructivos parecían ser una condición anterior a la enfermedad, ya que no se modificaron en las dos poligrafías realizadas, en contra de lo que ocurría con los eventos centrales y la respiración de Cheyne-Stokes. Estos últimos parecían ser consecuencia de la enfermedad aguda neurológica, puesto que disminuían significativamente en la fase estable de la misma.

Los mismos autores [21] efectuaron un análisis de la mortalidad a los dos años. Utilizaron un modelo multiva-

riado de Cox, que seleccionó cuatro variables independientes explicativas de la mortalidad: la edad, la afección de la arteria cerebral media, la presencia de una cardiopatía isquémica y el IAH, con un *hazard ratio* de 1,05 para este último, lo que implica un incremento de la mortalidad del 5% por cada punto de aumento en el IAH, ajustando para las otras tres variables. Las tres primeras variables son factores pronósticos ya conocidos. Sin embargo, la identificación del IAH como un factor pronóstico independiente es inédito y aporta nuevos datos a favor de la relevancia del SAHS en las enfermedades cerebrovasculares.

En cuanto al tratamiento con CPAP en estos pacientes, no existen todavía estudios que demuestren sus beneficios, aunque se sabe que los niveles plasmáticos de fibrinógeno están elevados en los enfermos con un accidente cerebrovascular agudo y un SAHS [22].

Asimismo, el tratamiento con CPAP nasal disminuye los niveles de fibrinógeno y normaliza la reactividad vascular a la hipercapnia en los enfermos con un SAHS. Es difícil valorar la evolución de estos pacientes, en parte por los problemas derivados de la aceptación y cumplimiento del tratamiento y en parte también por los síntomas añadidos, que son secundarios al episodio ateroembólico y difíciles de separar del posible beneficio de la CPAP.

Conclusiones

En los últimos años hemos podido establecer diferentes escenarios de trabajo que nos hemos atrevido a definir como niveles. En un primer nivel, los datos observacionales, que muestran en la práctica clínica diaria



la asociación del IAH con la fragmentación del sueño y los cambios hemodinámicos, fundamentalmente, el aumento de la frecuencia cardíaca, la elevación de la TA y los cambios de la presión intratorácica. En un segundo nivel hoy se tiene evidencia de la asociación epidemiológica del IAH con los accidentes de tráfico, la somnolencia y las alteraciones cardiovasculares (HTA, IAM y accidente cerebrovascular agudo). Finalmente, el tercer nivel que se plantea de cara al futuro es el de investigar la asociación de causalidad del IAH con todos los procesos anteriormente citados. Especialmente relevantes serán los estudios dirigidos a los siguientes aspectos: a) disponer de instrumentos de

medida que aclaren el nexo de unión de circunstancias tan relevantes como el IAH y los accidentes de tráfico con la somnolencia; y b) valorar la eficacia de la CPAP y el papel que pueda ocupar en el control de las enfermedades vasculares y, por tanto, en la mortalidad.

Si estos aspectos son importantes no será menor el esfuerzo que habrá que realizar en el ámbito metodológico, en la propia definición de la enfermedad y en la unificación o delimitación de la variabilidad actual de las mediciones. De lo que sí está convencida la comunidad científica es de que, a pesar de estas limitaciones, los estudios efectuados han situado al SAHS en el problema de salud pública al que hoy nos enfrentamos,

destapando la importancia de su reconocimiento y su tratamiento.

Todo ello ha llevado a la necesidad de poner en práctica medidas sanitarias que vayan desde el correcto diagnóstico de la enfermedad (existe un gran grupo de personas que padece la enfermedad y que está sin diagnosticar), hasta la puesta en marcha de estrategias sanitarias que actúen sobre los conocidos factores de riesgo del SAHS (fundamentalmente la obesidad), pasando por la conveniencia de nuevas investigaciones que den más luz sobre la historia natural de la enfermedad, sus diferentes repercusiones patológicas, según la gravedad del cuadro clínico, y los diferentes requerimientos terapéuticos.

 Referencias Bibliográficas

- [1] Bixler, E. Vgontzas, A. Ten Have, T. Tein, J. Vela-Bueno, A. Kales, A. (2001). Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 16, N° 4, pp. 608-13.
- [2] Durán, J. Esnaola, S. Rubio, R. Izquierdo, A. (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-base sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, N° 6, pp. 685-689.
- [3] Young, T. Peppard, PE. Gottlieb, DJ. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 165, N° 10, pp. 1217-1239.
- [4] Young, T. Shahar, E. Nieto, FJ. Redline, S. Newman, AB. Gottlieb, DJ. et al. (2002). Predictors of sleepdisordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, vol. 162, N° 8, pp. 893-900.
- [5] Shaver, JL. Zenk, SN. (2000). Sleep disturbance in menopause. *J Women Health Gen Based Med*, vol. 9, pp. 109-118.
- [6] Ware, JC. McBrayer, RH. Scott, JA. (2000). Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*, vol. 23, pp. 165-170.
- [7] Durán, J. Esnaola, S. Rubio, R. De la Torre, G. Solles, J. Goicoechea, A. et al. (2001). Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in the elderly. A population bases study in the general population aged 71-100. WFSRS World Conference Sleep Odyssey Punta del Este. Uruguay.
- [8] Stepnowsky, C. Johnson, S. Dimsdale, J. Anocoli-Israel, S. (2002). Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med*, vol. 22, pp. 116-120.
- [9] Lavie, P. Herer, P. Hoffstein, V. (2000). Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J*, vol. 320, pp. 479-482.
- [10] Nieto, FJ. Young, TB. Lind, BK. Shahar, E. Samet, JM. (2000). Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, vol. 283, pp. 1829-1836.
- [11] Bixler, EO. Vgontzas, AN. Lin, HM. Ten Have, T. Leiby, BE. Vela-Bueno, A. et al. (2000). Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, vol. 160, pp. 2289-2295.
- [12] Peppard, PE. Young, T. Palta, M. Skatrud, J. (2000). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 1378-1384.
- [13] Faccenda, JF. Mackay, TW. Bonn, NA. Douglas, NJ. (2001). Randomised placebo-controlled trial of CPAP on blood pressure in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, pp. 344-348.
- [14] Pepperell, JCT. Ramdassingh Dow, S. Crossthwaite, N. Mullins, R. Jenkinson, C. Stradling, JR. et al. (2002). Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic CPAP in obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet*, vol. 359, pp. 204-210.
- [15] Shahar, E. Withey, CW. Redline, S. Lee, ET. Newman, AB. Nieto, FG. et al. (2001). Sleep disordered breathing and cardiovascular disease cross-sectional results of the Sleep Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, pp. 19-25.
- [16] Parra, O. Arboix, A. Bechich, S. García-Eroles, D. Montserrat, JM. López, JA. et al. (2000). Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 161, pp. 375-380.
- [17] Parra, O. Arboix, A. Bechich, S. García-Eroles, D. Montserrat, JM. Quintó, L. et al. (2000). Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol*, vol. 36, pp. 8-10.
- [18] Wessendorf, TE. Thilmann, AF. Wang, YM. Schreiber, A. Konietzko, N. Teschl, H. (2000). Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 162, pp. 2039-2042.
- [19] George, C. (2001). Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*, vol. 56, pp. 508-512.
- [20] Sindley, L. Smith, C. Jopper, J. Dineen, M. Suratt, PM. (2000). Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 161, pp. 857-859.
- [21] Peker, Y. Hedner, J. Kraiczi, H. Loth, S. (2000). Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 162, pp. 81-86.
- [22] Moe, T. Franklin, KA. Holmstrom, K. Rabben, T. Wiklund, U. (2001). Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 164, pp. 1910-1913.