

Síndrome de apnea obstructiva del sueño y su relación con el ictus isquémico

Alejandro González-Aquines, Denisse Martínez-Roque, Alan Baltazar Treviño-Herrera, Beatriz E. Chávez-Luévanos, Francisco Guerrero-Campos, Fernando Góngora-Rivera

Objetivo. Describir los principales mecanismos fisiopatológicos del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) asociados con el desarrollo de ictus.

Desarrollo. Los trastornos de la respiración del sueño tienen alta prevalencia en la población sana, entre los que el SAOS es el más reconocido. Este síndrome se ha asociado con enfermedades vasculares como el ictus, la hipertensión arterial y la fibrilación auricular, entre otras. El ictus posee una alta prevalencia mundial y se considera una enfermedad catastrófica. Los mecanismos fisiopatológicos son de gran importancia para comprender la relación que existe entre SAOS e ictus. Ambos trastornos se asocian con cambios moleculares, celulares y del sistema nervioso autónomo, con repercusiones cardiovasculares sistémicas y, en particular, con la salud vascular del cerebro.

Conclusiones. La relación del SAOS y el ictus isquémico es evidente. El avance en la identificación de marcadores moleculares y en estudios de bajo coste para la identificación de SAOS permitirá implementar estrategias para reducir sus consecuencias en las enfermedades cardiovasculares, principalmente en el ictus isquémico.

Palabras clave. Apnea del sueño. Fisiopatología. Ictus. Sueño. Trastornos de la respiración del sueño. Trastornos vasculares.

Introducción

El ictus es la segunda causa de muerte y la tercera de incapacidad en el mundo. Su impacto clínico y socioeconómico es importante, por lo que es necesario reconocer los factores de riesgo involucrados en la evolución y el daño del paciente con ictus [1]. El ictus se caracteriza por un déficit neurológico a consecuencia de una lesión focal del sistema nervioso central de origen vascular. Existen diferentes factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad [2], dentro de los cuales se encuentra el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), el cual afecta aproximadamente al 2-4% de la población [3] y se caracteriza por el colapso total o parcial de la vía aérea superior durante el sueño, donde se presentan episodios de apnea e hipopnea que ocasionan una reducción en la saturación de oxígeno sanguíneo [3-6]. El SAOS toma relevancia en el ictus debido a que se relaciona con factores de riesgo cardiovasculares, como sobrepeso, edad avanzada, alcohol y tabaquismo [7]. Además, es un factor de riesgo independiente de ictus [8] y se asocia a un peor pronóstico funcional en este grupo de pacientes [9].

Los principales síntomas del SAOS consisten en somnolencia excesiva durante el día, sueño no reparador, nicturia e irritabilidad [10]. Sin embargo,

en gran parte de pacientes, los síntomas diurnos no siempre están presentes y los afectados no aceptarlos como parte de su vida cotidiana o atribuibles a otras enfermedades; por ello, y por el elevado coste de los laboratorios de sueño, la prevalencia del SAOS en la población general está subdiagnosticada [11]. La diferencia de prevalencia entre la población general y los pacientes con ictus es hasta diez veces mayor [12], por lo que la presencia de SAOS predispone al desarrollo de un ictus, en particular del isquémico. Incluso las lesiones cerebrales silentes, observadas radiológicamente, son mayores en los pacientes con SAOS [13]. Estas lesiones explican un porcentaje de los casos de ictus sin factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.

La presencia de SAOS incrementa el riesgo de ictus isquémico por los efectos inmediatos de la hipoxia, por ejemplo, aumento de la presión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco e incremento en la resistencia a la insulina [14]. Las bases fisiopatológicas de estos eventos son de gran interés y en los últimos años se han dilucidado gracias a los avances en la biología molecular.

El objetivo de esta revisión es describir los principales mecanismos fisiopatológicos del SAOS asociados con el desarrollo de ictus isquémico.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México.

Correspondencia:

Dr. Fernando Góngora Rivera. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Avda. Madero y Gonzalitos, s/n. Colonia Mitras Centro. CP 64460. Monterrey, México.

E-mail:

fernando.gongora@gmail.com

Acceptado tras revisión externa: 17.05.19.

Cómo citar este artículo:

González-Aquines A, Martínez-Roque D, Baltazar Treviño-Herrera A, Chávez-Luévanos BE, Guerrero-Campos F, Góngora-Rivera F. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y su relación con el ictus isquémico. Rev Neurol 2019; 69: 255-60. doi: 10.33588/rn.6906.2019061.

© 2019 Revista de Neurología

Fisiopatología

Durante el sueño ocurren cambios fisiológicos que activan el sistema parasimpático, lo que mantiene una presión y frecuencia cardíacas disminuidas en comparación con el estado de alerta. Ante un episodio de SAOS, ocurren colapsos faríngeos que llevan a la reducción o la falta total del flujo de aire, la desaturación de oxígeno, por lo que se realiza un esfuerzo espiratorio que provoca el despertar [4].

Los mecanismos fisiopatológicos del SAOS son complejos y diversos, e incluyen alteraciones moleculares, celulares y del sistema nervioso autónomo, que ocasionan un incremento en los episodios, la gravedad y la evolución del ictus isquémico.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se define como la alteración del endotelio para regular la contracción y relajación de los vasos sanguíneos, así como el desequilibrio en el estado de coagulación e inflamación [15]. Además, es factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedades cardíacas en pacientes con SAOS, que puede relacionarse con los episodios de hipoxia intermitente [16]. La disfunción endotelial se valora a través de biomarcadores en la circulación sanguínea, algunos de los cuales son el factor de von Willebrand, la homocisteína, la E-selectina y la P-selectina [17]. En un estudio de casos y controles se demostró un incremento en los niveles de E-selectina en los pacientes con SAOS en comparación con los controles [18]. La homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular y sus concentraciones elevadas se asocian con un mayor riesgo de muerte por un evento cardiovascular [19]. Un metaanálisis reciente en donde se analizó a 839 sujetos demostró que las concentraciones de homocisteína son mayores en pacientes con SAOS [20], y los niveles de cisteína, derivada de la homocisteína, se reducen después de su tratamiento [21]. El factor de von Willebrand, además de ser un biomarcador de daño endotelial, es también un marcador de estado protrombótico y sus concentraciones son mayores en presencia de SAOS [22].

El óxido nítrico, una molécula producida por las células endoteliales, se ha considerado un marcador indirecto de la función endotelial. Existen diferentes isoformas del óxido nítrico sintasa: neuronal, inducible y endotelial, las cuales son fisiológicamente muy similares. El óxido nítrico derivado de las células endoteliales participa en la vasodilatación de la macro- y la microvasculatura, inhibe la agregación y

adhesión plaquetarias, y protege a las células endoteliales de sufrir apoptosis cuando las concentraciones de estrés oxidativo son altas [23]. Se considera que los bajos niveles de óxido nítrico pueden predecir la aparición de futuros eventos cardiovasculares [24]. En el SAOS, los niveles de óxido nítrico se encuentran reducidos [25,26]. Las funciones fisiológicas del óxido nítrico se traducen clínicamente en la protección vascular, inhibiendo la formación de placas ateroscleróticas a través de sus efectos antiinflamatorios [27], lo cual es de gran relevancia clínica, ya que una de las principales etiologías del ictus es la aterosclerosis de grandes vasos. En el desarrollo de la placa aterosclerótica participan moléculas de adhesión endotelial [28], y los niveles elevados de éstas se relacionan con el grosor de la íntima media en la vasculatura carotídea, el cual es un factor de riesgo para el desarrollo de ictus isquémico [29,30].

Estado inflamatorio

El estado proinflamatorio es un mecanismo clave para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares [31]. En el estado proinflamatorio se elevan las concentraciones de estrés oxidativo que, a su vez, aumentan los niveles de citocinas proinflamatorias, estableciendo un círculo vicioso [32]. El endotelio participa liberando quimiocinas que estimulan a los monocitos para que liberen moléculas proinflamatorias (interleucina-1 β , TNF- α e interferón- γ), que estimulan a los linfocitos para liberar interleucina-6, incrementando los niveles de proteína C reactiva [33].

Celularmente, la presencia de estados intermitentes de hipoxia/reoxigenación estimula la activación de las vías inflamatorias y se traduce en una elevación de citocinas inflamatorias en sujetos con SAOS [34]. La liberación de estas citocinas promueve la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales alteran la liberación de citocinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, generando un cambio en el fenotipo de las células endoteliales, y se traduce en un fenotipo protrombótico y proaterógeno [35]. Un estudio que comparó los niveles de citocinas proinflamatorias entre sujetos con SAOS y sujetos con obesidad, comorbilidad que también incrementa los niveles de citocinas proinflamatorias, demostró que en los que presentaban SAOS y obesidad, los niveles de citocinas proinflamatorias son mayores en comparación con el grupo sin SAOS y obesidad; asimismo, se demostró que las citocinas proinflamatorias disminuyen después del tratamiento con presión positiva continua de las vías aéreas (CPAP) nasal [36]. Otro marcador de inflamación es la pro-

teína C reactiva de alta sensibilidad, la cual se eleva en pacientes con SAOS y se relaciona con un incremento en el estrés oxidativo [37].

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un trastorno en el equilibrio entre los sistemas de producción de oxidantes y los mecanismos de defensa antioxidantes [38]. La hipoxia y la hipoxia/reoxigenación son causantes de cambios metabólicos y genéticos, incluyendo cambios en el metabolismo de la energía, en la expresión génica y en la producción de moléculas de superficie celular [32]. Además, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno contribuye al desarrollo de alteraciones cardiovasculares [39]. Estudios clínicos de casos y controles han descrito que los pacientes con SAOS presentan niveles disminuidos de agentes antioxidantes en comparación con sujetos sanos [40].

Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO) son moléculas o fragmentos moleculares que contienen uno o más electrones no apareados en orbitales atómicos o moleculares [41]. El anión superóxido es la molécula más abundante de las ERO. Aunque se considera un radical relativamente débil, al reaccionar con otras moléculas da lugar a una variedad de moléculas ERO, como el peróxido de hidrógeno, que es un radical más débil de superóxido, y el radical hidroxilo, que es un muy potente oxidante. Otra molécula oxidante potente y crucial es el peroxinitrito, una ERO que contribuye en gran medida a deteriorar la función endotelial. Éste se forma cuando el óxido nítrico interactúa con el superóxido, lo que aumenta el estrés oxidativo en el medio endotelial. Como resultado, la disponibilidad de óxido nítrico se ve disminuida y la capacidad de relajación del endotelio se deteriora [37]. Las ERO se encuentran elevadas en sujetos con SAOS [42].

Los factores de riesgo cardiovasculares, como la obesidad, el tabaquismo o la hipertensión, incrementan los niveles de estrés oxidativo [43]; sin embargo, los niveles de estrés oxidativo son mayores en sujetos con SAOS sin estos factores cardiovasculares en comparación con controles sanos [44] y disminuyen con la CPAP nasal [45].

Desregulación simpática

La variación en la excitación del sistema nervioso autónomo depende de la fase del sueño en curso [46], mientras que en el SAOS, la excitación del sis-

tema nervioso autónomo se ve alterada por la duración y la gravedad de la apnea [47]. Los episodios de hipoxia estimulan quimiorreceptores que incrementan la actividad simpática, incrementando los valores y la variabilidad de la presión arterial en comparación con los sujetos sanos [48-50]. Estudios de series de casos han demostrado que después del tratamiento con CPAP nasal, los valores de presión arterial media diurnos y nocturnos disminuyeron 10 mmHg, reduciendo el riesgo de ictus, pero no existen ensayos clínicos o metaanálisis que lo corroboren [9,51].

Alteraciones vasculares

El sistema vascular cerebral tiene un patrón único que difiere de la circulación periférica, ya que posee requerimientos metabólicos demandantes de oxígeno ininterrumpidamente, y la falta de éste produce daño al tejido cerebral [52]. Durante un episodio de apnea, la presión de oxígeno y el pH disminuyen, y la presión de dióxido de carbono se eleva, provocando hipercapnia, lo que ocasiona vasodilatación al final del episodio de apnea; posteriormente ocurre una vasoconstricción refleja al despertar como consecuencia de los períodos de apnea, lo que se traduce en daño endotelial [53,54]. Algunos estudios con Doppler transcraneal indican que el flujo cerebral puede estar disminuido en pacientes con SAOS, tanto en vigilia como en sueño [52].

La autorregulación cerebral es un mecanismo neuroprotector que ayuda a mantener el flujo de sangre del cerebro cuando existen cambios importantes en la perfusión arterial [55]. La disminución de flujo cerebral se ha asociado a daño vascular y se considera un factor de riesgo para padecer ictus. Se han realizado estudios donde se ha descrito una estrecha relación entre el SAOS y una disminución en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral [52].

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más prevalente y posee una alta mortalidad. El SAOS y la fibrilación auricular comparten factores de riesgo, y ambos se han asociado al ictus isquémico [56]. Se ha encontrado que pacientes con SAOS tienen mayor probabilidad de padecer fibrilación auricular y, en los episodios de apnea/hipopnea, tienden a aumentar los períodos de fibrilación auricular [56,57].

Las consecuencias fisiopatológicas del SAOS, como la hipoxia intermitente, el estrés oxidativo, los

despertares recurrentes y la alteración de la presión intratorácica, podrían desencadenar las arritmias cardíacas al provocar cambios directos en la estructura cardíaca y en la conducción eléctrica, o de forma indirecta por efecto del sistema nervioso autónomo [58].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de SAOS se basa en la medición de la respiración durante el sueño [59]. Existen dos tipos de estudios del sueño: la polisomnografía, la cual es la técnica de referencia para la identificación del SAOS, y los laboratorios de sueño portátiles, que son una forma práctica y barata para identificar el SAOS [60]. El índice de apnea/hipopnea (IAH) es utilizado para establecer el diagnóstico y gravedad del SAOS, que puede clasificarse en leve (IAH > 5), moderado (IAH > 15) y grave (IAH > 30) [16].

Existen tratamientos invasivos y no invasivos para tratar el SAOS. El abordaje no invasivo incluye cambios en el estilo de vida y reducción de peso, terapia que se ha mantenido en debate [61]. El abordaje invasivo quirúrgico consiste en modificaciones de la vía aérea, y el tratamiento invasivo no quirúrgico, en la aplicación de aire de presión positiva continua que evita el colapso de las vías respiratorias [62].

La asociación de SAOS con la obesidad y el depósito de tejido graso en el cuello han sugerido realizar cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio para mejorar de manera general los síntomas provocados por el SAOS. Las estrategias convencionales para disminuir de peso no siempre son efectivas y hacen necesario realizar una vigilancia estrecha para mejorar los síntomas de SAOS [63]. Sin embargo, la combinación de una intervención para disminuir de peso junto con el tratamiento con CPAP ha demostrado ser una estrategia efectiva para reducir los síntomas por SAOS y mejorar los factores de riesgo metabólico [64].

El tratamiento con CPAP se considera el de primera línea en el SAOS [51]. La CPAP disminuye la frecuencia de los episodios de apnea y desaturación de oxígeno [65], y a través de su mecanismo de acción evita el colapso de las vías respiratorias superiores [66]. La aplicación de la CPAP puede ser por vía nasal, nasooral u oral, siendo la primera la de mayor adhesión terapéutica [59].

Existen series de casos donde los sujetos tratados con CPAP disminuyen hasta un 30% los eventos cardiovasculares, por lo que podría considerarse una medida de prevención cardiovascular primaria y secundaria [67]. Un estudio prospectivo donde se

compararon pacientes con ictus con y sin tratamiento con CPAP demostró una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales en los que recibieron terapia con CPAP [68]. El uso de la CPAP reduce el tiempo de somnolencia, normaliza la estructura del sueño y mejora las consecuencias del SAOS [69]. A pesar de los beneficios clínicos y de los avances en las características mecánicas de la CPAP, su adhesión es del 30-60%. Las razones para el abandono del tratamiento incluyen falta de confort, intolerancia, claustrofobia y costes [70].

La cirugía se ha propuesto como tratamiento para el SAOS para corregir la obstrucción anatómica de las vías aéreas, e incluye suspensión de la lengua, avance maxilomandibular, cirugías de la faringe, ablación por radiofrecuencia, cirugía nasal y glossectomía, con resultados heterogéneos [71].

Las opciones terapéuticas siguen en aumento, y la terapia con CPAP se puede administrar a través de diferentes vías que incrementan su adhesión al tratamiento, contribuyendo a la reducción de la gravedad del SAOS y a la disminución de eventos cardiovasculares. El tratamiento quirúrgico sigue siendo motivo de discusión, pero en el futuro probablemente se logre contar con una opción ideal para el tratamiento de SAOS. El ejercicio y los cambios en el estilo de vida demostraron ser efectivos con un régimen estricto; sin embargo, la poca adhesión a implementar estos cambios en el estilo de vida se ve afectada por el estado económico, la urbanización, la globalización y el incremento de la disponibilidad de productos poco saludables [72].

Intervenciones oportunas

Cada vez se conoce más sobre los mecanismos fisiopatológicos del SAOS que se relacionan con el ictus. Es importante establecer estrategias de detección y tratamiento oportuno que permitan disminuir las consecuencias del SAOS, especialmente los eventos cardiovasculares a corto y largo plazo. Estudios de escrutinio con equipos portátiles de sueño serían de utilidad para identificar oportunamente a los pacientes con ictus que se beneficiarían con una terapia por CPAP.

Conclusiones

El SAOS es factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares, incluyendo el ictus. Su relación con el ictus isquémico es evidente y sus mecanismos fisiopatológicos se han clarificado en

las últimas décadas gracias al avance tecnológico y a la identificación de biomarcadores. A pesar de su trascendencia clínica, continúa como una enfermedad infradiagnosticada tanto en la población general como en los pacientes con ictus. El tratamiento con CPAP ha demostrado provocar un impacto positivo en la calidad del sueño y en la fisiopatología del SAOS. Es necesario establecer estrategias dirigidas a la detección y el tratamiento oportuno para reducir las consecuencias del SAOS en las enfermedades cardiovasculares, principalmente en el ictus isquémico.

Bibliografía

- Hankey GJ. The global and regional burden of stroke. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e239-40.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-8.
- Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 549-55.
- Paiva T, Attarian H. Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes. *Handb Clin Neurol* 2014; 119: 251-71.
- Almazaydeh L, Elleithy K, Faezipour M, Abushakra A. Apnea detection based on respiratory signal classification. *Procedia Comput Sci* 2013; 21: 310-6.
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-43.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
- Brill A, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott S. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke—a meta-analysis of randomized trials. *Neurology* 2018; 90: e1222-30.
- McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 154-60.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
- Lyons OD, Ryan CM. Sleep apnea and stroke. *Can J Cardiol* 2015; 31: 918-27.
- Cho ER, Kim H, Seo HS, Suh S, Lee SK, Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *J Sleep Res* 2013; 22: 452-8.
- Hopps E, Caimi G. Obstructive sleep apnea syndrome: links between pathophysiology and cardiovascular complications. *Clin Investig Med* 2015; 38: e362-70.
- Poredos P. State-of-the-art review: endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thromb* 2001; 7: 276-80.
- Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep* 2018; 10: 21-34.
- Lavallée PC, Labreuche J, Faille D, Huisse MG, Nicaise-Roland P, Dehoux M, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 131-8.
- Zamarrón-Sanz C, Ricoy-Galaldón J, Gude-Sampedro E, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res* 2006; 37: 552-5.
- Bostom G, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf P, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1077-80.
- Li K, Zhang J, Qin Y, Wei YX. Association between serum homocysteine level and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7234528.
- Cintra F, Tufik S, D'Almeida V, Calegare BF, De Paola A, Oliveira W, et al. Cysteine: a potential biomarker for obstructive sleep apnea. *Chest* 2011; 139: 246-52.
- Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007; 131: 733-9.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33: 829-37.
- Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 338-49.
- Canino B, Hopps E, Calandrino V, Montana M, Presti RL, Caimi G. Nitric oxide metabolites and erythrocyte deformability in a group of subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 59: 45-52.
- Ozkan Y, Firat H, Simsek B, Torun M, Yardim-Akaydin S. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath* 2008; 12: 149-54.
- Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 15-26.
- Schiro A, Wilkinson FL, Weston R, Smyth JV, Serracino-Inglott F, Alexander MY. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 2014; 234: 295-302.
- Yun CH, Jung KH, Chu K, Kim SH, Ji KH, Park HK, et al. Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Clin Neurol* 2010; 6: 89-98.
- Ohira T, Shahar E, Iso H, Chambless L, Rosamond W, Sharret A, et al. Carotid artery wall thickness and risk of stroke subtypes. *Stroke* 2010; 42: 397-403.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
- Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep* 2013; 5: 93-107.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
- Incalza MA, Oria RD, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol* 2017; 100: 1-19.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, 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.
- Volna J, Kemlink D, Kalousova M, Vavrova J, Majerova V, Mestek O, et al. Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR491-7.
- Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 1391-403.
- Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 985258.
- Sales LV, De Bruin VMS, D'Almeida V, Pompéia S, Bueno OFA, Tufik S, et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 449-55.

41. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
42. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003; 7: 105-10.
43. Csányi G, Miller FJ. Oxidative stress in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6002-8.
44. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulis K, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2013; 17: 549-55.
45. De Lima AM, Franco CM, De Castro CM, Bezerra AA, Ataíde L Jr, Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2010; 79: 370-6.
46. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
47. Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 476.
48. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest* 2014; 124: 1454-7.
49. Correa CM, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W. Twenty-four hour blood pressure in obese patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109: 313-20.
50. Shi J, Piao J, Liu B, Pan Y, Gong Y, Deng X, et al. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2017; 22: 208-12.
51. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
52. Durgan DJ, Bryan RM Jr. Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e000091.
53. Li Y, Veasey S. Neurobiology and neuropathophysiology of obstructive sleep apnea. *Neuromolecular Med* 2012; 12: 168-79.
54. Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 1363-70.
55. Ortiz E, Banderas A, Unigarro L, Santillán P. Oxigenación y flujo sanguíneo cerebral, revisión comprensiva de la literatura. *Rev Ecuat Neurol* 2018; 27: 80-9.
56. Marulanda E, Chanturvedi S. The interplay between sleep apnea and atrial fibrillation. *Front Neurol* 2017; 8: 668.
57. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.
58. Rossi V, Stradling J, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013; 41: 1439-51.
59. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Am Fam Physician* 2016; 94: 355-60.
60. Toraldo DM, Passali D, Sanna A, De Nuccio F, Conte L, De Benedetto M. Cost-effectiveness strategies in OSAS management: a short review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37: 447-53.
61. Araghi MH, Chen YE, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013; 36: 1553-62.
62. Tingting X, Danming Y, Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 335-46.
63. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea –clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 321-9.
64. Chirinos JA, Gurubhagavata I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 2265-75.
65. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med* 2007; 8: 400-26.
66. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 586-93.
67. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
68. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012; 39: 906-12.
69. Calik MW. Treatments for obstructive sleep apnea. *J Clin Outcomes Manag* 2016; 23: 181-92.
70. Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: implications for future interventions. *Indian J Med Res* 2010; 131: 245-58.
71. Roterberg B, Murariu D, Pang K. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened. *J Otolaryngol* 2016; 45: 43.
72. Allen L. Are we facing a noncommunicable disease pandemic? *J Epidemiol Glob Health* 2017; 7: 5-9.

Obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with ischaemic stroke

Aim. To describe the main physiopathological mechanisms of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) associated with the development of stroke.

Development. Sleep breathing disorders have a high prevalence in the healthy population, among them, the OSAS is the most recognized. This syndrome has been associated with vascular diseases such as stroke, hypertension, atrial fibrillation, among others. Stroke has a high global prevalence and is considered a catastrophic disease. The physiopathological mechanisms are of great importance to understand the relationship that exists between OSAS and stroke. Both diseases are associated with molecular, cellular, and autonomic nervous system changes, with systemic cardiovascular repercussions and in particular with the vascular health of the brain.

Conclusions. The relationship between OSAS and ischaemic stroke is evident. The advance in the identification of molecular markers and low-cost studies for the identification of OSAS will allow implementing strategies to reduce their consequences in cardiovascular diseases, mainly in ischaemic stroke.

Key words. Breathing sleep disorders. Physiopathology. Sleep. Sleep apnea. Stroke. Vascular disorders.