

# Trastornos neurológicos asociados con el síndrome de apnea obstructiva del sueño

Marco Antonio Alegría Loyola, Javier Andrés Galnares-Olalde

Centro Neurológico del Centro Médico ABC.

## RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) consiste en un trastorno del sueño caracterizado por colapso intermitente (ya sea parcial o completo) de la vía aérea que resulta en episodios frecuentes de apnea e hipopnea. Se ha asociado este trastorno con distintas patologías neurológicas, siendo el evento vascular cerebral, epilepsia, Parkinson y tumores del sistema nervioso central como las más frecuentes.

**Palabras clave:** SAOS, apnea obstructiva del sueño, EVC, Parkinson, tumores del sistema nervioso central.

## ABSTRACT

*Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep disorder characterized by intermittent (either partial or complete) collapse of the airway resulting in frequent episodes of apnea and hypo-apnea. This disorder has been associated with different neurological pathologies, being the cerebral vascular event, epilepsy, Parkinson and central nervous system tumors, the most frequent.*

**Key words:** OSAS, obstructive sleep apnea, CVE, Parkinson, central nervous system tumors.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) consiste en un trastorno del sueño caracterizado por colapso intermitente (ya sea parcial o completo) de la vía aérea que resulta en episodios frecuentes de apnea e hipopnea. Es un desorden común que requiere cuidados de por vida por su asociación con diversas complicaciones. La presencia de estos eventos de apnea/hipopnea condiciona en el paciente un aumento del riesgo para la aparición de patologías neurológicas (incluido pobre desempeño cognitivo y enfermedad vascular cerebral, entre otras), así como de diversas afecciones no neurológicas.<sup>1,2</sup>

La prevalencia de SAOS varía significativamente entre las diversas poblaciones mundiales; se estima en un 14% de la población masculina y en un 5% de la femenina, usando un corte para definir la prevalencia de más de cinco eventos de apnea/hora con desaturación mayor del 4% del valor basal.<sup>3,4</sup>

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de SAOS son la obesidad y el sobrepeso; sin embargo, otras comorbilidades tales como enfermedad arterial

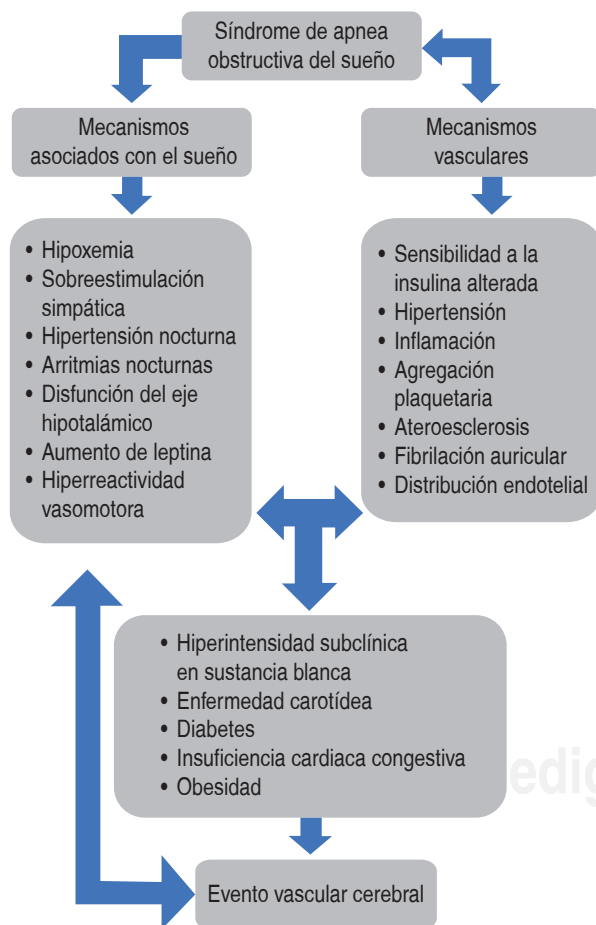
coronaria, diabetes *mellitus* tipo 2, arritmias, falla cardíaca congestiva, hipertensión refractaria y síndrome de ovario poliquístico se han asociado con un incremento en el riesgo de aparición de SAOS y viceversa.<sup>5</sup>

Las consecuencias del SAOS no tratado son muy variadas y se postula que son desencadenadas por el sueño fragmentado, la hipoxia intermitente, cambios de la presión intratorácica y el aumento de la actividad nerviosa simpática que acompaña la respiración desordenada durante el sueño. Los pacientes con SAOS a menudo refieren fatiga y somnolencia durante el día. Pueden sufrir deficiencias en la vigilancia, concentración, función cognitiva, interacciones sociales y calidad de vida. Estas disminuciones en la función diurna pueden traducirse en mayores tasas de accidentes relacionados con el trabajo y vehículos de motor. Los pacientes con SAOS sin tratar pueden estar en mayor riesgo de aparición de afecciones cardiovasculares, ya que desarrollan refractariedad al tratamiento antihipertensivo, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias y, sobre todo, un riesgo aumentado de enfermedad vascular cerebral.<sup>6</sup>

## Fisiopatología

Los principales mecanismos propuestos por los cuales el SAOS da lugar a complicaciones neurológicas, principalmente asociadas con isquemia, son los siguientes (Figura 1):<sup>7,8</sup>

- Disminución del flujo sanguíneo cerebral debido al aumento de la presión intratorácica que se genera durante los eventos de apnea, lo que da lugar a variabilidad del flujo sanguíneo.
- Vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales en respuesta a la hipoxia, con liberación de radicales libres de oxígeno y aumento de la respuesta simpática (hiperreactividad vasomotora).
- Pobre reserva hemodinámica cerebral por estenosis arterial por disfunción endotelial crónica.



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos del SAOS en relación con eventos vasculares cerebrales.

- Disfunción del eje hipotalámico asociada con hipertensión nocturna.
- Aumento de leptina, con sensibilidad alterada a la insulina.

Al tratarse de un trastorno que afecta el flujo sanguíneo asociado a hipoxia, se cree que la hipoxia crónica es la que desencadena el alto índice de complicaciones.

## Apnea del sueño y asociación con trastornos neurológicos

### Evento vascular cerebral

El síndrome de apnea del sueño se ha vinculado sobre todo con el incremento en el riesgo de eventos vasculares como el ataque isquémico transitorio y el evento vascular cerebral de tipo isquémico.<sup>9,10</sup>

Metaanálisis recientes demuestran que desórdenes respiratorios durante el sueño se asocian con un aumento del riesgo de evento vascular cerebral (EVC) en dos a tres veces. De los pacientes con ictus, 72% tienen un índice de apnea-hipopnea (IAH) > 5 eventos/hora.<sup>11,12</sup>

Un estudio realizado por Turkington determinó en un grupo de 120 pacientes con diagnóstico de EVC que la presencia de SAOS predice un incremento en la mortalidad, además de que cada evento adicional de IAH por arriba de cinco eventos/hora aumenta el riesgo de EVC con una razón de momios de 1.03. En otro trabajo español se demostró la misma asociación.<sup>13,14</sup>

Los trastornos del sueño se han relacionado con un pobre pronóstico, así como aumento de recurrencia de la EVC, por lo que se ha postulado que el tratamiento de estos disminuiría el riesgo e impactaría directamente en la supervivencia de los pacientes.<sup>15</sup>

En cuanto al abordaje, se ha demostrado que el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) tras un evento ictal o un ataque isquémico transitorio mejora el IAH de más de 30 eventos/hora a menos de 10 eventos/hora; sin embargo, los ensayos clínicos que han evaluado la disminución del riesgo de EVC son muy débiles por el tamaño de muestra y su calidad es limitada. A pesar de ello, pocos ensayos controlados han medido en forma directa el impacto del tratamiento de la SAOS en la incidencia de EVC. Dos de ellos no informaron diferencias en la tasa de EVC u otros eventos cardiovasculares en pacientes tratados con CPAP en comparación con controles.<sup>16-18</sup>

### *Enfermedad de Parkinson*

La enfermedad de Parkinson es considerada uno de los padecimientos neurodegenerativos más frecuentes en el mundo. Dados los mecanismos fisiopatológicos del SAOS, se ha propuesto una asociación entre el SAOS y aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson. Un estudio en pacientes asiáticos en 2015 demostró que la presencia del SAOS con insomnio asociado aumenta el riesgo de enfermedad de Parkinson dos veces.<sup>19</sup> Se propuso que los principales mecanismos son vinculados a la hipoxia, así como los cambios vasculares desencadenados por la misma.<sup>20</sup> Se vio, además, que las pacientes del sexo femenino eran más propensas a desarrollar Parkinson en el contexto del SAOS (3.09 versus 2.31), con una razón de riesgo ajustada de 2.25. La incidencia era mayor en el grupo de edad por arriba de 70 años, lo que hace pensar que la edad juega también un papel importante; en este grupo, la incidencia de Parkinson fue mayor en el sexo masculino. Otro estudio en pacientes asiáticos en 2017 determinó que los trastornos del sueño no relacionados con apnea también se asocian con un incremento en el riesgo de enfermedad de Parkinson, lo cual abre el panorama para un manejo temprano y con un alto nivel de sospecha en cuadros de alteraciones en el sueño.<sup>21,22</sup>

### *Epilepsia*

La incidencia de crisis convulsivas de nueva aparición es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad, donde su etiología es idiopática en un 45% de los casos. La presencia de apnea obstructiva del sueño no tratada puede conducir a la fragmentación del sueño y la privación crónica del mismo, lo que puede facilitar las convulsiones en individuos susceptibles.<sup>23,24</sup>

Se han hecho varios trabajos para determinar si existe una relación directa entre la presencia de SAOS y la aparición de crisis convulsivas. La literatura concluye que el incremento en el índice de apnea-hipopnea, con una media de 23, se ha asociado con un aumento del riesgo de crisis convulsivas en población susceptible, especialmente aquella con edad avanzada. La limitación de los estudios es la carencia de investigaciones prospectivas al respecto del tema. En los pacientes mayores de 50 años con epilepsia, 30% de aquéllos del género femenino tienen más de cinco eventos/hora, mientras que en el género masculino se presenta ese número de eventos en el 73% de los pacientes.<sup>25</sup>

### *Cefalea tensional*

Se ha propuesto, debido a los mecanismos fisiopatológicos, que el SAOS puede vincularse con recurrencia o desarrollo de cefalea tensional. Sin embargo, se han hecho diversos estudios donde no se ha encontrado una asociación significativa entre la frecuencia o número de eventos de cefalea tensional en la población general, ya sea como causa o consecuencia.<sup>26,27</sup>

### *Tumores del sistema nervioso central*

La evidencia muestra que la hipoxia tumoral y sus mediadores moleculares relacionados regulan múltiples pasos de tumorigenia, incluida la formación de tumores, la progresión y la respuesta a la terapia. La hipoxia también juega un papel en la tumorigenia del glioma. La progresión del astrocitoma de bajo grado al glioblastoma multiforme puede estar mediada por cambios fenotípicos inducidos por hipoxia y la posterior selección clonal de células que sobreexpresan moléculas sensibles a la hipoxia. A partir de estas observaciones experimentales, existe la hipótesis de que el SAOS y la posterior hipoxia tisular podrían conducir a la aparición de cáncer.<sup>28</sup>

En un estudio conducido por Chen se evidenció que la presencia del SAOS se ha asociado con estos mecanismos de producción de hipoxia con sobreexpresión de moléculas tumorales, con correlación clínica y una razón de riesgo de 1.71. Se postula que el SAOS juega dos papeles en la evolución de los tumores del SNC: como indicador temprano de ellos y como iniciador del desarrollo de cáncer. La presencia de este último es más común cuando el SAOS se manifiesta con insomnio. Por este motivo, se ha propuesto un manejo quirúrgico para el SAOS como prevención primaria de la aparición de tumores del SNC, en especial gliomas.<sup>29</sup>

## **CONCLUSIONES**

El SAOS es un trastorno de alta prevalencia y poca consideración como factor de riesgo para trastornos neurológicos. Su correcta identificación, así como su tratamiento adecuado, podría disminuir el riesgo de eventos asociados. En la actualidad no hay ensayos clínicos suficientes para evaluar la disminución del riesgo con tratamiento con CPAP, lo que hace necesario que se le preste mayor atención a este trastorno para disminuir esas causas que previamente eran conocidas como idiopáticas en el contexto de trastornos neurológicos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010; 55 (9): 1155-1167.
2. Young T, Skatrud J, Peppard P. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291 (16): 2013-2016.
3. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (3): 479-504.
4. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177 (9): 1006-1014.
5. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015; 7 (8): 1311-1322.
6. Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*. 2011; 190: 53-68.
7. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke*. 1998; 29 (1): 87-93.
8. Beaudin AE, Pun M, Yang C, Nicholl DD, Steinback CD, Slater DM et al. Cyclooxygenases 1 and 2 differentially regulate blood pressure and cerebrovascular responses to acute and chronic intermittent hypoxia: implications for sleep apnea. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (3): e000875.
9. Wallace DM, Ramos AR, Rundek T. Sleep disorders and stroke. *Int J Stroke*. 2012; 7: 231-242.
10. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6 (2): 131-137.
11. Birbak J, Clark A, Hulvej N. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10 (1): 103-113.
12. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (4): 461-465.
13. Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. 2004; 59: 367-371.
14. Parra OA. Sleep-related breathing disorders: Impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*. 2004; 24: 267-272.
15. Portela PC, Fumadó JC, García HQ, Borrego FR. Sleep-disordered breathing and acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 Suppl 1: 104-110.
16. Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, Kemmling A, Okegwo A, Schmidt A et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. *Stroke*. 2012; 43 (4): 1137-1139.
17. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (20): 2161-2168.
18. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. N Engl J Med. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. 2016; 375 (10): 919-931.
19. Chen JC, Tsai TY, Li CY, Hwang JH. Obstructive sleep apnea and risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study. *J Sleep Res*. 2015; 24 (4): 432-437.
20. Rothman S, Mattson M. Sleep disturbances in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med*. 2012; 14: 194-204.
21. Hsiao YH, Chen YT, Tseng CM, Wu LA, Perng DW, Chen YM et al. Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders: a population-based cohort study. *J Sleep Res*. 2017; 26 (5): 623-628.
22. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B et al. Prodromal features for Parkinson's disease—baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (5): 766-772.
23. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: S24-S29.
24. Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, Abramson HS, Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology*. 1994; 44 (11): 2060-2064.
25. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*. 2007; 69 (19): 1823-1827.
26. Rains JC, Poceta JS, Penzien DB. Sleep and headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8: 167-175.
27. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011; 12 (1): 63-69.
28. Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ*. 2008; 15: 678-685.
29. Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med*. 2014; 15 (7): 749-754.

Correspondencia:  
**Dr. Marco Antonio Alegria Loyola**  
 E-mail: alegriamarco@yahoo.com.mx

www.medigraphic.org.mx