

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

J. Durán-Cantolla

Unidad Respiratoria de Trastornos del Sueño. Sección de Neumología. Hospital Txagorritxu. Vitoria. España.

El recientemente terminado Documento de Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)¹ define el SAHS como un cuadro de *somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Estos episodios se miden con el Índice de Alteración Respiratoria (IAR). Un IAR ≥ 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por*

otras causas, confirma el diagnóstico. El IAR se define como el número de apneas, hipopneas y el número de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) por hora de sueño (tabla 1). Sin embargo, un IAR alterado no define un SAHS por sí mismo y la Academia Americana de la Medicina del Sueño define SAHS con un IAR > 5 asociado a síntomas y signos clínicos relacionados con la enfermedad².

SAHS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Uno de los aspectos que ha merecido mayor atención es la asociación entre el SAHS y la hipertensión arterial sistémica (HTA). Los cambios cíclicos en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial sistémica (PA) que acompañan a las apneas-hipopneas son mediados, probablemente, por fluctuaciones en la actividad del sistema nervioso autónomo. En sujetos sanos se observa un descenso nocturno en las cifras de PA (“*dippers*”), que no se presenta en la mayoría de pacientes con SAHS (“*non-dippers*”). El mantenimiento de un nivel elevado de PA nocturna podría ser causa del inicio y/o mantenimiento de la HTA y del resto de complicaciones vasculares.

Tabla 1. Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios y que este documento de consenso aconseja se empleen. Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS del Grupo Español de Sueño¹

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción $> 90\%$ de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en <i>presencia</i> de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
Apnea central	Ausencia o reducción $> 90\%$ de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en <i>ausencia</i> de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
Apnea mixta	Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
Hipopnea	<i>Reducción discernible ($> 30\%$ y $< 90\%$) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de unas desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el EEG. Esta definición es la que todos los miembros de este documento de consenso recomiendan que se aplique.</i> A pesar de que en la última guía de la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AAMS) en el 2001 ¹⁴ y, posteriormente en la actualización del 2005 ¹⁶ , se considera suficiente la reducción de la señal de flujo $> 30\%$ acompañada de una desaturación del 4% como definición clínica, se acepta como definición de investigación la definición que este documento recomienda. Por otra parte, muchos grupos consideran que la mayoría de las desaturaciones significativas alcanzan el 3% y que el 4% es un umbral demasiado elevado. La obstrucción es con frecuencia deducida de la respiración paradójica en las bandas de esfuerzo toraco-abdominal, la morfología del flujo o el incremento del ronquido durante el evento respiratorio ¹⁵ . Sin embargo, la tipificación precisa de las hipopneas como obstructivas o centrales sólo puede llevarse a cabo si se mide presión esofágica ¹⁵ . Esfuerzos Respiratorios Asociados a microdespertares (ERAM) Período ≥ 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba, con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toraco-abdominales cuando hay un período de limitación al flujo ≥ 10 segundos y $<$ de 2 minutos, sin reducción marcada de la amplitud del flujo y que termina con un microdespertar.
Índice de Alteración Respiratoria (IAR)	Consiste en la suma del número de apneas + el número de hipopneas por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria) – IAH sumado al número de ERAM por hora. El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura.

Con el objetivo de estudiar los factores etiológicos implicados en la HTA en los pacientes con SAHS, Brooks et al³ crearon un modelo animal empleando perros a los que provocaban apneas obstructivas. Al medir los cambios de PA nocturnos y diurnos en el animal, observaron que estos eventos respiratorios determinaban HTA diurna sostenida. En cambio, la inducción de fragmentación del sueño sin apneas, producía un incremento de la PA únicamente durante la noche. Fletcher et al^{4,5}, en base a la hipótesis de que los episodios repetidos de hipoxia eran la causa del mantenimiento de cifras elevadas de PA en los pacientes con SAHS, realizaron estudios animales con ratas de laboratorio y concluyeron que el animal respondía a estos fenómenos de hipoxia mediante incrementos mantenidos de las cifras de PA. Además, se pudo determinar que, probablemente, esta respuesta se debe a una hiperactividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático.

En los últimos años, hay un interés progresivo por el estudio de la función endotelial en pacientes con HTA. El endotelio vascular, en respuesta a diversos estímulos tanto mecánicos (flujo sanguíneo, presión arterial, distensión de la pared) como químicos (producidos por las células sanguíneas y por los distintos tejidos), es capaz de liberar numerosos factores que intervienen de forma esencial en la regulación de la función vascular. En condiciones normales, el endotelio forma una barrera eficaz para macromoléculas y células sanguíneas y existe un equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores de síntesis endotelial que permite un adecuado tono vascular. Además, ciertas sustancias controlan la proliferación de las células musculares lisas, inhiben la agregación plaquetaria o impiden la adhesión de monocitos. Sin embargo, algunas condiciones como el aumento de PA, una concentración anormalmente elevada de lípidos, glucosa o productos derivados del tabaco, y la presencia de citoquinas inflamatorias, ejercen una acción deletérea en la pared vascular y son causa de disfunción endotelial. Esta situación se manifiesta como una pérdida de la función de barrera selectiva, un aumento del tono vasoconstrictor por el aumento de formación de endotelina y tromboxano, un incremento en la adhesión de leucocitos, mayor tendencia a la trombosis y agregación plaquetaria, y proliferación y migración de células musculares lisas y fibroblastos. Además, se produce un aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II, que contribuye al aumento de resistencia periférica total. De hecho, Los niveles de endotelina-1 y los de óxido nítrico se encuentran elevados en pacientes con SAHS⁶. De igual modo, en estos enfermos se encuentra un aumento en sangre de los niveles de ICAM-1, VCAM-1 y L-selectina⁷ y la IL-6 y el 8-isoprostano están también elevados en el aire espirado de los pacientes con SAHS⁸. Todos estos hallazgos sugieren que el endotelio y el daño oxidativo están directamente implicados en la aparición de alteraciones vasculares asociadas al SAHS y que disponemos de una hipótesis fisiopatológica plausible que explique los mecanismos por los que el SAHS puede causar HTA.

Los primeros estudios que pusieron en evidencia una asociación entre el SAHS y la HTA se basaron en pacientes con SAHS. Levy et al⁹ estudiaron 2.677 adultos entre 20 y 85 años que habían sido enviados a su unidad de sueño por sospecha clínica de SAHS. Encontraron una asociación li-

near tipo dosis-respuesta entre la severidad del SAHS y el riesgo de HTA. Esta asociación era tanto para la PA sistólica como diastólica y se mantenía tras ajustar por edad, sexo e índice de masa corporal. Así por cada incremento en una unidad del IAH se producía un aumento del riesgo de HTA del 1%.

El primer estudio de base poblacional que evidenció la asociación entre el SAHS y la HTA fue publicado por Young et al¹⁰ dentro de la cohorte de Wisconsin. Estos autores encontraron en una población de 1.060 trabajadores de 30 a 60 años que tener un IAH ≥ 15 vs 0 se asociaba con un OR para HTA de 1,8 (IC 95%: 1,3-2,4). Resultados similares encontraron Bixler et al que estudiaron 740 hombres y 1.000 mujeres de 20 a 100 años y encontraron que, después de ajustar por variables potencialmente confusoras, tener un IAH ≥ 15 vs 0 se asoció con HTA y que la magnitud de esta asociación se reducía con la edad¹¹. Nuestro grupo¹² también estudió 1050 hombres y 1098 mujeres de 30 a 70 años de la población general y encontramos que después de controlar por edad, sexo, índice de masa corporal, perímetro del cuello, consumo de tabaco e ingesta enólica, tener un IAH ≥ 15 vs 0 suponía un OR para el desarrollo de HTA de 2,3 (IC 95%: 0,9-5,7). Además, pudimos observar como cada 5 unidades de aumento del IAH el riesgo de HTA aumentaba un 1,25% (IC 95% 1,0-1,5). Completando todos estos hallazgos Nieto et al¹³, dentro del Sleep Heart Health Study estudiando una cohorte de 6.132 sujetos de ambos sexos mayores de 40 años, encontraron que tener un IAH ≥ 30 vs 1,5 se asociaba a un OR para el desarrollo de HTA de 1,37 (IC 95%: 1,0-1,8). Todos estos estudios han mostrado de manera incuestionable una asociación entre tener un IAH ≥ 15 y, especialmente, ≥ 30 y sufrir HTA.

Sin embargo, la existencia de una asociación no implica causalidad. Para aproximarse a la demostración de que el SAHS causa HTA deberemos obtener datos de una cohorte de seguimiento donde pueda demostrarse que durante el mismo aumenta la incidencia de HTA en los pacientes portadores de un SAHS. Este estudio fue llevado a cabo por el grupo de Wisconsin. Así Peppard et al¹⁴ siguieron 709 sujetos de su cohorte durante 4 años. Este grupo encontró que tener un IAH ≥ 5 vs 0 suponía un OR de aparición de HTA de 2,9 (IC 95%: 1,5-5,6) con un efecto dosis-respuesta. Nosotros también estudiamos nuestra cohorte de población general de 1050 hombres de 30 a 70 años, de los cuales 772 fueron seguidos durante $8,1 \pm 0,8$ años¹⁵. Encontramos que tener un IAH ≥ 15 vs 0-1,9 se asoció con un OR de HTA de 2,1 (IC 95%: 1,0-4,5).

Estos resultados, realizados sobre el seguimiento de los pacientes sugieren fuertemente que el IAH no sólo está asociado a HTA sino que puede causarla. No obstante, si el SAHS causa HTA el tratamiento del SAHS con CPAP debería reducir las cifras de PA. De esta manera la evidencia sobre la causalidad de HTA del SAHS quedaría establecida. Aunque los estudios realizados en este aspecto no son aún definitivos sugieren fuertemente esta causalidad:

Uno de los primeros estudios sobre la relación entre el SAHS y la HTA fue publicado por Wilcox et al¹⁶, que estudiaron el efecto de la CPAP en 38 pacientes con SAHS monitorizados con holter de 24 horas y objetivaron que la mayoría de los SAHS eran considerados como no *dippers* (22/38) y 11/38 tenían HTA. Tras tratamiento con CPAP la

PA se redujo significativamente y 15 de los 22 pacientes no *dippers* se transformaron en *dippers*. Este estudio sugería que la mayoría de los SAHS eran no *dippers*, tenían una prevalencia elevada de HTA y ésta se podía reducir tras el tratamiento con CPAP. Engleman et al¹⁷ realizaron un ensayo clínico controlado con placebo oral, cruzado en 13 hipertensos, todos menos uno varones, diagnosticados de SAHS, tanto *dippers* como no *dippers*. A todos se les trató 3 semanas con cada brazo de tratamiento. Se objetivó que la PA diurna disminuyó sólo en los no *dippers*, aunque esta disminución no fue significativa. Además, 2/5 pacientes pasaron de no *dippers* a *dippers*. Resultados similares fueron encontrados por Akashiba et al¹⁸ en 38 pacientes varones diagnosticados de SAHS severo, 11 de los cuales eran portadores de HTA. El estudio no fue controlado y se basó en holter de PA de 24 horas antes y tres días después de tratamiento con CPAP. Dimsdale et al¹⁹ estudiaron el efecto de la CPAP en la PA mediante holter de 24 horas en 39 pacientes con SAHS randomizados para recibir CPAP o sham CPAP. La PA diurna se redujo significativamente en ambos grupos. Sin embargo, la PA nocturna disminuyó significativamente más en el grupo que recibió CPAP frente al placebo.

Faccenda et al²⁰ realizaron un estudio en 68 pacientes normotensos con SAHS (IAH medio 35) a quienes se administró de forma randomizada y cruzada CPAP o un placebo oral. La CPAP redujo significativamente la PA media diastólica (79,2 placebo vs 77,8 CPAP; $p = 0,04$) y sistólica (133,1 placebo vs 129,1 CPAP; $p = 0,009$). De forma complementaria, el descenso de la PA fue mayor en aquellos pacientes que desaturaban más durante el sueño y en los cumplidores de más de 3,5 horas por noche de tratamiento con CPAP. Estas modificaciones en la PA pueden parecer no muy relevantes. Sin embargo, estudios realizados con medicación hipotensora en sujetos con HTA sin SAHS han evidenciado que descensos de 5 mmHg en la PA diastólica se asocian con un descenso del 42% en el riesgo de accidente cerebrovascular y del 14% en enfermedad coronaria en los 5 años siguientes²¹, siendo esta reducción a los 10 años de seguimiento, de un 31% y de un 21%, respectivamente, para las citadas complicaciones²². En el estudio de Faccenda et al se alcanzaba una reducción de la PA diastólica en los pacientes con hipoxemia nocturna de 5 mmHg, sugiriéndose que la CPAP podría estar justificada en estos pacientes en base a esta reducción. El problema es que todos los pacientes eran normotensos. Por tanto, no podemos afirmar si esta reducción de la PA en normotensos tiene el mismo significado que la obtenida en sujetos con HTA.

Pepperel et al²³ estudiaron 118 pacientes con sospecha de SAHS (Epworth > 9 y > 10 desaturaciones por hora) tratados con CPAP en dos grupos (presión óptima y presión subterapéutica). Los pacientes con presión óptima redujeron su PA media, medida con MAPA de 24 horas, 2,5 mmHg, mientras que el grupo con presión subterapéutica aumentó la PA media 0,8 ($p = 0,0013$). El beneficio se objetivó en la PA sistólica y a diastólica, y tanto de día como de noche. Las diferencias fueron mayores en los pacientes con SAHS más severos y fue particularmente alto en sujetos diagnosticados de HTA. Sin embargo, el hecho de que el número de sujetos con HTA fuera pequeño (22 pacientes), así como que el diagnóstico de SAHS se basó en el Epworth y una oximetría, no permite elevar las conclusiones a definitivas.

Becker et al²⁴ estudiaron 32 pacientes con SAHS severo (IAH medio por polisomnografía de 62,5). Se randomizaron para recibir CPAP óptima terapéutica ($n = 16$) y subterapéutica ($n = 16$) durante 9 semanas. La CPAP óptima redujo el IAH en un 95% y la subterapéutica en un 50%. La PA (MAPA 24 horas) se redujo una media de $9,9 + 11,4$ mmHg con la CPAP óptima y no hubo cambios relevantes con la presión subterapéutica ($P = 0,01$). La presión media sistólica y diastólica se redujo significativamente en torno a unos 10 mmHg, tanto la diurna como la nocturna. Sin embargo, en este estudio había sólo 8 pacientes con HTA en el grupo de tratamiento óptimo y 13 en el grupo subterapéutico. En este estudio, de nuevo el número de pacientes estudiado fue pequeño y los autores no informaron sobre si la modificación de la PA fue diferente en los pacientes con HTA frente a los normotensos.

Hla et al²⁵ estudiaron con MAPA 24 trabajadores (30-60 años) con HTA leve-moderada no tratada. Los pacientes con un IAH > 5 ($n = 14$) recibieron CPAP terapéutica óptima y los pacientes con un IAH < 5 ($n = 10$) recibieron CPAP a 5 cm. El tratamiento se mantuvo 3 semanas y se comprobó, ajustando por edad e IMC, que en los sujetos con IAH > 5, frente a los sujetos con un IAH < 5, tuvieron una significativa reducción de la PA sistólica y diastólica nocturna ($-7,8$ vs $+ 0,3$ mmHg [$p = 0,02$] y $-5,3$ vs $-0,7$ mmHg [$p = 0,03$], respectivamente). El estudio se realizó en trabajadores con HTA de novo diagnóstico y sin recibir tratamiento antihipertensivo. Por primera vez se comprobó que los pacientes con IAH anormal, la PA se redujo de forma significativa. Los autores no encontraron diferencias significativas en la reducción de la PA diurna y esto probablemente está relacionado con el pequeño tamaño muestral y la escasa duración del tratamiento (3 semanas). Asimismo, hubiera sido deseado que como control en vez de usar una presión fija a 5 cm, que de por sí tiene algún efecto, hubieran empleado una sham-CPAP.

Finalmente, Logan et al²⁶ estudiaron 11 pacientes con HTA refractaria y un IAH anormal (45,3) y comprobaron el efecto del tratamiento con CPAP óptima durante 2 meses. Encontraron una reducción de la PA sistólica de 24 horas de $11,0 + 4,4$ mmHg (nocturna $14,4 + 4,4$; diurna $9,3 + 3,9$ mmHg). La PA diastólica nocturna también se redujo significativamente ($7,8 + 3,0$ mmHg). De nuevo, la pequeña muestra estudiada supone una limitación en la aplicación de los resultados.

Todos estos hallazgos se resumen en lo siguiente: 1) Existe evidencia científica suficiente para afirmar que el SAHS está asociado a HTA y que tener un IAH anormal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA. 2) Estudios llevados a cabo en pequeñas poblaciones de pacientes con SAHS con HTA y en poblaciones de pacientes con HTA y SAHS parecen sugerir que la CPAP óptima reduce las cifras de tensión arterial. 3) Para que esta asociación sea más robusta y pueda afirmarse que el SAHS causa HTA con rotundidad es necesario demostrar que la administración de CPAP reduce las cifras de PA en estos pacientes. Hasta el momento actual, los estudios llevados a cabo han sido realizados en muestras pequeñas, no han tenido un carácter multicéntrico y emplearon como control una CPAP subóptima pero no una verdadera Sham-CPAP. Por tanto es necesario llevar a cabo un gran

estudio que permita responder a dos preguntas: ¿La CPAP óptima reduce la PA en sujetos con SAHS e HTA de novo diagnóstico? ¿Cuál es el papel de los mediadores biológicos en la génesis de HTA y su modificación con CPAP en estos pacientes? Ambas preguntas tienen unas implicaciones de gran relevancia sobre el tratamiento del SAHS. En esta línea nuestro grupo puso en marcha en el 2004 un estudio multicéntrico controlado con placebo (sham-CPAP) para responder estas dos preguntas y analizar si el tratamiento con CPAP a pacientes con un IAH ≥ 15 y diagnosticados de HTA de novo diagnóstico era capaz de reducir las cifras de PA en holter de 24 horas. Este estudio que incluirá más de 350 pacientes y terminará en el 2007, esperamos que pueda contribuir de manera relevante al conocimiento del efecto de la CPAP en la PA y ayudar a establecer de manera definitiva que un IAH elevado causa HTA.

SAHS Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, CEREBROVASCULARES Y RIESGO DE MORTALIDAD

Los mismos mecanismos por los que el SAHS puede causar HTA también están relacionados en el riesgo cardiovascular y cerebrovascular y, por tanto, ser potencialmente causantes de muerte. Este riesgo siempre ha resultado complejo de demostrar dada la potencial influencia de variables confundentes en los estudios. Sin embargo las evidencias sugieren fuertemente que el SAHS está asociado a un mayor riesgo y así es aceptado por la mayoría de los grupos^{27,28}. En este sentido son especialmente importantes las evidencias acumuladas estos últimos años: Newman et al²⁹ y Sahar et al³⁰, dentro del Sleep Health Heart Study estudiaron 6.424 sujetos de ambos sexos mayores de 40 años y comprobaron que tener un IAH > 11 suponía un OR para la aparición de enfermedad coronaria de 1,22 (IC 95%: 0,93-1,59) y para la aparición de fallo cardíaco de 2,20 (IC 95%: 1,11-4,37). Estos resultados obtenidos sobre una cohorte transversal y realizados en una gran muestra de base poblacional, sugieren que tener un IAH anormal es un factor de riesgo independiente de ECV.

Un paso más fue dado por Peker et al³¹. Estudiaron la incidencia de ECV en una serie de 182 pacientes de 30 a 69 años que habían sido enviados a su laboratorio de sueño por sospecha clínica de SAHS y que fueron seguidos durante 7 años. El diagnóstico de SAHS se estableció por la presencia de más de 30 desaturaciones de oxígeno a lo largo de toda la noche. Estos autores encontraron que tener un SAHS, definido con estas características, se asoció con un OR de ECV de 6,7 (IC 95%: 1,5-28,8). Lo más interesante de este estudio es que la asociación se produjo en sujetos que no tenían HTA (PA sistólica < 140 y PA diastólica < 90 mmHg al comienzo del estudio). Estos datos sugieren que el riesgo de ECV puede producirse por otros mecanismos y no siempre a través de la aparición de HTA.

Este mismo grupo³² estudió el problema desde otro ángulo y evaluaron un grupo de 62 pacientes que tenían enfermedad coronaria probada por coronariografía y analizaron la influencia de padecer SAHS en la mortalidad CV a 5 años. Encontraron que padecer un SAHS era un factor independiente de mortalidad ($P = 0,018$) y que esta mortali-

dad fue significativamente menor en los pacientes tratados con CPAP. En la misma línea Moe et al³³ estudiaron 406 pacientes con enfermedad coronaria demostrada por coronariografía y los estudiaron para confirmar o descartar la presencia de SAHS. Encontraron que tener un IAH ≥ 10 estuvo asociado con un riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y muerte de 2,98 (IC 95%: 1,43-6,20). Incluso el hecho de tener ≥ 5 desaturaciones por hora implicaba un OR para estos procesos de 1,59 (IC 95%: 1,0-2,51). Ambos estudios, por tanto, sugieren fuertemente que el SAHS está implicado en estos riesgos.

Recientemente, el estudio de Marí et al³⁴ ha aportado evidencias muy robustas sobre este riesgo. Este grupo siguió un grupo muy numeroso de 1.287 pacientes varones que habían sido remitidos a su unidad de sueño por sospecha de SAHS y a una base poblacional de 264 hombres sanos, no roncadores y sin SAHS. Los pacientes se dividieron en roncadores simples (IAH < 5), SAHS leve-moderado (IAH 5-30) y SAHS severo (IAH > 30). A los pacientes con un IAH > 30 se les recomendó CPAP, independientemente de los síntomas, y también a los pacientes con un IAH entre 5-30 si tenían somnolencia o comorbilidad relevante. Toda la población fue seguida durante 10 años. Los autores comprobaron que los pacientes con un IAH > 30 que no aceptaron el tratamiento con CPAP, tuvieron un aumento significativo del riesgo de sufrir episodios cardiovasculares fatales (OR 2,87; IC 95%: 1,17-7,51) y no fatales (OR 3,17; IC 95%: 1,12-7,51). Este estudio tiene la limitación de no ser controlado y que, por lo tanto, los sujetos que no aceptaron la CPAP podrían constituir un especial subgrupo de pacientes que también podrían rechazar otras recomendaciones relacionadas con su salud. Sin embargo, los autores controlaron potenciales variables de confusión, por lo que este estudio aporta nuevas evidencias de que los pacientes con SAHS severo definido por un IAH > 30 deben ser tratados con CPAP porque su riesgo de sufrir ECV y muerte es inaceptable.

Hasta muy recientemente las evidencias sobre el SAHS y la aparición de enfermedad cerebrovascular eran escasas. Sin embargo, en los últimos años están han ido aumentando de manera creciente^{30,35-38} y, por un lado los estudios han demostrado una mayor prevalencia de SAHS entre los pacientes portadores de un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y, por otro, la existencia de una asociación entre el SAHS y el riesgo de ACVA y que la evolución de este es peor en pacientes portadores de un SAHS. De manera complementaria, en los últimos meses han aparecido importantes trabajos que asocian de una manera muy robusta la relación entre SAHS y enfermedad cerebrovascular³⁹⁻⁴²: Yaggi et al³⁹ realizaron un estudio observacional en una cohorte de 1022 pacientes que habían sido remitidos a la unidad de sueño para descartar SAHS, de los que 697 fueron diagnosticados de SAHS con un IAH medio de 35 ± 29 vs $2 \pm 1,5$ en los pacientes sin SAHS. Los pacientes fueron seguidos 3,4 años para los SAHS y 3,3 para los controles. Se llevó a cabo un modelo de regresión logística y después de ajustar por edad, sexo raza, índice de masa corporal, presencia o ausencia de diabetes, hiperlipidemia, fibrilación auricular, HTA, consumo de tabaco y alcohol, padecer un SAHS fue un factor de riesgo independiente de ACVA y muerte con un OR de 1,95 (IC

95%: 1,12-3,48) y la magnitud del efecto fue dosis-respuesta dependiente de manera que a mayor severidad del SAHS mayor fue el riesgo.

Artz et al⁴⁰ realizaron un estudio transversal y otro longitudinal con 1.475 y 1.189 sujetos de la población general, respectivamente. En el estudio transversal encontraron que los sujetos con un IAH ≥ 20 vs > 5 tenían un OR para ACVA de 4,33 (IC 95%: 1,32-14,24) después de ajustar por variables potencialmente confusoras. En el estudio de seguimiento a 4 años el riesgo para la aparición de ACVA fue de 3,08 (IC 95%: 0,74-12,81), después de ajustar por edad, sexo e índice de masa corporal, aunque en este grupo el intervalo de confianza cruza la línea de estado y no alcanzó significación ($p = 0,12$). Estos resultados sugieren una fuerte asociación entre el SAHS moderado-severo y el ACVA y que este riesgo es independiente de otros factores conocidos. Además, este estudio aporta evidencias que apoyan que el SAHS precede al ACVA.

Elwood et al⁴¹ evaluaron una cohorte de 1.986 hombres de 55-69 años mediante cuestionarios. Estos autores comprobaron que los sujetos que tenían síntomas compatibles con SAHS tuvieron una mayor riesgo de sufrir un ACVA en los siguientes 10 años, con un OR de 1,97 (IC 95%: 1,26-3,09).

Nuestro propio grupo⁴² hemos seguido una cohorte de población general anciana de 71 a 100 años (edad media 77,3 años; 47,3% hombres) una media de 4,5 años. Todos los sujetos fueron estudiados por polisomnografía convencional y construimos un modelo de regresión logística, controlando por factores de confusión y encontramos que los sujetos con un IAH ≥ 30 tenían un OR para el desarrollo de un ACVA de 2,31 (IC 95%: 1,03-5,18).

Profundizando un poco más en este riesgo, Martínez-García et al⁴³ estudiaron el valor de la CPAP en la prevención de nuevos episodios de ACVA tras un primer ataque agudo. Para ello estudiaron un grupo de 91 pacientes tras un primer cuadro de ACVA y aquellos con un IAH ≥ 20 ($n = 51$) fueron divididos en dos grupos según toleraran la CPAP (grupo I; $n = 15$) o no (grupo II; $n = 36$). El grupo que no toleró la CPAP tuvo 5 veces más riesgo de desarrollar un nuevo episodio de ACVA que los que toleraron este tratamiento después de ajustar por variables potencialmente confundentes.

Todos estos hallazgos permiten afirmar que el SAHS no tratado está asociado a enfermedad cerebrovascular y que el tratamiento del mismo con CPAP parece capaz de prevenir la aparición de nuevos episodios isquémicos.

Otro aspecto clave tiene que ver con la mortalidad asociada al SAHS. Aunque no conocemos bien la historia natural del SAHS, los datos existentes sugieren que existe un exceso de mortalidad asociado al SAHS no tratado⁴⁴⁻⁵⁶. En este sentido, es llamativo el trabajo publicado muy recientemente por Gami et al⁵⁶ que estudiaron las polisomnografías y los certificados de defunción de 112 pacientes y encontraron que los sujetos con un IAH > 40 tenían un pico significativo de mortalidad durante las horas de sueño comparado con los sujetos sin SAHS y que esta mortalidad se debía a causas cardíacas. Además, pudieron comprobar un efecto dosis-respuesta, de forma que a mayor severidad del SAHS mayor riesgo. Todos estos estudios sugieren de manera muy clara que existe un exceso de mortalidad asociado al SAHS no tratado. De hecho, en las últimas recomenda-

ciones de la Academia Americana de Medicina del Sueño de 2005⁵⁷ se acepta la indicación de CPAP para pacientes con índice de alteración respiratoria (IAR) ≥ 15 independientemente de los síntomas, y para los pacientes con un IAR ≥ 5 asociado a excesiva somnolencia diurna.

A pesar de estos recientes hallazgos, aún existen algunos aspectos controvertidos. Es muy posible que un IAH y/o un IAR, considerado como anormal a los 30 años, no lo sea a los 80. Todos los estudios han evidenciado que el SAHS aumenta con la edad, de forma que la prevalencia de un IAH anormal puede triplicarse en los ancianos con respecto a las edades medias⁵⁸⁻⁶⁰. Por otra parte, el significado clínico del aumento del IAH con la edad es incierto. De hecho, algunos autores⁶¹ han planteado que quizás las características clínicas de las apneas-hipopneas durante el sueño vistas en las edades avanzadas sean diferentes de las observadas en las edades medias. Incluso se ha propuesto un modelo *relacionado con la edad y otro dependiente de la edad*. El primero tendría un pico de incidencia en torno a los 55 años y correspondería a los pacientes con SAHS que habitualmente son diagnosticados y tratados en las unidades de sueño. El modelo *edad-dependiente* ocurriría fundamentalmente en las edades avanzadas y sería visto con menos frecuencia en las unidades de sueño, y podría no tener consecuencias clínicas relevantes. Es decir, las apneas-hipopneas durante el sueño detectadas en la población anciana podrían representar los "supervivientes" de una población previamente "cribada" en las edades medias o ser una consecuencia del propio envejecimiento y tener, por lo tanto, una menor relevancia clínica.

Un reciente trabajo de Lavie et al⁶² también sugiere una reducción del riesgo de muerte en SAHS con la edad. Estos autores evaluaron 372 pacientes fallecidos que habían sido seguidos previamente una media de 4,6 años. Encontraron que los hombres menores de 50 años con un IAH > 30 tenían un significativo aumento del riesgo de muerte comparado con los hombres con IAH ≤ 10 . Este riesgo no se observó en los pacientes mayores de 50 años, lo que apoya las teorías previas de que es posible que en esta población el riesgo cardiovascular sea menor que en las edades medias. Sin embargo, y a pesar de lo atractivo de estas hipótesis, algunos estudios apuntan que los sujetos de edad también están expuestos a un mayor riesgo cardiovascular^{29,30,63-65}. Por consiguiente, y a pesar de que las evidencias sugieren que es posible que los pacientes ancianos con apneas-hipopneas durante el sueño puedan diferir, en algunos aspectos, de los observados en sujetos más jóvenes, aún no disponemos de datos concluyentes. Por lo tanto, y tal como recomienda el Documento Nacional de Consenso sobre el SAHS, aunque el tratamiento con CPAP deba aplicarse con más rigor en las edades medias que en los ancianos, en ningún caso debería negarse este tratamiento a un paciente en donde esté claramente indicado, basados exclusivamente en un criterio de edad⁶⁶.

Otro aspecto sobre el que existe una gran carencia de conocimiento es saber qué ocurre con el SAHS y las mujeres. Apenas estamos conociendo su prevalencia^{12,67} y aún es mucho mayor nuestra ignorancia sobre sus consecuencias⁶⁷⁻⁷⁰. Así la mayoría de los estudios sobre los riesgos cardiovasculares del SAHS y su potencial reducción con CPAP se han llevado a cabo en población masculina, por lo que nues-

tro desconocimiento sobre el impacto de esta entidad en las mujeres resulta casi escandaloso. De manera generalizada, se han aplicado los mismos criterios de tratamiento que se han venido recomendando para la población masculina. Sin embargo, hay muchos aspectos que sugieren que podrían tener un comportamiento diferente, tanto por su influencia hormonal como por no compartir ni responder de la misma forma ante la exposición a los factores de riesgo. En el momento actual, y ante la ausencia de mejores evidencias parece razonable aplicar las indicaciones empleadas en el caso de los hombres. Pero debemos hacer una llamada de atención a la urgente necesidad de generar conocimiento sobre las consecuencias del SAHS en la población femenina y las indicaciones de tratamiento con CPAP.

Como conclusión podemos afirmar que padecer apneas e hipopneas durante el sueño se asocia con HTA de forma independiente y que muy posiblemente puede ser causa de la misma. Las evidencias sobre la relación entre SAHS, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y muerte son muy robustas y es de esperar que aún lo sean más en los próximos años. Sin embargo, existe un gran desconocimiento sobre las consecuencias sobre la salud del SAHS en la población anciana y en las mujeres por lo que son necesarios estudios que investiguen específicamente estos aspectos. En definitiva, estamos ante una enfermedad que constituye un problema de salud pública y que siempre ha estado con nosotros sin que le hayamos prestado la atención debida.

BIBLIOGRAFÍA

- Durán-Cantolla J; Puertas-Cuesta FJ; Pin-Arboledas G; Santa María-Cano J y el Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconumol.* 2005;41(supl. 4):12-29.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-89.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997;99:106-9.
- Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller C III, Unger T. Repetitive, Episodic Hypoxia Causes Diurnal Elevation of Blood Pressure in Rats. *Hypertension.* 1992;19:555-61.
- Fletcher EC. Can the treatment of sleep apnea syndrome prevent the cardiovascular consequences?. *Sleep.* 1996;19(9 suppl):S67-S70.
- IP MSM, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KWT, Fung PCW, Lam WK. 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.
- Eijiro O, Takahide N, Tetsuji T, Shinji T, Takeshi M, Hirofumi K, Yasuyoshi O. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1999;87:10-4.
- Carpagnano GE, Kharitonov S, Resta O, Foschino-Barbaro M, Gramiccioni E, Barnes P. Increased 8-Isoprostane and Interleukin-6 in Breath Condensate of Obstructive Sleep Apnea Patients. *Chest.* 2002;122:1162-7.
- Lavie P, Herer P, Hofstein V. Obstructive Sleep Apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479-82.
- Young T, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skartrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746-52.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Leib BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:289-95.
- Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-9.
- Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med.* 2000;342:1378-84.
- Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Rubio R, De La Torre G, Nuñez R, Socarrás E, Guerra L. Association between obstructive sleep apnoea (OSA) and risk of systemic hypertension in men. A prospective study. *Eur Respir J.* 2003;22(supl 45):22s.
- Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, Kelly DT, Sullivan CE. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993;16:539-44.
- Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: Effects in "non-dippers". *Sleep.* 1996;19: 378-81.
- Akashiba T, Mineruma H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T. Nasal Continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1999;22:849-53.
- Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure. A placebo trial. *Hypertension.* 2000;35:144-7.
- Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:344-8.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlen KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990; 335:827-38.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-74.
- Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crostwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002;359:204-10.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote LO, Penzel T, Sullivan CE, Peter H. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:68-73.
- Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest.* 2002;122:1125-32.
- Logan AG, Tkacova R, Perikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J.* 2003;21:241-7.
- Shamsuzzaman ASN, Gers BJ, Sommers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906-14.

28. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: Past, present and future. Report of a workshop from the Nacional Center on Sleep Disorders. Research and the National Heart. Lung and Blood Institute. Circulation. 2004;109:951-7.
29. Newman AB, Nieto J, Guirdry U, Lind BK, Redline S, Sharar E, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Health Study. Am J Epidemiol. 2001;154:50-9.
30. Shahar E, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:19-25.
31. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea – A 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:159-65.
32. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory Disturbance Index. An Independent Predictor of Mortality in Coronary Artery Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:81-6.
33. Moe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary arterial disease. A long-term prognosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164: 1910-3.
34. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365: 1046-53.
35. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report in 128 patients. Sleep. 1999;22:217-23.
36. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-event stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:375-80.
37. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. Eur Respir J. 2002;24:267-72.
38. Martínez-García, Blancart G, Salt C, Soler-Cataluña JJ, Escamilla T, Roman SP. Prevalencia de trastornos durante el sueño en pacientes con ictus isquémico agudo. Influencia del momento de aparición del ictus. Arch Bronconeumol. 2005;40:196-202.
39. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin VM. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005;353:2034-41.
40. Artz M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1447-51.
41. Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. J Epidemiol Community Health. 2006; 60:69-73.
42. Muñoz R, Martínez-Null C, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F. La apnea del sueño y el ictus en la población anciana. estudio de cohorte de base poblacional. Neurología. 2005;20:522-3.
43. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Cabero-salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. Chest. 2005; 128:2123-9.
44. Lavie P, Hever P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. Sleep. 1995;18:149-57.
45. Thorpy MJ, Ledereich PS, Glovinsky PB, Barnett M, Burack B, Rozycki DL, Sher AE. Nocturnal death in patients with obstructive sleep apnea: the Montefiore long-term follow-up study. Sleep Res. 1989;18:316.
46. He J, Kriger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Chest. 1988;94:9-14.
47. González-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? Chest. 1988;94:531-8.
48. Martí S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnea/hypopnea syndrome patients: impact of treatment. Eur Respir J. 2002;20:1511-8.
49. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramón A, et al. Mortality of sleep apnea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Eur Respir J. 2000;15:326-31.
50. Chaouat A. Mortality in treated sleep apnea syndrome. Rev Neurol (Paris). 2003;159(Suppl. 11):6S95-6S97.
51. Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. Eur Respir J. 1994;7:1765-70.
52. Lindberg E, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. Thorax. 1998;3:631-7.
53. Svanborg E, Larsson H. Natural evolution of obstructive sleep apnoea syndrome. Sleep. 1993;16:S124-5.
54. Rosenthal L, Rohers T, Roth T. Natural evolution of sleep apnea: a two year follow-up. In: Kuna S, Suratt P, Remmers J, eds. Sleep and respiration in aging adults. Nueva York, Elsevier, 1991; pp. 348-353.
55. Pendelbury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. Thorax. 1997;52:872-8.
56. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2005;352:1206-14.
57. Kushida CA, Litner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube D, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;38: 499-521.
58. Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:144-8.
59. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fel, R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep. 1991;14:486-95.
60. Redline S, Tishler PV, Avlor J, Clark K, Burant C, Winters J. 1997. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in children. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:A843.
61. Phillips BA, Berry DTR, Schmitt FA, Harbison L, Lipke-Molby T. Sleep-disordered breathing in the healthy elderly. Clinically significant? Chest. 1992;101:345-9.
62. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. Eur Respir J. 2005;514-20.
63. Mant A, King M, Saunders NA, et al. Four-year follow of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. Sleep. 1995;18:433-8.
64. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Rubio R, De La Torre G, Nuñez R, Socarrás E, Sallés J. Obstructive sleep apnoea and risk of systemic hypertension in the elderly. A cross sectional study. Eur Respir J. 2003;22(supl 45):92s.
65. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, De La Torre G, Rubio R, Nuñez R, Socarrás E et al. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, stroke and death among the elderly. A follow-up study. 9th International Symposium on Sleep and Breathing. Rhode Island, USA, October 2004.
66. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J, y Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2005;41(supl. 4):51-67.
67. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Lin HM, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered bre-

- athing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:608-13.
68. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, De La Torre G, Rubio R, Nuñez R, Martínez C, Lobo JL. Obstructive Sleep apnea and risk of systemic hypertension among the middle-aged general population women from 30 to 70 years old. A follow-up study. *Eur Respir J.* 2005;26(supl 49):38s.
69. Young T, Laurel F, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1181-5.
70. Sahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto J, O'Connor GT, Rappaport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1186-92.
-