



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE APNEA
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO GRAVE

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. LINDA GABRIELA GUTIÉRREZ DELGADO

DR. JESÚS VARGAS BARRÓN
ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESÚS VARGAS BARRÓN DR.
ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, le agradezco a Dios por la vida hermosa que he tenido y la fortaleza que me ha dado hasta este momento.

Le agradezco infinitamente a mis padres Juan Manuel Gutiérrez González y María Alejandra Linda Delgado Cardona por haberme dado la oportunidad de vivir, por el amor con el que me educaron en todos los sentidos, su apoyo incondicional que me ha llevado a esforzarme cada día para lograr mis objetivos.

A mi abuelo Rubén Delgado Pérez, por ser siempre una persona emprendedora y amorosa con su familia; al igual que mi abuela María Rosa González Muñoz por sus cuidados y amor cuando todavía estaba con nosotros.

A mis hermanas menores Galia Alexandra y Giovana que siempre han estado ahí para apoyarme y me obligan a ser un ejemplo para ellas.

A Eleazar Muruato Ontiveros, gracias por acompañarme, por compartirme tu vida y darme fuerza para seguir adelante.

Al Dr. Jesús Vargas Barrón que con su sabiduría, apoyo e ideales ha impulsado a muchas personas y a mi a realizar este proyecto que aún continuará.

Al Dr. José Fernando Guadalajara Boo, a quien desde la primera vez que compartió sus conocimientos en las clases de pregrado, fue mi inspiración para seguir el camino de la Cardiología del que no me he apartado sin desistir.

A la Dra. Nidia Avila Vanzzini por ser un ejemplo de sabiduría y compromiso con los pacientes que tuvimos en nuestras manos en la Consulta Externa.

Al Dr. Luis Efrén Santos Martínez por el apoyo brindado a este proyecto y a mí en base a sus amplios conocimientos de estadística e investigación.

Al los doctores Octavio González Chon, Sandra García, Héctor Herrera Bello, Jaime Rivera en Médica Sur por su cariño y apoyo incondicional para la realización de este sueño.

A los doctores Eduardo Bucio Reta, Ramón Cue Carpio, Marco Antonio Peña Duque, Francisco Baranda, Jorge Cossío Aranda, Héctor González Pacheco, Manlio Márquez Murillo, Jorge Gómez, Jorge Kuri Alfaro, Bonifacio Mendoza, Celso Mendoza y Mauricio López Meneses, por compartir su sabiduría y experiencia que enriquecieron mi formación profesional.

Le agradezco también a todas las personas involucradas en este proyecto: Dr. José Luis Carrillo Alduenda, Dr. José Fabián Hernández Díaz, Dr. Alexander Romero Guerra, Dr. Javier Castañeda López, Dra. Nancy Ceballos, Dr. Sergio Olmos Temois, Dr. Javier Roldán Gómez, por su interés y apoyo incondicional para la realización de esta investigación.

INDICE

I.	TÍTULO	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
	a. Justificación	4
	b. Pregunta de Investigación	5
IV.	HIPOTESIS	5
V.	OBJETIVOS	6
	a. Primario	6
	b. Secundarios	6
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS	7
	a. Diseño del estudio	7
	b. Población de estudio	7
	c. Criterios de Inclusión	7
	d. Criterios de Exclusión	8
	e. Criterios de Eliminación	8
	f. Definición operativa de variables	9
	g. Intervenciones	12
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
VIII.	RESULTADOS	15
IX.	DISCUSIÓN	32
X.	CONCLUSIONES	40
XI.	BIBLIOGRAFÍA	42

ABREVIATURAS

SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
FOP	Foramen Oval Permeable
ECV	Enfermedad Cerebral Vascular
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DE	Disfunción Endotelial
IMC	Índice de Masa Corporal
IAH	Índice de Apnea-Hipopnea
SO ₂	Saturación arterial de oxígeno
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
NO MOR	Movimientos Oculares No Rápidos
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
TRIVI	Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo
TAPSE	Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo
FACVD	Cambio de área fraccional del ventrículo derecho
PSAP	Presión sistólica arterial pulmonar
SIA	Septum Interauricular
DDVD	Diámetro diastólico de ventrículo derecho
DDVD _b	Diámetro diastólico de ventrículo derecho basal
DDVD _m	Diámetro diastólico de ventrículo derecho medio
AD	Aurícula Derecha
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda

HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
DM	Diabetes Mellitus
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
AD AP	Aurícula Derecha diámetro anteroposterior
AD S-PL	Aurícula Derecha diámetro septum-pared lateral
VD	Ventrículo Derecho
HDL	Colesterol de Alta Densidad
PCR	Proteína C Reactiva
IL-6	Interleucina 6
FkB	Factor k Beta
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral α

EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL

SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL

SUEÑO GRAVE

ANTECEDENTES

La prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en la población en general es de 0.3 a 8.5% ^(1,2). en la Ciudad de México es de 2.4% para las mujeres y 4.4% en hombres mayores de 40 años de edad. ⁽³⁾ En cuanto al Foramen Oval Permeable (FOP), la prevalencia es mayor, va del 10 a 35%. ^(4,5)

En pacientes con SAOS, la prevalencia de FOP es mayor significativamente cuando se compara con un grupo control; en estos pacientes, Shamoudy encontró un incremento de 17% a 69%. ⁽⁶⁾ Este hecho probablemente está relacionado con incrementos en la presión de la aurícula derecha durante los períodos de apnea; de igual manera en estos pacientes se ha relacionado la presencia de hipoxemia y cortocircuito de venoarterial con la permeabilidad del foramen oval. ^(6, 7)

En sujetos con SAOS se ha encontrado un mayor riesgo de Enfermedad Cerebral Vascular (ECV), comparada con el de la población sana. ^(8,9, 10)

A este respecto, existen estudios que han evaluado la alta prevalencia de ECV en pacientes con SAOS; sin embargo se han limitado a considerar que este hecho obedece a alteraciones

hematológicas que condicionan incremento en la viscosidad sanguínea y policitemia, lo cual facilitaría la formación de micro émbolos. ^(11,12) En los pacientes que presentan en ECV isquémico la prevalencia de FOP es aproximadamente 20 a 54%. ⁽⁸⁾

De igual manera, las apneas obstructivas son un factor de riesgo independiente para la hipertensión arterial y la isquemia miocárdica. ^(11,12) Se ha sugerido que el daño al endotelio vascular es el responsable de esta asociación, así como de los eventos vasculares cerebrales.⁽¹⁴⁾

En pacientes con SAOS que no tienen otras co-morbilidades cardiovasculares se han detectado incrementos en el estrés oxidativo endotelial, en el proceso inflamatorio y disminución en la capacidad de reparación endotelial. ^(16,18) Además, se ha demostrado que el tratamiento del SAOS mejora la función endotelial y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. ^(18,20)

En el año 2002, Beelke ⁽²²⁾ mostró que en períodos nocturnos de apnea del sueño, pueden provocarse cortocircuitos venoarteriales a través del foramen oval; sin embargo el grupo de pacientes fue muy reducido (nueve), sólo empleó Doppler Transcraneal y no precisó la anatomía del tabique interauricular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con SAOS, la elevada prevalencia de ECV se ha relacionado principalmente con disfunción del endotelio vascular, factores que alteran la viscosidad sanguínea y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistémica y obesidad frecuentemente presentes en estos pacientes. Es sorprendente que a pesar de que la prevalencia de SAOS y FOP también es alta, no se ha precisado si el potencial cortocircuito venoarterial interauricular es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos cerebrales.

a. Justificación:

En pacientes con SAOS grave escasamente existen en la literatura publicaciones que hayan evaluado con resonancia magnética la presencia de Enfermedad Cerebral Vascular, la permeabilidad del foramen oval con ecocardiografía de contraste y la función endotelial vascular a través del estudio del tono vasomotor.

b. Pregunta de Investigación:

¿El desarrollo de ECV en pacientes con SAOS esta asociado a microembolias paradójicas a través del FOP, a disfunción vascular endotelial, o es de origen múltiple?

HIPOTESIS

En pacientes con SAOS, el desarrollo de ECV está más relacionado con disfunción vascular endotelial que con microembolias paradójicas a través del FOP.

OBJETIVOS

a. Primario

Evaluar los cambios cardiovasculares en el síndrome de apnea obstructiva del sueño grave.

b. Secundarios

- Conocer los cambios anatómicos y funcionales cardíacos en pacientes con SAOS grave.
- Obtener la prevalencia de FOP en esta población.
- Obtener la prevalencia de disfunción endotelial en esta población.
- Determinar la presencia de Enfermedad Cerebral Vascul ar y su correlación con la permeabilidad del Foramen Oval y/o disfunción endotelial.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio:

Estudio colaborativo entre el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y el Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez.

En la Cohorte de SAOS del INER se realizará evaluación transversal ecocardiográfica, la ECV y la función endotelial.

b. Población de estudio:

La cohorte estará constituida por pacientes con diagnóstico de SAOS grave (índice de apnea hipopnea ≥ 30), procedentes de la Clínica de Trastornos Respiratorios del Sueño del INER.

c. Criterios de Inclusión:

- Se incluirán pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años con diagnóstico polisomnográfico de SAOS grave.
- Radiografía de tórax normal y espirometría sin criterios de obstrucción al flujo de aire.

d. Criterios de Exclusión:

- Infarto del miocardio, angina de pecho inestable o insuficiencia cardiaca cuya ocurrencia haya sido en los 3 meses previos a su evaluación.
- Proceso infeccioso activo en las vías respiratorias altas o bajas en los 3 meses previos al estudio de sueño.
- Tromboembolia pulmonar previa.
- Tabaquismo activo ó índice tabáquico >10 paquetes año.
- Enfermedades autoinmunes, incluidas, el síndrome antifosfolípido y padecimientos trombofílicos.
- Falta de consentimiento para participar en el estudio.

e. Criterios de Eliminación:

- Calidad de los datos deficientes.
- Datos incompletos.
- Fallecimiento del sujeto sin haber terminado la evaluación.
- Estudio de polisomnografía con eficiencia del sueño <50% en dos ocasiones.

f. Definición operativa de variables:

Variables Independientes

1. *Enfermedad cerebral vascular*: Que incluye Microangiopatía (Enfermedad cerebral de pequeños vasos) y/o Infartos cerebrales o individualmente cada una de las previas y serán codificadas como variables nominales, presencia o ausencia. Evaluada mediante resonancia magnética nuclear (RMN).
2. *Disfunción endotelial (DE)*: Codificada como variable nominal. Evaluada mediante ultrasonido y posterior a período de isquemia en el antebrazo y postadministración de nitrato oral, se define como porcentaje de cambio del diámetro braquial <10% en relación al basal posthiperemia reactiva y postnitratos.
3. *Foramen oval permeable*: Variable nominal. Evaluado mediante Ecocardiografía transtorácica.

Variables Dependientes

Las diversas variables son acotadas en los anexos 2 y 4.

1. *Variables demográficas*: edad, género, índice de masa corporal (IMC), grado de obesidad (IMC leve: 27-35, moderada 36-40, grave >40), cuello, cintura, saturación arterial despierto, presencia de

hipertensión arterial, alcoholismo, obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, hiperuricemia.

2. *Variables polisomnográficas*: Índice de Apnea-Hipopnea (IAH), Saturación arterial de oxígeno (SO₂) despierto, durante las fases de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y no rápidos (NO MOR).
3. *Variables hemodinámicas*: Presión arterial sistémica, presión arterial pulmonar.
4. *Variables ecocardiográficas* ^(23,24,25) : Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI, normal >54%), Índice de TEI izquierdo y derecho (normal mayor de 0.4), Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI, normal 60-80ms), TAPSE (Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo, normal 15-20mm), Cambio de área fraccional del ventrículo derecho (FACVD, normal 32-60%), Presión sistólica arterial pulmonar (PSAP).

Foramen oval (presencia, tamaño, desplazamiento, distancia entre anillos – mm, movimiento aneurismático del septum interauricular - SIA).

Diámetro diastólico de ventrículo derecho (DDVD) basal (normal 20-28mm) y medio (normal 27-33mm). Dilatación (*Basal*: leve 29-

33mm, moderada 34-38mm, grave >38mm; *Medio*: leve 34-37mm, moderada 38-41mm, grave >41mm)

Tamaño de aurícula derecha (AD) (eje menor): AD 29-45mm.

Hipertrofia ventricular izquierda - HVI (grosor de pared posterior y septum interventricular >11mm).

Disfunción diastólica: Relajación lenta – Relación E/A <0.8, TRIVI >100ms, Flujo pulmonar predominantemente sistólico.

Disfunción ventricular derecha: 2 de 3 valores bajos de índice de TEI derecho, FACVD y TAPSE.

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP - mmHg): leve 35-40, moderada 41-50, grave >50.

5. *Variables de Resonancia magnética nuclear*: ECV, Microangiopatía, Infarto Cerebral.

6. *Variable de función endotelial*: Presencia o ausencia de disfunción endotelial.

g. Intervenciones:

El estudio de Polisomnografía se realizó en el INER acorde con las recomendaciones actuales emitidas por la Academia Americana de Medicina del Sueño ⁽²⁶⁾.

El estudio Ecocardiográfico transtorácico en modo M, bidimensional y con doppler color pulsado y continuo. Además de transtorácico y transesofágico con microburbujas en búsqueda de presencia y características anatómicas de foramen oval permeable y del SIA.

El estudio Vascular para evaluar disfunción endotelial se realizó según las recomendaciones actuales de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Sociedad de Medicina y Biología Vascular ⁽²⁷⁾. El paciente se debe encontrar en ayuno (8-12 horas), suspender medicamentos vasoactivos por 4 vidas medias, no haber realizado ejercicio, ingerido café, alimentos altos en grasas, vitamina C o haber fumado en las últimas 4-6 horas. El paciente se coloca en posición supina, cómoda; se coloca el manguito para toma de presión arterial arriba de la fosa antecubital, y el transductor de ultrasonido en la misma determinando por medio de doppler pulsado el flujo arterial braquial. Se realizan dos protocolos:

1. *Vasodilatación reactiva:* Compresión de manguito de esfigmomanómetro hasta 200 mmHg durante 5 minutos; Descompresión de manguito de esfigmomanómetro, toma de mediciones entre los 30-90 minutos posteriores (máximo incremento del flujo).

Recuperación (20 min)

2. *Vasodilatación inducida por nitrato:* Se usa nitrato spray como inductor de vasodilatación, se toman mediciones luego de 2 minutos posteriores.

El primer protocolo nos permite evaluar la hiperemia reactiva resultado de la dilatación de la arteria braquial por estrés por cizallamiento. El segundo protocolo nos permite evaluar la vasodilatación mediada por endotelio – músculo liso vascular por medio de la administración de un donador de óxido nítrico.

Se realizaron Estudios de Resonancia Magnética Nuclear de cráneo simple con las secuencias T1, T2, FLAIR y difusión en plano axial, así como 3DTOF de polígono de Willis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

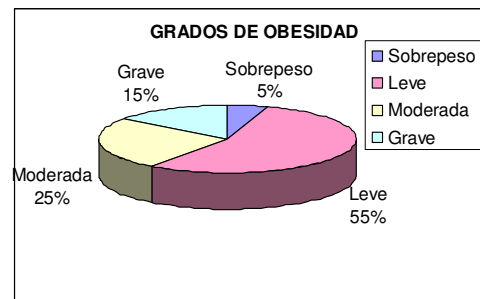
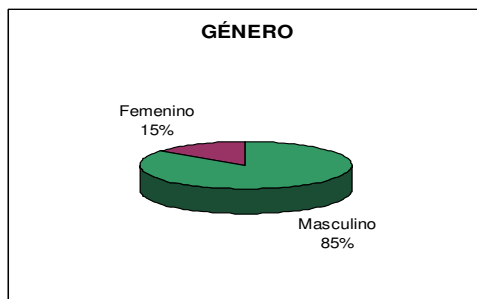
Las variables se informan de acuerdo a su distribución muestral. Las numéricas en media \pm desviación estándar. Las variables nominales en frecuencias y porcentajes. Se utilizó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS), todos los reportes de valores de p son a 2 colas. Las diferencias entre grupos serán analizados mediante prueba t para muestras independientes, categorizando de acuerdo a la presencia o ausencia de ECV, y disfunción endotelial. Además de Correlación de Pearson entre las múltiples variables y Prueba de Fisher relacionando ECV con Disfunción endotelial, Foramen oval permeable con Disfunción endotelial y ECV. Una $p < 0.05$ será considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

I. Características Demográficas:

Edad (años)	46.1 ± 12.9
Género (masculino)	17 (85%)
Peso (Kg)	93 ± 12.5
Talla (m)	1.64 ± 0.08
IMC (Kg/m ²)	34.3 ± 4.7
Cuello (cm)	44.2 ± 3
Cintura (cm)	107.3 ± 11.9
Grado de Obesidad (IMC)	
Sobrepeso (25-26)	1 (5%)
Grado I (27-35)	11 (55%)
Grado II (36-40)	5 (25%)
Grado III (>40)	3 (15%)
Presión Arterial sistólica	128.5 ± 20
Presión Arterial diastólica	88.25 ± 13.1

Se incluyeron 20 pacientes enviados del INER, predominantemente de sexo masculino (85%) con un peso promedio de 95kg (\pm 12.5) y un índice de masa corporal promedio de 34kg/m² siendo más frecuente la obesidad grado I (55%) en estos pacientes.



II. Antecedentes de Importancia:

Se encontró una prevalencia de 60% de Hipertensión Arterial Sistémica siendo la más frecuente la de grado I (30%).

Diabetes Mellitus (DM)	3 (5%)
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	12 (60%)
Grado de HAS	
Grado I (140/90- 159/99 mmHg)	6 (30%)
Grado II (160/100 – 179/109 mmHg)	4 (20%)
Grado III (>180/110 mmHg)	2 (10%)
Dislipidemia (Colesterol o triglicéridos >200mg/dL)	7 (35%)
Hiperuricemia	3 (5%)

III. Características de polisomnografía:

Todos los pacientes tienen SAOS grave con un Índice de Apnea Hipopnea promedio de 73.23 ± 27.1 , reportándose las saturaciones arteriales de oxígeno en el estado de despierto y durante las fases de sueño MOR y NO MOR como se refiere en la siguiente tabla:

Índice de Apnea Hipopnea	73.23 ± 27.1
SO ₂ despierto	92.8 ± 2
SO ₂ durante sueño REM	75.3 ± 12.5
SO ₂ durante sueño NO REM.	82.4 ± 7.6

IV. Resonancia Magnética Nuclear:

En los estudios de RMN se reportaron 2 pacientes con infartos lacunares, uno de estos pacientes se encontraban en los centros sinoviales y corona radiada y el otro paciente sólo en los centros sinoviales. La Microangiopatía o Vasculopatía isquémica crónica de pequeños vasos que es factor predisponente a infartos lacunares y microhemorragias intraparenquimatosas ⁽²⁸⁾ se encontró en 7 pacientes (35%) uno de estos con infarto lacunar concomitante.

Infarto Cerebral	2 (10%)
Microangiopatía	7 (35%)
Eventos vasculares y/o Microangiopatía	8 (40%)

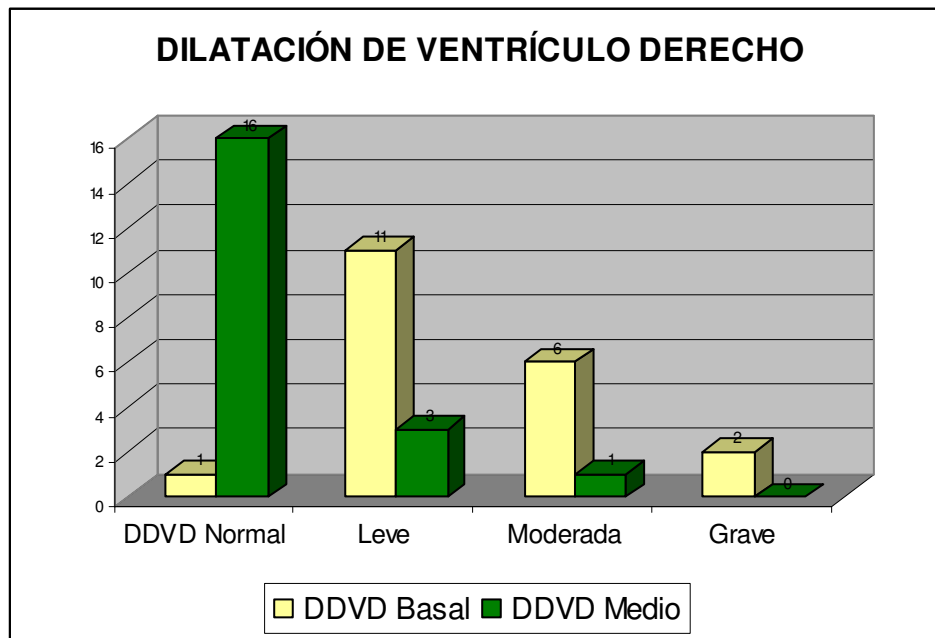
V. Características Ecocardiográficas:

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos destacan la presencia de FEVI e índice de TEI normales en todos los pacientes, la prevalencia de HVI de 45%, predominantemente con Disfunción diastólica del tipo de Relajación lenta (90%).

VENTRICULO IZQUIERDO	
Fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo (%)	65.3 ± 5.9
Hipertrofia Ventricular Izquierda	9 (45%)
Índice de TEI izquierdo	0.53 ± 0.04
TRIVI (ms)	101.5 ± 12.7
Disfunción diastólica patrón Relajación lenta	18 (90%)

En relación a las alteraciones anatómicas y funcionales de las cavidades derechas se reportó dilatación del ventrículo derecho a nivel basal en el 95% de los pacientes siendo la leve la más frecuente (55%), además de dilatación en la parte media de este ventrículo en el 20% de los paciente igualmente de grado leve la más frecuente. El anillo tricuspídeo es normal en todos con dilatación de la aurícula derecha en 35%. En cuanto a función ventricular derecha se reportó un paciente con TAPSE bajo, 12 pacientes con FACVD baja (60%) y 3 (15%) con índice de TEI bajo, ninguno de estos cumpliendo el criterio de disfunción ventricular derecha por presencia simultánea de dos de estos parámetros en rangos inferiores al normal.

CAVIDADES DERECHAS	
DDVD basal (mm)	33.2 ± 3.4
DDVD medio (mm)	26.3 ± 6.6
Dilatación del VD Basal	19 (95%)
Leve 29-33mm	11 (55%)
Moderada 34-38mm	6 (30%)
Grave >38mm	2 (10%)
Dilatación del VD Medio	4 (20%)
Leve 34-37mm	3 (15%)
Moderada 38-41mm	1 (5%)
Grave >41mm	0 (0%)
Anillo Tricuspidé (mm)	23.2 ± 2.4
AD (diámetro Anteroposterior - mm)	40.8 ± 6.5
AD (diámetro Septum-pared lateral - mm)	36.75 ± 5.5
Dilatación auricular derecha	7 (35%)
TAPSE (mm)	18.6 ± 2.2
TAPSE bajo (<15mm)	1 (5%)
FACVD (%)	32 ± 10
FACVD baja (<32%)	12 (60%)
Índice de TEI derecho	0.47 ± 0.1
Índice de TEI derecho bajo (<0.4)	3 (15%)
Disfunción ventricular derecha	0 (0%)



Se reportó una prevalencia de HAP de 60% encontrándose en rangos leves a moderados (60% en conjunto) teniendo en promedio 32 a 34 mmHg por dos tipos de mediciones.

PRESIÓN PULMONAR	
PSAP (mmHg)	
Por gradiente de IT	34.9 ± 7.8
Intervalos Sistólicos	32.5 ± 10.2
HAP	12 (60%)
Grados de HAP	
Leve 35-40 mmHg	6 (30%)
Moderada 41-50 mmHg	6 (30%)
Grave >50 mmHg.	0 (0%)

Se encontró FOP sólo en 4 pacientes (20%) todos con movimiento aneurismático del SIA, dos con restos embrionarios; el tamaño, desplazamiento y distancia entre anillos reportados en la siguiente tabla:

FORAMEN OVAL	
Foramen Oval Permeable (FOP)	4 (20%)
Tamaño (mm)	3.4 ± 1
Desplazamiento (mm)	9.75 ± 4
Restos embrionarios	2 (10%)
Movimiento aneurismático del SIA	4 (20%)
Distancia entre anillos fibrosos (mm)	18.5 ± 2.3

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

I. Características Demográficas:

Se encontró la medida de cuello menor en los pacientes con DE estadísticamente significativa (p 0.032) y la presencia de obesidad grado I más frecuente en los pacientes con DE con tendencia a ser significativa (p 0.098).

Variable	Total	DE +	DE -	P
Cuello (cm)	44.2 ± 3	43.19 ± 2.92	46.14 ± 2.11	0.032
Grado de Obesidad (IMC)		1.23 ± 5.9	2 ± 1	0.098
Sobrepeso (25-26)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	
Grado I (27-35)	11 (55%)	8 (40%)	3 (15%)	
Grado II (36-40)	5 (25%)	4 (20%)	1 (5%)	
Grado III (>40)	3 (15%)	0 (0%)	3 (15%)	

II. Características Ecocardiográficas:

La FEVI tiene tendencia a ser menor en los pacientes con DE con tendencia a ser estadísticamente significativa.

VENTRICULO IZQUIERDO	Total	DE +	DE -	P
Fracción de expulsión del	65.3 ± 5.9	63.2 ± 3.5	69.3 ± 7.6	0.086

Ventriculo Izquierdo (%)				
--------------------------	--	--	--	--

En relación a las cavidades derechas hay diferencia estadísticamente significativa en relación a mayor DDVD medio con p de 0.01 y tendencia a dilatación del ventrículo derecho (VD) medio, mayor diámetro de AD (eje transversal) y a menor FACVD con cercanía a la significancia estadística.

CAVIDADES DERECHAS	Total	DE +	DE -	P
DDVD medio (mm)	26.3 ± 6.6	29.6 ± 4.9	20.3 ± 5	0.01
Dilatación del VD Medio	4 (20%)	0.38 ± 0.65	0 ± 0	0.054
Normal	16 (80%)	9 (45%)	7 (35%)	
Leve 34-37mm	3 (15%)	3 (15%)	0 (0%)	
Moderada 38-41mm	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	
Grave >41mm	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
AD (diámetro Septum-pared lateral - mm)	36.75 ± 5.5	38.3 ± 4.3	33.8 ± 6.7	0.087
FACVD (%)	32 ± 10	29 ± 6	37.5 ± 13.8	0.069

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

I. Características Demográficas:

Se reportó una edad promedio de 55.25 años en los pacientes con ECV que es mayor a la de los pacientes que no la padecen siendo esta diferencia estadísticamente significativa; igualmente menos talla (1.6 ± 0.8) en estos pacientes.

Variable	Total	ECV +	ECV -	P
Edad (años)	46.1 ± 12.9	55.25 ± 8.9	40 ± 11.6	0.006
Talla (m)	1.64 ± 0.08	1.6 ± 0.8	1.67 ± 0.06	0.05

II. Antecedentes de Importancia:

Se observó mayor frecuencia de DM, HAS y dislipidemia como es esperado (por ser factores de riesgo bien conocidos) en los pacientes con ECV sin ser estadísticamente significativa.

Variable	Total	ECV +	ECV -	P
Diabetes Mellitus (DM)	3 (5%)	0.25 ± 0.4	0.08 ± 0.28	0.33
Grado de HAS		1.13 ± 1.12	0.92 ± 0.99	0.66
Presión Arterial Normal	8 (40%)	3 (15%)	5 (25%)	
Grado I (140/90- 159/99 mmHg)	6 (30%)	2 (10%)	4 (20%)	
Grado II (160/100 – 179/109 mmHg)	4 (20%)	2 (10%)	2 (10%)	
Grado III (>180/110 mmHg)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	

Dislipidemia	7 (35%)	0.8 ± 0.55	0.33 ± 0.49	0.85
--------------	---------	------------	-------------	------

III. Características de polisomnografía:

Contrariamente a lo descrito en la literatura, en estos pacientes se encontró mayor saturación de oxígeno durante los sueños MOR y NO MOR siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Un IAH menor en los pacientes con ECV con un valor de p de 0.12.

Variable	Total	ECV +	ECV -	P
Indice de Apnea Hipopnea	73.23 ± 27.1	61.8 ± 19.7	80.8 ± 29.4	0.12
SO2 durante sueño MOR	75.3 ± 12.5	83.9 ± 5.3	69.5 ± 12.7	0.008
SO2 durante sueño NO MOR.	87.8 ± 3.7	87.8 ± 3.7	78 ± 7.4	0.006

IV. Disfunción Endotelial:

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con DE que hayan presentado ECV (p 0.47).

Variable	Total	ECV +	ECV -	P
Disfunción Endotelial	13 (65%)	6 (30%)	7 (35%)	0.47

V. Características Ecocardiográficas:

Ninguno de los parámetros anatómicos y funcionales de cavidades derechas y ventrículo izquierdo ni de FOP tuvieron relación estadísticamente significativa con la presencia de ECV.

FORAMEN OVAL	Total	ECV +	ECV -	P
Foramen Oval Permeable	4 (20%)	0.38 ± 0.51	0.08 ± 0.28	0.12
Tamaño (mm)	3.4 ± 1	3.4 ± 1.3	3.5	
Desplazamiento (mm)	9.75 ± 4	11.3 ± 3	5	
Restos embrionarios	2 (10%)	1	1	0.77
Movimiento aneurismático del SIA	4 (20%)	3	1	0.12
Distancia entre anillos fibrosos (mm)	18.5 ± 2.3	18 ± 2.6	20	0.37

Por Correlación de Pearson, tenemos las siguientes relaciones con significancia estadística:

I. Características Demográficas:

De acuerdo a este análisis estadístico, se encontró relación inversa de la edad con el índice de TEI izquierdo con un valor de p de 0.022 y mayor presencia de Microangiopatía y ECV a mayor edad (p 0.024 y 0.006 respectivamente).

Así también a mayor IMC se relaciona con mayor presencia de DM, Microangiopatía (p de 0.022 y 0.024 respectivamente) y menor porcentaje de Saturación de oxígeno despierto (p 0.018). El grado de Hipertensión Arterial Sistémica se relaciona inversamente con la FACVD con un valor de p de 0.022.

Variable	Variable (correlación, p)
Edad (años)	TEI izquierdo (-0.51, 0.022) Microangiopatía (0.5, 0.024) ECV (0.59, 0.006)
Género (masculino)	DM (0.6, 0.004) Microangiopatía (0.57, 0.008) ECV (0.51, 0.02)
IMC (Kg/m ²)	DM (0.54, 0.013) Tamaño FO (0.97, 0.027) SatO2 despierto (-0.52, 0.018)
Presión Arterial sistólica	Disfunción diastólica (0.57, 0.009)
Presión Arterial diastólica	Disfunción diastólica (0.6, 0.005)
Grado de HAS	FACVD baja (-0.51, 0.022)

II. Características de polisomnografía:

La magnitud del índice de Apnea Hipopnea en estos pacientes se correlaciona inversamente con la Saturación de oxígeno durante el sueño NO MOR.

Variable	Variable (correlación, p)
Índice de Apnea Hipopnea	SatO2 NO MOR (-0.52, 0.018)

III. Resonancia Magnética Nuclear:

Contrario a los descrito también en la literatura esperaríamos encontrar diferente la relación que existe entre estas variables (ECV y saturaciones de oxígeno durante el sueño), siendo que una tome parte del origen a la otra o viceversa.

Variable	Variable (correlación, p)
Microangiopatía	SatO2 MOR (0.53, 0.016) SatO2 NO MOR (0.57, 0.008)
Enfermedad Vascular Cerebral	SatO2 MOR (0.57, 0.008) SatO2 NO MOR (0.59, 0.006)

IV. Características Ecocardiográficas:

Como se esperaba los diámetros diastólicos del VD y su relación positiva con el tamaño de la AD tienen valor de p estadísticamente significativa. La dilatación del VD medio se relaciona de manera inversa con la FACVD con un valor de p de 0.01 al igual que con el IAH con un valor de p de 0.019.

A medida de mayor dilatación de la AD se relacionó con disminución de la FACVD y del índice de TEI derecho (p 0.005 y 0.008

respectivamente); de la misma manera a mayor medida del anillo tricuspídeo menor valor de TAPSE (p 0.005)

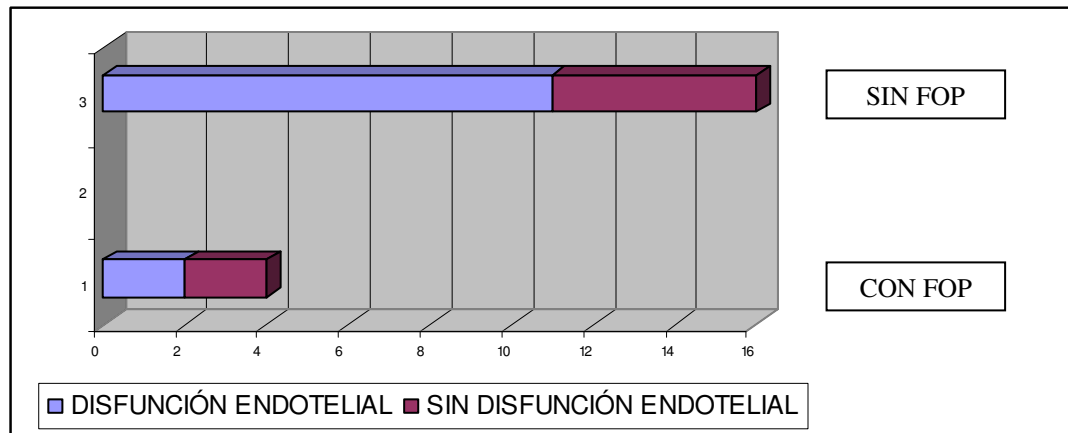
CAVIDADES DERECHAS	Variable (correlación, p)
DDVD basal (mm)	DDVDm (0.65, 0.002) Dilatación Vm (0.68, 0.001) AD AP (0.68, 0.001) Dilatación AD (0.69, 0,01)
DDVD medio (mm)	Dilatación Vm (0.64, 0.002) FACVD (-0.67, 0.01) IAH (-0.52, 0.019)
Dilatación del VD Basal	AD S-PL (0.55, 0.011)
Dilatación del VD Medio	Dilatación AD (0.63, 0.003)
Anillo Tricuspídeo (mm)	AD AP (0.71, 0.0) Dilatación AD (0.68, 0.001) TAPSE bajo (-0.59, 0.005) PSAP intervalos sistólicos (0.51, 0.02)
AD (diámetro Septum-pared lateral - mm)	FACVD (-0.54, 0.014) FACVD baja (0.6, 0.005)
Dilatación auricular derecha	TEI Derecho bajo (0.57, 0.008)

En relación al FOP, su presencia y su movimiento aneurismático tienen relación inversa a la saturación de oxígeno en estado de despierto.

FORAMEN OVAL	Variable (correlación, p)
Foramen Oval Permeable	SatO2 Despierto (-0.59, 0.006)
Restos embrionarios	Movimiento aneurismático SIA (0.66, 0.001)
Movimiento aneurismático del SIA	SatO2 despierto (-0.59, 0.006)

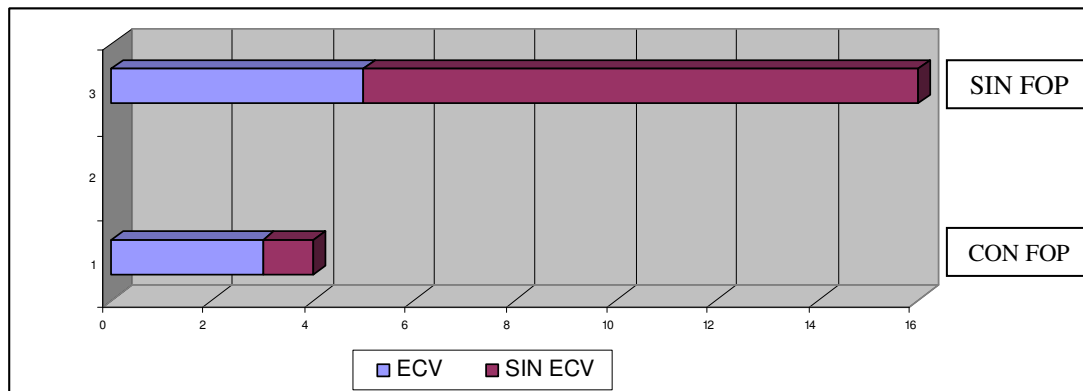
En la prueba de Fisher relacionando la presencia de Foramen Oval Permeable con Disfunción Endotelial se encontró un valor de p de 0.338:

		Disfunción Endotelial	
		SI	NO
Foramen Oval Permeable	SI	2	2
	NO	11	5



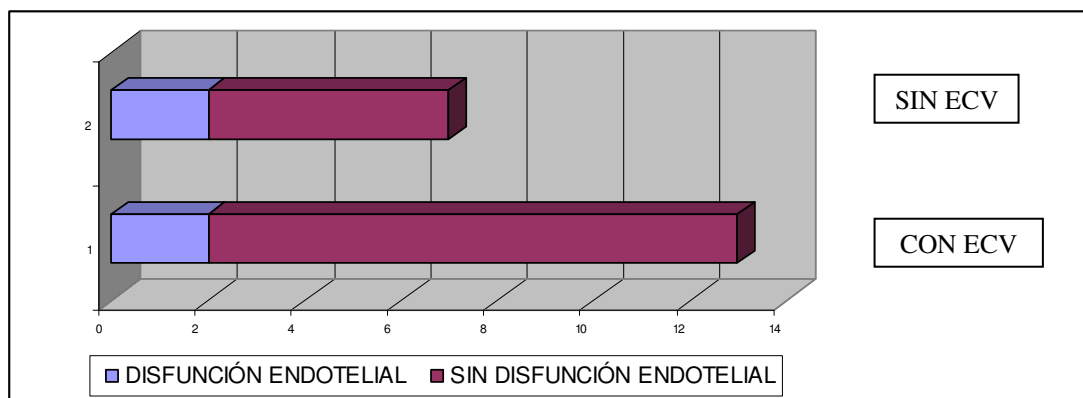
Relacionando la presencia de Foramen Oval Permeable con Enfermedad Cerebral Vascolar se encontró un valor de p de 0.153.

		E C V	
		SI	NO
Foramen Oval Permeable	SI	3	1
	NO	5	11



Y relacionado la presencia de Disfunción Endotelial con Enfermedad Cerebral Vascolar, el valor de p fue de 0.39.

		E C V	
		SI	NO
Disfunción Endotelial	SI	2	2
	NO	11	5



DISCUSIÓN

No es sorprendente que el SAOS esté asociado a morbilidad cardiovascular porque se asocia a múltiples factores de riesgo cardiovascular como obesidad, Hipertensión Arterial Sistémica, Disminución de los niveles de colesterol de Alta Densidad (HDL), aumento de proteína C reactiva (PCR), hiperhomocisteinemia y glucosa sérica. (29-32). Explicando brevemente la fisiopatología de estas alteraciones cardiovasculares, los periodos de apnea que ocurren repetidamente se acompañan de activación simpática pudiendo alcanzar cifras de presión arterial tan altas como 240/130 mmHg; este estrés hemodinámico ocurre al mismo tiempo que la hipoxemia grave, hipercapnia y activación adrenérgica que persiste por horas aún con saturaciones de oxígeno normales; relacionándose con liberación aumentada de sustancias vasoactivas (como endotelina) y tróficas cardiacas y vasculares (angiotensina II y aldosterona), formación de especies reactivas de oxígeno, liberación de moléculas inflamatorias (IL-6, PCR, Fk β , TNF α), moléculas de adhesión, activación leucocitaria (33, 34).

El estudio sólo incluye 20 pacientes, ya que continua en curso y se reclutarán más pacientes debido a que es un estudio interinstitucional.

En relación a la presión arterial y las alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo, como ya se mencionó anteriormente se encontró una prevalencia de 60% de HAS que coincide con lo reportado en la literatura ^(33, 34), el tener un IAH >15 conlleva a 3.2 veces más riesgo de padecerla ⁽³⁴⁾. Estos pacientes tienen HVI en el 45% y disfunción diastólica en el 90%, fisiopatológicamente se ha descrito que en los periodos de apnea con maniobra de Mueller genera aumento en la presión negativa intratorácica aumentando el gradiente transmural a través de la aorta, ventrículos y aurículas; en consecuencia aumenta en estrés parietal, la postcarga, la disfunción diastólica y a largo plazo HVI (también estimulada por citocinas, catecolaminas, endotelina y otros factores de crecimiento relacionados al SAOS); estas dos últimas pueden también ser originadas por la HAS ⁽³³⁾ y esta última con mayor tiempo de evolución sin tener adecuado control ocasionar Insuficiencia Cardíaca. Los parámetros utilizados para medir la función ventricular izquierda fueron el índice de TEI y la FEVI los

cuales están en rangos normales, sin embargo se encontró relación inversa de la FEVI con Disfunción Endotelial sin ser estadísticamente significativa.

La influencia del SAOS en la anatomía y función de las cavidades derechas es de mayor importancia. En este estudio se observó más frecuentemente la dilatación de la aurícula derecha y porción basal del ventrículo derecho (leve), sin embargo la dilatación de la porción media del mismo es la que se relaciona estadísticamente e inversamente con la FACVD y proporcionalmente al IAH sugiriendo que podría ser un parámetro más fidedigno de afección ventricular derecha por el SAOS grave, sin embargo más adelante con el reclutamiento de más pacientes se podrá concluir con más firmeza esta aseveración ya que Tugcu y cols. reportaron en 41 pacientes con SAOS moderado a grave disminución de FACVD, TAPSE y TEI que se correlacionan con el IAH y PSAP ⁽³⁶⁾. Sanner y cols reportaron la Fracción de expulsión del VD medida por ventriculografía radioisotópica en equilibrio relacionada significativamente con el IAH ($r=-0.68$; $p=0.0009$) ⁽³⁷⁾.

La Hipertensión Arterial Pulmonar es frecuente en estos pacientes encontrándose una prevalencia de 60% que es mayor a la reportada de 20-42% ⁽³³⁾ y de grado leve a moderado. Tiene como fisiopatología principal la presencia de hipoxemia y el aumento de la reactividad vascular pulmonar a la misma ⁽³⁸⁾, las grandes presiones intratorácicas también aumentan la rigidez de las grandes vasos aumentando la postcarga ventricular derecha regresando el volumen latido al VD disminuyendo el flujo sanguíneo que necesitan las células endoteliales pulmonares para producir oxido nítrico que es vasodilatador ⁽³⁴⁾. También se ha sugerido la remodelación vascular pulmonar por vasoconstricción hipóxica crónica y lesión por reperfusión ⁽³⁹⁾. La presencia frecuente de obesidad en estos pacientes puede ser un factor asociado a HAP. En los pacientes con SAOS la presencia de HAP tiene implicaciones pronosticas, Minai y cols reportaron en un estudio observacional que la supervivencia a 1,4 y 8 años era menor (93%, 75% y 43%) en comparación a los que no la presentan (100%, 90%, 76% respectivamente) ⁽⁴⁰⁾. No se encontró relación estadísticamente significativa de la PSAP con la función y anatomía de las cavidades derechas, ni con la presencia de DE, ECV o FOP.

La Disfunción Endotelial frecuentemente reportada y estudiada en los pacientes con SAOS, corresponde a diversos factores como inflamación sistémica, activación simpática, hipertensión arterial sistémica y estrés oxidativo y se relaciona con la gravedad del SAOS⁽³³⁾. Entre otros mecanismos implicados se ha descrito que los episodios repetitivos de hipoxemia / reoxigenación asociados a las apneas semejan al daño por isquemia / reperfusión, así también los múltiples despertares nocturnos⁽⁴¹⁾. La importancia para este estudio de describir y buscar la presencia de DE radica en que ésta se caracteriza por un desequilibrio en la producción de hormonas vasoactivas, adherencia de mediadores de inflamatorios a las células endoteliales e hipercoagulabilidad que son bien conocidos como factores de riesgo cardiovascular⁽⁴²⁾. En este estudio la prevalencia de DE fue de 65% (13 pacientes) la cual correlaciona con lo encontrado por Mary y cols⁽³⁵⁾. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas de DE con menor medida de cuello (43.1 ± 2.9 vs 46 ± 2.1 , p 0.032) y mayor DDVD medio (29.6 ± 4.9 vs 20 ± 5 , p 0.01) y además una tendencia estadísticamente no significativa a tener menor FEVI (63 ± 3.5 vs 69.3 ± 7.6 , p 0.086); estas dos últimas nos sugieren que la DE pudiera tener implicaciones causales en la disfunción biventricular.

El Foramen Oval Permeable en este estudio tiene una la prevalencia de 20% (4 pacientes) que es similar a la reportada por Shamoudy ⁽⁶⁾. Su presencia y movimiento aneurismático tienen relación inversa a la saturación de oxígeno en estado de despierto lo que pudiera sugerir cierto grado de corto circuito venoarterial. Al realizar las pruebas estadísticas, la relación del FOP con ECV no fue estadísticamente significativa (p 0.153) ni con DE (p 0.338).

En relación a la Enfermedad Vasculat Cerebral como ya se explicó previamente incluimos la presencia de Enfermedad de la microvasculatura cerebral e infartos cerebrales obteniendo la prevalencia de 40% (10% infartos, 35% microangiopatía – patología predecesora a infartos cerebrales lacunares). Se ha reportado que los pacientes con IAH > 36 tienen más de 3 veces riesgo de desarrollar ECV o muerte ⁽³⁴⁾. En un estudio transversal japonés la RMN reveló infartos cerebrales asintomáticos en 25% de los pacientes con SAOS moderado a grave ⁽⁴³⁾. En la fisiopatología se encuentran implicados la agregabilidad plaquetaria aumentada, hipoxemia e hipercapnia cíclicas, catecolaminas ⁽³⁴⁾, oscilaciones de presión arterial, reducción en el flujo sanguíneo cerebral, disfunción endotelial, aterosclerosis

acelerada, estados protrombóticos, proinflamatorios ⁽³³⁾. Las alteraciones asociadas a la HAS en estos pacientes también contribuyen al riesgo de presentar ECV son la angiopatía fibrinoide, lipohialinosis, formación de microaneurismas o microateromas en el ostium de la arteria penetrante ⁽⁴⁴⁾. Como ya se mencionó previamente la presencia de ECV se correlaciona con mayor edad (p 0.006), mayor saturación durante los sueños MOR y NO MOR (p 0.008 y 0.006 respectivamente) menor IAH (p 0.12), estos dos últimos con concordando con lo descrito en la literatura. Tampoco la presencia de DE se correlaciona con ECV (p 0.39).

Es importante mencionar que la cantidad de pacientes reclutados hasta este momento del estudio es la cuarta parte del cálculo muestral realizado en el que se necesitan por lo menos 88 pacientes teniendo como referencia la publicación de Arzt M et al ⁽¹⁰⁾ quien en su cálculo consideró el número de personas por estudio para conocer la prevalencia de enfermedad vascular cerebral en sujetos con SAOS.

Finalmente, otras alteraciones cardiovasculares como Cardiopatía Isquémica de la que tiene un riesgo hasta 2 veces más alto en relación con la gravedad del SAOS (IAH >30) ⁽³⁴⁾. Así como arritmias como

Fibrilación Auricular, taquicardia ventricular monomórfica no sostenida, extrasístoles ventriculares, bradicardia y bloqueo aurícula ventricular de segundo grado, entre otras, no se exploraron por razones de logística, pero también tienen implicaciones en relación a morbilidad y mortalidad y deben ser tomadas en cuenta al momento de evaluar cardiovascularmente a este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

En el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño Grave, la importancia de la evaluación cardiovascular reside en la potencial prevención primaria de eventos cardiovasculares a futuro y si ya se encuentran presentes evitar mayor y rápido deterioro o daño con la consecuente reducción de la supervivencia. Además, es una entidad en la que se ha demostrado que su tratamiento efectivo reduce la morbilidad cardiovascular y mejora la calidad de vida de estos pacientes.

La presencia de comorbilidades en los pacientes con SAOS, particularmente el grave, dificulta el claro entendimiento de las relaciones causales entre ambas ya que pueden originarse una de la otras o viceversa. Por lo que continuar con este estudio nos permitirá confirmar asociaciones con mayor poder estadístico ya que se necesitan, como se mencionó previamente, más sujetos de estudio.

Cabe destacar que a pesar de tener hasta este momento una población (de mexicanos) tan reducida se encontraron prevalencias similares a las descritas en la literatura mundial.

En estos pacientes, la repercusión en las cavidades cardíacas derechas es claramente evidente, la disfunción endotelial y la frecuente presencia de enfermedad microvascular cerebral (que predispone a estos pacientes a futuros eventos cerebrales vasculares) a una edad menor de 60 años, significa que el daño inició varios años antes, lo que nos da oportunidad de prevención de mayor morbilidad cardiovascular al estudiar a los pacientes con SAOS (grave) y reconocer que el abordaje multidisciplinario es fundamental para el estudio y tratamiento integral de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lavie P. Incidence of sleep apnoea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983;36:312-318.
- 2) Young TJ, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 323:1230-1235.
- 3) Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, de Oca MM, Talamo C, Valdivia G, Pertuze J, Menezes AM, Pérez-Padilla R; PLATINO Group. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med*. 2008 15;4(6):579-85.
- 4) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20

- 5) Movsowitz C, Podolsky LA, Meyerowitz CB, et al: Patent foramen ovale; a nonfunctional embryological remnant or a potential cause of significant pathology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:259-270.
- 6) Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, et al. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnoea. *Chest* 1998; 113:91-96.
- 7) Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al: Obstructive Sleep Apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *Sleep* 2002; 25:21-27.
- 8) Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra-and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997; 28:1765-1772.
- 9) Pressman MR, Schetman WR, Figueroa WG, et al: Transient ischemic attacks and minor stroke during sleep. Relationship to obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 1995; 26:361-2365.
- 10) Arzt 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.
- 11) Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al: Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a

transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003; 4:219-223.

- 12) Nobili L, Schiavi G, Bozano M, et al: Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22:21-27
- 13) Peppard PE, Young T, Palta M, et al: Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384.
- 14) Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al: An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 13:179-184.
- 15) Yaggi HK, Concato J, Kerman WN, et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041
- 16) Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L: Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051:340-350.
- 17) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al: Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:625-630.

- 18) Jelic S, Padeletti M, Higgins C, et al: Inflammation, oxidative stress and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117:2270-2278.
- 19) Ip Ms, Tse HF, Lam B, et al: Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:348-353.
- 20) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-1053.
- 21) Kato M, Roberts-Thomson P, Philips BG, et al: Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102:2607-2610.
- 22) Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, et al: Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J. Respir Crit Care Med* 2004; 169:354-360.
- 23) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the

Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.

- 24) Rudski LG, Lau WW, Afilalo J. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
- 25) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echo* 2009; 22:107-133.
- 26) Epstein LJ, Kristo D, Srtollo PJ, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 9: 263-276.
- 27) Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:943-954.
- 28) Brown MM. Leukoarariosis. In: Donnan GA, Norrving B, Bamford JM, Bogousslavsky J. (Eds). Lacunar and other

- subcortical infarctions. Oxford University Press. *Oxford*. 1995: 181-98.
- 29) Borgel, J, Sanner, BM, Bittlinsky, A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006; 27:121.
- 30) Can, M, Acikgoz, S, Mungan, G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006; 129:233.
- 31) Zouaoui Boudjeltia, K, Van Meerhaeghe, A, Doumit, S, et al. Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respiration* 2006; 73:243.
- 32) Reichmuth, KJ, Austin, D, Skatrud, JB, Young, T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1590.
- 33) Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008; 52:686-717.
- 34) Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular Consequences of Sleep Apnea. *Clin Chest Med* 2010; 31: 203–220.
- 35) Mary S M, Hung-Fat Tse, Bing L, et al. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Resp Crit Care Med* 2004. 169; 348-353.

- 36) Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytakin S, et al. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009; 113(3):184-92.
- 37) Sanner BM, Konermann M, Sturm, et al. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2079–2083.
- 38) Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1518–1526.
- 39) Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14(5):577–84.
- 40) Minai, OA, Ricaurte, B, Kaw, R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104:1300.
- 41) Atkeson A. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(6): 1327-1335.
- 42) Budhiraja R. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4): 409-15.

- 43) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:612– 617.
- 44) Small Vessel or Penetrating Artery Disease, in Bradley Bradley: *Neurology in Clinical Practice.*