

Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño. ¿Asesino silencioso? Revisión de la literatura.

Is Obstructive Sleep Apnea Syndrome a silent murderer? A literature review.

Rey De Castro Mujica Jorge ¹

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes que limitan el paso del aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares dando lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos (1,2). Sin duda, el SAHS no tratado está asociado a mala calidad de vida, compromiso neurocognitivo (3-5), hipertensión arterial (6-11), enfermedad vascular cerebral (12-14), y coronaria (15-17), así como accidentes de tránsito durante la conducción debido a somnolencia (18-22).

Hasta fines de los años 70` el tema de la muerte asociada al SAHS era planteado por los investigadores como una posibilidad clínica sustentada en el hecho de que la enfermedad producía desaturación intermitente lo que incrementaba las arritmias cardíacas (23,24). En la década de los 80` el efecto de la enfermedad en la sobrevida y su historia natural no estaban del todo claros. En el año 1988, se publicaron en la revista *Chest* dos artículos relacionados al tema. Por un lado He J. y col del Centro de Desórdenes del Sueño en el Hospital Henry Ford presentaron una serie de 22 pacientes fallecidos en una población de 385 con diagnóstico de SAHS documentado por polisomnografía, concluyeron que un Índice de Apnea (IA) mayor de 20 incrementó la mortalidad y que la traqueostomía conllevó a una significativa mejoría en la sobrevida. No pudieron extraer conclusiones categóricas con el CPAP ya que esta modalidad terapéutica estuvo disponible a

partir de 1982 (25). Por otro lado; Gonzalez-Rothi RJ y col del Veterans Administration Medical Center de Gainesville en Florida (26) realizaron un estudio observacional y retrospectivo en 91 casos con diagnóstico de SAHS por polisomnografía. Partieron de la hipótesis que existía una asociación entre desaturación nocturna, arritmia nocturna y muerte durante el sueño. La evaluación incluyó un grupo control de sujetos con sospecha de SAHS pero con polisomnografía normal. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos y ninguno de los casos con SAHS murió durante el sueño.

El objetivo del presente artículo es revisar información actualizada en relación con la mortalidad asociada al SAHS. El tema central está sustentado fundamentalmente en publicaciones originales de grupos comparativos y en otros casos estudios de cohortes en poblaciones grandes.

La muerte súbita por causa cardíaca en SAHS tiene distinto patrón circadiano

Hasta el año 1997 se tenía información sólida en el sentido de que los infartos agudos de miocardio y las muertes súbitas de causa cardíaca así como los accidentes cerebro vasculares (ACVs), tenían un patrón de presentación circadiano con un pico de frecuencias matutino. En el clásico trabajo de Cohen MC y col. los autores, empleando un meta-análisis, revisaron 30 artículos de 66635 pacientes con Infarto Agudo de Miocardio y 19 artículos de 19390 pacientes con muerte súbita cardíaca. La incidencia del infarto al miocardio fue 40% (RR 1,30; IC 1,37-1,40) más alta en el periodo de las 06:00 - 12:00 horas comparado con el resto

¹ Médico Neumólogo y Trastornos Respiratorios del Sueño. CENTRES y Clínica Anglo Americana. Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

del día. La incidencia de muerte súbita cardíaca fue 29% (RR 1,29; IC 1,26-1,32) con un patrón circadiano matutino similar. Con estos resultados concluyen que los infartos agudos de miocardio y las muertes súbitas de causa cardíaca tenían patrón circadiano con pico matutino (27).

Si el SAHS produce notables cambios autonómicos, hemodinámicos y de regulación vascular durante el dormir sustantivamente distintos al sueño normal (28-31), sería pertinente preguntarse si el patrón circadiano de eventos cardiovasculares en SAHS está incrementado durante el sueño y si tiene distinto comportamiento al observado en la población general sin SAHS. Gami AS y col. de la Escuela de Medicina de la Clínica Mayo plantearon esta interrogante (32). Revisaron las historias clínicas de residentes en Minnesota con polisomnografía realizados entre 1997 y 2003. Ulteriormente verificaron el registro de defunción de la localidad e identifican 112 sujetos fallecidos por muerte súbita de origen cardíaco. La población sujeta al análisis estuvo formada por tres grupos: fallecidos con diagnóstico de SAHS, fallecidos sin SAHS y fallecidos por muerte súbita de origen cardíaco representativa de la población general. Este último grupo fue tomado de la publicación original de Cohen MC y col. (23). La frecuencia de muerte súbita cardíaca entre la media noche y las 06:00 horas fue significativamente más alta en SAHS comparada con personas sin SAHS (46% vs. 21%, $p=0,01$) y la población general (46% vs. 16%, $p<0,001$).

Si bien es cierto la investigación de Gami MC y col. no estuvo diseñada para determinar si el SAHS está asociado a mayor riesgo de morir, demuestra que las personas con SAHS tienen patrón circadiano por muerte súbita de causa cardíaca distinta.

La asociación SAHS y muerte

Lindberg E y col. de la Universidad de Uppsala, implementaron un cuestionario en una muestra de 4021 hombres tomada al azar de la población general entre los 30 - 69 años (33). El cuestionario fue respondido por 3100 participantes (77%). La encuesta se hizo en 1984 e indagó por la presencia de ronquido, somnolencia, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, diabetes y atenciones médicas en centros hospitalarios. Los datos sobre mortalidad para el periodo de observación entre 1985 y 1994 fueron obtenidas del Registro de Defunciones de Suecia. Se registraron muertes por causa cardiovascular de acuerdo a los códigos ICD-

9: 401-414 (hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica), 425 (cardiomiopatía), 426-429 (arritmia, insuficiencia cardíaca y enfermedad cardíaca no especificada) y 431-441 (enfermedad cerebrovascular, arterioesclerosis, y aneurisma de aorta). Los sujetos "no roncadores-no somnolientos" fueron utilizados como grupo de referencia para calcular las asociaciones entre ronquido, somnolencia y mortalidad. Los sujetos "roncadores-somnolientos" tuvieron mortalidad general elevada, sin embargo, el RR de mortalidad en los encuestados entre 30-59 años fue 2,7 (IC 95%; 1,6-4,5) veces más alto que los "no roncadores-no somnolientos" y el correspondiente RR ajustado de mortalidad por enfermedad cardiovascular fue 2,9 (IC 95%; 1,3-6,7). En el grupo 60-69 años el Riesgo Relativo bajó considerablemente a 1,1.

Este artículo tiene peculiaridades a mi juicio destacables en lo relacionado a su diseño. La discriminación, por medio de una herramienta sencilla como el cuestionario, del grupo con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular v.g. los "roncadores-somnolientos" aunado a una alta tasa de participación en los voluntarios y el eficiente sistema de registro de defunciones. Este grupo tuvo riesgos relativos altos de morir por causa cardiovascular particularmente en edades 30-59 años, hallazgo que no se replicó en los sujetos 60-69 años. Por alguna razón este último grupo de sujetos mayores pareciera estar protegido del riesgo.

Klar Yaggi HK y col. de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale observaron una cohorte formada por pacientes que acudieron al Centro de Sueño por sospecha de SAHS durante tres y medio años(34). Todos los integrantes tuvieron 50 años o más de edad y fueron estudiados con polisomnografía. El grupo expuesto fue definido a priori con Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) igual o mayor de 5 y el grupo comparativo con IAH menor de 5. A lo largo del periodo de observación se registraron accidentes cerebro vasculares (ACV) y ataques isquémicos transitorios (AIT) de acuerdo a los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (35) así como los fallecimientos. La población estuvo constituida por 697 pacientes con SAHS y 325 controles. Los pacientes recibieron alguna forma de tratamiento como reducción del peso (31%), CPAP (58%) y cirugía de la vía aérea alta (15%). Las incidencias de ACV-AIT ó muertes en el grupo de expuestos y controles fueron 3,48 eventos por 100 personas-año y 1,60 eventos por 100 personas-año, respectivamente. Después de ajustar por edad, sexo, raza, tabaquismo, consumo

de alcohol, IMC, diabetes, hiperlipidemia, fibrilación auricular e hipertensión el SAHS tuvo asociación estadísticamente significativa con la presentación del evento ACV-AIT ó muerte con un hazard ratio de 1,95 (1,12-3,48) y $p=0,01$. El riesgo se incrementó a medida que la severidad de la enfermedad era mayor; así el riesgo de ACV-AIT ó muerte fue tres veces mayor en el cuartil de mayor severidad comparado con los controles.

La publicación demuestra que el SAHS está asociado a un incremento en la incidencia de ACV-AIT o muerte, independientemente de otras causas cardio vasculares o cerebro vasculares incluyendo la hipertensión. Al excluir los casos con enfermedad cerebro vascular previa, esta publicación tiene la fortaleza de determinar la dirección de la relación causa efecto entre SAHS y ACV-AIT ó muerte. El estudio no fue específicamente diseñado para demostrar el papel del CPAP y el efecto protector de los riesgos antes mencionados. Como lo comentan los autores es probable que los ACV-AIT o muertes presentadas en pacientes con CPAP sean explicados por miembros de la cohorte que al ingresar tenían enfermedad vascular instalada.

Lavie P y col. del Technion Sleep Medicine Center de Haifa-Israel, estudiaron todas las causas de mortalidad en una cohorte de 14589 hombres entre 20 y 93 años de edad con diagnóstico de SAHS (36). Hasta la fecha, este es el estudio más grande publicado en su género. El diagnóstico fue establecido por medio de polisomnografía convencional. El periodo de observación duró diez años y la información relacionada a la mortalidad fue extraída de la base de datos del Ministerio del Interior de dicho país. La tasa de mortalidad por todas las causas fue 5,55/1000 pacientes-año y la mortalidad más alta de 11,47/1000 pacientes-año fue registrada en el grupo de pacientes obesos con IMC >31 e Índice de Apneas-Hipopneas >40 . El análisis de regresión documentó un incremento lineal y significativo del riesgo de morir a medida que el IAH se incrementaba. En relación con la edad, la mortalidad relativa disminuyó con los años. Los valores más altos y significativos se observaron entre los 20-29 años con un RR 5,84 (IC 1,45-23,42). En el grupo 30-39 años el RR fue más alto que la población general pero con valor estadístico límite y finalmente en el grupo 50-79 años el RR de mortalidad fue similar a la población general.

Los hallazgos de Lavie P y col. (32) tienen coincidencias con informes publicados en esta área. La mortalidad en SAHS después de los ajustes por edad e IMC; está asociada a niveles de severidad de la enfermedad y desde el punto de vista etéreo a sujetos menores de

50 años. Como lo afirman los autores, la caída dramática de la mortalidad en pacientes mayores de 50 años les deja *perplejos* sin tener una respuesta clara a esta interrogante.

¿El riesgo de morir se corrige con el tratamiento? Las publicaciones españolas.

Una de las publicaciones relacionadas al impacto del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS viene de Marti S y col. del Hospital General Vall d'Hebrón de la Cataluña (37). La cohorte de pacientes fue reclutada entre 1982 y 1992. El diagnóstico fue establecido con polisomnografía convencional. Durante el periodo de observación la información fue obtenida por medio de entrevistas médicas, llamadas telefónicas o comunicación vía correo convencional. Se revisó el registro de fallecimientos de Cataluña, clasificándose la causa de muerte de acuerdo a los códigos ICD 9 por enfermedades cardiovasculares, accidentes y enfermedades respiratorias. La población final fue 444 que incluyeron pacientes tratados con cirugía, dieta, CPAP y pacientes no tratados. Las tasas de mortalidad fueron comparadas con las de la población general de Cataluña en el mismo periodo. El seguimiento de la cohorte llegó hasta nueve años y al final de la observación habían fallecido 49 (11%) pacientes. Las principales causas de muerte fueron de naturaleza cardiovascular y cerebro vascular.

La mortalidad general registrada en pacientes con SAHS no tratada comparada con la población general ajustada por edad y sexo documentó una excesiva mortalidad tanto en hombres (RR 4,58 (IC 3,09-6,78)) como en mujeres (RR 8,07 (IC 2,09-31,19)) en comparación con pacientes tratados cuyos valores fueron RR 1,29 (IC 0,80-2,07) y 1,11 (IC 0,16-7,7) para hombres y mujeres, respectivamente. Esta cuantificación fue menor en pacientes por encima de los 60 años con un RR 1,36 (IC 0,73-2,43). Otra vez el grupo de edad mayor pareciera estar protegido del riesgo de morir.

La publicación de Marti S y col. demostró un incremento de la mortalidad de hasta cuatro veces en pacientes con SAHS no tratada comparada a la población general, siendo el de mayor riesgo el grupo de los cincuentas; es decir en la edad media de la vida. La mortalidad disminuyó en pacientes que recibieron tratamiento para la enfermedad.

Campos-Rodriguez F y col del Hospital Universitario de Valme de Sevilla publicaron una cohorte histórica de 705 hombres y 166 mujeres con diagnóstico de SAHS documentado por polisomnografía o poligrafía cardio-respiratoria (38). Los criterios de inclusión de la pobla-

ción fueron IAH mayor o igual a 10, apneas centrales por debajo del 20% del total de eventos y tratamiento indicado con dispositivos de presión positiva. El seguimiento de la cohorte fue de 48±27 meses. En 749 casos se pudo implementar un seguimiento objetivo del uso del CPAP ó BIPAP; 322 usaron el equipo por lo menos 6 horas promedio por noche, 342 entre 1-6 horas y 85 menos de una hora. La tasa de sobrevida acumulada en 5 años fue significativamente menor con el uso del CPAP menos de una hora en comparación a los casos que usaron el dispositivo más de 6 horas. Esta asociación fue independiente de otras covariables. Las principales causas de muerte fueron desórdenes cardio vasculares.

En mi opinión una de las mejores publicaciones relacionadas al tema viene de Marin JM y col. del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (39). Reclutaron pacientes de sexo masculino, roncadores y con diagnóstico de SAHS evaluados entre los años 1991 y 1992. El grupo control estuvo formado por hombres sanos no roncadores y sin somnolencia. Esta última muestra fue obtenida de la base de datos del Estudio de Prevalencia de Zaragoza realizada en los años señalados (40). El diagnóstico fue documentado por polisomnografía y la población seguida durante diez años. Los objetivos principales fueron: eventos fatales cardiovasculares definidos como muerte por infarto al miocardio o accidente cerebro vascular y eventos cardiovasculares no fatales provocados por infarto al miocardio, accidente cerebro vascular, insuficiencia coronaria aguda que requirió cirugía de derivación o angiografía coronaria o ambas. La población final que ingresó al análisis estuvo formada por 264 controles sanos, 377 roncadores, 372 casos con SAHS y cumplimiento riguroso de la terapia con CPAP (349 con IAH > 30 y 23 con IAH 5-30) y 638 que rechazaron esta modalidad terapéutica (235 con IAH > 30 y 493 con IAH 5-30). Los dos últimos grupos fueron similares en edad, índice de masa corporal, IAH y frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. Los sujetos sanos fueron apareados por edad e IMC con portadores de SAHS severo. En este caso las frecuencias de morbilidad cardiovascular, dislipidemia, diabetes, tabaquismo y consumo de alcohol fueron más bajas en el grupo de sujetos sanos.

La frecuencia de eventos cardiovasculares no fatales y fatales por 100 personas durante 10 años fue significativamente más alta en SAHS severo que no recibieron tratamiento comparado con sujetos sanos. Los casos con SAHS que cumplieron con terapia del CPAP tuvieron eventos cardiovasculares fatales y no fatales similares al grupo de sujetos sanos. Finalmente la presencia de ronquido primario no fue por sí mismo

un factor de riesgo de morir o presentar eventos fatales o no fatales. Las formas de enfermedad leve y moderada tampoco incrementaron el riesgo. De acuerdo al análisis de regresión logística el Odds Ratio luego de un ajuste completo por dislipidemia, tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión arterial, glicemia; para muertes cardiovasculares según estatus clínico fue 1,09 [1,04-1,12], 1,03 [0,31-1,84], 2,87 [1,17-7,51] y 1,05 [0,39-2,21] en controles, roncadores, SAHS severo sin CPAP y SAHS con CPAP respectivamente.

El informe de Marin JM y col. (35) documenta en forma clara que el riesgo de morir por eventos cardiovasculares es alto en hombres con formas de enfermedad severa que no usan CPAP y que de otro lado la adherencia disciplinada al tratamiento en el periodo de observación de diez años corrige este riesgo. De acuerdo a esta publicación; el riesgo no está presente en roncadores primarios y formas leves o moderadas de enfermedad.

El modelo de Bliwise: SAHS relacionado con la edad versus SAHS dependiente de la edad ¿El riesgo de morir es distinto en sujetos mayores?

El IAH como variable polisomnográfica; es utilizado para definir por un lado las prevalencias de enfermedad en estudios epidemiológicos de la población general y por otro lado en la práctica clínica cotidiana para determinar junto a variables de orden clínico, las decisiones terapéuticas (41-44). En esa perspectiva hay puntos de corte bastante homogéneos para definir SAHS en poblaciones de la edad media de la vida y sin embargo, ello no queda del todo claro en sujetos por encima de los 60 años de edad. Es un hecho conocido que en población general de dicho grupo etéreo los valores de IAH son mucho más elevados sin que estas cifras expresen necesariamente enfermedad (43,45).

Por esta razón, se considera que el comportamiento clínico y la morbi-mortalidad en sujetos mayores son distintos. Bliwise DL y col. postularon el año 1988 un modelo de SAHS de dos tipos (46). El primero denominado SAHS *relacionado con la edad* corresponde al típico SAHS cuyo pico de incidencia es alrededor de los 50-55 años de edad y comprende a pacientes usualmente manejados en nuestros laboratorios de sueño. Por otro lado, el SAHS *dependiente de la edad* observado en edades mayores que puede ser identificado en estudios epidemiológicos implementados en población general y que no pasan por un laboratorio del sueño. Este último grupo con valores de IAH altos no tiene sintomatología clínica relevante. Se trata por lo tanto de población anciana que pasó y sobrevivió la edad media de la vida sin las consecuencias conocidas del síndrome.

Si bien es cierto la hipótesis de Bliwise y col. no ha sido demostrada; es muy interesante observar a partir de las publicaciones actuales que el comportamiento de la población anciana en relación al riesgo de morir tiene peculiaridades en concordancia con dicha hipótesis. En el estudio de Lindberg E y col. (33), el grupo entre 60-69 años tuvo un Riesgo Relativo de morir de 1,1, menor al observado en edades menores. Por otro lado, Lavie P y col. (36), describieron una caída dramática de la mortalidad en pacientes mayores de 50 años que les deja sorprendidos. Marti S y col. (37) al estratificar edades en la población de género masculino demostró que el RR para mortalidad estuvo incrementado en la población más joven. Una vez más la variable fue menor en mayores de 60 años. ¿Por qué la población anciana afectada con SAHS tiene este comportamiento? ¿Son ciertamente sobrevivientes? ¿Se trata de un sub-grupo poblacional con peculiaridades no identificadas por medio de métodos convencionales? ¿Son sujetos que responden de manera distinta a la injuria? ¿Expresión clínica distinta y relacionada a patrón genético? No hay hasta la fecha una respuesta a estas interrogantes.

CONCLUSIONES

La información publicada permite concluir que el SAHS en hombres con formas moderadas y severas de enfermedad está asociado a mayor riesgo de morir por causa cardíaca o cerebro vascular. Este riesgo puede ser corregido en la medida que se implemente una modalidad de tratamiento eficaz. El ronquido primario y la forma de enfermedad leve no parecen estar asociadas a este riesgo. En lo que se refiere a la principal conclusión clínica que surge a raíz de esta información queda claro que es indispensable identificar y tratar precozmente el SAHS en grupos etáreos más jóvenes e implementar el seguimiento correspondiente; sólo así venceremos al asesino silencioso. Los pacientes referidos a mi laboratorio tienen un promedio de edad de 52 años (47) y es muy probable que en la edad media de la vida ya sean portadores de las consecuencias vasculares producidas por la enfermedad. El comportamiento de este riesgo parece ser distinto en ancianos. No hay estudios de cohorte con poblaciones grandes en mujeres y finalmente no tenemos información relacionada a este riesgo en niños con diagnóstico de SAHS y su ulterior evolución en la adultez. Será necesario implementar estudios cuyo diseño explore estas interrogantes aún sin respuestas.

Correspondencia:

Jorge Rey de Castro
Apartado Postal 21-0133 Lima 21
Correo electrónico: jorgerey@rcp.net.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Puerta F, Pin G, Santa María J, Duran J. Consenso nacional sobre el Síndrome de Apneas Hipopneas del sueño (SAHS). Grupo Español de Sueño (GES). Arch Bronconeumol 2005;41 Supl 4:12-29.
2. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 1998;34:206-206.
3. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. Sleep Med 2006;7:498-507.
4. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep - 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax 2004;59:618-22.
5. Flemons WW, Reiner MA. Measurement properties of the Calgary sleep apnea quality of life. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(2):159-64.
6. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJO. Sleep - 6: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. Thorax 2004; 59:1089-94.
7. Sharabia Y, Daganb Y, Grossman E. Sleep apnea as a risk factor for hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:359-64.
8. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ 2000;320:479-82.
9. Budhiraja R, Sharief I, Quan SF. Sleep Disordered Breathing and Hypertension JCSM 2005;1:401-4.
10. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342(19):1378-84.
11. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000;283(14):1829-36.
12. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. Stroke 2006;37:2317-21.
13. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered breathing and acute ischemic stroke - Diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. Stroke 2006;37:967-72.
14. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and stroke. Current Opinion in Neurology 2003;16:87-90.
15. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2000;16:128-33.
16. Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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.
17. Budhiraja R, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular health. Curr Opin Pulm Med 2005;11:501-6.

18. Ellen RLB, Marshall SCM, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2(2):193-200.
19. Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.
20. George CFP. Sleep - 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:804-7.
21. Lyszniacki JM, Doege TC, Davis RM, Williams MA. Sleepiness, driving, and motor vehicle crashes. *JAMA* 1998;279:1908-13.
22. Horne J, Reyner L. Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med* 1999;56:289-94.
23. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977;63:348-58.
24. Guilleminault C, Dement WC. Sleep apnea syndrome and related sleep disorders. En: Williams RL, Koracan J Editores. *Sleep disorders: diagnosis and treatment*. New York: John Wiley; 1979. p. 9-28.
25. He Jiang, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea Index in Obstructive Sleep Apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
26. Gonzales-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988;94:531-538.
27. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-Analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *The American Journal of Cardiology* 1997;79:1512-1516.
28. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Adboud FM. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1867-904.
29. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
30. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-14.
31. Hilbert Janet. Cardiovascular abnormalities in sleep-disordered breathing. En: http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol17/lessons11_12/lesson11.php. (Fecha de acceso: 30 de marzo del 2007).
32. 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.
33. Lindberg E, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax* 1998;53:631-637.
34. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass L, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a risk for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
35. Whisnant JD, Busford JR, Bernstein EF, et al. Disorders and Stroke special report: classification of cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;21:637-76.
36. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Resp J* 2005;25:514-520.
37. Marti S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-1518.
38. Campos-Rodríguez F, Peña Griñan N, Reyes-Nuñez N, et al. Mortality in Obstructive Sleep Apnea-Hipopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-633.
39. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. 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;365:1046-53.
40. Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in a Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997;26:381-86.
41. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993;328:1230-5.
42. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Izutueta 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.
43. 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.
44. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
45. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea hipopnea and related clinical features in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. WFSRS. World Conference Sleep Odyssey 2001. Abstracto. Punta del Este, Uruguay; 2001.
46. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, et al. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78:544-7
47. Base de Datos de CENTRES-Clinica Anglo Americana. Lima; Abril 2007.

Recibido: 23/04/07
Aceptado para publicación: 08/11/07