La demencia vascular, tipo Binswanger, es una complicación frecuente de la apnea del sueño

ANTONIO CULEBRAS, MD, FAAN, FAHA, FAASM
Profesor de Neurología
SUNY Upstate Medical University
Syracuse, NY, EE.UU.

Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunitat Valenciana
8 de febrero de 2018

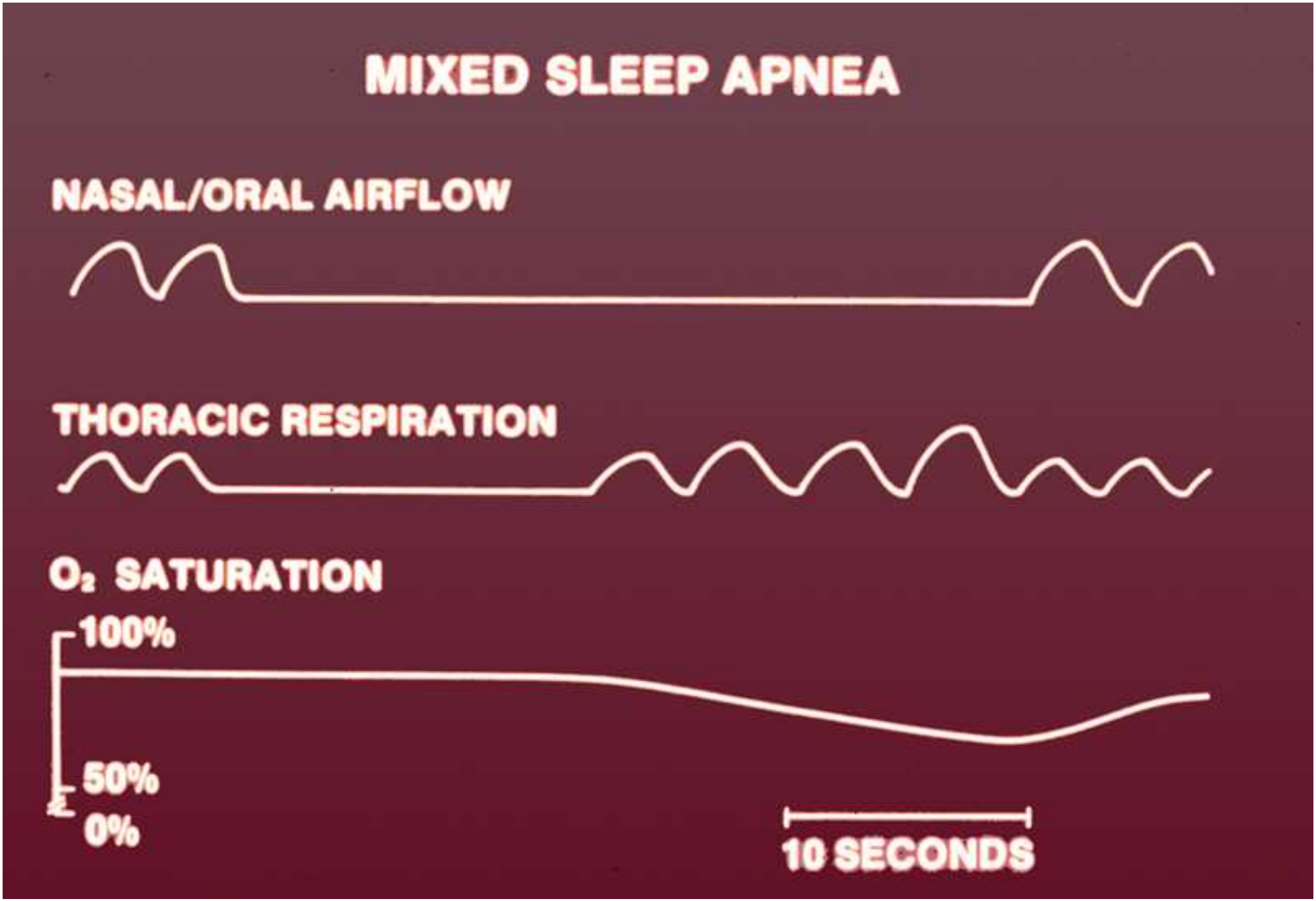
Sleep and Stroke 2017 Conference

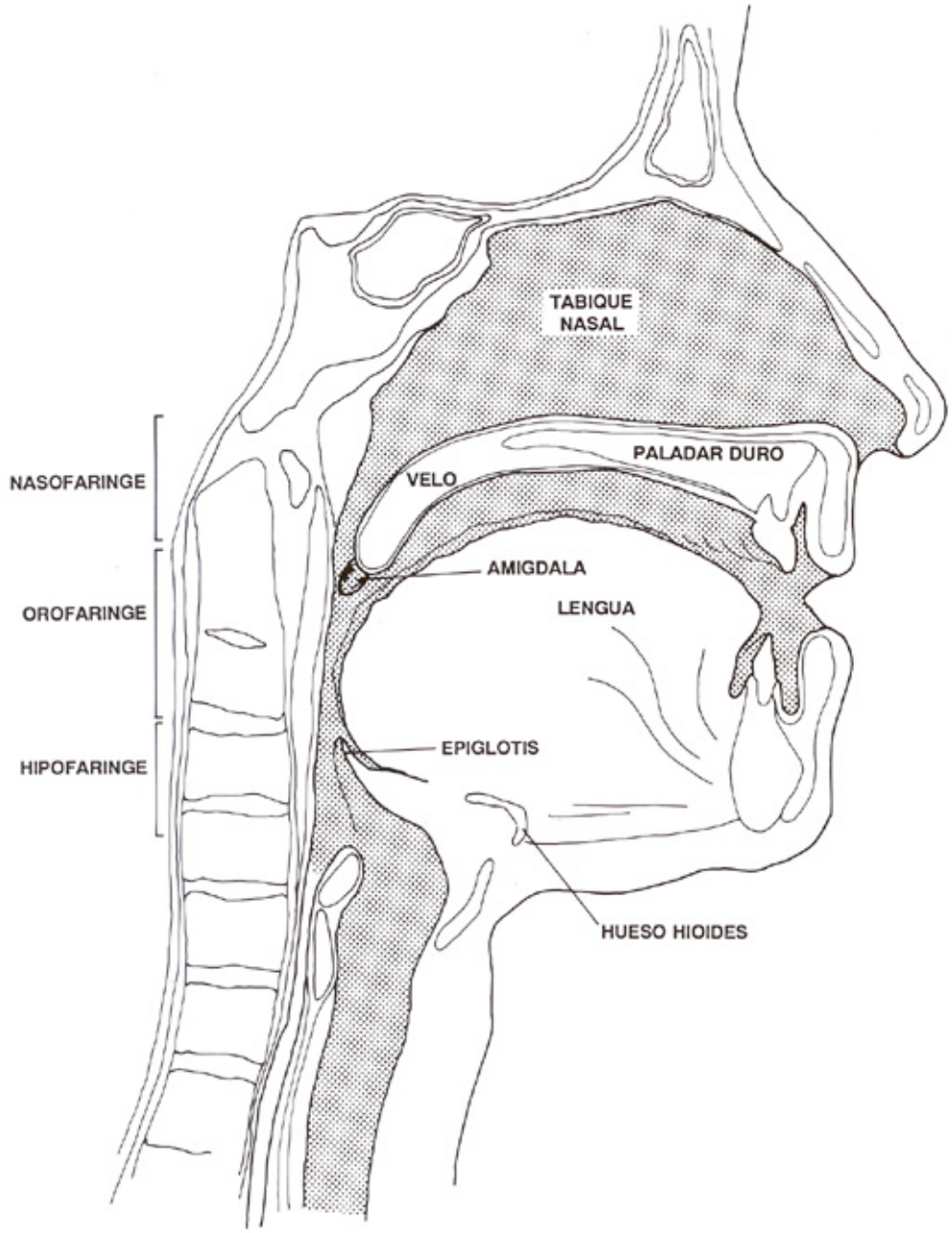
November 4, 2017

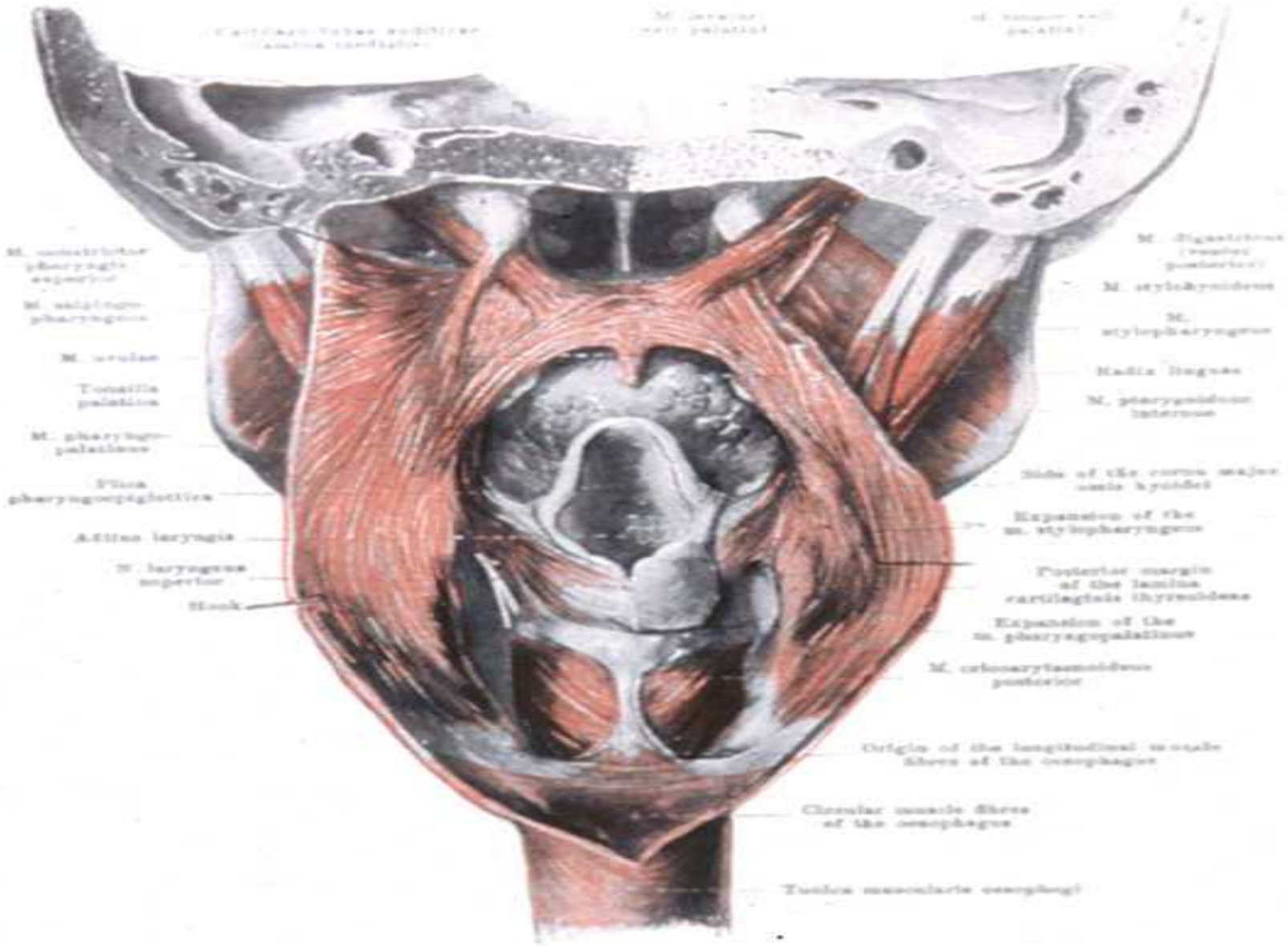
Mayo Clinic, Rochester, MN

APNEA del SUEÑO

- Obstructiva
- Central
- Mixta

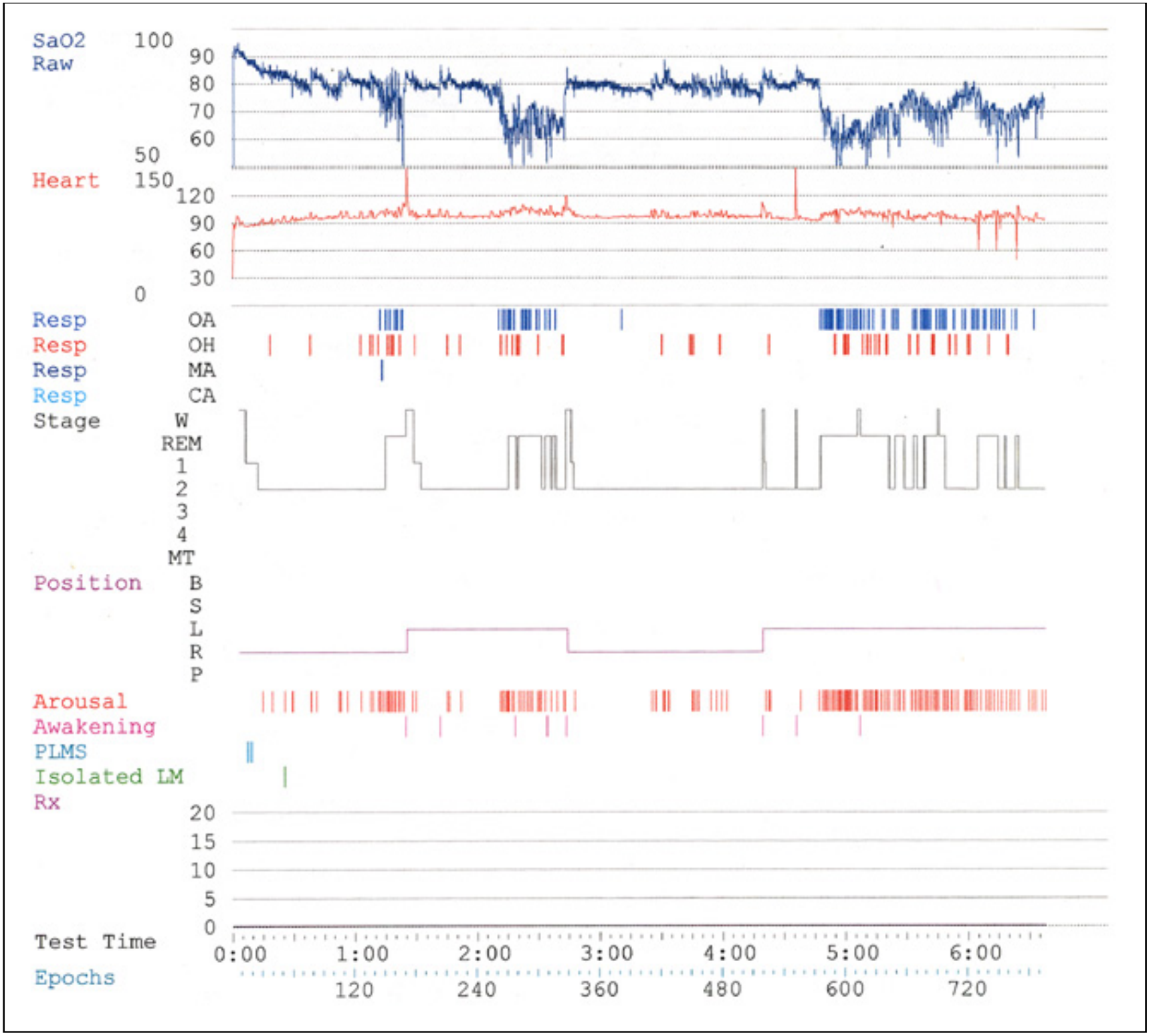

MIXED SLEEP APNEA
NASAL/ORAL AIRFLOW
THORACIC RESPIRATION
O2 SATURATION
100%
50%
0%
10 SECONDS


TABIQUE NASAL
PALADAR DURO
VELO
NASOFARINGE
AMIGDALA
OROFARINGE
LENGUA
EPIGLOTIS
HIPOFARINGE
HUESO HIOIDES



Muscles of the palate and pharynx,

viewed from behind.


SaO2
Raw
100
90
80
70
60
50
Heart
150
120
90
60
30
0
Resp
OA
Resp
OH
Resp
MA
Resp
CA
Stage
W
REM
1
2
3
4
MT
Position
B
S
L
R
P
Arousal
Awakening
PLMS
Isolated LM
Rx
20
15
10
5
0
Test Time
0:00
1:00
2:00
3:00
4:00
5:00
6:00
Epochs
120
240
360
480
600
720

APNEA del SUEÑO y TRASTORNO COGNITIVO

EVIDENCIA CLÍNICA

APNEA del SUEÑO y TRASTORNO COGNITIVO

- En un estudio de mujeres viejas (edad media: 82.3 años) con apnea obstructiva (≥15 IAH)
- Se halló mayor riesgo de trastorno cognitivo leve o demencia
- ***adjusted odds ratio,* 1.85**; [95% (CI), 1.11-3.08]

Substudy of the Study of Osteoporotic Fractures
Yaffe K et al. JAMA. 2011;306:613

APNEA del SUEÑO y TRASTORNO COGNITIVO

- En un estudio polisomnográfico a domicilio de 2,636 hombres, edad media 76.0 ± 5.3 años
- Los resultados mostraron que la hipoxemia nocturna estaba relacionada con declive de puntuación de la prueba *Mini-Mental* modificada
- Por cada 5 puntos de decremento en saturación de O2 había una caída anual de 0.36 puntos en MMM (P=0.01)

Blackwell T et al. J Am Geriatr Soc. 2015;63:453

APNEA del SUEÑO y DEMENCIA VASCULAR

EVIDENCIA CLÍNICA

APNEA del SUEÑO y DEMENCIA VASCULAR

- La apnea del sueño obstructiva es un factor de riesgo de demencia vascular por isquemia subcortical

Román GC. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013.

APNEA OBSTRUCTIVA y LESIÓN de la SUSTANCIA BLANCA SUBCORTICAL

- La apnea obstructiva (≥15 IAH) es un factor de riesgo de lesión de la sustancia blanca subcortical, en pacientes de edad media y en viejos.

  OR:2.08 [95% (CI):1.05-4.13]

- Se atribuye a lesión de los pequeños vasos cerebrales que irrigan la región subcortical

Kim H et al. Sleep 2013;36:709

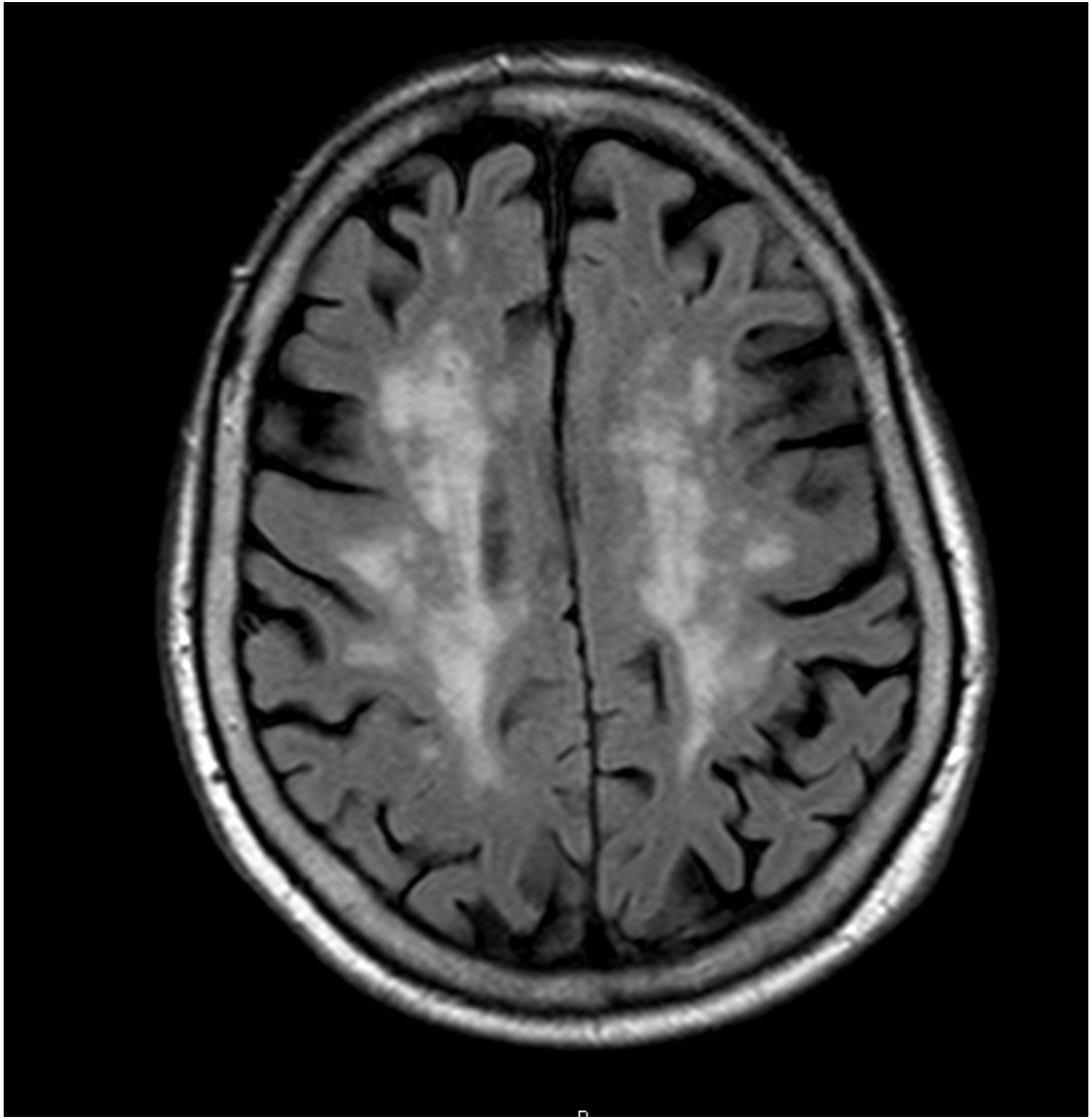
APNEA OBSTRUCTIVA e INFARTO CEREBRAL SILENTE

- La apnea obstructiva (>15 IAH) es un factor de riesgo de infarto cerebral silente en pacientes mayores de 65 años

  OR:2.44 [95% (CI):1.03-5.80]

  Cho ER et al. J Sleep Res. 2013;22:452

- Los infartos silentes suelen asociarse a la enfermedad cerebral subcortical de pequeños vasos



- Leucoaraiosis

  Hachinski, V

APNEA OBSTRUCTIVA y ENFERMEDAD CEREBRAL de PEQUEÑOS VASOS

- **PROYECTO ATAHUALPA**

U
UEES

The new epidemics of Latin America

APNEA OBSTRUCTIVA Y ENFERMEDAD CEREBRAL DE PEQUEÑOS VASOS

Proyecto Atahualpa

- Individuos con apnea obstructiva moderada o grave sufren daño moderado o intenso de la sustancia blanca subcortical cuatro veces más que aquellos con apnea leve o sin ella.
- El daño de la sustancia blanca ocurre independientemente de las características demográficas o de los factores de riesgo vascular.

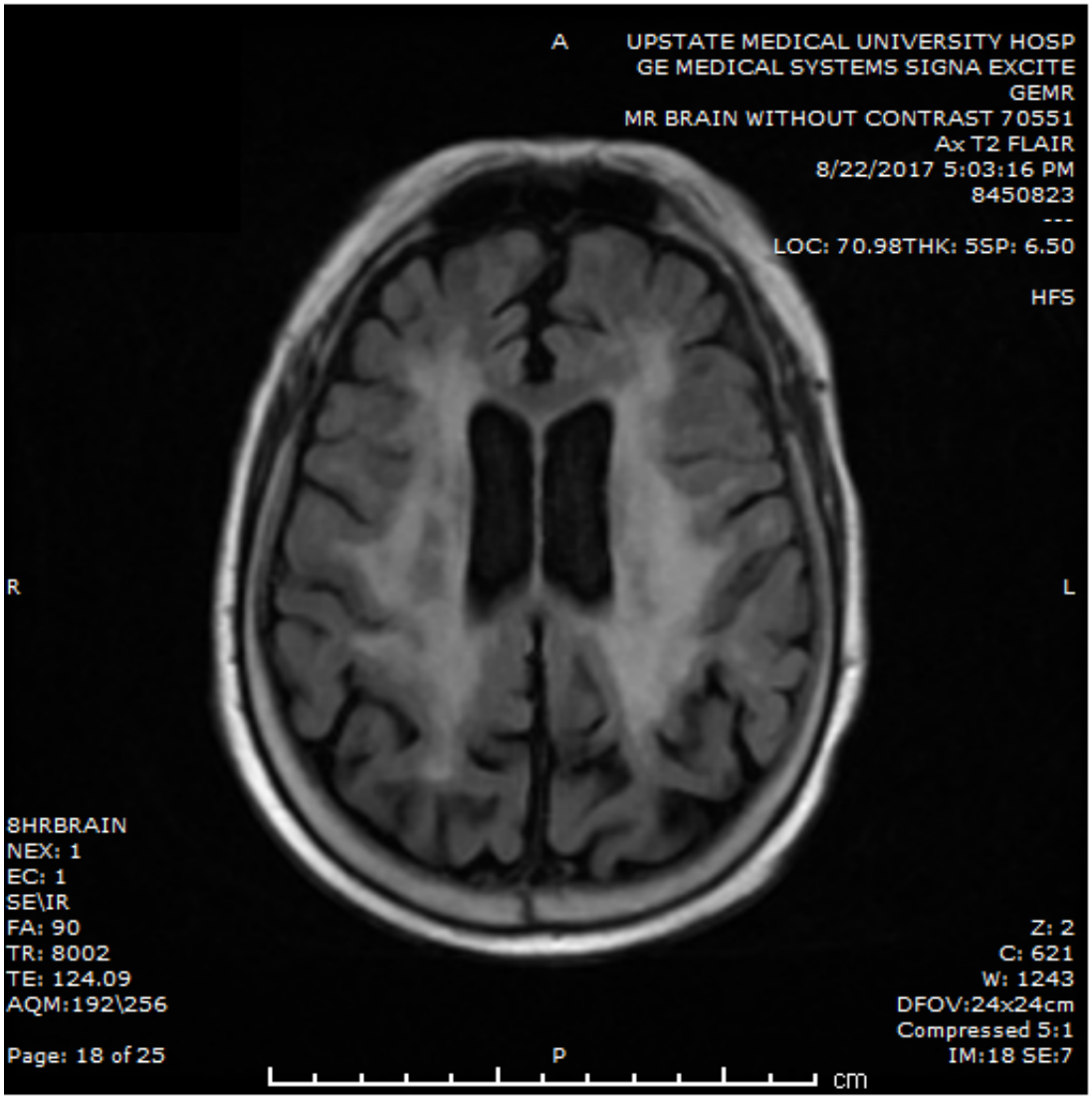
Del Brutto et al. Sleep Med. 2017;37:10-12

APNEA Y MICROINFARTOS

Estudio de Envejecimiento Honolulu-Asia

- Hombres con niveles bajos de $\mathbf{O_2}$ durante el sueño tienen número elevado de microinfartos cerebrales
- La hipoxia provoca microinfartos que contribuyen a demencia vascular
- Por tanto, la hipoxia es el factor más importante en la alteración de la función cognitiva.

Gelber RP et al. Neurology 2015;84:296


A
UPSTATE MEDICAL UNIVERSITY HOSP
GE MEDICAL SYSTEMS SIGNA EXCITE
GEMR
MR BRAIN WITHOUT CONTRAST 70551
Ax T2 FLAIR
8/22/2017 5:03:16 PM
8450823

LOC: 70.98THK: 5SP: 6.50
HFS
R
L
8HRBRAIN
NEX: 1
EC: 1
SE\IR
FA: 90
TR: 8002
TE: 124.09
AQM:192\256
Page: 18 of 25
Z: 2
C: 621
W: 1243
DFOV:24x24cm
Compressed 5:1
IM:18 SE:7
P
cm

FISIOPATOLOGÍA

FACTORES CONTRIBUYENTES A ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN APNEA DEL SUEÑO

- Hipoxia
- Disfunción endotelial
- Inflamación sistémica
- Disregulación autonómica
- Alteraciones de la presión arterial
- Aumento de tono simpático
- Arritmias cardiacas
- Foramen oval persistente
- Alteraciones hemodinámicas
- Hipercapnia
- Hipercoagulabilidad

HIPOXIA

- Hipoxia e inflamación están entrelazadas a niveles molecular, celular y clínico

Eltzschig HK et al. N Engl J Med. 2011:17;364:656.

HIPOXIA, FACTORES PROINFLAMATORIOS Y DAÑO ENDOTELIAL

- La hipoxia repetida puede dañar el endotelio vascular y liberar factores proinflamatorios
  - citokinas plasmáticas
  - factor-alfa de necrosis tumoral
  - interleukina-6

Berger S and Lavie L. Sleep apnea, oxidative stress, proinflammatory vascular risk factors and endothelial disease. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 11.

HIPOXIA CRÓNICA INTERMITENTE

La hipoxia crónica intermitente causa disfunción vascular por:

- aumento de endotelina
- aumento de estrés oxidativo neurovascular
- disminución de la reserva vascular neuromuscular
- disminución de la reactividad vascular
- aumento de susceptibilidad a la lesión

Capone C et al. Hypertension. 2012;60:106.

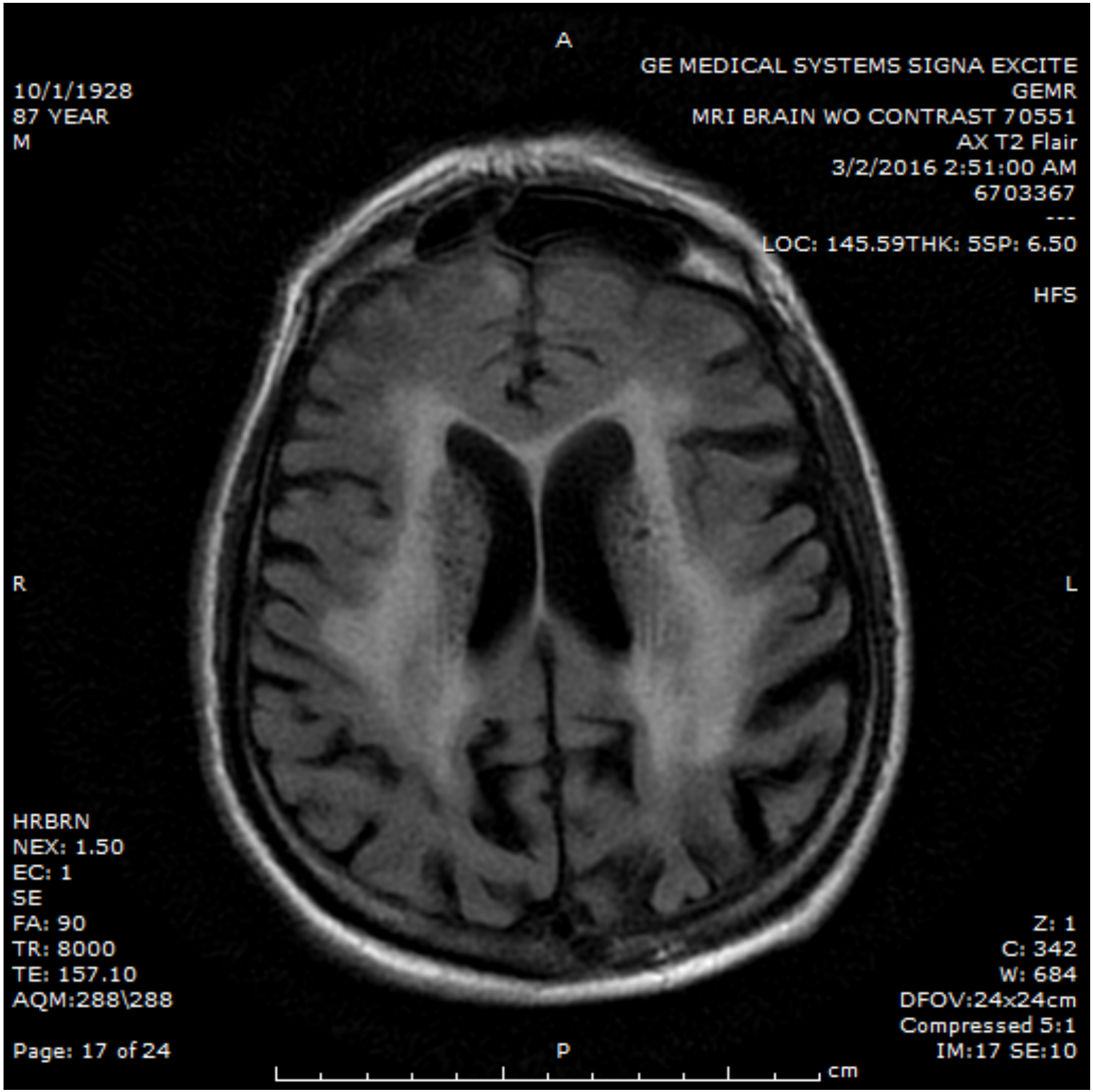
JAMA 1987;258:1782-1788

Special Communication

Senile Dementia of the Binswanger Type

A Vascular Form of Dementia in the Elderly

Gustavo C. Román, MD


A
GE MEDICAL SYSTEMS SIGNA EXCITE
GEMR
MRI BRAIN WO CONTRAST 70551
AX T2 Flair
3/2/2016 2:51:00 AM
6703367

LOC: 145.59THK: 5SP: 6.50
HFS
10/1/1928
87 YEAR
M
R
L
HRBRN
NEX: 1.50
EC: 1
SE
FA: 90
TR: 8000
TE: 157.10
AQM:288\288
Z: 1
C: 342
W: 684
DFOV:24x24cm
Compressed 5:1
IM:17 SE:10
Page: 17 of 24
P
cm

DEMENCIA VASCULAR TIPO BINSWANGER

CUADRO CLÍNICO

- El cuadro florido se caracteriza por:
  - Trastorno cognitivo con disminución de la función ejecutiva, apatía y alteración de la memoria
  - Trastorno de la marcha – pequeños pasos
  - Incontinencia urinaria

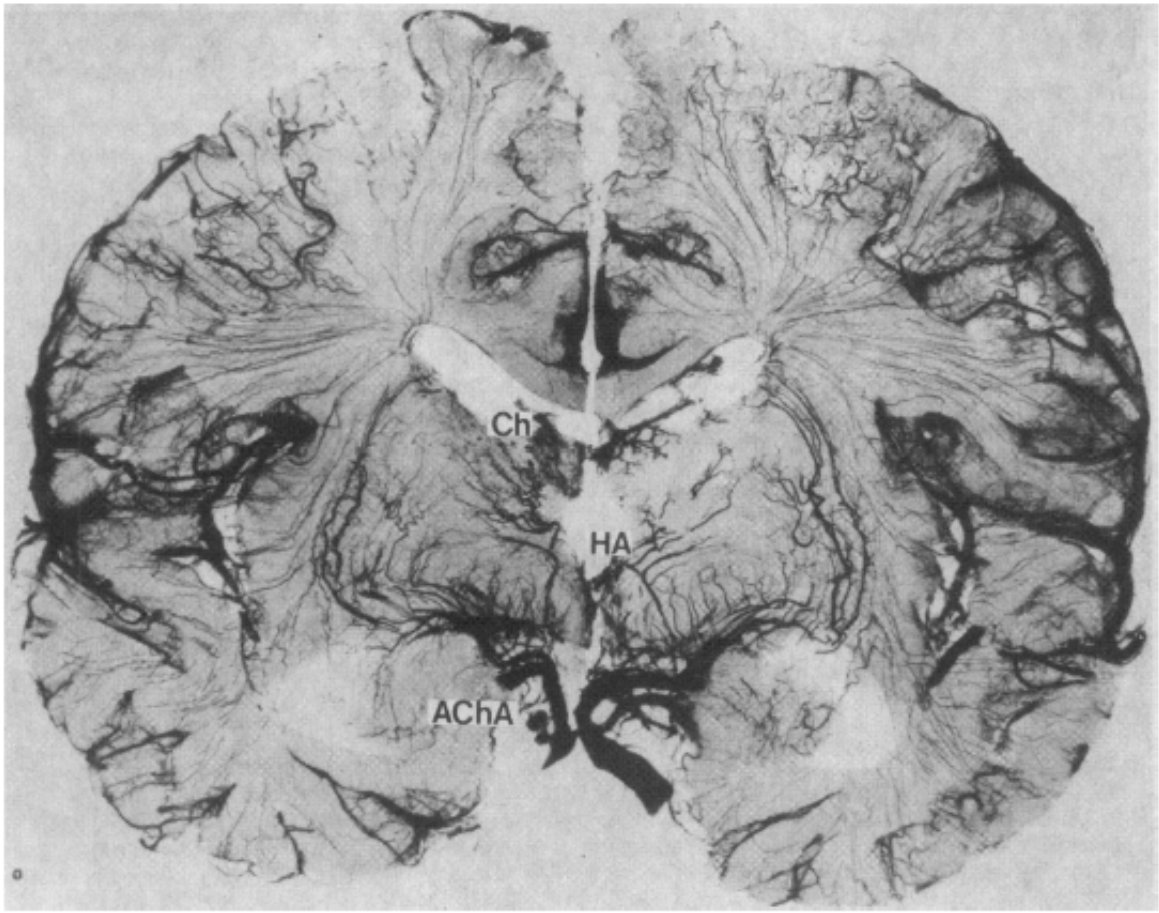
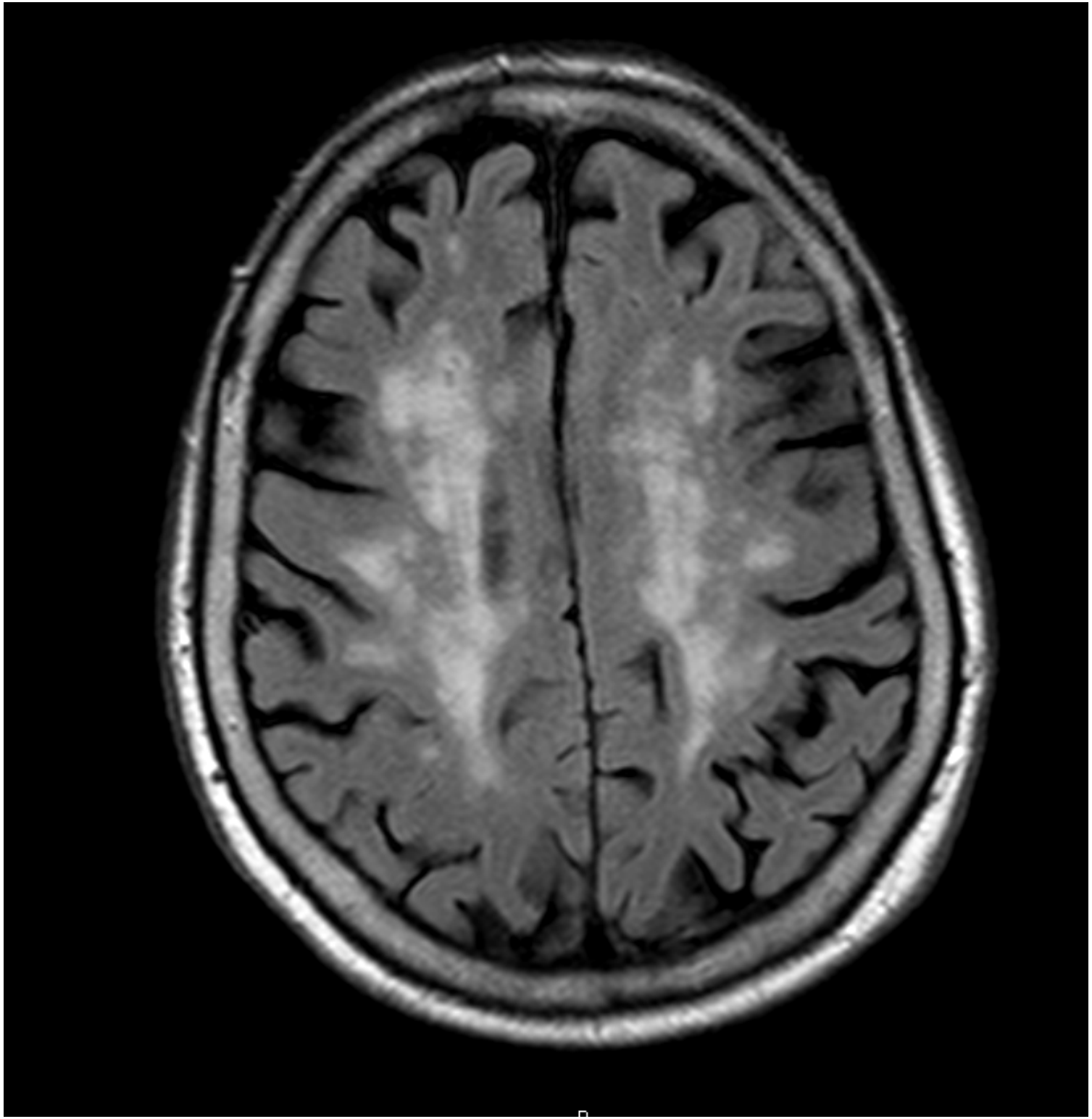
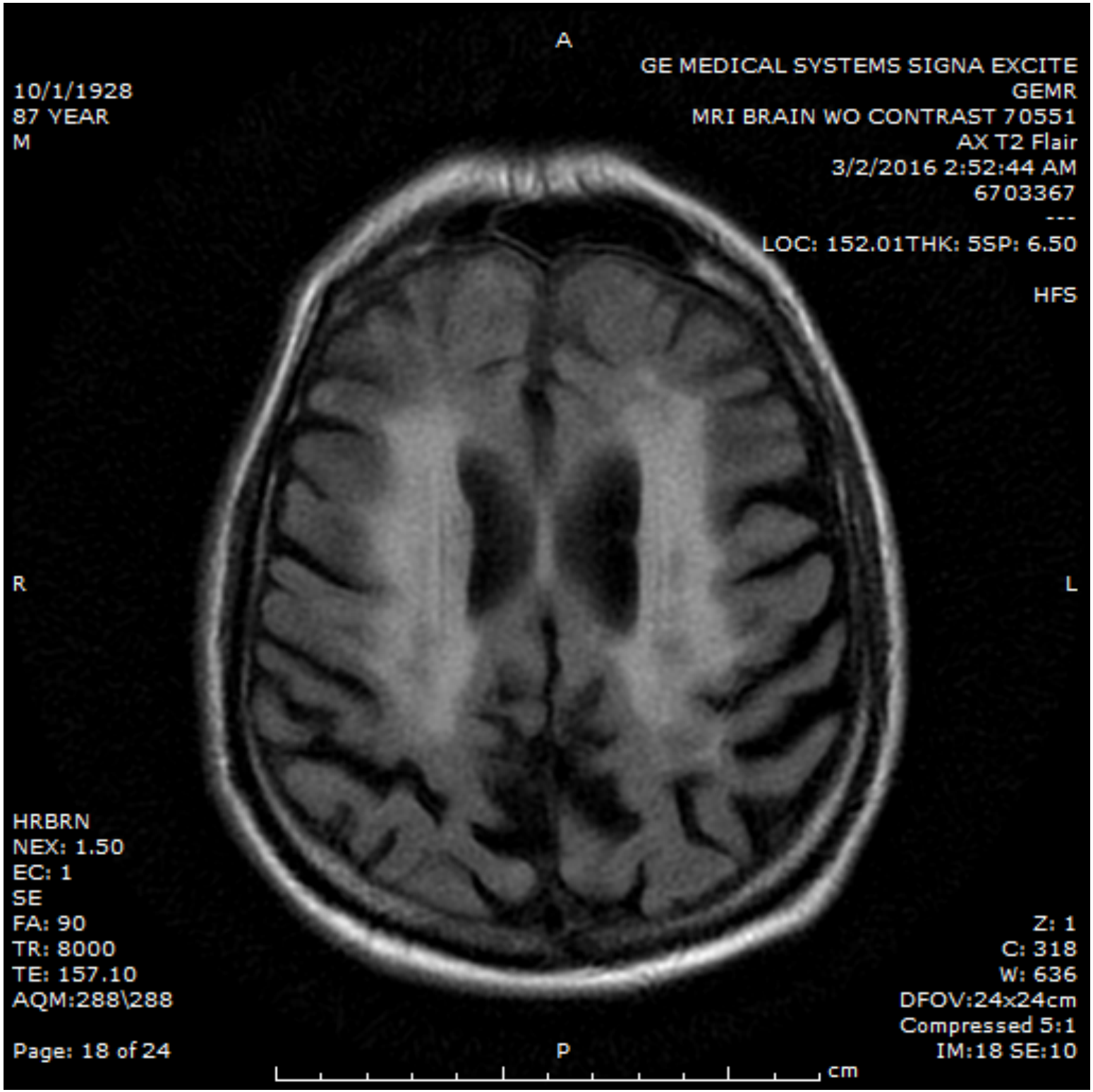


Fig 4.—Coronal section of cerebral hemispheres shows similar anatomic configuration of arteries for deep

JAMA 1987;258:1782




A
GE MEDICAL SYSTEMS SIGNA EXCITE
GEMR
MRI BRAIN WO CONTRAST 70551
AX T2 Flair
3/2/2016 2:52:44 AM
6703367

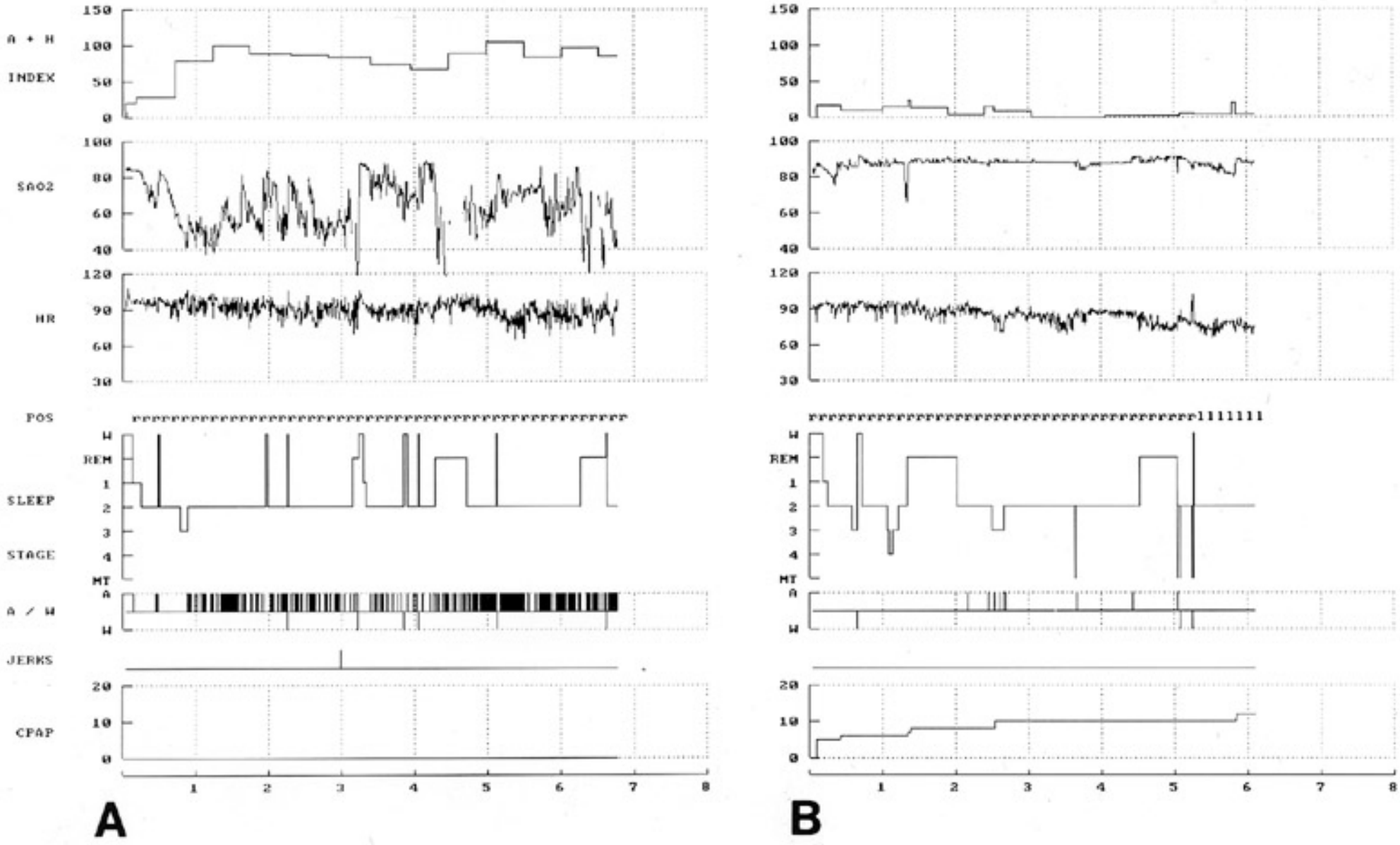
LOC: 152.01THK: 5SP: 6.50
HFS
10/1/1928
87 YEAR
M
R
L
HRBRN
NEX: 1.50
EC: 1
SE
FA: 90
TR: 8000
TE: 157.10
AQM:288\288
Z: 1
C: 318
W: 636
DFOV:24x24cm
Compressed 5:1
IM:18 SE:10
Page: 18 of 24
P
cm

DEMENCIA VASCULAR TIPO BINSWANGER

- Propongo que la apnea del sueño moderada o grave con hipoxia, es un factor de riesgo en la etiopatogenia de la demencia vascular tipo Binswanger
- Otros factores de riesgo co-mórbidos
  - Hipertensión
  - Disregulación autonómica (diabetes)
  - Tabaquismo

TRATAMIENTO

El tratamiento con PAP, ¿evita el daño cerebrovascular?


A + H
INDEX
SAO2
HR
POS
SLEEP
STAGE
A / W
JERKS
CPAP
REM
MT
A
W
A
B

CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

- Hombres con apnea obstructiva moderada o grave fueron aleatorizados a tratamiento con CPAP recibiendo
  - –presión terapéutica
    o
  - –presión subterapéutica

- A las 4 semanas de CPAP terapéutico se observaron cambios significativos en los siguientes marcadores:
  - –disminución de excreción de 24-h de catecolaminas urinarias
  - –disminución de rigidez arterial (análisis de la onda del pulso)
  - –mejoría en la sensibilidad del reflejo bárico
  - –reducción de la presión arterial media en 2.6+/-5.4 mmHg

- Conclusión: el tratamiento adecuado de la apnea obstructiva puede reducir el riesgo cardiovascular

Kohler M et al. Effect of CPAP on stroke risk factors and stroke. In: Culebras A, editor. Sleep, stroke and cardiovascular disease. Cambridge University Press, 2013, p 115.

CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El tratamiento con CPAP

- redujo significativamente la presión sistólica

  (-7.3 mm Hg)

- normalizó los patrones de presión arterial nocturna en pacientes con hipertensión rebelde al tratamiento medicamentoso y apnea del sueño.

Martínez-García MA et al. Eur Respir J. 2007;29:951

CPAP Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Pacientes con apnea (IAH >20) y antecedente de ictus que no toleraron el CPAP mostraron

- Aumento del riesgo de mortalidad ajustada (**HR=1.58**; 95% CI, 1.01-2.49) en comparación con pacientes con apnea moderada o grave que toleraron CPAP
- Los resultados sugieren que el tratamiento prolongado con CPAP en pacientes con apnea moderada o grave y antecedente de ictus isquémico se asocia con reducción del riesgo de mortalidad.

Martínez-García MA et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:36

UNA HIPÓTESIS PROVOCATIVA

ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

- La hipoxia crónica intermitente del parénquima cerebral aumenta la resistencia a los efectos de la isquemia cerebral
- En animales de laboratorio sometidos a hipoxia intermitente se reduce el tamaño del infarto isquémico producido experimentalmente

Fan C et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26:2915.

ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

- La reprogramación a nivel subcelular de la respuesta normal transcripcional a la hipoxia intermitente limita el tamaño del infarto isquémico
- Un fenómeno parecido sucede durante la hibernación animal
- La hipoxia intermitente en la apnea del sueño podría proporcionar neuroprotección

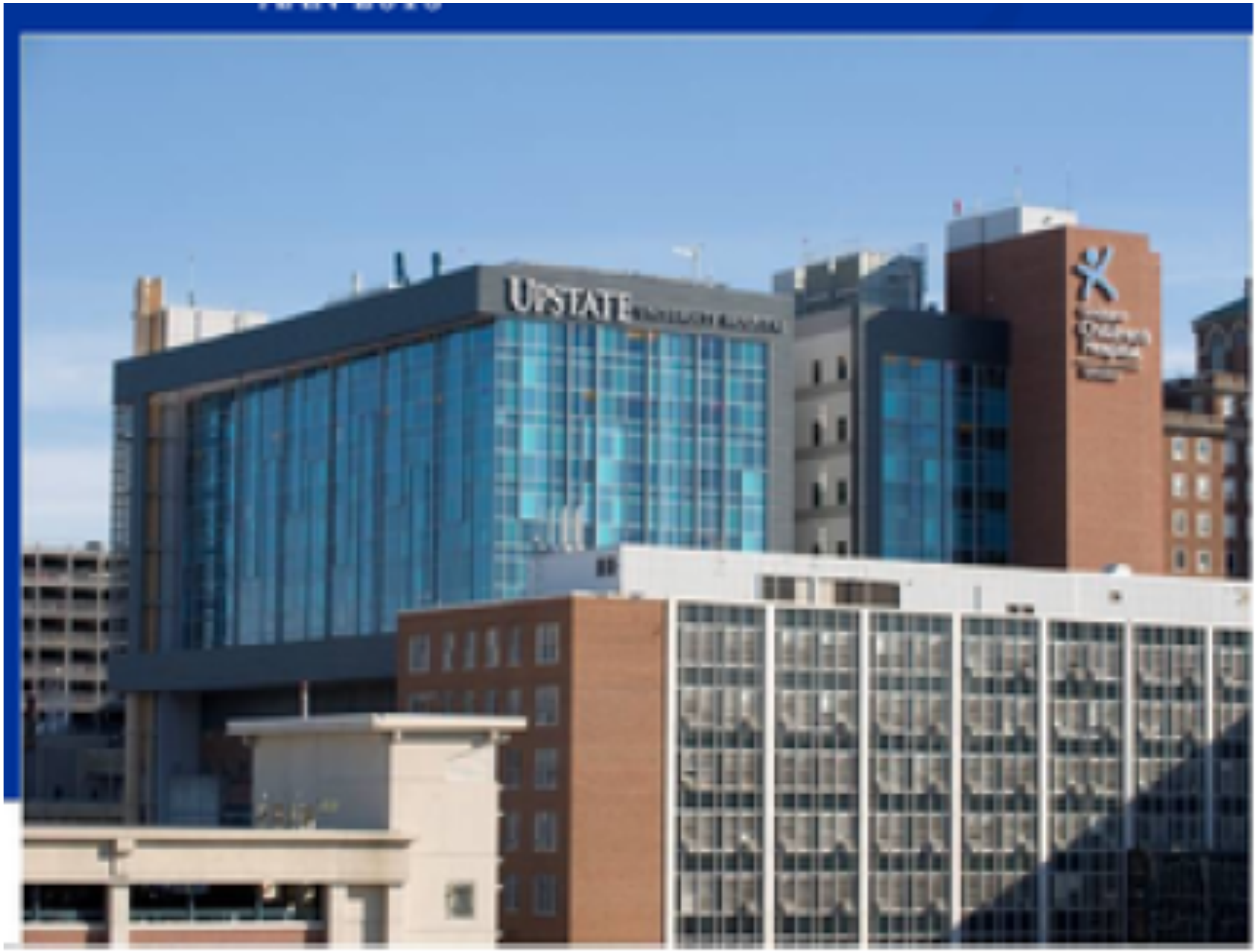
ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

- El acondicionamiento isquémico en pacientes con apnea del sueño moderada o grave con hipoxia, explicaría la observación de Del Brutto:

  'La apnea del sueño se asocia con daño difuso subcortical de origen vascular, pero no con lesiones focales.'

Del Brutto et al. Sleep Med. 2017;37:10-12

SUNY Upstate Medical University
Syracuse, New York


UPSTATE

- Reduced Severity of Outcome of Recurrent Ipsilateral Transient **Cerebral** Ischemia Compared with Contralateral Transient **Cerebral** Ischemia in Rats.
- Fan C, Zhang L, He Z, Shao P, Ding L, Wang G, Niu W, Jia J.
- J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Dec;26(12):2915-2925.