

El corazón, el sueño y la respiración

Joaquín Terán Santos y María L. Alonso Álvarez

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario General Yagüe. Burgos. España.

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación al paso del aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a su colapso, y causa descensos de la saturación de oxihemoglobina (SaO_2) y microdespertares que causan un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos.

Diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa han evidenciado que el SAHS es una enfermedad muy prevalente que afecta al 4-6% de varones y al 2-4% de las mujeres en la población general adulta de edades medias^{1,2}. Además, la prevalencia del SAHS aumenta claramente con la edad. Por otra parte, se ha mostrado que el SAHS está asociado con el deterioro de la calidad de vida, la presencia de hipertensión arterial^{3,4}, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares⁵, y está relacionado con la incidencia de accidentes de tráfico^{6,7}. Así mismo, se acepta un exceso de mortalidad asociado al SAHS^{8,9}.

La fisiopatología del SAHS es compleja y todavía no bien conocida. La estabilidad en el calibre de la VAS depende de la acción de los músculos dilatadores, abductores y orofaríngeos, que normalmente se activan, de forma rítmica, durante cada inspiración. La VAS se colapsa cuando la fuerza producida por estos músculos, para un área de sección determinada, es sobrepasada por la presión negativa generada por la actividad inspiratoria del diafragma y los músculos intercostales¹⁰.

La presión tisular inductora del colapso es la denominada presión crítica de cierre (Pcrit). La VAS normal se caracteriza por una Pcrit negativa. Esta Pcrit es

más baja en sujetos normales que en roncadores y en éstos, más baja que en pacientes con SAHS. El aumento de Pcrit puede deberse a anomalías anatómicas o a una disminución del tono de los músculos dilatadores.

Los factores que favorecen el colapso incluyen el estrechamiento de la VAS (factor anatómico), una pérdida excesiva del tono muscular (factor muscular) y el defecto en los reflejos protectores (factor neurológico). Los factores que reducen el calibre de la VAS comportan un aumento de la resistencia con generación de una presión negativa faríngea durante la inspiración que predispone al colapso. Los factores anatómicos, además, repercuten sobre los otros 2 (muscular y neurológico). La micrognatia, por ejemplo, lleva la base de la lengua hacia atrás y esto interfiere en la eficacia muscular del geniogloso. Los obesos, además, suelen tener menores volúmenes pulmonares, especialmente menor capacidad residual funcional, lo que influye negativamente en el tamaño de la vía aérea y en su estrechamiento. Además, el depósito de grasa entre las fibras musculares reduce su capacidad contráctil. Los hallazgos clínicos más importantes se producen en 2 ámbitos. Por una parte, las apneas e hipopneas ocasionan una hipoxia intermitente que puede ocasionar la aparición de problemas cardiovasculares y, por otra parte, distorsionan la arquitectura del sueño, lo que conduce a hipersomnias diurnas y alteraciones cognitivas y psiquiátricas. En general, se trata de pacientes obesos –aunque la enfermedad no es exclusiva de éstos–, roncadores con excesiva somnolencia diurna (ESD). Los factores de riesgo más importantes son: el sexo, con una relación entre varones y mujeres de 3/1 en las edades medias, aunque tiende a igualarse con la menopausia y en las edades avanzadas. Finalmente, son factores agravantes el consumo de alcohol, el tabaco, dormir en decúbito supino y la obesidad.

Durante el sueño se repite muchas veces el mismo ciclo: sueño, apnea-hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea-hipopnea. Los microdespertares repetidos causan la fragmentación del sueño, y dan lugar a la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas, como la ESD, y los trastornos de la conducta y la personalidad.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 28-32

Con el apoyo de la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud.

Correspondencia: Dr. J. Terán Santos.
Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Complejo Hospitalario General Yagüe.
Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos. España.

La polisomnografía convencional (PSG) es el método recomendado para realizar el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS¹¹. Consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias que nos permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como la identificación de los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. El estudio de los parámetros respiratorios y cardíacos incluye el registro de la SaO₂ mediante un pulsioxímetro, el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales y la medida del flujo nasobucal mediante neumatógrafos, sondas nasales de presión o medición con termistores. El registro electroencefalográfico y de electrooculograma permite estadificar el sueño y, finalmente, el electrocardiograma nos informa de las repercusiones cardíacas. A estas señales básicas, añadimos, en los laboratorios de sueño, el registro simultáneo de presión arterial, de presión transcutánea de CO₂ y de señales de presión de sistemas de ventilación u otras.

La poligrafía respiratoria (PR) consiste solamente en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar los parámetros neurofisiológicos y es un sistema aceptado como abordaje diagnóstico en el SAHS^{12,13}. La principal ventaja de la PR es que se trata de un método más simple y barato.

En los últimos años, se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados de SAHS y se ha producido una fuerte controversia en cuanto a la evidencia que relaciona este síndrome con el deterioro de la calidad de vida, su asociación con un mayor riesgo de problemas cardiovasculares, cerebrovasculares o hipertensión arterial, y su relevancia por el incremento en la mortalidad o en los accidentes de tráfico.

La relación del SAHS y la hipertensión arterial (HTA) se ha mencionado en la literatura médica desde principios de los años ochenta. Se ha estimado que entre un 40-60% de los pacientes con SAHS son hipertensos y, aproximadamente, un tercio de los pacientes con HTA presenta un SAHS¹⁴. Sin embargo, esta relación ha sido ampliamente cuestionada debido a que los pacientes que tienen estas enfermedades comparten ciertas características que pueden actuar como factores de confusión (sexo, edad, asociación con obesidad, consumo de alcohol, tabaco y cafeína, entre otros). En los pacientes con SAHS se producen aumentos cíclicos de la presión arterial en relación con los eventos respiratorios obstructivos que acontecen durante la noche. En este hecho se hallan implicados los quimiorreceptores centrales y periféricos, los barorreceptores y aferentes pulmonares, la hipoxia e hipercapnia, los aumentos de la presión negativa intratorácica y los despertares transitorios, dando lugar a una serie de cambios autonómicos, hemodinámicos y humorales, que se traducen en un efecto presor al finalizar las apneas. No obstante, el debate radica en si estos aumentos

transitorios de la presión arterial durante la noche pueden llegar a causar HTA sostenida durante el día. En modelos de experimentación animal se ha demostrado que durante el período de sueño, la hipoxia intermitente en ratas o la oclusión intermitente de la VAS en perros da lugar a elevaciones mantenidas de la presión arterial cuando los animales están despiertos y respirando con normalidad. En las ratas, la extirpación de los quimiorreceptores evita el desarrollo de HTA. De estas experiencias parece obvio deducir que la hipoxia-hipercapnia y los cambios en la presión pleural son algunos de los principales mecanismos fisiopatológicos causantes del aumento del tono simpático vasoconstrictor y de la aparición de HTA diurna, y es de gran actualidad el estudio de mediadores biológicos, citocinas, endotelina, óxido nítrico, etc., como factores íntimos que contribuyen al desarrollo de las alteraciones vasculares en el SAHS.

En los últimos años se ha realizado un esfuerzo considerable para demostrar la asociación entre SAHS e HTA. Este esfuerzo queda reflejado en los resultados obtenidos por los 2 mayores estudios epidemiológicos realizados en población general. En ambos, la presencia de HTA se asumió cuando la presión arterial era mayor de 140/90 mmHg o se estaba recibiendo tratamiento hipotensor. Se dividió a los pacientes en subgrupos de gravedad en función del índice de apnea-hipopnea (IAH). El estudio de Wisconsin⁴ es transversal, con un seguimiento de 4 años (n = 709), y de 8 años en un subgrupo (n = 184), muestra una *odds ratio* de 2,66 para IAH > 15 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-6,25). El Sleep Heart Health Study¹⁵ es un estudio transversal y multiétnico (n = 6.841). La prevalencia de HTA y la *odds ratio* de la asociación entre SAHS e HTA en los diferentes subgrupos de severidad, después de realizar un ajuste por sexo, edad, índice de masa corporal, circunferencia del cuello y cintura, y consumo de alcohol y tabaco fue de 1,25 (IC del 95%, 1-1,56). Los autores de ambos estudios concluyen que hay una asociación entre SAHS e HTA, independiente de los factores de confusión, que sigue un patrón creciente de dosis-respuesta en función de la severidad del SAHS. En el estudio de Wisconsin, al haber un seguimiento de 8 años, se afirma que esta relación es de causalidad. Por otro lado, también se ha demostrado que el tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) frente a placebo disminuye los valores de presión arterial, de forma significativa, en pacientes sin HTA conocida, y que este beneficio es mayor en los pacientes con un SAHS más grave o en los que toman medicación antihipertensiva, independientemente de los valores basales de presión arterial^{16,17}.

Diversos estudios, tanto transversales como de casos y controles, han puesto de manifiesto que la presencia de trastornos respiratorios durante el sueño es común en pacientes con enfermedad coronaria, en sus diversas

manifestaciones, tanto en varones como en mujeres. Estos trabajos muestran que más de un 30% de los pacientes con cardiopatía isquémica tiene un SAHS asociado. Así, Schafer et al¹⁸ encuentran una alta prevalencia de SAHS en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada, y concluyen que la existencia de un SAHS moderado (IAH > 20) es un factor de riesgo independiente asociado con infarto de miocardio (*odds ratio* [OR] = 2,0; IC del 95%, 1,0-3,8).

El estudio epidemiológico Sleep Heart Health Study¹⁵ evalúa la asociación entre trastornos respiratorios durante el sueño y la existencia de enfermedades cardiovasculares referidas por 6.841 personas de más de 40 años de edad a las que se realiza un estudio polisomnográfico, y se evidencia una asociación entre trastornos respiratorios del sueño y eventos coronarios (OR = 1,27; IC del 95%, 0,99-1,62), aunque más modesta que la encontrada con insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares.

Es importante considerar que la asociación entre trastornos respiratorios durante el sueño y enfermedad coronaria no implica causalidad. Los pacientes con SAHS presentan, frecuentemente, múltiples factores de riesgo cardiovascular. De ahí que la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño, como factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, requiera un ajuste cuidadoso para factores de confusión (tabaco, obesidad, etcétera).

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con enfermedad coronaria y SAHS pueden presentar isquemia miocárdica durante los episodios de apnea, fundamentalmente en la fase REM (movimientos oculares rápidos). Estas depresiones del segmento ST son más frecuentes en pacientes con SAHS de carácter severo o en pacientes con angina previa nocturna. Los pacientes con infarto de miocardio y SAHS parecen tener un patrón de presentación horaria distinta, con una tendencia a aparecer entre las 6.00 y las 12.00 h.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la presencia de un trastorno respiratorio del sueño parece ser un indicador de mal pronóstico. No hay estudios controlados sobre la eficacia de la CPAP en este tipo de pacientes, y se ha descrito, aisladamente, la reducción significativa de eventos isquémicos nocturnos o depresión del segmento ST en pacientes en tratamiento con CPAP.

Aproximadamente, entre un 5-10% de los enfermos con SAHS tiene episodios de bradiarritmias. Los cambios en la frecuencia cardíaca dependen del equilibrio entre el tono simpático y parasimpático, y las bradiarritmias relacionadas con SAHS se deben más a un aumento del tono parasimpático que a alteraciones estructurales. Los mecanismos permanecen poco claros, pero el período REM del sueño podría ser uno de los factores patogénicos más importantes.

Guillemínault et al¹⁹ estudiaron a 400 pacientes consecutivos con un SAHS y, de ellos, 193 (48%) tenían arritmias cardíacas en la monitorización electrocardio-

gráfica de 24 h, y las más frecuentes eran los bloqueos sinusales y los bloqueos auriculoventriculares de segundo grado. Se debe destacar que estas alteraciones del ritmo cardíaco cedieron en 50 pacientes tras realizar una traqueostomía.

En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Martí-Almor et al²⁰ presentan los resultados derivados del estudio de 38 pacientes consecutivos con disfunción sinusal diagnosticada por Holter, en cuanto a la presencia de SAHS. Los datos demuestran que un 31,6% de los pacientes estudiados presenta un síndrome de apnea del sueño con síntomas clínicos diurnos acompañantes, y es destacable que no había alteraciones de la función ventricular en la muestra analizada. Los autores comunican que el 45% de los registros de Holter analizados presentaban un síndrome de taquicardia-bradicardia y la fibrilación auricular era la taquicardia predominante.

Los resultados de Gami et al²¹, publicados recientemente, se encuentran en la misma línea de los anteriores, con un 50% de pacientes con SAHS, entre los que presentan fibrilación auricular.

Los datos para establecer la relación de causalidad entre SAHS y arritmias cardíacas no son concluyentes, en este sentido Harbison et al²² estudiaron a 45 pacientes con SAHS, de los que un 78% tenía algún tipo de alteración en el ritmo cardíaco y un 18%, arritmias clínicamente relevantes. El uso de CPAP durante 3 meses consiguió resolver todas las arritmias relevantes.

En la misma dirección, Simantirakis et al²³ comunican el efecto de la CPAP en 23 pacientes diagnosticados de SAHS con trastornos del ritmo cardíaco severos. En los primeros 6 meses de tratamiento con CPAP esos trastornos desaparecen completamente.

El estudio de Martí-Almor et al²⁰ tiene una relevancia añadida, pues establece una asociación SAHS-arritmias cardíacas 10 veces más frecuente que en la población general (3-5%), si bien es cierto que el estudio no presenta un grupo control y que tampoco valora los efectos posteriores del tratamiento con CPAP.

Los autores comunican la implantación de marcapasos en un 63% de los pacientes, pero no se informa de los efectos de la implantación de un marcapasos en las apneas observadas. En este sentido, Garrigue et al²⁴ presentan un pequeño grupo de pacientes con SAHS y bradicardia o pausas sinusales, en los que la implantación de un marcapasos resuelve la presencia de apneas, aunque por un mecanismo sin aclarar y es destacable la presencia de un gran número de apneas centrales y de fracción de eyección alterada, lo que hace posible un grado de insuficiencia cardíaca que se asocia, claramente, a apneas centrales.

Finalmente, debe destacarse que hay una importante ausencia de datos referentes a la mortalidad de enfermos con SAHS y arritmias cardíacas.

Un proceso que conlleva riesgo de complicaciones cardiovasculares como el SAHS tiene, necesariamente, que asociarse con una mayor mortalidad en los enfer-

mos que lo presentan. En nuestro ámbito, Marín et al²⁵ siguieron, durante 10 años, a un grupo de 235 enfermos con SAHS sin tratamiento, 264 varones sanos, 377 roncadores simples, 403 con SAHS leve moderado sin tratar y 372 con SAHS tratados con CPAP. Los pacientes con enfermedad severa sin tratar tenían una alta incidencia de eventos cardiovasculares mortales (1,06 por cada 100 personas y año) y eventos cardiovasculares no mortales (2,3 por cada 100 personas y año) con respecto a los pacientes con SAHS leve moderado sin tratar, roncadores simples, pacientes tratados con CPAP y participantes sanos. El análisis multivariable para factores de confusión mostró que el SAHS severo sin tratamiento incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mortales (OR = 2,87; IC del 95%, 1,17- 7,5) y no mortales (OR = 3,17; IC del 95%, 1,12-7,51) en comparación con los individuos sanos. En resumen, los datos disponibles demuestran una mayor mortalidad en los enfermos con SAHS, si bien será difícil realizar estudios prospectivos para valorar la diferencia de mortalidad en función del tratamiento, por problemas éticos.

En poco más de una década, la información médica disponible en torno al SAHS y sus consecuencias desde el punto de vista cardiovascular ha aportado datos significativos y, en muchos casos, concluyentes, que sitúan a esta enfermedad como un problema de salud relevante. En definitiva, el sueño se integra a la interpretación actual de las enfermedades como un proceso biológico activo que establece relaciones fisiopatológicas con la respiración o la función cardiovascular, y todos deberemos aprender cuántas de las alteraciones diurnas que asistimos en nuestra práctica clínica tienen su origen en alteraciones generadas durante la noche.

BIBLIOGRAFÍA

- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-6.
- 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.
- 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. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
- Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:375-80.
- Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med.* 1999;340:847-51.
- Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:18-22.
- Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients; multivariate analysis of risk factors. *Sleep.* 1995;18:149-57.
- He J, Kriger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1988;94:9-14.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-85.
- 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.
- Alonso Álvarez ML, Fernández Martínez de Septiem C, Alonso Mediavilla C, Martínez González M, Terán Santos J, Rodríguez Pascual L, et al. Validación de estudios polisomnográficos de mitad de noche en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 2000;36:180-5.
- Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J. Comparison of a cardiorespiratory device vs polysomnography for diagnosis of sleep apnea. *Eur Respir J.* 2002;20:1-6.
- Stradling JR, Pepperell JC, Davies RJ. Sleep apnea and hypertension: proof, at last? *Thorax.* 2001;56 Suppl II:ii45-ii9.
- 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 Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:50-9.
- Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressures after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2001;359:204-10.
- Terán Santos J, Alonso ML, Cordero J, Castrodeza J, Coma MJ. Randomized placebo controlled trial effects of continuous positive airway pressure in patients with hypertension «non dipper» without treatment and obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2005;26:723.
- Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery diseases. *Cardiology.* 1999;92:79-84.
- 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.
- Martí-Almor J, Félez-Flor M, Balcells E, Cladellas M, Broquetas J, Bruguera J. Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con disfunción sinusal. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:28-32.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davidson DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110: 364-7.
- Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2000;118:591-5.
- Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004;25:1070-6.
- Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:404-12.
- Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.