

Palabras clave

Hipertensión arterial, Apnea del sueño, desórdenes respiratorios, hipoxia, Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño.

Abreviaturas utilizadas

HTA: hipertensión arterial

PA: presión arterial

DRS: desórdenes respiratorios del sueño

SAHOS:

CPAP: dispositivo de presión positiva continua en vía aérea (*continuous positive airway pressure*)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Síntesis Inicial

Los desórdenes respiratorios del sueño son una causa prevalente de hipertensión arterial secundaria. Existen diversos mecanismos que pueden causar una elevación de la presión arterial, primero durante la noche y luego en forma sostenida, dentro de los que se mencionan la hipoxia intermitente, la activación simpática y del SRAA, la inflamación y disfunción endotelial y los cambios de la presión intratorácica entre otros. Cada uno de ellos actuará en mayor o menor medida de forma deletérea causando, finalmente, el incremento en el riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

Los DRS abarcan una amplia gama de trastornos, que incluyen el ronquido habitual, los microdespertares asociados a esfuerzo respiratorio y el SAHOS.¹ En la actualidad, es conocida la asociación entre estos trastornos y el desarrollo de HTA sistémica. Existen numerosas teorías para explicar esta asociación y a la fecha hay evidencia creciente para su sustento.

Nos referiremos a los factores más importantes y al mecanismo involucrado que se propone como causal de HTA.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA PA

- **Hipoxia intermitente:** La disminución (o el cese) del flujo aéreo que está presente en los DRS conduce en el SAHOS a una caída de la saturación arterial de oxígeno en diferente grado de severidad. Esta hipoxemia intermitente desencadena un aumento en la actividad simpática, con aumento de la PA y frecuencia cardíaca. Con el tiempo, se da una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores carotídeos, y posteriormente un desbalance

autonómico² resultante en hiperactividad simpática. Los pacientes con DRS severos pasan buena parte de su noche alternando ciclos de hipoxia/reoxigenación, favoreciendo todas las alteraciones. Acorde a estudios experimentales, apenas dos semanas de hipoxia intermitente nocturna en sujetos sanos podrían ser suficientes para elevar la PA sistólica y diastólica hasta en 8 y 5mmHg respectivamente.³ En forma accesoria, esta caída en el contenido arterial de oxígeno causaría estimulación de regiones subcorticales del encéfalo, llevando a microdespertares durante la noche, empeorando esta alteración.

- **Activación simpática:** Se ha demostrado un incremento de los valores de adrenalina y noradrenalina plasmáticas y de normetanefrinas urinarias en sujetos con DRS (en forma lineal con la severidad del trastorno). Los incrementos son reversibles con el tratamiento crónico con CPAP. La activación sería consecuencia de una multiplicidad de factores, como la hipoxia, la fragmentación del sueño, la disminución de la sensibilidad del barorreflejo, y otros.⁴ Si bien existen múltiples asociaciones de causalidad posibles, a la fecha no se ha demostrado el peso que tendría cada una de ellas sobre las alteraciones en el sistema nervioso autónomo.

- **Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona:** Se ha postulado que la activación desmedida del SRAA podría explicar, al menos en parte, el aumento de PA. De hecho, los niveles de aldosterona plasmática se correlacionan con la severidad del DRS en pacientes con HTA resistente.⁵ Esto está avalado por reportes, aunque escasos, de mejoría no sólo de las cifras de PA, sino también de la severidad del trastorno respiratorio, mediante la adición de espirolactona a dosis bajas al tratamiento.⁶ Como probable justificación, se ha informado que en individuos con DRS, uno de los factores con injerencia en la severidad es la presencia de edema en partes blandas del cuello y la boca, potencialmente secundario a retención de sodio. Lo expuesto abre aún más interrogantes al respecto, generando dudas acerca de si la alteración en el SRAA es causa o consecuencia de los DRS y de la HTA secundaria.
- **Disfunción endotelial:** Ha sido comprobada una atenuación de la vasodilatación mediada por el endotelio en pacientes con DRS. Múltiples estudios en pacientes con SAHOS mostraron valores menores de óxido nítrico plasmático, explicable en parte por un aumento de las especies reactivas de oxígeno. Ambas alteraciones son reversibles con CPAP. Adicionalmente hay variaciones en los niveles de factor de crecimiento derivado del endotelio, cantidad de células progenitoras del endotelio circulantes y funcionalidad de diversas enzimas, como la COX-2.⁴ Clínicamente, existe en los pacientes con DRS un incremento en la velocidad de onda de pulso y mayor espesor de íntima media cuando se compara con sujetos sanos.
- **Cambios de la presión intratorácica:** La respiración inefectiva durante el sueño conduce a incremento en el esfuerzo respiratorio. La disminución o abolición del flujo aéreo (por obstrucciones parciales o totales de la vía aérea superior, según el caso), condiciona una mayor presión negativa en el tórax, con los consecuentes efectos hemodinámicos en la pre y postcarga ventriculares. Estos efectos se incrementan en el tiempo, y su continuidad sólo puede ser interrumpida por la desobstrucción de la vía aérea.
- **Inflamación:** Los pacientes con DRS han mostrado un mayor status inflamatorio, evidenciado por mayores niveles de proteína C reactiva, Interleukinas 4, 6 y 8, TNF alfa, moléculas de adhesión (CD15) y NF-KB, así como niveles menores de Interleukina 10⁴. Aunque en parte puede explicar el incremento del riesgo cardiovascular global independientemente de la PA, queda por definir (más allá de las sospechas) si una intervención sobre la inflamación en este grupo de pacientes es o no capaz de disminuir el riesgo cardiovascular.
- **Fragmentación del sueño:** Como consecuencia de las obstrucciones recurrentes de la vía aérea ocurren despertares frecuentes durante la noche, muchos de ellos sin llegar a recuperar la conciencia pero con presencia de actividad encefálica similar a la presente en vigilia (microdespertares). La mala calidad de sueño resultante empeora aún más los efectos deletéreos de la activación simpática, que puede estar presente durante parte importante del día.

Más aún, la privación absoluta del sueño se asocia con menor sensibilidad y respuesta neurológicas a la hipoxemia e hipocapnia.⁷

MODIFICACIONES AGUDAS Y CRÓNICAS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Las modificaciones de la PA en los DRS pueden dividirse en agudas y crónicas. Las agudas, aquellas que ocurren durante los episodios de apnea/hipopnea, son fundamentalmente secundarias a hipoxemia, las variaciones en la presión intratorácica y los despertares.⁷ La hipercapnia es poco frecuente cuando se trata de un trastorno puro, no asociado con otras patologías respiratorias, por lo que su importancia en la génesis de HTA es discutible. Durante una apnea, la PA más baja suele verse al principio de la misma. Este momento coincide con la frecuencia cardíaca más baja y la mayor saturación de O₂. Al mantenerse la obstrucción, la oxemia comienza a descender, a la par del incremento paulatino de la PA. La frecuencia cardíaca puede tener un comportamiento variable. Este fenómeno se mantiene hasta algunos segundos luego de vencer la obstrucción (con habitual presencia de ronquido, pudiendo haber un despertar). En este punto la PA alcanza su valor más alto, la saturación el más bajo y la presión esofágica es más elevada. Posteriormente, todas las variables regresan a su valor basal, al cabo de 10-15 segundos. La totalidad del ciclo tiene una duración variable, y puede repetirse un gran número de veces durante el sueño (fig. 55-1). Estos fenómenos llevarán en primera instancia a incrementos en la PA exclusivamente durante la noche.

Las modificaciones crónicas, aquellas que ocurren luego de sostenerse las alteraciones antedichas por un período de tiempo, son más complejas. En primer lugar, no se conoce el tiempo que debe mediar desde el inicio del desorden y el desarrollo de HTA sostenida. Este intervalo se daría en función de variables propias del individuo, como ser la edad (los menores de 50 años podrían desarrollarla en un tiempo menor), el sexo (hombres con más facilidad que mujeres), la presencia de comorbilidades, etc.⁷ En segundo lugar, hay discrepancias con respecto a cuál de los mecanismos es el de mayor peso. Un ejemplo de ello es lo que ocurre con la fragmentación del sueño. Llamativamente, acorde a algunos estudios, existen controversias acerca de la asociación entre HTA y los despertares frecuentes en ausencia de obstrucción de la vía aérea, pero es sabido que la mala calidad de sueño favorece el desarrollo de HTA en pacientes con DRS.

En el marco de la evidencia actual, parecería sensato asumir que la vía final común de la mayoría de los factores (hipoxemia, activación del SRAA, despertares, etc.) concluye en una sobreactivación simpática (fig. 55-2).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DESÓRDENES RESPIRATORIOS DEL SUEÑO Y SÍNDROME METABÓLICO

La asociación entre estas tres entidades reviste un interés particular. Primariamente, debemos considerar que entre los

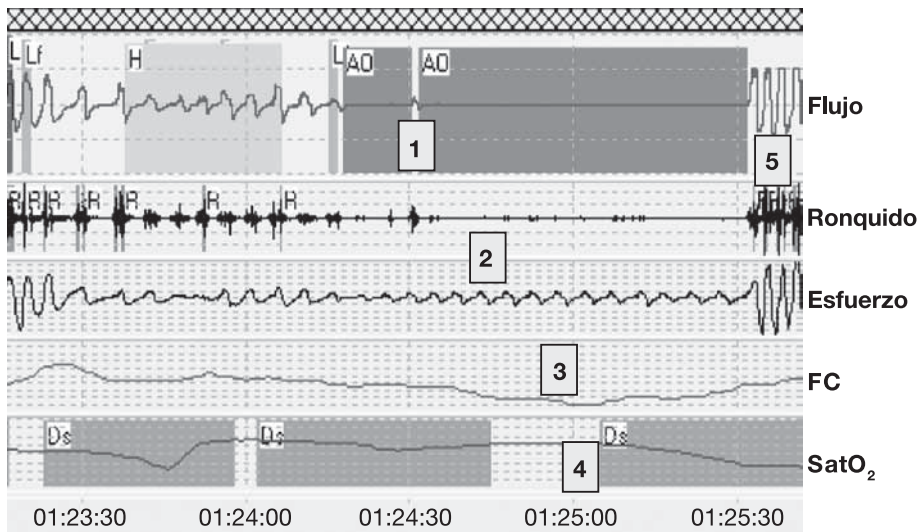


Figura 55-1: Trazado de polisomnografía ambulatoria. (1) Inicio de Apnea (ausencia de flujo); (2) Se mantiene el esfuerzo respiratorio, definiendo a la Apnea Obstruccion; (3) Variabilidad de la FC; (4) Luego de unos segundos, cae la SatO₂ (5) La apnea finaliza con un esfuerzo mayor, que vence la obstrucción, acompañado de un ronquido. Nótese que la duración del ciclo es cercana a 60 segundos.

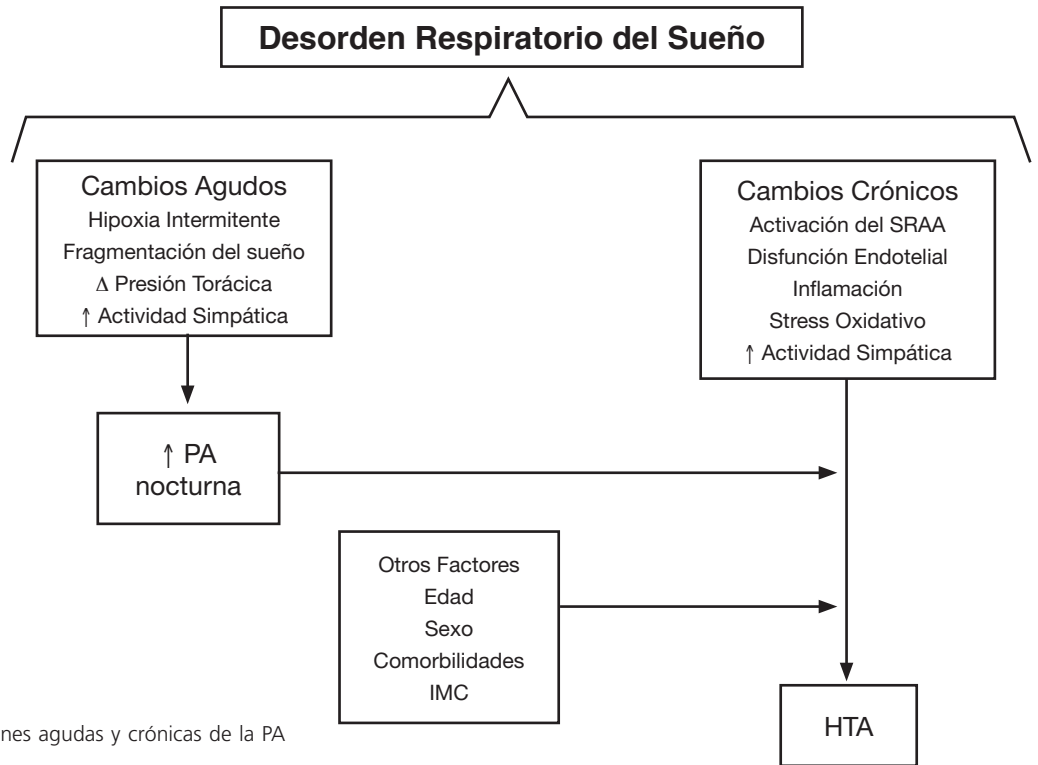


Figura 55-2: Modificaciones agudas y crónicas de la PA en los DRS.

factores de riesgo más importantes tanto para HTA como para DRS se encuentra el sobrepeso. Secundariamente, el síndrome metabólico es un fuerte predictor de enfermedad hipertensiva con elevada especificidad y sensibilidad.⁹ En tercera instancia, los pacientes con SAHOS muestran mayor insulinoresistencia que los sanos, aún en ausencia de sobrepeso, en proporción directa con el grado de hipoxemia.¹⁰ Esto podría ser también reversible mediante el tratamiento con CPAP.

En modelos animales, la hipoxia intermitente durante varias noches se asoció no sólo a mayor insulínemia, sino también a mayores niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa plasmática.¹ Para complejizar el cuadro, la sobreactivación

del SRAA presente en sujetos con síndrome metabólico podría ser aún mayor en presencia de SAHOS.

Por lo expuesto, establecer el nexo causal entre las tres condiciones puede revestir un problema. La imposibilidad de determinar qué trastorno es el primario plantea aun una dificultad en la comprensión de la fisiopatología.

CONCLUSIONES

Los DRS son una causa prevalente de HTA secundaria. Sin embargo, los mecanismos de génesis de HTA son aún discutidos. Los factores que causan aumento de la PA en forma

aguda y/o crónica se conocen, pero no hay evidencias suficientes para determinar la importancia de cada uno de ellos en el incremento del riesgo cardiovascular. Lo claro es que la interrelación entre la patología obstructiva del sueño y la HTA es, como mínimo, muy compleja.

La complejidad fisiopatológica de la relación entre estos desordenes, su elevada prevalencia y subdiagnóstico, y el elevado riesgo cardiovascular asociado, deben ser dilucidados con el desarrollo de grandes estudios poblacionales futuros.

Bibliografía sugerida

1. Parati GF, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633-646.
2. Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton Neurosci* 2012; 169: 7-11.
3. Tamisier R, Pepin L, Remy J y col. 14 nights of intermittent hypoxia elevates daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37: 119-128.
4. Golbidi S, Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular Consequences of Sleep Apnea. *Lung* 2012; 190: 113-132.
5. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 281-287.
6. Gadani K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532-537.
7. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens* 2009; 23:431-443.
8. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 323-331.
9. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP y col. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1135-1139.
10. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J y col. Obstructive Sleep Apnea in Young Lean Men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-2389.