

## Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones cardiovasculares en el Síndrome de apnea obstructiva del sueño

### Physiopathologic mechanisms of cardiovascular alterations in sleep obstructive apnea syndrome

Vicente Río Vázquez<sup>I</sup>; José Anías Calderón<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Asistente. Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

En Cuba la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares es alta, lo que motivó a estudiar los mecanismos fisiopatológicos que asocian el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) con las enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con SAOS presentan factores anatómicos, musculares y neurológicos que favorecen el cierre de la vía aérea superior (VAS). La obstrucción provoca hipoxia, incrementos de la presión negativa intratorácica y descargas simpáticas asociadas a los despertares frecuentes. La presión negativa intratorácica elevada disminuye el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardiaco. Como respuesta adaptativa a esta disfunción se produce activación simpática y liberación de péptido natriurético atrial que elevan considerablemente la presión arterial. Los episodios de hipoxia-reoxigenación en estos pacientes producen desequilibrio en la homeostasia vascular y disfunción endotelial, favoreciendo la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, lo que genera cambios estructurales vasculares. Todos estos cambios favorecen la aparición de enfermedades cardiovasculares.

**Palabras clave:** Apnea del sueño, enfermedad cardiovascular, disfunción endotelial, fisiopatología.

## ABSTRACT

In Cuba, mortality and morbidity of cardiovascular disease is high, justifying the study of Physiopathologic mechanisms associating the syndrome of sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) with cardiovascular diseases. Patients presenting with SOAS have anatomic, muscular, and neurologic factors favoring closure of high airway (HA). Obstruction provokes hypoxia, increases of a negative intrathoracic pressure, and sympathetic discharges associated with frequent awakenings. The high intrathoracic negative pressure decreases the left ventricular fill, and the cardiac output. As an adaptation response to this dysfunction, it is produced a sympathetic activation as well as a release of atrial natriuretic peptide raising very much the arterial pressure. Episodes of hypoxia-re-oxygenation in these patients produce an imbalance in vascular homeostasis, and an endothelial dysfunction, favoring low-density lipoproteins oxidation, generating vascular structural changes and also favoring appearance of cardiovascular diseases.

**Key words:** Sleep apnea, disease, cardiovascular, endothelial dysfunction, physiopathology.

---

## INTRODUCCIÓN

En 1990 la Sociedad Americana de Desórdenes del Sueño definió el SAOS como la presencia en la Polisomnografía de 5 o más apneas de una duración superior a los 10 segundos por hora de sueño, es decir, un índice de apnea hipopnea (IAH) = 5, asociadas a desaturaciones de oxígeno en sangre arterial, despertares frecuentes y braditaquicardias con o sin latencia múltiple de sueño que muestra una latencia media inferior a los 10 minutos.<sup>1</sup> Otros autores, han propuesto nuevas definiciones donde se asocian las apneas e hipopneas con el número de esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares por hora de sueño, lo que se conoce como el índice de alteración respiratoria (IAR).<sup>2</sup> Un consenso nacional realizado en España definió el SAOS como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivos-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño con un IAR = 5, asociados a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas.<sup>3</sup>

El SAOS es una enfermedad común, con una prevalencia aproximada del 2 % en mujeres y 4 % en hombres. Esta enfermedad es reconocida mundialmente como un problema importante de salud y asociada a un incremento de morbimortalidad de origen cardiovascular.<sup>4</sup> En Cuba, las enfermedades cardiovasculares se sitúan en los primeros lugares de la lista de causas de muerte.<sup>5</sup> Estas últimas son más frecuentes durante la noche y en las primeras horas de la mañana, momentos en que dormimos. Ahora, los mecanismos subyacentes entre el SAOS y las enfermedades cardiovasculares no son bien conocidos.<sup>5,6</sup>

El objetivo de este trabajo es analizar los mecanismos fisiológicos, descritos en la literatura, que asocian el SAOS y las enfermedades cardiovasculares.

## DESARROLLO

### Factores que facilitan el cierre de la vía aérea durante el sueño

Los mecanismos fisiopatológicos del SAOS son complejos. Se plantea que se produce una disminución considerable del diámetro interno de la vía aérea superior (VAS) de estos pacientes durante el sueño. La estabilidad del calibre de la VAS depende del equilibrio entre la acción de los músculos dilatadores de la faringe y de la presión negativa generada por la actividad inspiratoria del diafragma y los músculos intercostales. Los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores se activan de forma rítmica durante cada inspiración y favorecen la permeabilidad de la vía respiratoria. El colapso se produce cuando la presión negativa faríngea sobrepasa la capacidad de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores de mantener la estabilidad de la VAS. El tono muscular disminuye considerablemente durante el sueño, principalmente en la fase REM (movimientos oculares rápidos), donde estos fenómenos de obstrucción de la VAS son más frecuentes.<sup>3,7,8</sup>

Existen diferentes factores anatómicos, musculares y neurológicos que favorecen el colapso de la VAS.<sup>3</sup>

Diversas alteraciones anatómicas producen el estrechamiento de la vía respiratoria provocando un aumento de la resistencia de la vía aérea y una disminución considerable del flujo aéreo, esto incrementa la presión negativa faríngea durante la inspiración que predispone al colapso. Las personas obesas tienen gran cantidad de grasa depositada entre las fibras musculares lo cual reduce la capacidad de contracción de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores. En la zona retrofaríngea también hay depósitos de grasa que reducen considerablemente el diámetro de la VAS y facilita el colapso de la vía respiratoria. Además, los obesos tienen una menor capacidad residual funcional respiratoria, hecho que influye de manera negativa en el tamaño de la vía respiratoria y su estrechamiento. La obesidad es el factor anatómico más frecuente en los pacientes con el SAOS. Otros factores anatómicos que disminuyen el diámetro interno de la VAS por disminución de la cavidad faríngea son la micrognatia, la hipertrofia de amígdalas palatinas y la macroglosia.<sup>9,10</sup>

Los factores musculares desempeñan un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos del SAOS. Como decíamos anteriormente, durante el sueño disminuye el tono de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores, pero el tono del músculo diafragma cambia muy poco. Esto provoca el incremento de la presión negativa faríngea subatmosférica facilitando el cierre de la VAS. Diversos autores refieren que existe una alteración de la relación contracción diafragma-músculos dilatadores faríngeos y que esta descoordinación puede ser la causa del SAOS.<sup>3</sup>

Los músculos dilatadores faríngeos participan en contracciones musculares de corta duración, siendo muy vulnerables a la fatiga. El uso reiterado de estos músculos en los pacientes apnéicos podría provocar lesiones musculares y aumentar la tendencia al colapso de la vía aérea.<sup>3,11</sup>

Los factores neurológicos indican el papel que juegan los mecanismos reflejos de la VAS en el mantenimiento de la permeabilidad, que dependen de una correcta coordinación de la sincronización y de la intensidad de contracción de la musculatura inspiratoria y los músculos dilatadores de la faringe. El SAOS está causado por los mecanismos cerebrales del sueño en el proceso de control del tono de estos músculos dilatadores.<sup>12</sup>

### **EL SAOS y su asociación con alteraciones cardiovasculares**

La disminución del calibre de la VAS durante el sueño provoca el ronquido, que es un ruido primariamente inspiratorio y consiste en oscilaciones de alta intensidad del paladar blando, paredes de la faringe, epiglotis y la lengua al pasar el aire por esta vía aérea semicerrada.<sup>13</sup> La mayoría de las personas roncan pasada la mediana edad, pero solo el ronquido estrepitoso, continuo, habitual y molesto tiene un significado patológico.<sup>6</sup> Durante el ronquido se generan importantes esfuerzos inspiratorios en contra de un orificio semicerrado, con importantes variaciones de la presión negativa intratorácica que se incrementa. El incremento de la presión negativa intratorácica aumenta la presión transmural en el ventrículo izquierdo, y por ende la postcarga. También favorece un aumento del retorno venoso en el ventrículo derecho que puede distenderlo y desviar el septum interventricular condicionando el llenado del ventrículo izquierdo. Esto dificulta la relajación del ventrículo izquierdo que contribuye a empeorar su llenado. La disfunción del ventrículo izquierdo provoca una disminución del gasto cardíaco y el establecimiento de una serie de mecanismos adaptativos que favorecen la activación simpática, con incremento de catecolaminas, péptido natriurético atrial que, a su vez, aumentan la presión arterial sistémica durante el sueño.<sup>6,13,14</sup>

La hipoxia producida por los eventos apneicos favorece la presencia de arritmias cardíacas. El bloqueo atrio ventricular y la fibrilación atrial aparecen cuando la Saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) disminuye por debajo del 65 %. La activación simpática favorece la aparición de arritmias supraventriculares.<sup>15,16</sup>

Los arousal o microdespertares provocan un aumento del tono muscular en los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores que permiten el paso de aire, pero se acompañan de descargas simpáticas que producen vasoconstricción y elevan la presión arterial sistémica por solo unos segundos. Estos microdespertares se repiten con gran frecuencia en la noche y condicionan que la presión arterial se eleve de manera sostenida por medio de mecanismos todavía desconocidos.<sup>6</sup>

Se han realizado diversos estudios epidemiológicos que relacionan el SAOS con la hipertensión arterial. Los resultados del Sleep Heart Health Study indican que hay relación causa efecto entre el índice de apnea del sueño (IAS) y el riesgo de adquirir hipertensión arterial. El estudio se realizó en 6 132 sujetos. Los parámetros de sueño incluidos fueron índice de apnea hipopneas (IAH), índice de despertares y porcentaje de tiempo con SaO<sub>2</sub> inferior a 90 %.<sup>17</sup> Otro estudio donde se demostró la asociación entre la hipertensión arterial y el SAOS fue el Wisconsin Sleep Cohort Study, donde se hicieron Polisomnografías convencionales a 709 sujetos, haciendo un seguimiento por 4 a 8 años. Los resultados demostraron una asociación entre el índice de apnea del sueño al comienzo del estudio y la aparición de hipertensión arterial 4 y 8 años más tarde.<sup>18</sup>

### **SAOS: su relación con la disfunción endotelial y el estrés oxidativo**

El endotelio vascular es una monocapa celular que recubre el interior de los vasos sanguíneos. Esta capa tiene diferentes funciones, como la de selectividad en el paso

de sustancias y nutrientes, también la liberación de diversos factores que tienen funciones activas, como el óxido nítrico que es un potente vasodilatador y tiene acción antiateromatosa. Igualmente es liberada la endotelina<sup>1</sup>, que tiene acción vasoconstrictora, y algunos factores de la coagulación, de adhesión de moléculas y fibrinólisis.<sup>3,4,6</sup>

Cuando se produce un desequilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras secretadas por el endotelio, por hipo o hiperactividad en diferentes condiciones fisiológicas, se presenta la disfunción endotelial. La disfunción endotelial se caracteriza por un aumento del tono muscular vascular, un incremento de las moléculas de adhesión de leucocitos, agregación plaquetaria y mayor tendencia a la trombosis. También se produce migración y proliferación de las células musculares lisas. El aumento del tono simpático o la estimulación simpática genera vasoconstricción y puede provocar la aparición de disfunción endotelial, que si se mantiene de forma constante puede provocar lesiones estructurales vasculares.<sup>4</sup>

La disfunción endotelial es el primer paso en el mecanismo patogénico de formación de la placa aterosclerótica, que a su vez es la causa fundamental de muchas enfermedades vasculares, principalmente las enfermedades coronarias, las arteriopatías ocliterantes periféricas y las enfermedades cerebrovasculares.<sup>19</sup>

Es conocido que la hipertensión arterial es una entidad que predispone la aparición de la disfunción endotelial, alterando drásticamente el papel homeostático que ejerce el endotelio sobre la regulación de la función vascular.<sup>20,21</sup> Anteriormente, habíamos establecido la asociación entre el SAOS y la hipertensión arterial.

Diversos estudios muestran que episodios de hipoxia-reoxigenación pueden distorsionar la homeostasis vascular al modificar el equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores liberados por el endotelio. En estudios *in vivo* se ha observado un incremento en la secreción de endotelina en relación con la presencia de hipoxia.<sup>22</sup> Estudios *in vitro* han demostrado que la expresión genética de la endotelina-1 está incrementada durante la hipoxemia y que existe un aumento de la secreción de endotelina-1 en cultivos de células endoteliales sometidas a la hipoxia.<sup>23</sup>

Los episodios de hipoxia-reoxigenación contribuyen a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumentan su efecto aterogénico. Diversos estudios reflejan el aumento de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con SAOS.<sup>4,24</sup> *Saarelainen* y otros, realizaron un estudio donde cuantificaron los anticuerpos contra LDL oxidasas en 297 pacientes con SAOS y 54 sujetos controles. Al comparar los resultados encontraron niveles muy elevados de anticuerpos en los pacientes con SAOS.<sup>25</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

Diversos estudios relacionan el SAOS con las enfermedades cardiovasculares. Factores anatómicos, musculares y neurológicos favorecen la obstrucción de la VAS. El colapso produce un aumento de la presión negativa intratorácica que, a su vez, induce disfunción cardíaca. Como respuesta adaptativa se produce activación simpática y liberación de péptido natriurético atrial que aumentan considerablemente la presión arterial. Los microdespertares frecuentes producen desobstrucción de la VAS e incremento de la actividad simpática, elevando mucho

más, los niveles de catecolaminas en sangre. La hipoxia producida durante el episodio apneico y la actividad simpática aumentada favorecen la aparición de arritmias cardíacas.

Se plantea que los episodios de hipoxia-reoxigenación relacionados con la apnea rompen el equilibrio homeostático del endotelio vascular provocando disfunción endotelial. Esta última favorece la oxidación de las LDL, por lo cual se aumenta el efecto aterogénico. La disfunción endotelial junto con otros factores físicos, como la hipertensión arterial, generan daños estructurales en los vasos sanguíneos. Todos estos factores pueden facilitar el desarrollo de enfermedad vascular y explicar la mayor prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Diagnostic classification steering Committee/ MJ Thorpy [et al]. American Sleep Disorders Association. 1990.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2 editions: diagnostic and coding manual. Westchester IL. American Academy of Sleep Medicine. 2005.
3. Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño. Archivos de Bronconeumología. Madrid 2005; 41(Extraordinario 4): 12-21.
4. Zamarron Sang C, González Barcala J, Salgueiro Rodríguez M, Rodríguez Suárez JR. Síndrome de apnea del sueño y enfermedades cardiovasculares. An Med Interna (Madrid) 2000; 18: 274-9.
5. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. Cuba. 2007: 35-43.
6. Culebras A. Síndrome de apnea del sueño: soluciones a corto plazo y riesgo cerebrovascular a largo plazo. Rev Neurol. 2006; 42(1): 34-41.
7. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007; 132(1): 325-37.
8. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. Sleep Med Rev. 2003; 7(5): 377-89.
9. Kapsimalis F, Varouchkis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C - reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. Lung. 2008; 186(4): 209-17.
10. Arias MA, Bartolomé S, López F, Rodríguez-Padial L. Fallo Cardíaco, obesidad y apnea del sueño. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(2): 216-7.
11. Fleury B. Pharyngeal musculature and obstructive sleep apnea syndromes. Rev Mal Respir. 2000; 17(Suppl 3): S15-20.

12. Horner RL. The neuropharmacology of upper airway motor control in the awake and asleep states: implications for obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2001;2(2):286-94.
13. Lindberg E, Berne C, Franklin KA, Svensson M, Jenson C. Snoring and daytime sleepiness as risk factor for hypertension and diabetes in women: a population-based study. *Respir Med.* 2007;101(6):1283-90.
14. Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):200-6.
15. Oxilia Estigarribia MA. Apnea del sueño e Insuficiencia Cardíaca. *Insuf Cardíaca.* 2006;3(1):145-8.
16. Koshino Y, Satoh M, Katayase Y, Yosada K, Tanigawa T, Takeyasu N, et al. Association of sleep disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):882-6.
17. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.
18. 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.
19. López Jiménez F, Sert Kuniyoshi FH, Ganei A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest.* 2008;133(3):793-804.
20. Sharabi Y, Rabin K, Grossman E. Sleep apnea induced hypertension: mechanisms of vascular changes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3(5):937-40.
21. Gilmartin GS, Tamisier R, Curley M, Weiss TW. Ventilator, hemodynamic, sympathetic nervous system, and vascular reactivity changes after recurrent nocturnal sustained hypoxia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(2):H778-H785.
22. Kourembanas S, Marsden PA, Mcquillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest.* 1991;88(2):1054-7.
23. Hieda HS, Gomez Sanchez CE. Hypoxia increases endothelin release in bovine endothelial cells in culture, but epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine and angiotensin II do not. *Life Sci.* 1990;47(4):247-51.
24. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008;117(17):2270-8.
25. Saarelainen S, Lehtimäki T, Jaakkola O, Poussa T, Nikkila M, Solakivi T, et al. Auto antibodies against oxidized low-density lipoprotein in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(2):517-20.

Recibido: 30 de octubre de 2008.  
Aprobado: 4 de diciembre de 2008.

Dr. *Vicente Río Vázquez*. Escuela Latinoamericana de Medicina. Carretera Panamericana Km 3 1/5. Santa Fe. Playa. Ciudad de la Habana, Cuba.

E-mail: [vicenterv@infomed.sld.cu](mailto:vicenterv@infomed.sld.cu)