

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Número especial sobre Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño

Editorial

- ▶ Trastornos neurológicos asociados con el síndrome de apnea obstructiva del sueño
- ▶ Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad
- ▶ Consecuencias neuropsicológicas de la apnea obstructiva del sueño y efecto terapéutico de la presión positiva constante de la vía aérea en el rendimiento cognitivo
- ▶ Consecuencias cardiovasculares del síndrome apnea-hipopnea del sueño
- ▶ Consecuencias metabólicas de la apnea del sueño

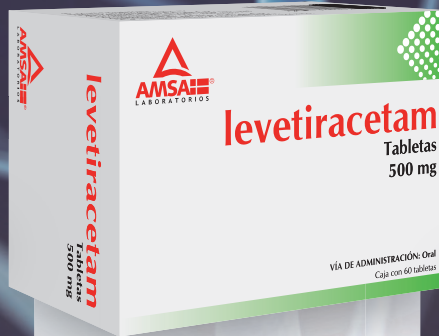
Nueva Época Vol. 46, Núm. 2 Mayo-Agosto 2018





ESCITALOPRAM

Reg. No. 216M2012 SSA IV



LEVETIRACETAM

Reg. No. 168M2013 SSA IV



FLUOXETINA

Reg. No. 319M2001 SSA IV



OLANZAPINA

Reg. No. 140M2012 SSA IV



PREGABALINA

Reg. No. 200M2013 SSA IV



RISPERIDONA

Reg. No. 151M2007 SSA IV

www.amsamexico.com.mx

“Publicidad dirigida a profesionales de la salud”

**PRECIOS ACCESIBLES
PERMITEN ADQUIRIR
TRATAMIENTOS COMPLETOS**

Antibióticos de México S.A. de C.V.

Las Flores No.56, Col. La Candelaria, Deleg. Coyoacán, C.P. 04380, Ciudad de México, México.

Tel. 59982100



FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.

MESA DIRECTIVA 2017-2018

Presidente

Dra. Lilia Núñez Orozco

Secretario

Dr. Juan Ignacio Rosales Barrera

Tesorero

Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez

Presidente del Comité de Honor

Dr. Arturo Mendoza López

Vicepresidente de Ciencias Psiquiátricas

Dr. David Szydlo

Vicepresidente de Ciencias Neurológicas

Dra. Gloria Llamosa García Velázquez

Vicepresidente de Ciencias Psicológicas

Dra. Ilse Müller y Grohmann
Dra. Lucía Amelia Ledesma Torres

Coordinador del Comité Científico

Dr. Noel Isafas Plascencia Álvarez

Editor en Jefe de la Revista

Dr. Pablo Cuevas Corona

Coordinador de Asuntos Internacionales

Dr. Gastón Castellanos Villegas

Coordinador de Relaciones con Asociaciones Médicas

Dr. Ignacio Ruiz López

Coordinador de Relaciones con Instituciones Gubernamentales

Dr. Ricardo Nanni Alvarado

Coordinador del Comité de Credenciales y Elecciones

Dr. Sergio Sarmiento Serrano

Coordinadora del Comité de Difusión

Dra. Lucía Amelia Ledesma Torres

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Órgano Oficial de la SMNP

Editor

Dr. Pablo Cuevas Corona

Comité Editorial

Dr. Gastón Castellanos Villegas

Dr. Alfonso Escobar I

Dr. José Luis Islas Marroquín

Dr. Jaime Macouzet Noriega

Dr. Sergio A. Mendizábal Amado

Dr. Miguel Ángel Ramos Peek

EDITORES ASOCIADOS

Neurología

Dr. Bruno Estañol

Neurocirugía

Dr. Mario Alonso Vanegas

Neuroncología

Dr. Marco Antonio Alegría

Psiquiatría

Dr. Mario Souza y Machorro

Neurofisiología

Dr. Paul Shkurovich Bialik

Psicología

Mtra. Psic. Mayra Olvera Gutiérrez

Neuropsicología

NPsic. Eva Belmar Pesch

La revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría Vol. 46, No. 2, mayo-agosto 2018, es una publicación cuatrimestral editada por la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C, Dirección postal: Bosque de Duraznos 65-712, Col. Bosques de las Lomas Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11700, Ciudad de México. Tel. 55 96 64 06 Editor responsable: Dr. Pablo Cuevas Corona. E-mail: pablocuevasmd@gmail.com Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2011-101417502800-102. ISSN 0028-3851, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Educación Pública. Certificado de Licitud de Título y contenido en trámite. Estos dos últimos los otorga la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa e impresión por Graphimedic, S.A. de C.V., Coquimbo Núm. 936, Col. Lindavista, 07300. Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México. Tels. 85898527 al 32. E-mail: graphimedic@medigraphic.com. Este número se terminó de imprimir el 28 de agosto de 2018 con un tiraje de 1500 ejemplares, más sobrantes para reposición. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.
Disponible en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/neurologia>

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Órgano Oficial de la SMNP

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 46, Núm. 2 • Mayo-Agosto, 2018

Número especial sobre Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño

EDITORIAL Harry Baker Israel	43	EDITORIAL <i>Harry Baker Israel</i>	43
Trastornos neurológicos asociados con el síndrome de apnea obstructiva del sueño Marco Antonio Alegría Loyola, Javier Andrés Galnares-Olalde	44	<i>Neurological disorders associated with obstructive sleep apnea syndrome</i> Marco Antonio Alegría Loyola, Javier Andrés Galnares-Olalde	44
Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad Andrés Barrera Medina	48	<i>Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, depression, and anxiety</i> Andrés Barrera Medina	48
Consecuencias neuropsicológicas de la apnea obstructiva del sueño y efecto terapéutico de la presión positiva constante de la vía aérea en el rendimiento cognitivo Nuria Lanzagorta	52	<i>Neuropsychological consequences of obstructive sleep apnea and therapeutic effect of constant positive airway pressure on cognitive performance</i> Nuria Lanzagorta	52
Consecuencias cardiovasculares del síndrome apnea-hipopnea del sueño José Tomás Sánchez Ugarte	58	<i>Cardiovascular consequences of the sleep apnea/hypopnea syndrome</i> José Tomás Sánchez Ugarte	58
Consecuencias metabólicas de la apnea del sueño Ana Cecilia Uribe Wiechers	65	<i>Metabolic consequences of sleep apnea</i> Ana Cecilia Uribe Wiechers	65

La Apnea, un ente multidisciplinar

Este número de la Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría está dedicado a un tema especial en el que intervienen varias especialidades con las aportaciones y distintos puntos de vista que llevan implícitos: la apnea del sueño. A partir de un evento académico surgieron diversas ideas y al frente de ellas el editor invitado de este número es quien escribe el editorial.

*Bienvenidos todos,
Pablo Cuevas Corona (Editor en jefe de la revista).*

Editorial

Harry Baker Israel

Prof. de Cátedra ITESM, Médica Sur, PMG Soc. Med. CMABC

La subespecialidad de medicina de trastornos del dormir es eminentemente multidisciplinaria. Esto no significa que haya lugar para espontáneos o improvisados ni que una figura totémica, como ha sucedido con demasiada frecuencia, auspicio y proteja *Ad maiorem Dei gloriam* a intrusistas o básicos que descubren que la cartera de los humanos es más abultada que la de las ratas.

Bienvenidas las contribuciones. Los pacientes requieren y merecen profesionalismo y honestidad, pero no de cualquiera.

Este número dedicado a la apnea del sueño es así: multidisciplinario, como sucede con la enfermedad y quien describe su patología no en vano es colaborador en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Stanford.

En esta ocasión contamos con las colaboraciones de médicos pioneros como los Dres. Marco Alegría y Andrés Barrera en neurología y psiquiatría respectivamente, quienes ejemplarmente se han esforzado por capacitarse en el tema del sueño.

Igualmente, contamos con la participación del Dr. Tomás Sánchez Ugarte (destacado cardiólogo y converso a la importancia del sueño), la Dra. Cecilia Uribe quien, afortunadamente para nosotros, demuestra que es posible combinar la gracia con la inteligencia y la Lic. Nuria Lanzagorta, inteligente y leal neuropsicóloga.

El presente material surgió a raíz de una invitación a un curso de psiquiatría en el Centro Médico ABC, donde se demostró que algunos temas pueden seguir siendo parte de las disciplinas conductuales.

Otoño 2018.

Trastornos neurológicos asociados con el síndrome de apnea obstructiva del sueño

Marco Antonio Alegría Loyola, Javier Andrés Galnares-Olalde

Centro Neurológico del Centro Médico ABC.

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) consiste en un trastorno del sueño caracterizado por colapso intermitente (ya sea parcial o completo) de la vía aérea que resulta en episodios frecuentes de apnea e hipopnea. Se ha asociado este trastorno con distintas patologías neurológicas, siendo el evento vascular cerebral, epilepsia, Parkinson y tumores del sistema nervioso central como las más frecuentes.

Palabras clave: SAOS, apnea obstructiva del sueño, EVC, Parkinson, tumores del sistema nervioso central.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep disorder characterized by intermittent (either partial or complete) collapse of the airway resulting in frequent episodes of apnea and hypo-apnea. This disorder has been associated with different neurological pathologies, being the cerebral vascular event, epilepsy, Parkinson and central nervous system tumors, the most frequent.

Key words: OSAS, obstructive sleep apnea, CVE, Parkinson, central nervous system tumors.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) consiste en un trastorno del sueño caracterizado por colapso intermitente (ya sea parcial o completo) de la vía aérea que resulta en episodios frecuentes de apnea e hipopnea. Es un trastorno común que requiere cuidados de por vida por su asociación con diversas complicaciones. La presencia de estos eventos de apnea/hipopnea condiciona en el paciente un aumento del riesgo para la aparición de patologías neurológicas (incluido pobre desempeño cognitivo y enfermedad vascular cerebral, entre otras), así como de diversas afecciones no neurológicas.^{1,2}

La prevalencia de SAOS varía significativamente entre las diversas poblaciones mundiales; se estima en un 14% de la población masculina y en un 5% de la femenina, usando un corte para definir la prevalencia de más de cinco eventos de apnea/hora con desaturación mayor del 4% del valor basal.^{3,4}

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de SAOS son la obesidad y el sobrepeso; sin embargo, otras comorbilidades tales como enfermedad arterial

coronaria, diabetes *mellitus* tipo 2, arritmias, falla cardíaca congestiva, hipertensión refractaria y síndrome de ovario poliquístico se han asociado con un incremento en el riesgo de aparición de SAOS y viceversa.⁵

Las consecuencias del SAOS no tratado son muy variadas y se postula que son desencadenadas por el sueño fragmentado, la hipoxia intermitente, cambios de la presión intratorácica y el aumento de la actividad nerviosa simpática que acompaña la respiración desordenada durante el sueño. Los pacientes con SAOS a menudo refieren fatiga y somnolencia durante el día. Pueden sufrir deficiencias en la vigilancia, concentración, función cognitiva, interacciones sociales y calidad de vida. Estas disminuciones en la función diurna pueden traducirse en mayores tasas de accidentes relacionados con el trabajo y vehículos de motor. Los pacientes con SAOS sin tratar pueden estar en mayor riesgo de aparición de afecciones cardiovasculares, ya que desarrollan refractariedad al tratamiento antihipertensivo, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias y, sobre todo, un riesgo aumentado de enfermedad vascular cerebral.⁶

Fisiopatología

Los principales mecanismos propuestos por los cuales el SAOS da lugar a complicaciones neurológicas, principalmente asociadas con isquemia, son los siguientes (Figura 1):^{7,8}

- Disminución del flujo sanguíneo cerebral debido al aumento de la presión intratorácica que se genera durante los eventos de apnea, lo que da lugar a variabilidad del flujo sanguíneo.
- Vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales en respuesta a la hipoxia, con liberación de radicales libres de oxígeno y aumento de la respuesta simpática (hiperreactividad vasomotora).
- Pobre reserva hemodinámica cerebral por estenosis arterial por disfunción endotelial crónica.

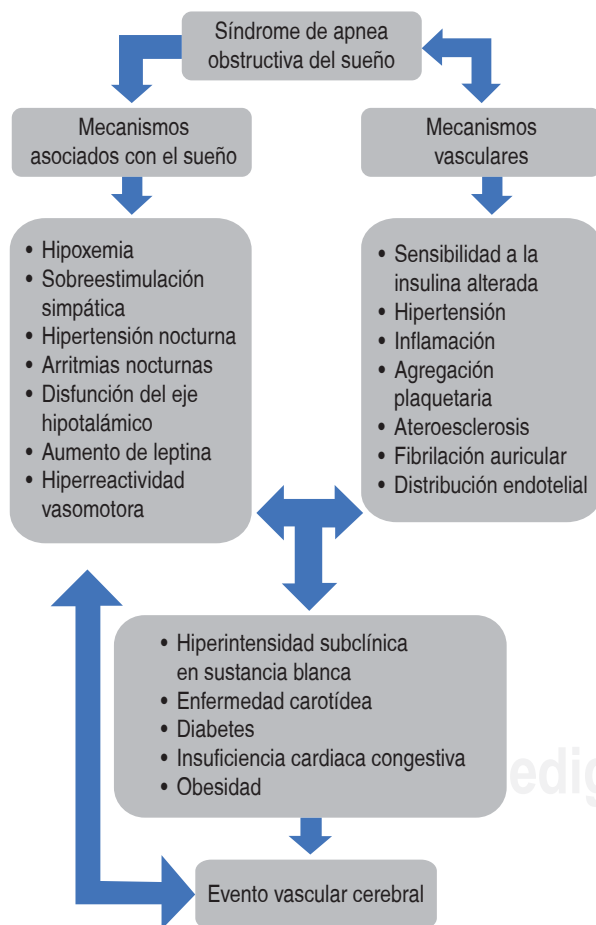


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos del SAOS en relación con eventos vasculares cerebrales.

- Disfunción del eje hipotalámico asociada con hipertensión nocturna.
- Aumento de leptina, con sensibilidad alterada a la insulina.

Al tratarse de un trastorno que afecta el flujo sanguíneo asociado a hipoxia, se cree que la hipoxia crónica es la que desencadena el alto índice de complicaciones.

Apnea del sueño y asociación con trastornos neurológicos

Evento vascular cerebral

El síndrome de apnea del sueño se ha vinculado sobre todo con el incremento en el riesgo de eventos vasculares como el ataque isquémico transitorio y el evento vascular cerebral de tipo isquémico.^{9,10}

Metaanálisis recientes demuestran que desórdenes respiratorios durante el sueño se asocian con un aumento del riesgo de evento vascular cerebral (EVC) en dos a tres veces. De los pacientes con ictus, 72% tienen un índice de apnea-hipopnea (IAH) > 5 eventos/hora.^{11,12}

Un estudio realizado por Turkington determinó en un grupo de 120 pacientes con diagnóstico de EVC que la presencia de SAOS predice un incremento en la mortalidad, además de que cada evento adicional de IAH por arriba de cinco eventos/hora aumenta el riesgo de EVC con una razón de momios de 1.03. En otro trabajo español se demostró la misma asociación.^{13,14}

Los trastornos del sueño se han relacionado con un pobre pronóstico, así como aumento de recurrencia de la EVC, por lo que se ha postulado que el tratamiento de estos disminuiría el riesgo e impactaría directamente en la supervivencia de los pacientes.¹⁵

En cuanto al abordaje, se ha demostrado que el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) tras un evento ictal o un ataque isquémico transitorio mejora el IAH de más de 30 eventos/hora a menos de 10 eventos/hora; sin embargo, los ensayos clínicos que han evaluado la disminución del riesgo de EVC son muy débiles por el tamaño de muestra y su calidad es limitada. A pesar de ello, pocos ensayos controlados han medido en forma directa el impacto del tratamiento de la SAOS en la incidencia de EVC. Dos de ellos no informaron diferencias en la tasa de EVC u otros eventos cardiovasculares en pacientes tratados con CPAP en comparación con controles.¹⁶⁻¹⁸

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es considerada uno de los padecimientos neurodegenerativos más frecuentes en el mundo. Dados los mecanismos fisiopatológicos del SAOS, se ha propuesto una asociación entre el SAOS y aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson. Un estudio en pacientes asiáticos en 2015 demostró que la presencia del SAOS con insomnio asociado aumenta el riesgo de enfermedad de Parkinson dos veces.¹⁹ Se propuso que los principales mecanismos son vinculados a la hipoxia, así como los cambios vasculares desencadenados por la misma.²⁰ Se vio, además, que las pacientes del sexo femenino eran más propensas a desarrollar Parkinson en el contexto del SAOS (3.09 versus 2.31), con una razón de riesgo ajustada de 2.25. La incidencia era mayor en el grupo de edad por arriba de 70 años, lo que hace pensar que la edad juega también un papel importante; en este grupo, la incidencia de Parkinson fue mayor en el sexo masculino. Otro estudio en pacientes asiáticos en 2017 determinó que los trastornos del sueño no relacionados con apnea también se asocian con un incremento en el riesgo de enfermedad de Parkinson, lo cual abre el panorama para un manejo temprano y con un alto nivel de sospecha en cuadros de alteraciones en el sueño.^{21,22}

Epilepsia

La incidencia de crisis convulsivas de nueva aparición es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad, donde su etiología es idiopática en un 45% de los casos. La presencia de apnea obstructiva del sueño no tratada puede conducir a la fragmentación del sueño y la privación crónica del mismo, lo que puede facilitar las convulsiones en individuos susceptibles.^{23,24}

Se han hecho varios trabajos para determinar si existe una relación directa entre la presencia de SAOS y la aparición de crisis convulsivas. La literatura concluye que el incremento en el índice de apnea-hipopnea, con una media de 23, se ha asociado con un aumento del riesgo de crisis convulsivas en población susceptible, especialmente aquella con edad avanzada. La limitación de los estudios es la carencia de investigaciones prospectivas al respecto del tema. En los pacientes mayores de 50 años con epilepsia, 30% de aquéllos del género femenino tienen más de cinco eventos/hora, mientras que en el género masculino se presenta ese número de eventos en el 73% de los pacientes.²⁵

Cefalea tensional

Se ha propuesto, debido a los mecanismos fisiopatológicos, que el SAOS puede vincularse con recurrencia o desarrollo de cefalea tensional. Sin embargo, se han hecho diversos estudios donde no se ha encontrado una asociación significativa entre la frecuencia o número de eventos de cefalea tensional en la población general, ya sea como causa o consecuencia.^{26,27}

Tumores del sistema nervioso central

La evidencia muestra que la hipoxia tumoral y sus mediadores moleculares relacionados regulan múltiples pasos de tumorigenia, incluida la formación de tumores, la progresión y la respuesta a la terapia. La hipoxia también juega un papel en la tumorigenia del glioma. La progresión del astrocitoma de bajo grado al glioblastoma multiforme puede estar mediada por cambios fenotípicos inducidos por hipoxia y la posterior selección clonal de células que sobreexpresan moléculas sensibles a la hipoxia. A partir de estas observaciones experimentales, existe la hipótesis de que el SAOS y la posterior hipoxia tisular podrían conducir a la aparición de cáncer.²⁸

En un estudio conducido por Chen se evidenció que la presencia del SAOS se ha asociado con estos mecanismos de producción de hipoxia con sobreexpresión de moléculas tumorales, con correlación clínica y una razón de riesgo de 1.71. Se postula que el SAOS juega dos papeles en la evolución de los tumores del SNC: como indicador temprano de ellos y como iniciador del desarrollo de cáncer. La presencia de este último es más común cuando el SAOS se manifiesta con insomnio. Por este motivo, se ha propuesto un manejo quirúrgico para el SAOS como prevención primaria de la aparición de tumores del SNC, en especial gliomas.²⁹

CONCLUSIONES

El SAOS es un trastorno de alta prevalencia y poca consideración como factor de riesgo para trastornos neurológicos. Su correcta identificación, así como su tratamiento adecuado, podría disminuir el riesgo de eventos asociados. En la actualidad no hay ensayos clínicos suficientes para evaluar la disminución del riesgo con tratamiento con CPAP, lo que hace necesario que se le preste mayor atención a este trastorno para disminuir esas causas que previamente eran conocidas como idiopáticas en el contexto de trastornos neurológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010; 55 (9): 1155-1167.
- Young T, Skatrud J, Peppard P. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291 (16): 2013-2016.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (3): 479-504.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177 (9): 1006-1014.
- Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015; 7 (8): 1311-1322.
- Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*. 2011; 190: 53-68.
- Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke*. 1998; 29 (1): 87-93.
- Beaudin AE, Pun M, Yang C, Nicholl DD, Steinback CD, Slater DM et al. Cyclooxygenases 1 and 2 differentially regulate blood pressure and cerebrovascular responses to acute and chronic intermittent hypoxia: implications for sleep apnea. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (3): e000875.
- Wallace DM, Ramos AR, Rundek T. Sleep disorders and stroke. *Int J Stroke*. 2012; 7: 231-242.
- Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6 (2): 131-137.
- Birbak J, Clark A, Hulvej N. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10 (1): 103-113.
- Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (4): 461-465.
- Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. 2004; 59: 367-371.
- Parra OA. Sleep-related breathing disorders: Impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*. 2004; 24: 267-272.
- Portela PC, Fumadó JC, García HQ, Borrego FR. Sleep-disordered breathing and acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 Suppl 1: 104-110.
- Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, Kemmling A, Okegwo A, Schmidt A et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. *Stroke*. 2012; 43 (4): 1137-1139.
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (20): 2161-2168.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. N Engl J Med. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. 2016; 375 (10): 919-931.
- Chen JC, Tsai TY, Li CY, Hwang JH. Obstructive sleep apnea and risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study. *J Sleep Res*. 2015; 24 (4): 432-437.
- Rothman S, Mattson M. Sleep disturbances in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med*. 2012; 14: 194-204.
- Hsiao YH, Chen YT, Tseng CM, Wu LA, Perng DW, Chen YM et al. Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders: a population-based cohort study. *J Sleep Res*. 2017; 26 (5): 623-628.
- Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B et al. Prodromal features for Parkinson's disease—baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (5): 766-772.
- Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: S24-S29.
- Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, Abramson HS, Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology*. 1994; 44 (11): 2060-2064.
- Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*. 2007; 69 (19): 1823-1827.
- Rains JC, Poceta JS, Penzien DB. Sleep and headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8: 167-175.
- Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011; 12 (1): 63-69.
- Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ*. 2008; 15: 678-685.
- Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med*. 2014; 15 (7): 749-754.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Alegria Loyola

E-mail: alegriamarco@yahoo.com.mx

www.medigraphic.org.mx

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad

Andrés Barrera Medina*

* Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.

RESUMEN

Se revisa la relación entre el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) y trastornos depresivos y ansiosos relevantes. La prevalencia de trastornos psiquiátricos es alta en los pacientes con SAHOS. De los trastornos psiquiátricos, específicamente la depresión, la ansiedad y el trastorno por estrés postraumático se asocian con mayor frecuencia al SAHOS. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para el SAHOS, en particular, en grados moderado y grave. Se han realizado diversas investigaciones para evaluar la efectividad de la CPAP en la depresión, ansiedad y el trastorno por estrés postraumático.

Palabras clave: Trastornos psiquiátricos, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, depresión, ansiedad, trastorno por estrés postraumático.

ABSTRACT

We review the relationship between the sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) and relevant depressive and anxious disorders. The prevalence of psychiatric disorders is high in patients with OSAHS. Of the psychiatric disorders, depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in particular are often associated with OSAHS. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the treatment of choice for patients with moderate and severe OSAHS. Many clinical trials have been done to evaluate the effectiveness of CPAP in these psychiatric disorders.

Key words: Psychiatric disorders, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, depression, anxiety, post-traumatic stress disorder.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos psiquiátricos —en particular, la depresión y la ansiedad— afectan la calidad de vida.¹

En México, la prevalencia de depresión mayor es de 7.2%.² Este padecimiento se diagnostica comúnmente por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5), el cual establece la presencia de por lo menos cinco de nueve síntomas durante un periodo mínimo de dos semanas: ánimo deprimido, anhedonia, cambios en el peso o el apetito, insomnio o hipersomnias, agitación y/o retardo psicomotor, fatiga, sentimientos de culpabilidad, disminución en la capacidad para pensar y pensamientos de muerte.³

Los trastornos de ansiedad comparten características de miedo y ansiedad excesivos, además de alteraciones conductuales asociadas. Su prevalencia en México es de 14.3%.²

Dentro de los trastornos de ansiedad se encuentra el de pánico, que se caracteriza por aparición súbita de miedo intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y se acompaña principalmente de palpitaciones, mareo, dificultad para respirar y temblor, entre otros.³

Existe un incremento en la comorbilidad de los trastornos psiquiátricos y trastornos primarios del sueño, incluyendo al síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).^{4,5}

Éste es un continuo que involucra la obstrucción parcial repetitiva al paso del aire en vías respiratorias superiores mientras se duerme. Parte de las consecuencias son por hipoxia y fragmentación del dormir.

DEPRESIÓN MAYOR

La depresión mayor (DM) es el trastorno del estado de ánimo más frecuente en los pacientes con SAHOS.⁶ Björnsdóttir y sus colaboradores reportaron una prevalencia de 20.8% en pacientes con SAHOS, afectando con predominio a las mujeres. En este estudio, los factores predictores para desarrollar DM fueron insomnio inicial y mayor índice de masa corporal.⁷ De la misma manera, la prevalencia de DM fue más alta en los hombres con insomnio comórbido en SAHOS y se relacionó con mayor índice de masa corporal, así como de circunferencia de cintura.⁸

La fisiopatología de la relación del SAHOS con la DM no está clara, por lo que se han propuesto algunas teorías; una de ellas es la alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Los despertares nocturnos provocados por las apneas e hipopneas son asociados con liberación pulsátil de cortisol y la activación autonómica, por lo que ocasiona incremento en la secreción de catecolaminas, la hormona liberadora de la corticotropina y cortisol. Esta hiperactividad es un factor de riesgo para insomnio y DM.^{9,10} Además, las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe inervan la protuberancia y médula espinal liberando 5-hidroxitriptamina (5-HT). Ésta tiene un efecto excitatorio central en la función respiratoria, estimula a las motoneuronas del hipogloso y trigémino, dilatando la musculatura de la vía aérea superior. También modula la respuesta ventilatoria a la hipercapnia. La reducción en 5-HT puede conducir al desarrollo y empeoramiento del SAHOS.¹¹

En relación con los aspectos genéticos y la serotonina, en fechas recientes se ha encontrado, por análisis de enriquecimiento en grupo de genes, que de los 23 genes identificados asociados con las comorbilidades en el SAHOS, nueve estuvieron involucrados con el receptor de serotonina. De ellos, cuatro se asociaron estrechamente con SAHOS: SLC6A4, HTR2C, HTR2A y HTR1B.¹²

Apoyando la teoría serotoninérgica, en algunos estudios de asociación se ha demostrado que el uso de antidepresivos tricíclicos disminuye el sueño MOR (movimientos oculares rápidos) en un 10%. Las apneas se presentan con mayor frecuencia en esta etapa del sueño, por lo que una reducción representa un mecanismo protector de los alertamientos relacionados con la respiración.¹³

Por lo anterior, se han realizado investigaciones en pacientes con SAHOS con protriptilina, y se observó que, comparada con el placebo, no propició mejoría en los parámetros objetivos o síntomas del SAHOS.^{14,15}

En cambio, en estudios con antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (en específico, fluoxetina y paroxetina) hubo una reducción del 35 al 50% de las apneas obstructivas durante el sueño no MOR, con mínimo efecto en las hipopneas y ningún efecto en las hipopneas y apneas en sueño MOR.¹⁶⁻¹⁸

Por otro lado, una dosis de 100 mg de trazodona (antidepresivo inhibidor y, a su vez, antagonista de algunos receptores de serotonina) antes de acostarse redujo el índice de apnea-hipopnea (IAH) comparado con el placebo (38.7 ± 6.2 versus 28.5 ± 5.6 eventos/hora de sueño).¹⁹

No obstante, la mirtazapina (antidepresivo con efectos noradrenérgicos y serotoninérgicos) no mejoró

el IAH comparada con placebo y ocasionó aumento del peso corporal.²⁰

El SAHOS se asocia también con niveles elevados de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral. Estas citocinas se han propuesto como mediadores de somnolencia en esta condición. La DM se vincula, así mismo, con respuesta autoinmune que involucra IL-6, IL-1 e interferón.²¹⁻²⁴

En pacientes con SAHOS con el tratamiento a base de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) durante dos meses hubo una disminución significativa en las puntuaciones en la escala de depresión de Hamilton.²⁵ En otro trabajo, realizado en Egipto, el tratamiento con CPAP durante dos meses redujo las puntuaciones en el inventario de depresión de Beck de 18.6 ± 9.2 a 9.4 ± 10.1 y en la escala de depresión de Hamilton de 14.1 ± 8.5 a 7.9 ± 7.2 .²⁶

Sin embargo, en un estudio aleatorizado efectuado en pacientes mayores de 65 años con SAHOS severo, donde fueron asignados a cuidados generales o a CPAP por tres meses, no hubo cambios significativos en la escala de depresión de Hamilton.²⁷ Tampoco el uso de CPAP a tres semanas mostró mejoría en el estado de ánimo.²⁸

TRASTORNOS DE ANSIEDAD (TA)

En una búsqueda de 55 artículos, se encontró que la prevalencia de TA fue de un rango de 11 a 70% por medio de diferentes escalas, como el inventario de ansiedad estado-rasgo, así como la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (EHAD), sin utilizar alguna entrevista psiquiátrica estructurada.²⁹ Los TA estuvieron presentes en el 44% de los pacientes con SAHOS utilizando la EHAD, con una media de 7.1 ± 4.1 .³⁰ En una muestra de hombres con SAHOS, los que reportaron sueño no reparador tuvieron una probabilidad (*odds ratio* [OR]) de 3.58 de presentar TA, a comparación de los que no describieron estos síntomas; asimismo, los despertares debido a episodios apneicos tuvieron una OR de 2.047, a comparación de los que no tuvieron despertares.³¹

Lehto y sus colaboradores realizaron una investigación en pacientes con SAHOS leve y los dividieron en dos grupos: aquéllos sin síntomas de TA y los que tenían historia o síntomas de TA. A un año, los pacientes con TA tuvieron mayor IAH que aquéllos sin TA.³² En otro trabajo, el IAH no se correlacionó con la severidad de la ansiedad.³³

Estudios en imágenes cerebrales revelaron en pacientes con SAHOS y TA disminución de la sustancia gris en el hipocampo, lóbulo frontal y cíngulo anterior, en específico, en el trastorno de pánico.³⁴⁻⁴⁰ Además, las puntuaciones altas en el inventario de ansiedad de Beck

y la edad fueron predictores independientes de lesiones cerebrales en la corteza prefrontal ventromedial.⁴¹

En relación con el tratamiento del SAHOS y los TA, en una investigación que realizaron Kjelsberg y su grupo, encontraron que la baja adherencia a la CPAP (definida como un uso menor de tres noches/semana) tuvo una OR de 5.60 para desarrollar TA.⁴²

Por otro lado, en cuanto al trastorno por estrés postraumático (TEPT) –actualmente en el DSM-5 entre los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés–, se ha investigado la prevalencia de SAHOS en TEPT y no viceversa. En un metaanálisis reciente, la prevalencia de SAHOS en TEPT fue de 55.1% y la edad fue predictor para desarrollar SAHOS en pacientes con TEPT.⁴³ Existe una relación bidireccional en la cual el TEPT puede empeorar el SAHOS, y a su vez, el SAHOS puede empeorar el TEPT, originando un círculo vicioso. En teoría, la ansiedad fragmenta el sueño, por lo que empeora el trastorno respiratorio, que a su vez, fragmenta el sueño y exacerba la ansiedad. Asimismo, existe disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como alteraciones en el hipocampo.^{44,45}

El uso de CPAP a tres meses mejoró los síntomas del TEPT (incluyendo la frecuencia de pesadillas) y disminuyó las puntuaciones en la escala de Epworth de 11.7 ± 3.4 a 8.7 ± 4.8 en el grupo leve a moderado del PTSD Checklist versión militar.⁴⁶

A seis meses del uso de CPAP en pacientes con SAHOS y TEPT hubo una mejoría significativa en el índice de calidad de sueño de Pittsburgh y en la escala de somnolencia de Epworth.⁴⁷

En una revisión sistemática en la cual se incluyeron 33 estudios, el tamaño del efecto de la CPAP en los síntomas depresivos fue de 0.524 (0.401-0.647), y el tamaño del efecto en la ansiedad fue de 0.413 (0.263-0.563).⁴⁸

CONCLUSIONES

La presencia de trastornos psiquiátricos en el SAHOS es alta debido, sobre todo, a anomalías neuroendocrinas, inflamatorias y genéticas. La CPAP es el tratamiento de elección para el SAHOS. Hasta la actualidad, sólo existe un metaanálisis del efecto de la CPAP en los síntomas de la depresión y la ansiedad; el tamaño de dicho efecto fue moderado y bajo, respectivamente. La evidencia de este metaanálisis y revisión sistemática es insuficiente debido a que la duración de los estudios tenía un rango entre 11 días y dos años. Es necesario realizar investigaciones con mayor evidencia científica y una muestra amplia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson HJ, Swan A, Nathan PR. Psychiatric diagnosis and quality of life: the additional burden of psychiatric comorbidity. *Compr Psychiatry*. 2011; 52 (3): 265-272.
2. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 521-528.
3. American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual of mental disorder*. American Psychiatric Association. 2013.
4. Barrera-Medina A, Arana-Lechuga DY, Sánchez-Escandón O, Velázquez-Moctezuma J. Update of sleep alterations in depression. *Sleep Sci*. 2014; 7 (3): 165-169.
5. Winokur A. The relationship between sleep disturbances and psychiatric disorders. *Psychiatr Clin N Am*. 2015; 38 (4): 603-614.
6. Andrews JG, Oei TP. The roles of depression and anxiety in the understanding and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Psychol Rev*. 2004; 24 (8): 1031-1049.
7. Björnsdóttir E, Benediktssdóttir B, Þack A, Arnardóttir ES, Kuna S, Gíslason T et al. The prevalence of depression among untreated obstructive sleep apnea patients using a standardized psychiatric interview. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12 (1): 105-112.
8. Lang C, Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Wittert G, Martin SA et al. Co-morbid OSA and insomnia increases depression prevalence and severity in men. *Respirology*. 2017; 22 (7): 1407-1415.
9. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghingo E et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010 (474518): 1-11.
10. Kaplan R. Obstructive sleep apnoea and depression. Diagnostic and treatment implications. *Aust N Z J Psychiatry* 1992; 26 (4): 586-591.
11. Lipford MC, Ramar K, Liang YJ, Lin CW, Chao YT, Chiu CH et al. Serotonin as a possible biomarker in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2016; 28 (4): 125-132.
12. Jagannathan R, Seixas A, St-Jules D, Jagannathan L, Rogers A, Hu L et al. Systems biology genetic approach identifies serotonin pathway as possible target for obstructive sleep apnea: results from a literature search review. *Sleep Disord*. 2017; 2017: 6768323.
13. Smith SS, Dingwall K, Jorgenson G, Douglas J. Associations between the use of common medications and sleep architecture in patients with untreated obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006; 2 (2): 156-162.
14. Brownell L, West P, Sweatmen P, Acres J, Kryger M. Protriptyline in obstructive sleep apnoea: a double blind trial. *N Engl J Med*. 1982; 307 (17): 1037-1042.
15. Heck T, Zolezzi M. Obstructive sleep apnea: management considerations in psychiatric patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2691-2698.
16. White D. Pharmacologic approaches to the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin*. 2016; 11 (2): 203-212.
17. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest*. 1991; 100 (2): 416-4121.
18. Kraiczki H, Hedner J, Dahlöf P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999; 22 (1): 61-67.
19. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, McSharry DG, Wellman A, Velasquez A et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (5): 758-764.

20. Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KK, Crompton R et al. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008; 31 (6): 824-831.
21. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 2009; 13 (6): 437-444.
22. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (5): 1313-1316.
23. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (9): 4409-4413.
24. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007; 21 (4): 374-383.
25. El-Sherbini AM, Salah Bediwy A, El-Mitwalli A. Association between obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7 (1): 715-721.
26. Eldahdouh SS, El-Habashy MM, Elbaky MS. Effect of CPAP on depressive symptoms in OSA. *Egypt J Chest Dis Tuberculosis*. 2014; 63 (2): 389-393.
27. Dalmases M, Solé-Padullés C, Torres M, Embid C, Nuñez MD, Martínez-García MA et al. Effect of CPAP on cognition, brain function, and structure among elderly patients with OSA. *Chest*. 2015; 148 (5): 1214-1223.
28. Lee IS, Bardwell W, Ancoli-Israel S, Loreda JS, Dimsdale JE. Effect of three weeks of continuous positive airway pressure treatment on mood in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2012; 13 (2): 161-166.
29. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116 (5): 277-288.
30. Douglas N, Young A, Roebuck T, Ho S, Miller BR, Kee K et al. Prevalence of depression in patients referred with snoring and obstructive sleep apnoea. *Intern Med J*. 2013; 43 (6): 630-634.
31. Shapiro AL, Culp S, Azulay-Chertok IR. OSA symptoms associated with and predictive of anxiety in middle-aged men: secondary analysis of NHANES data. *Arch Psychiatr Nurs*. 2014; 28 (3): 200-205.
32. Letho MS, Sahlman J, Soini EJ, Gylling H, Vanninen E, Seppa J et al. The association between anxiety and the degree of illness in mild obstructive sleep apnoea. *Clin Respir J*. 2013; 7 (2): 197-203.
33. Macey MP, Woo MA, Kumar R, Cross RL, Harper RM. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10211.
34. Lai CH. Gray matter deficits in panic disorder: a pilot study of meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31 (3): 287-293.
35. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J et al. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (3): 566-568.
36. Sobanski T, Wagner G, Peikert G, Gruhn U, Schluttig K, Sauer H et al. Temporal and right frontal lobe alterations in panic disorder: a quantitative volumetric and voxel-based morphometric MRI study. *Psychol Med*. 2010; 40 (11): 1879-1886.
37. Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004; 10 (1): 60-71.
38. Zimmerman ME, Aloia MS. A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006; 2 (4): 461-471.
39. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (10): 1382-1387.
40. Asami T, Hayano F, Nakamura M, Yamasue H, Uehara K, Otsuka T et al. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62 (3): 322-330.
41. Kumar R, Macey PM, Cross RL, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Neural alterations associated with anxiety symptoms in obstructive sleep apnea syndrome. *Depress Anxiety*. 2009; 26 (5): 480-491.
42. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2005; 6 (4): 341-346.
43. Zhang Y, Weed JG, Ren R, Tang X, Zhang W. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with posttraumatic stress disorder and its impact on adherence to continuous positive airway pressure therapy: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2017; 36 (8): 125-132.
44. Krakow B, Ulivarri VA, Moore BA, McIver ND. Posttraumatic stress disorder and sleep-disordered breathing: a review of comorbidity research. *Sleep Med Rev*. 2015; 24 (6): 37-45.
45. Krakow B, Melendrez D, Warner TD, Dorin R, Harper R, Hollifield M. To breathe, perchance to sleep: sleep-disordered breathing and chronic insomnia among trauma survivors. *Sleep Breath*. 2002; 6 (4): 189-202.
46. El-Sohl AA, Vermont L, Homish GG, Kufel T. The effect of continuous positive airway pressure on post-traumatic stress disorder symptoms in veterans with post-traumatic stress disorder and obstructive sleep apnea: a prospective study. *Sleep Med*. 2017; 33 (5): 145-150.
47. Orr JE, Smales C, Alexander T, Stepnowsky C, Pilar G, Malhotra A et al. Treatment of OSA with CPAP is associated with improvement in PTSD symptoms among veterans. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (1): 57-63.
48. Gupta MA, Simpson FC, Lyons DCA. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016; 28: 55-68.

Correspondencia:

Andrés Barrera Medina

Circuito Escolar s/n entre la Dirección General de CCH y Servicios Médicos UNAM.

Del. Coyoacán, 04510, Ciudad de México.

E-mail: drbarrepsi@hotmail.com

Consecuencias neuropsicológicas de la apnea obstructiva del sueño y efecto terapéutico de la presión positiva constante de la vía aérea en el rendimiento cognitivo

Nuria Lanzagorta

Grupo Médico Carracci.

RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia (perturbación progresiva de las facultades mentales). Durante los episodios de apnea-hipopnea ocurren cambios en el flujo sanguíneo cerebral, fragmentación del sueño y mecanismos moleculares que pueden afectar tanto la estructura del sistema nervioso central como el funcionamiento neuronal, causando así un deterioro en las funciones cognitivas. El presente estudio se llevó a cabo con el fin de revisar las principales funciones neuropsicológicas que se afectan en la AOS, como la atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visomotrices, funciones motoras y lenguaje. Se llevó a cabo una revisión cualitativa de la literatura más relevante indizada en PubMed, Scopus y ScienceDirect durante los últimos 20 años. Con base en los hallazgos de dicha revisión puede concluirse que el tratamiento de la AOS con presión positiva constante de la vía aérea (CPAP) es una opción útil para mejorar tanto el funcionamiento global como el rendimiento en las habilidades cognitivas y retrasar la aparición de los síntomas de DCL y demencia en adultos.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, atención, memoria, funciones ejecutivas, deterioro cognitivo.

ABSTRACT

One of the risk factors for the development of mild cognitive impairment (MCI) and dementia is obstructive sleep apnea (OSA). During episodes of apnea-hypopnea there are changes in the cerebral blood flow, fragmentation of sleep and molecular mechanisms that can affect both the structure of the brain and neuronal functioning, causing an impairment in cognitive functions. This study reviews the main neuropsychological functions affected by OSA such as attention, memory, executive functions, visual motor skills, motor functions and language. A qualitative review of the most relevant literature published in the past 20 years indexed in PubMed, Scopus and ScienceDirect was performed. Based on the findings of this review, it can be concluded that treatment of OSA with constant positive airway pressure (CPAP) is useful to improve both global functioning and performance in cognitive abilities as well as to delay the onset of MCI and dementia in adults.

Key words: Obstructive sleep apnea, attention, memory, executive functions, cognitive impairment.

INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un padecimiento que se caracteriza por apneas e hipopneas (esfuerzos respiratorios) y es provocado por el colapso repetitivo, completo o parcial, de la vía aérea superior durante el sueño.¹

La mayoría de los pacientes con apnea del sueño que llegan por primera vez a la clínica buscando atención médica o psicológica se queja de somnolencia diurna y/o sus parejas reportan que durante el sueño roncan mucho, jadean o resoplan de manera extraña. Los principales síntomas de la apnea están relacionados con la ausencia de un sueño reparador, lo que implica un peor rendimiento cognitivo durante el periodo de vigilia. Entre estos síntomas pueden destacarse: som-

nolencia diurna; ronquidos fuertes; apneas observadas por el (la) compañero(a) de cama; despertar con sensación de asfixia; inquietud nocturna; insomnio con frecuentes despertares; falta de concentración; cambios de humor; dolores de cabeza por la mañana; sueños vívidos, extraños o amenazantes; y nocturia.¹

En la AOS se han detectado impedimentos significativos en el funcionamiento diurno, como somnolencia excesiva, fatiga, problemas de humor,² así como quejas cognitivas.^{3,4} Los pacientes con AOS reportan aumento de los accidentes de tráfico, disminución de la calidad de vida, conflictos en las relaciones interpersonales y reducción en el rendimiento escolar y laboral.⁵

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han concluido que las personas con AOS exhiben déficits cognitivos, sobre todo en las áreas de atención y con-

centración, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visoperceptivas y visoconstructivas, funciones motoras y lenguaje.⁶⁻¹⁰ Además, algunos autores han señalado que la hipoxemia asociada a la AOS cambia la función y estructura de los vasos sanguíneos cerebrales, causando efectos importantes a nivel cognitivo, además de incrementar los niveles de morbilidad y mortalidad,^{2,11} y afectar de manera significativa el funcionamiento general.²

El presente texto describe las principales consecuencias neuropsicológicas de este padecimiento. Inicialmente, se abordan las principales hipótesis causales de los efectos de la AOS sobre el funcionamiento cognitivo; más adelante, se exploran los hallazgos más recientes sobre las consecuencias de la AOS en la atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visomotrices, funciones motoras y lenguaje, así como la incidencia de la AOS en el deterioro cognitivo y la demencia; al final, se mencionan los resultados de la presión positiva constante de la vía aérea (CPAP) sobre las manifestaciones de la AOS.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión cualitativa de la literatura más relevante indizada en las bases de datos PubMed, Scopus y ScienceDirect durante los últimos 20 años usando como palabras clave *apnea obstructiva del sueño, cognición, neuropsicología, deterioro cognitivo, memoria y funciones ejecutivas*. Se le dio prioridad a los estudios tipo metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura para incluirlos en este trabajo.

Funcionamiento cognitivo global

Los pacientes con AOS presentan episodios de obstrucción faríngea completa o parcial que resultan en hipoxia intermitente, reoxigenación, hipercapnia y fragmentación del sueño.^{12,13} Esto conlleva un aumento en el esfuerzo respiratorio que, en conjunto con la hipoxemia e hipercapnia, desencadena frecuentes estados de alerta durante el sueño; aunque por lo general concluyen que los episodios de apnea contribuyen a una arquitectura de sueño anormal y a un sueño más ligero y menos reparador.¹⁴ Así, las modificaciones progresivas en la calidad y estructura del sueño, la inestabilidad en el flujo sanguíneo cerebral, los cambios neurovasculares y la regulación neuronal, en conjunto con los cambios en la oxigenación celular que sufren los pacientes con AOS, favorecen los déficits

cognitivos comúnmente observados.^{5,12,15} En general, los pacientes con AOS tienden a presentar tiempos de reacción más lentos, cometen más errores y tienen menos aciertos por unidad de tiempo en las pruebas neuropsicológicas.¹⁶

Beebe y Gozal (2002) propusieron un modelo para explicar los déficits cognitivos en los pacientes con AOS. De esta manera, describieron que las alteraciones en el sueño producidas por la apnea, en conjunto con la hipoxemia y la hipercapnia, inciden en la eficacia de los procesos restaurativos del sueño e interrumpen la homeostasis funcional y la viabilidad neuronal y glial en regiones cerebrales particulares, sobre todo en las áreas prefrontales de la corteza cerebral. Como consecuencia, se producen perturbaciones en las habilidades cognitivas primarias.¹⁷

Por su parte, Lim y Pack (2014) sugirieron que la hipoxia intermitente habitual es un factor estresante que podría modificar la barrera hematoencefálica (BHE) en los pacientes con AOS a través de respuestas moleculares. Si bien la respuesta de la BHE es adaptativa en un inicio, esto puede tener consecuencias a largo plazo que interrumpen el microambiente del cerebro y cambian la plasticidad sináptica, lo que conduce al deterioro en las funciones cognitivas.¹⁸

Atención y concentración

La atención es el proceso psicológico relacionado con la selección de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento de un control permanente sobre el curso de los mismos.¹⁹ La atención, por lo general, se divide en sostenida, selectiva y dividida. La atención sostenida o vigilancia es un mecanismo que involucra estado de alerta y receptividad a los estímulos durante un periodo continuo, la atención selectiva permite tratar o ignorar los estímulos de acuerdo con su relevancia, y la atención dividida hace posible realizar múltiples tareas simultáneamente.²⁰

Varios estudios han demostrado que los sujetos con AOS exhiben alteraciones en los tres tipos de atención. En comparación con los controles sanos, los sujetos con AOS tienen tiempos de reacción más largos en las tareas que requieren atención sostenida, atención selectiva o vigilancia.²¹

En tareas que evalúan la atención sostenida, los pacientes con AOS registran mayores tiempos de respuesta, más errores, periodos sin emitir respuestas o respuestas a estímulos no presentes (falsas respuestas), en comparación con sujetos control. Por otro lado, en tareas de

atención dividida, también tienen puntajes inferiores a los esperados; de ahí que sufran más accidentes de tráfico que las personas que no padecen AOS, pues se les dificulta más responder a más de una tarea o estímulo.¹⁶

Estudios previos con potenciales relacionados a eventos (ERP) han mostrado en forma consistente cambios en el potencial P300 que sugieren un deterioro en la atención en pacientes con AOS.^{22,23} Se ha sugerido que la vigilancia y el déficit de atención podrían influir en otros aspectos de los déficits cognitivos atribuidos a la AOS; es decir, es posible que el deterioro en la atención quizá empeore otras áreas cognitivas que también se han visto alteradas en la AOS, como las funciones ejecutivas y la memoria episódica.^{10,24,25}

Algunos autores han sugerido que el deterioro en la atención en pacientes con AOS es parcialmente causado por la fragmentación del sueño y la hipoxemia, y que es probable que la AOS cause daño permanente a las regiones del cerebro involucradas en los procesos de atención.^{2,26}

Memoria

La memoria es un proceso psicobiológico en el que se almacena, registra y/o retiene información ya aprendida que puede ser evocada o recuperada en cualquier momento; es la acumulación de experiencias y el beneficio de las mismas. Puede ser de dos tipos dependiendo de su temporalidad: a corto plazo (dura fracciones de segundos) o a largo plazo (varía desde horas hasta meses o años).¹⁹

Es frecuente que los pacientes con apnea presenten una disminución en la capacidad para registrar, almacenar, retener y recuperar la información.¹⁶ El efecto de la AOS en la memoria a corto plazo se ha reportado tanto con material verbal como no verbal, encontrándose un rendimiento inferior al esperado.^{8,27} Por el contrario, no ha habido hallazgos consistentes que expliquen un posible efecto de la AOS en la memoria a largo plazo (verbal, visual ni visoespacial).²⁸

Por otro lado, a pesar de que la memoria verbal episódica se ve afectada en la AOS, dos estudios describieron que el tratamiento a tres meses con presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP) dio como resultado la normalización de los puntajes para la memoria tanto verbal como visoespacial.^{26,29}

Funcionamiento ejecutivo

Las funciones ejecutivas se refieren a un conjunto de procesos cognoscitivos que involucran la selección,

programación y regulación de la sensación y la motricidad. Incluyen procesos de inhibición, fluidez y flexibilidad para generar nuevas respuestas y la planeación y ejecución de actividades dirigidas a lograr un objetivo. Las lesiones en áreas frontales y prefrontales afectan estas funciones.¹⁹

Varios trabajos han demostrado efectos negativos de la AOS sobre las funciones ejecutivas.^{9,7,24,30} Los pacientes con AOS presentan errores de juicio y en tareas que evalúan la toma de decisiones; además, exhiben dificultades para mantener la motivación.¹⁶

Por otro lado, se ha estudiado que la población que sufre AOS comete más errores y aumenta los tiempos de reacción en tareas relacionadas con la inhibición conductual, como la prueba de *Stroop* o el paradigma *go-no go*.^{24,25} Además, se ha visto que estos pacientes reducen sus puntajes en pruebas que evalúan flexibilidad cognitiva (capacidad de cambiar de una estrategia cognitiva a otra), como el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, presentando más perseveraciones que el grupo control^{24,25} y mostrando un mayor incremento en la labilidad emocional.^{16,24,25} También, son más impulsivos en ejercicios que requieren establecer estrategias de planeación, como la resolución de laberintos.^{16,25}

La memoria de trabajo es otra de las funciones ejecutivas que se ha estudiado en esta población y se refiere a la habilidad para mantener mentalmente información específica mientras se realiza una actividad o se resuelve un problema.³¹ Los resultados sobre el efecto de la AOS en el rendimiento de la memoria de trabajo han sido inconsistentes, quizá debido a la heterogeneidad de las mediciones.^{6,9,24,28,32}

La resolución de problemas, una capacidad que implica la evaluación y selección de una secuencia de acciones para alcanzar un objetivo,²⁰ se encontró deteriorada en individuos con AOS. Frecuentemente se evalúa a través de tareas como la Torre de Hanoi o la Torre de Londres. Los sujetos con AOS resuelven estos ejercicios en un mayor número de movimientos que los sujetos control. Otros estudios también han mostrado dificultades en la manipulación y procesamiento de la información y estrategias de planeación inadecuadas en esta población.^{16,24}

Olaithe y Bucks (2013) llevaron a cabo un metaanálisis en el que evaluaron los efectos del tratamiento con CPAP en la AOS en el funcionamiento cognitivo en 19 estudios. Concluyeron que si los participantes llevan a cabo el tratamiento con CPAP, se reducen las dificultades en las funciones ejecutivas. Además, señalaron que el impacto de meses de uso de CPAP no

reveló ganancia adicional con el empleo prolongado (seis meses o más) en relación con el funcionamiento cognitivo.²⁴

Habilidades visoperceptivas

La percepción se refiere al proceso psicológico que implica la asociación de estímulos sensoriales con estructuras significativas a nivel cognoscitivo que hacen consciente la estimulación sensorial.¹⁹ Por tanto, las habilidades visoperceptivas implican el reconocimiento de los estímulos sensoriales a nivel visual.

Los hallazgos sugieren que los pacientes con AOS tienden a obtener peores puntajes en tareas que miden habilidades visoespaciales y de visoconstrucción en comparación con controles sanos y que no hay un efecto positivo del tratamiento con CPAP en el rendimiento cognitivo de estas funciones.^{10,24,28}

Funciones motoras

Las funciones motoras se refieren a la capacidad de generar movimientos coordinados y sincronizados en los que intervienen los sistemas nervioso y musculoesquelético.¹⁹

En una prueba especialmente diseñada para evaluar la coordinación motriz, los individuos con AOS mostraron puntajes inferiores en comparación con los controles sanos. Además, los tiempos de reacción en tareas de coordinación visomotora fueron peores que los de los sujetos control sanos en todas las pruebas cronometradas que incluyeron un componente de coordinación visomotora.^{25,30} A diferencia de otros dominios cognitivos, la velocidad psicomotora y la coordinación fina no mejoraron en forma significativa con los tratamientos de CPAP, lo que sugiere que la AOS puede causar daños permanentes a las áreas corticales y subcorticales involucradas en las habilidades motoras. Devita y sus colaboradores (2017) han sugerido que la disminución en el tiempo de reacción asociado a tareas psicomotoras puede interferir con la capacidad de la persona para responder en forma rápida y efectiva a solicitudes complejas, causando así muchos de los problemas de la vida cotidiana experimentados por los pacientes con AOS.³³

Lenguaje

El lenguaje es un sistema de signos y símbolos que sirven para comunicar un mensaje. En este sistema, los

pensamientos e ideas se transmiten a través de sonidos o símbolos. En los humanos, las principales formas de lenguaje son el oral (hablado, articulado o verbal), el escrito (gráfico) y el corporal (gesticular). El estudio del lenguaje en neuropsicología representa un tipo de abstracción indispensable para el funcionamiento del pensamiento e influye y moldea la percepción del ambiente.¹⁹

Varios estudios han demostrado deficiencias en las habilidades del lenguaje en pacientes con AOS severa; sin embargo, aún existe controversia sobre si los dominios fonémicos o semánticos son los que se han visto más afectados.³⁴ La investigación sobre los efectos de la AOS en el lenguaje y las funciones verbales aún es escasa y se sugiere que se amplíe más, considerando variables como la edad de los participantes, ya que se ha postulado que la aparición de la AOS durante las edades críticas del crecimiento y desarrollo cerebral, como la infancia y la adolescencia, puede causar un deterioro en el lenguaje.³⁵

Deterioro cognitivo y demencias

La prevalencia de la apnea del sueño parece aumentar con la edad y a medida que la salud se deteriora.³⁶

La AOS se ha asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia en estudios observacionales transversales y prospectivos.³⁷⁻⁴¹ Leng y su grupo (2017) llevaron a cabo un análisis de 14 trabajos (seis de ellos prospectivos), que incluyeron más de 280,000 adultos. Concluyeron que aquellos pacientes con trastornos respiratorios del sueño tenían un 26% más de probabilidad de desarrollar DCL o demencia, y que principalmente se afectaban las funciones ejecutivas.³⁹

La mayoría de los trabajos han sugerido un mayor riesgo de desarrollar DCL o demencia entre aquellos con AOS más severa (un índice de apnea-hipopnea más alto y saturaciones de oxígeno nocturnas más severas), lo que lleva a la hipótesis de que la hipoxia puede ser un mecanismo potencial.³⁸ Otras investigaciones sugieren que la AOS puede acelerar los depósitos de amiloide cerebral.^{42,43}

En un estudio prospectivo, padecer apnea del sueño se asoció con una edad de inicio más temprana tanto para DCL (77 versus 90 años de edad) como para la enfermedad de Alzheimer (83 versus 88 años de edad).³⁷ Además, el uso de CPAP se vinculó con un retraso en el inicio del DCL. Aún se necesitan más estudios para determinar si el tratamiento efectivo de la AOS puede reducir el riesgo de DCL y la demencia.

CONCLUSIONES

Este texto describe las principales consecuencias neuropsicológicas de la apnea obstructiva del sueño. La AOS causa un deterioro significativo en la atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visomotrices, funciones motoras, lenguaje, y es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de DCL y demencia.

Todavía no se conoce por completo el mecanismo causal de la relación entre la AOS y el deterioro cognitivo, pero se ha propuesto que puede deberse a lesiones cerebrales químicas y estructurales asociadas con la hipoxia¹⁸ o a la alteración funcional a nivel neuronal en regiones cerebrales particulares ocasionadas por la hipoxemia y la fragmentación del sueño.¹⁷ Se requiere mayor investigación en el área para explicar con mayor detalle la forma en la que los desórdenes respiratorios del sueño impactan las habilidades cognitivas.

En relación con el tratamiento, la modificación del comportamiento está indicada para la mayoría de los pacientes que tienen AOS. Esto incluye perder peso (si tienen sobrepeso u obesidad), hacer ejercicio, cambiar la posición del sueño (si la AOS es posicional), abstenerse de tomar bebidas alcohólicas y evitar ciertos medicamentos. Para pacientes con AOS moderada a severa se recomienda la CPAP como terapia inicial; la terapia quirúrgica generalmente se reserva para pacientes en los que la presión positiva de la vía aérea o un dispositivo bucal se ha rechazado, no es una opción o es ineficaz. Una excepción notable son los pacientes cuya AOS se debe a una lesión obstructiva que se puede corregir de manera quirúrgica. La estimulación del nervio hipogloso a través de un dispositivo neuroestimulador implantable es una nueva estrategia de tratamiento que puede ser útil en pacientes con AOS moderada a grave que disminuyen o no se adhieren a la terapia con CPAP, aunque aún es una técnica novedosa.⁴⁴ Con independencia del tratamiento, corregir la AOS ayudará a mejorar la mayoría de los síntomas cognitivos.

El tratamiento de la AOS con CPAP da como resultado una mejora constante en la cognición y el funcionamiento global, aunque la magnitud de la mejoría es variable.¹⁶ Los déficits persistentes (incluso después del tratamiento prolongado con CPAP en algunos pacientes) sugieren la detección de las secuelas de la AOS en el sistema nervioso central de forma temprana para administrar el tratamiento apropiado antes de que ocurran cambios metabólicos irreversibles o atrofia.⁵

La AOS es un factor de riesgo modificable y su tratamiento en conjunto con estrategias de intervención

neuropsicológica dará por resultado un incremento en las habilidades cognitivas, el funcionamiento global y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kline LR, Collop N, Finlay G. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. UpToDate (2018). Disponible en www.uptodate.com.
2. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10: 772-785.
3. Daurat A, Huet N, Tiberge M. Metamemory beliefs and episodic memory in obstructive sleep apnea syndrome. *Psychol Rep.* 2010; 107: 289-302.
4. Chen CW, Yang CM, Chen NH. Objective versus subjective cognitive functioning in patients with obstructive sleep apnea. *Open Sleep J.* 2012; 5: 33-42.
5. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 404-414.
6. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep-related breathing disorders: a meta-analysis. *Sleep Research Online.* 2003; 5 (1): 19-51.
7. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The Neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003; 26: 298-307.
8. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep.* 2013; 36: 203-220.
9. Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115: 1-11.
10. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2018; 38: 39-49.
11. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res.* 2001; 2: 315-319.
12. Gozal D. CrossTalk proposal: the intermittent hypoxia attending severe obstructive sleep apnoea does lead to alterations in brain structure and function. *J Physiol.* 2013; 591: 379-381.
13. Rosenzweig I, Williams SC, Morrell MJ. CrossTalk opposing view: the intermittent hypoxia attending severe obstructive sleep apnoea does not lead to alterations in brain structure and function. *J Physiol.* 2013; 591: 383-385.
14. Rosenzweig I, Williams SCR, Morrell MJ. The impact of sleep and hypoxia on the brain. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20: 565-571.
15. Poe GR, Walsh CM, Bjorness TE. Cognitive neuroscience of sleep. *Prog Brain Res.* 2010; 185: 1-19.
16. Rosenzweig I, Weaver TE, Morrell MJ. Obstructive sleep apnea and the central nervous system. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia PA: Elsevier; 2017. pp. 1154-1166.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-24288-2.00117-3
17. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of Sleep Research.* 2002; 11: 1-16.

18. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev.* 2014; 18: 35-48.
19. Padilla LA. Diccionario de neuropsicología. México, DF: Editorial El Manual Moderno; 2016.
20. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
21. Tulek B, Atalay NB, Kanat F, Suerdem M. Attentional control is partially impaired in obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res.* 2013; 22: 422-429.
22. Baril AA, Gagnon K, Gagnon JF, Montplaisir J, Gosselin N. Association between waking electroencephalography and cognitive event-related potentials in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2013; 14: 685-687.
23. Raggi A, Ferri R. Cognitive evoked potentials in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature. *Rev Neurosci.* 2012; 23: 311-323.
24. Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep.* 2013; 36: 1297-1305.
25. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Décary A, Lafond C et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris).* 2014; 62 (5): 233-240.
26. Lau EYY, Eskes GA, Morrison DL, Rajda M, Spurr KF. Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010; 16: 1077-1088.
27. Tsai JCG. Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea. *Neuro Rehabilitation.* 2010; 26: 85-94.
28. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology.* 2013; 18: 61-70.
29. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003; 61 (1): 87-92.
30. Stranks EK, Crowe SF. The cognitive effects of obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016; 087. doi: 10.1093/arclin/acv087
31. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4: 829-839.
32. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Marelli S, Iadanza A, Falini A et al. Sleep apnea: altered brain connectivity underlying a working-memory challenge. *Neuroimage Clin.* 2018; 19: 56-65.
33. Devita M, Montemurro S, Zangrossi A, Ramponi S, Marvisi M, Villani D et al. Cognitive and motor reaction times in obstructive sleep apnea syndrome: a study based on computerized measures. *Brain Cogn.* 2017; 117: 26-32.
34. Andreou G, Vlachos F, Mankanikas K. Effects of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea on cognitive functions: evidence for a common nature. *Sleep Disord.* 2014; 2014: 768210.
35. Andreou G, Agapitou P. Reduced language abilities in adolescents who snore. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007; 22: 225-229.
36. Feinsilver SH, Schmader KE, Collop N, Finlay G. Sleep apnea and other causes of impaired sleep in older adults. UpToDate; 2017. Disponible en: www.uptodate.com.
37. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology.* 2015; 84: 1964-1971.
38. Larson EB, DeKosky ST, Wiltedink JL. Risk factors for cognitive decline and dementia. UpToDate; 2017. Disponible en: www.uptodate.com.
39. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 1237-1245.
40. Yaffe K, Nettiksimmons J, Yesavage J, Byers A. Sleep quality and risk of dementia among older male veterans. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015; 23: 651-654.
41. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011; 306: 613-619.
42. Yun CH, Lee HY, Lee SK, Kim H, Seo HS, Bang SA et al. Amyloid burden in obstructive sleep apnea. *J Alzheimer's Dis.* 2017; 59 (1): 21-29.
43. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, Romigi A, Cordella A, Sancesario G et al. Obstructive sleep apnea is associated with early but possibly modifiable Alzheimer's disease biomarkers changes. *Sleep.* 2017; 40 (5).
44. Kryger MH, Malhotra A, Collop N, Finlay G. Management of obstructive sleep apnea in adults. UpToDate; 2018. Disponible en: www.uptodate.com.

Correspondencia:

Nuria Lanzagorta

Carracci No. 107, Col. Extremadura Insurgentes,

C.P. 03740, Ciudad de México, México.

Tel: +52 (55) 5611 3028 Fax: +52 (55) 3330 0108

E-mail: lanzagorta_nuria@gmc.org.mx

www.medigraphic.org.mx

Consecuencias cardiovasculares del síndrome apnea-hipopnea del sueño

José Tomás Sánchez Ugarte

Internista y cardiólogo.

Departamento de telemedicina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

RESUMEN

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño representa en la actualidad uno de los factores de riesgo más significativos para la enfermedad cardiovascular, desde ser considerado la segunda causa más frecuente de hipertensión arterial sistémica secundaria hasta ser un factor de riesgo para muerte súbita tanto en arritmias como en insuficiencia cardíaca. Es indispensable no sólo diagnosticar de manera adecuada el síndrome de apnea-hipopnea, sino más aún, caracterizarlo en forma apropiada, definir con claridad cuáles son los mecanismos etiológicos que la propician, tanto anatómicos como mecánicos, y realizar una cuantificación correcta. La presión positiva continua es un tratamiento útil para esta entidad, si bien tiene un serio problema de adherencia; hay que resaltar que no es el tratamiento ideal para todos los pacientes y que resulta indispensable hacer una indicación adecuada para cada una de las modalidades terapéuticas.

Palabras clave: Apnea, hipopnea, apnea obstructiva, apnea central, síndrome de apnea obstructiva del sueño, presión positiva continua en la vía aérea.

ABSTRACT

The sleep apnea/hypopnea syndrome currently represents one of the most significant risk factors for cardiovascular disease, from being considered the second most frequent cause of secondary systemic arterial hypertension to being a risk factor for sudden death in both arrhythmias and heart failure. It is essential not only to adequately diagnose the apnea-hypopnea syndrome, but also to properly characterize it, to clearly define which are the etiological mechanisms that lead to it, both anatomical and mechanical, and to carry out an appropriate quantification. Continuous positive pressure is a useful treatment for this type of entity, although it has a serious adherence problem; it must be stressed that it is not the ideal treatment for all patients and that it is essential to make an appropriate indication for each of the therapeutic modalities.

Key words: Apnea, hypopnea, obstructive apnea, central apnea, obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure.

APNEA DEL SUEÑO Y CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES

La enfermedad cardiovascular es culpable de alrededor de la tercera parte de las muertes del mundo civilizado. Por otra parte, la apnea del sueño se encuentra presente en 34% de los hombres y 17% de las mujeres. La asociación reconocida y observada entre ambas es muy significativa y, como veremos, trasciende en forma importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Podemos considerar, en consecuencia, que los desórdenes de la respiración en el sueño representan uno de los factores de riesgo modificables más importantes y que, por ende, resulta trascendental que sean diagnosticados y atendidos.¹

DEFINICIONES DE APNEA E HIPOPNEA, APNEA OBSTRUCTIVA Y APNEA CENTRAL

Apnea es definida como la ausencia de flujo inspiratorio por 10 segundos cuando menos.

Hipopnea es la disminución en el flujo de aire de 10 segundos o más que se asocia a una caída en

la saturación de oxígeno, o bien un despertar en el electroencefalograma (EEG).

Apnea obstructiva es aquella en donde ocurre obstrucción completa del flujo de aire por caída de la lengua y en presencia de actividad continua de los músculos inspiratorios y los de la bomba torácica.

Apnea central es cuando hay una reducción transitoria en la generación del ritmo respiratorio a partir del marcapasos pontomedular, reflejando cambios en la presión parcial de CO₂ que pueden caer por debajo del umbral apneico (nivel de CO₂ donde la respiración cesa) como consecuencia, sobre todo, de insuficiencia cardíaca, si bien también puede ser observada en algunos enfermos con evento vascular cerebral (ictus), insuficiencia renal o aquellos con abuso de opioides.²

FISIOPATOLOGÍA DE LA APNEA OBSTRUCTIVA Y CENTRAL

La apnea obstructiva obedece a factores anatómicos como los que pueden observarse en la obesidad (depósito de grasa en las vías aéreas superiores y disminución en el volumen pulmonar con reducción en la tracción

caudal de la vía aérea). Sin embargo, en un porcentaje que va de 20 a 40% de los pacientes, no se asocia con sobrepeso; en este grupo, el problema es la disfunción de los músculos dilatadores de la vía aérea, ya sea por quimiosensibilidad incrementada o umbral disminuido para despertar. El manejo en estos casos es específico y no tiene que ver con presión positiva. Asimismo, se ha descrito de manera más reciente la acumulación de líquido corporal que difunde por la posición de los pies a la cabeza y que genera inflamación y obstrucción de la vía aérea superior.

La fisiopatogénesis de la apnea central tiene que ver, como se mencionó con anterioridad, con el fenómeno de rebasar el umbral apneico y con la consecuente sobrerrespuesta que genera inestabilidad. Entre mayor sea la diferencia observada (y debido a la teoría de ganancia de bucle), mayor será la compensación, y por ende, la duración de las apneas e hipopneas.³

El sueño fisiológico se asocia a disminución en el estrés, con caída de la actividad simpática e incremento en la actividad parasimpática y, en consecuencia, disminución en la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

En los desórdenes de la respiración en el sueño (los cuales se encuentran llenos de apneas e hipopneas), la secuencia normal no sucede y aparecen cuatro importantes consecuencias:⁴

- a) Anormalidades en los gases arteriales, con hipoxemia intermitente y fluctuaciones en el CO₂.
- b) Despertares excesivos.
- c) Incremento en la actividad simpática y decremento en la actividad parasimpática.
- d) Periodos prolongados de variación con presión intratorácica negativa.

Esto genera aumento en la presión transmural de todas las estructuras intratorácicas, incluyendo las aurículas, ventrículos, aorta intratorácica y lecho vascular pulmonar, con consecuentes efectos adversos en las mismas; la presión negativa aumenta la postcarga del ventrículo izquierdo, incrementa el consumo de oxígeno y altera el volumen latido. Las delgadas paredes de los atrios son susceptibles por la presión intratorácica aumentada de activar quimiorreceptores y canales iónicos que predisponen a múltiples arritmias, sobre todo fibrilación auricular. Por otro lado, la actividad simpática se incrementa y se desinhibe la hormona antidiurética, con consecuente nocturia.⁵

La apnea obstructiva es una enfermedad asociada a un alza del estrés oxidativo, con regulación hacia arriba de genes sensibles al estado redox y activación de la

cascada de la inflamación. En múltiples estudios se ha demostrado abatimiento de marcadores inflamatorios con el tratamiento de la misma con CPAP (presión positiva continua en la vía aérea).

Mucha de la información se refiere a las vías mediadas por el factor nuclear kappa beta. La reoxigenación rápida después de la apnea o las hipopneas conduce a la producción de radicales libres, con el consecuente aumento en el estrés oxidativo y regulación hacia arriba del factor nuclear kappa beta. Hay evidencia en investigaciones clínicas de que el uso de CPAP puede abatir tanto los niveles de interleucina-6 como el factor de necrosis tumoral alfa y la PCR (proteína C reactiva).

Asimismo, se ha observado disminución de los niveles de catecolaminas con el tratamiento con CPAP.

Hay que considerar que el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) actúa de manera conjunta con la obesidad en la activación de factores inflamatorios, los cuales relacionan las dos con la enfermedad cardiovascular. La obesidad puede magnificar los efectos del SAOS porque los macrófagos en la grasa son el blanco de las consecuencias de la hipoxemia tanto crónica como intermitente, dando lugar a incremento en los biomarcadores.

La apnea obstructiva se encuentra relacionada en forma independiente con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, lo cual se suma para acrecentar el riesgo de eventos cardiovasculares. Hay evidencia de que el tratamiento con CPAP mejora la resistencia a la insulina, así como las curvas de tolerancia a la glucosa; de manera paralela, mejora el índice de sensibilidad a la insulina en prediabéticos con apnea y CPAP.⁶

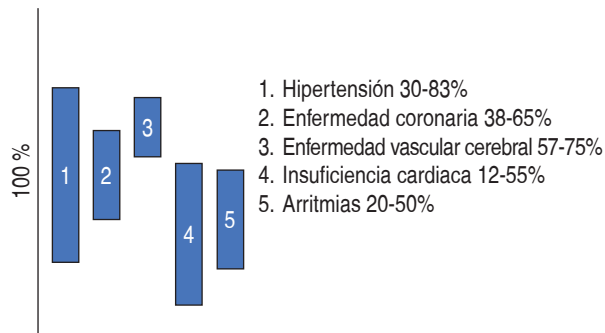
La relación entre apnea obstructiva y enfermedad cardiovascular ha sido estudiada en forma extensa (Figura 1).

A continuación, se discutirá la correlación con los factores ya mencionados: hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmias. La enfermedad cerebrovascular y las alteraciones metabólicas se discuten en otro segmento de este artículo.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA (HAS)

Sin lugar a dudas, la hipertensión es la consecuencia mejor relacionada con la apnea, además de constituir el factor de riesgo mejor asociado con la morbimortalidad cardiovascular.

La primera correlación entre apnea y HAS fue descrita en la cohorte de la investigación del sueño de Wisconsin; este trabajo se basó en la aplicación de estudios de sueño a una comunidad sana con segui-



Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S et al. *Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences*. J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (7): 841-858.

Figura 1. Prevalencia de apnea obstructiva del sueño en la enfermedad cardiovascular.¹

miento por cuatro años. Los investigadores encontraron una correlación dosis-respuesta independiente entre apnea e hipertensión. Fue el primer trabajo que describió la relación entre apnea e hipertensión arterial sistémica.⁷ En el estudio de sueño y salud cardíaca (*Sleep Heart Health Study*), una investigación grande de corte transversal en donde se sometió a 6,424 individuos a estudio de sueño, se halló una correlación lineal entre la severidad de la apnea obstructiva y el riesgo de tener hipertensión.⁸

Asimismo, se ha relacionado la hipertensión resistente (uso de más de tres medicamentos para controlar la HAS) con la apnea. En una investigación de 126 pacientes con requerimiento de tres o más medicamentos, se identificó la presencia de apnea en 71% de los individuos no controlados y sólo en 38% de los controlados. También se observó en una cohorte prospectiva de 1,889 pacientes con alteraciones del sueño y seguimiento a 12 años que los intolerantes a la CPAP desarrollaban con mayor frecuencia hipertensión arterial sistémica.⁹

El efecto de la CPAP en la HAS ha sido evaluado con amplitud y se ha hecho evidente su beneficio en las cifras de presión arterial.

Los estudios en donde se utilizó MAPA (monitoreo ambulatorio de la presión arterial) demuestran con claridad una caída de 2 a 2.5 mm en la presión sistólica y de 1 a 1.5 mm en la diastólica en comparación con el tratamiento conservador. Las reducciones en la presión son definitivamente mayores en aquellos pacientes que tienen hipertensión resistente, en donde se observan disminuciones que van de 4.7 a 7.2 mmHg en la sistólica y de 2.9 a 4.9 en la diastólica. Se ha visto que la CPAP revierte los patrones "non dipper" y la elevación nocturna de la TA.

Hay múltiples razones por las que la baja de la TA con el tratamiento con CPAP en pacientes con apnea parecería limitada. En primera instancia, la gran prevalencia de la hipertensión esencial determina que al final los mecanismos intrínsecos de la misma no sean revertidos; si bien es factible que disminuyan los relacionados con el tono simpático, no se revierten los genéticos ni los que tienen que ver con la sal o la obesidad. Por otro lado, es importante recordar que la hipertensión conlleva remodelación de las arterias, misma que genera hipertensión arterial y no es revertida con la CPAP. Asimismo, hay que tomar en cuenta la variabilidad de la apnea; es decir, no todos tienen el mismo grado, así como no todos utilizan la CPAP con la misma consistencia y durante el mismo tiempo. De manera similar, se ha demostrado que la combinación de medicamentos antihipertensivos y la disminución de peso como tratamientos adyuvantes a la CPAP tienen un efecto sinérgico.¹

El SAOS aparece, por ende, como la segunda más frecuente causa secundaria de hipertensión y como la primera modificable, así como la causa más frecuente de hipertensión resistente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se asocia al SAOS en porcentajes que van del 10 al 20%. Los factores que se vinculan con mayor frecuencia a la posibilidad de desarrollar HAP son una enfermedad pulmonar coexistente, el síndrome de hipoventilación del obeso e hipoxemia diurna.

La presencia de HAP tiene implicaciones pronósticas en el proceso. Un grupo de 83 enfermos con apnea obstructiva fue incluido en un estudio observacional, sometido a cateterismo cardíaco derecho y seguido los años uno, cuatro y ocho. La supervivencia fue, en definitiva, menor en aquéllos que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar, en comparación con los que no: 100, 90 y 76% en el grupo sin HAP versus 93, 74 y 43% en el grupo con ella; asimismo, en el bloque de mayor mortalidad se determinó que los factores de mal pronóstico eran sexo femenino, menor edad, obesidad y desaturación nocturna.¹⁰

Existen varios trabajos observacionales en los que se describe el desarrollo de HAP en el SAOS; sin embargo, el único estudio metodológicamente adecuado incluyó de manera cruzada y aleatoria a 33 pacientes, unos con apnea y otros sin ella; en los que no la tenían, no se demostró elevación en la presión pulmonar, y en aquéllos con SAOS, fue consistente el hallazgo de

HAP. Fueron tratados con CPAP verdadero versus falso de manera cruzada, y se demostró una clara mejoría en las cifras de presión arterial pulmonar (PAP). La mejoría fue mayor en los pacientes en que se había demostrado ya disfunción diastólica o insuficiencia cardiaca derecha en condiciones basales.¹¹

APNEA Y ARRITMIAS

La bradiarritmia: La bradicardia sinusal y el bloqueo atrioventricular (AV) se relacionan con mucha frecuencia a las alteraciones de la respiración asociadas al sueño; éstas son producto de la sobreestimulación vagal. El bloqueo AV es frecuente en el sueño REM (*rapid eye movement*) y se sabe que puede remitir con CPAP.³

La mayor parte de los pacientes con fibrilación auricular (FA) persistente o paroxística frecuente ha demostrado tener desórdenes de la respiración asociados al sueño. En el *Sleep Heart Health Study*, las alteraciones moderadas a severas se vincularon a una incidencia cuatro veces mayor de FA en la polisomnografía.

Los pacientes sometidos a cardioversión que tienen apnea presentan muchas más posibilidades de recurrencia que los que no. Asimismo, la recurrencia de FA después del tratamiento con ablación es 1.25 veces mayor en los pacientes con apnea que en aquéllos sin ella; ésta puede ser prevenida con CPAP, de manera que se aconseja el estudio de polisomnografía (PSG) en enfermos que serán sometidos a ablación. De forma paralela, la presencia de FA después de revascularización quirúrgica es mayor en los enfermos que tienen apnea.

En un metaanálisis de pacientes con SAOS, en donde se compararon 698 usuarios de CPAP versus 549 no usuarios, se demostró que la misma reducía el riesgo de FA un 44% después de cualquier intervención.¹²

Los individuos con apnea tienen tres veces más posibilidades de sufrir taquicardia ventricular sostenida y dos veces más de ectopia ventricular compleja. Un índice de apnea/hipopnea de más de 20/h se asocia a muerte súbita (como factor independiente). La vinculación de insuficiencia cardiaca y SAOS aumenta el riesgo de arritmias malignas, observación realizada en pacientes con desfibrilador automático implantable (DAI).¹³

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y APNEA

El aumento en el consumo de oxígeno asociado al incremento en la presión telediastólica y disminución en el aporte de oxígeno por hiperventilación son eventos que ocurren durante el pico hemodinámico de la fase de reanimación en la apnea obstructiva.

La prevalencia de apnea en pacientes con cardiopatía isquémica es de hasta 87% en estudios observacionales de enfermos referidos para puentes aortocoronarios. En la investigación de la cohorte de sueño de Gotemburgo se encontró la presencia de cardiopatía isquémica en 16% de los pacientes con eventos de desaturación de más de 30 episodios por hora, en comparación con sólo 5.4% de los que no los tenían.¹⁴ En un trabajo español se identificó que las alteraciones severas de la respiración relacionadas con el sueño se asociaban a un aumento de 2.9 veces y 3.2 veces la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, respectivamente.¹⁵ Sin embargo, el ensayo SAVE (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*) con uso de CPAP en 2,717 pacientes con apnea, no mostró disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares en enfermos con enfermedad vascular cerebral (EVC) o cardiopatía coronaria coexistente en un seguimiento a 3.7 años.¹⁶

En el caso de los síndromes coronarios agudos (SICA), se ha reportado alteración respiratoria moderada en el 66% de una cohorte de 104 enfermos, 26% de ellos de magnitud severa. En esos casos, 77% fueron SAOS, con índices por arriba de 15/h en el 55% de los pacientes.

Los índices altos se han asociado a mayor tamaño en el infarto del miocardio y menor cantidad de tejido que salvar en la trombolisis o angioplastia. En la actualidad, se conduce un estudio de CPAP en SICA; si bien, con toda la connotación relacionada.¹⁵

APNEA E INSUFICIENCIA CARDIACA

Tanto la apnea obstructiva como la central se vinculan a insuficiencia cardiaca.

John Hunter describió por primera vez el patrón de Cheyne-Stokes en la insuficiencia cardiaca con ciclos recurrentes de un patrón *crescendo-decrescendo*, con cambios en el volumen corriente y apneas centrales intercurrentes. La respiración de Hunter-Cheyne-Stokes es exclusiva de la insuficiencia cardiaca, con sus largos ciclos que reflejan un tiempo de circulación prolongado producto de la disfunción de bomba con fracción de expulsión disminuida. En la insuficiencia cardiaca participan tanto la apnea obstructiva como la central.¹

Con estudios de polisomnografía, Lanfranchi demostró la presencia de apnea severa hasta en el 66% de los pacientes con disfunción ventricular asintomática; de éstos, 55% tenía apnea central y 11% obstructiva. La prevalencia fue menor en pacientes con fracción de

expulsión preservada: 25% en total; de ellos, sólo 4% tuvo apnea central. Es factible que la apnea sea un predictor de empeoramiento o aparición de síntomas en la insuficiencia cardíaca; asimismo, se ha identificado como un marcador de insuficiencia cardíaca incidental, de tal manera que no sólo predice su gravedad, sino aun su existencia.¹⁷

En estas circunstancias, y combinando los resultados de diversas investigaciones, 53% de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida tiene apnea de moderada a severa, 34% central y 19% obstructiva. La prevalencia en insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada es de 47%, 24% central y 23% obstructiva. Curiosamente, al descompensarse, esta incidencia aumenta a 78%, con 31% central y 47% obstructiva.^{5,18}

El tratamiento del desorden respiratorio en la insuficiencia cardíaca debe ser personalizado. Es muy importante identificar el tipo. Es obvio que las medidas generales requieren el manejo hemodinámico de la misma. El edema aumenta la obstrucción, y el beneficio del ejercicio ha sido demostrado en diversos estudios controlados. En los pacientes con obstrucción, se considera en definitiva el uso de la CPAP: ésta disminuye la estancia hospitalaria, reduce la presión venocapilar pulmonar (PCP), aumenta la fracción de expulsión, baja la carga simpática y optimiza el manejo energético. En el trabajo observacional más grande, de 30,000 pacientes de Medicare con insuficiencia cardíaca y SAOS, se demostró que el uso de CPAP disminuía la readmisión hospitalaria, el costo hospitalario y la mortalidad.¹⁹

Respecto a aquélla que preserva la fracción de expulsión, hay una sola investigación en donde se demuestra reversión de la función diastólica.

En contraste, en la apnea central, la CPAP es sólo parcialmente beneficiosa (quizá hace bien al 50% de los pacientes) y puede ser dañina en aquéllos donde la apnea no es suprimida. Han sido utilizadas también la teofilina y la acetazolamida. El trasplante cardíaco elimina la apnea central, si bien puede propiciar la obstructiva, sobre todo en aquellos enfermos que suben de peso.

La apnea central también impone un estado hiperadrenérgico que puede abatirse con la presión positiva; por otro lado, también se ha mejorado con el uso de la ventilación servo y el oxígeno por cánulas. De cualquier manera, los enfermos con apnea central son los que peor evolución tienen en los estudios, y su presencia definitivamente puede ser considerada como un indicador ominoso.¹

Aun en los más recientes estudios con servovenilación (el algoritmo en ésta provee de soporte de

presión anticíclica, de modo que cuando el paciente hipoventila, el soporte es incrementado y viceversa), se encontró mortalidad incrementada, ya porque la servopresión aumenta la PAP y compromete el gasto cardíaco o porque el concepto de la apnea y la ventilación de Hunter-Cheyne-Stokes es en realidad un mecanismo compensador (véanse los resultados de los trabajos con servovenilación adaptativa a futuro).²⁰

El oxígeno suplementario nocturno es otra de las modalidades terapéuticas que se han ensayado en la apnea central en la insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión disminuida. Diversas investigaciones han mostrado que el uso del mismo mejora la capacidad para hacer ejercicio, disminuye la excreción urinaria de norepinefrina, mejora la actividad simpática del músculo y reduce las arritmias ventriculares, la fracción de expulsión y la calidad de vida (el efecto parece tener que ver con la mejoría en las reservas de oxígeno, estabilización del patrón de respiración, baja en el ciclo de ganancia y mejoría en los efectos relacionados con la hipoxemia). Hay que recordar, por otro lado, que la hiperoxemia se ha vinculado a un incremento en las resistencias periféricas y depresión miocárdica.^{5,21}

La estimulación del nervio frénico es otra de las modalidades terapéuticas utilizadas en la apnea central con insuficiencia cardíaca. Se realiza con marcapasos a través de la vena braquiocefálica derecha, o bien a través de la vena pericardiofrénica izquierda. En un estudio aleatorio cruzado (cruzamiento para apagar el aparato) de 151 pacientes, se demostró que en seis meses había diferencias significativas en el índice de apnea, índice de despertar, índice de desaturación, calidad de vida y adormilamiento matutino, sin diferencias en la mortalidad (si bien los dos muertos del activo fueron con el aparato apagado).²²

TRATAMIENTO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA CON CPAP

Impacto en la mortalidad cardiovascular, morbilidad y enfermedad coronaria

A la fecha, tres trabajos aleatorizados y controlados han investigado el efecto de la CPAP en pacientes con SAOS y su repercusión en el pronóstico cardiovascular (mortalidad):

- a) 725 pacientes libres de enfermedad cardiovascular y con SAOS moderado a severo aleatorizados a CPAP (357 pacientes) o tratamiento conservador

(366 enfermos). Fueron seguidos por cuatro años. La CPAP no mostró reducción en ninguna de las metas; sin embargo, en los análisis de adherencia terapéutica, se demostró que aquéllos que usaban la CPAP por más de cuatro horas mejoraban su índice de mortalidad cardiovascular de 0.52 a 0.98.²³

- b) Pecker aleatorizó a 244 pacientes postrevascularización con SAOS moderado a severo: 122 con CPAP, 122 sin ella. En el seguimiento a 57 meses, no hubo diferencia entre ambos, aunque, nuevamente, en los pacientes que usaban el aparato por más de cuatro horas sí se observó una disminución de riesgo de 0.86 a 0.10.²⁴
- c) El ensayo SAVE incluyó a 2,717 pacientes con historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular aleatorizados a CPAP o nada. Tuvieron 3.7 años de seguimiento; el desenlace no registró diferencias significativas. En un anexo con estudio de sensibilidad se demostró que los muy adherentes tenían mejoría en los eventos vasculares cerebrales de 0.30 a 0.90 (cuatro horas/día). A este trabajo se le critica la metodología de inserción: en apariencia, se incluyeron algunos pacientes que tenían apnea central; asimismo, la poca adherencia a la CPAP reportada; y finalmente, que muchos enfermos tenían apneas leves y había un gran grupo de asiáticos.¹⁶

CONCLUSIONES

Es innegable la relación que hay entre alteraciones respiratorias asociadas al sueño y morbimortalidad cardiovascular.

Es necesario contar con mejores estudios que permitan valorar el efecto de la intervención en la morbimortalidad de los pacientes con apnea, aunque hay que reconocer que un problema esencial en este grupo de enfermos es la pobre adherencia al tratamiento con CPAP.

Se requieren más investigaciones que evalúen también tratamientos alternativos como el oxígeno suplementario y la estimulación del nervio hipogloso, y que permitan ponderar mejor sus indicaciones; asimismo, hay que valorar la intervención en enfermos con apnea e insuficiencia cardiaca asintomática y definir en forma adecuada su impacto en la evolución de la misma.

Resulta indispensable personalizar el fenotipo de la apnea obstructiva. No todo mundo se beneficia de la CPAP: si la disfunción, por ejemplo, se identifica en el músculo dilatador, sin lugar a dudas, la estimulación del hipogloso será la mejor opción; asimismo, el oxígeno

suplementario o la acetazolamida lo son para aquéllos que tienen ganancia en bucle elevada. Concomitantemente, los hipnóticos para los enfermos que tienen un umbral de despertar disminuido, los diuréticos para los que acumulan líquido en la vía aérea, o bien un manejo combinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (7): 841-858.
2. Lyons OD, Bradley TD. Heart failure and sleep apnea. *Can J Cardiol*. 2015; 31 (7): 898-908.
3. Cowie MR. Sleep apnea: state of the art. *Trends Cardiovasc Med*. 2017; 27: 280-289.
4. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90: 47-112.
5. Sommers V, Javaheri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. pp. 1243-1252.
6. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 657-661.
7. 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): 1378-1384.
8. Nieto FJ, Young T, Lind BK. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000; 283 (14): 1829-1836.
9. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007; 132 (6): 1858-1862.
10. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 104 (9): 1300-1306.
11. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006; 27 (9): 1106-1113.
12. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (4): 300-305.
13. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (7): 610-616.
14. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006; 28 (3): 596-602.
15. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365 (9464): 1046-1053.

16. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375 (10): 919-931.
17. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corrá U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003; 107 (5): 727-732.
18. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016; 37 (21): 1695-1703.
19. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (4): 539-546.
20. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015; 373 (12): 1095-1105.
21. Javaheri S. Pembrey's dream: the time has come for a long-term trial of nocturnal supplemental nasal oxygen to treat central sleep apnea in congestive heart failure. *Chest*. 2003; 123 (2): 322-325.
22. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 974-982.
23. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (20): 2161-2168.
24. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194 (5): 613-620.

Correspondencia:

Dr. José Tomás Sánchez Ugarte

E-mail: sanrej@prodigy.net.mx

Consecuencias metabólicas de la apnea del sueño

Ana Cecilia Uribe Wiechers

Centro Médico ABC Observatorio,
profesor de cátedra Escuela Nacional de Medicina TEC-ABC, División Ciencias de la Salud.

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una condición muy prevalente con importantes complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Está asociado a obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico; con una relación directa entre su severidad y el grado de sus complicaciones metabólicas. Esta entidad genera estrés oxidativo con la subsecuente activación de la inflamación y liberación de mediadores químicos que producen y agravan las alteraciones antes mencionadas. En este artículo se detalla la respuesta inflamatoria generada por el SAOS y el efecto que ésta produce en la hipertensión arterial, obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, dislipidemia y síndrome metabólico.

Palabras clave: Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), hipoxia intermitente, estrés oxidativo, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DT2), resistencia a la insulina, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia, CPAP (presión positiva continua de aire).

ABSTRACT

Obstructive sleep (OSA) is a highly prevalent condition with relevant cardiovascular and metabolic complications. It is associated with hypertension, obesity, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome, and its severity correlates with degree of complications. It generates oxidative stress with the activation of the inflammatory cascade and the release of chemical mediators which impair metabolic regulation. The inflammatory response generated by OSA will be described in this article, along with its relationship with hypertension, obesity, insulin resistance and metabolic syndrome.

Key words: *Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), intermittent hypoxia, oxidative stress, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DT2), insulin resistance, systemic arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, CPAP (continuous positive air pressure).*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una condición altamente prevalente y con frecuencia no reconocida, con importantes consecuencias metabólicas y cardiovasculares. Se ha demostrado que el SAOS tiene graves implicaciones en el metabolismo, como hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico. Además, el SAOS está relacionado con incremento en la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo, los cuales, aunados a lo anterior, elevan el riesgo proaterogénico y aumentan la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Diversos estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de SAOS en el norte de América de 20-30% en hombres y de 10-15% en mujeres. La prevalencia de SAOS sintomática en la población general es de 2-4%.¹

DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se caracteriza por episodios recurrentes de colapso de la vía aérea durante el sueño que produce apneas (impedimento del flujo aéreo por lo menos durante 10 segundos) e hipopneas (disminución del flujo del aire en un 50% asociado a desaturación de oxígeno).²

El diagnóstico del SAOS se basa en una combinación de eventos de apnea obstructiva durante el sueño y síntomas o signos de alteración del sueño durante el día. El estándar de oro para el diagnóstico del SAOS es el estudio de polisomnografía realizado en un laboratorio de sueño. En adultos, el diagnóstico de SAOS se define con alguna de las siguientes:

1. La presencia de cinco o más eventos de obstrucción de la vía aérea (apneas obstructivas, hipopneas

o fragmentación del sueño relacionados con el esfuerzo respiratorio) por hora de sueño en un paciente con uno o más de los siguientes:

- Somnolencia, sueño no reparador, fatiga o síntomas de insomnio.
- Despertar con sensación de ahogo.
- Ronquidos habituales, pausas respiratorias o ambos documentadas por la pareja o un observador.
- Hipertensión arterial sistémica (HAS), irritabilidad, disfunción cognitiva, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2).

2. La presencia de 15 o más eventos de obstrucción del flujo respiratorio (apneas, hipopneas o fragmentación del sueño relacionados con el esfuerzo respiratorio) por hora de sueño, sin importar la presencia de comorbilidades o síntomas.

El índice de apnea-hipopnea (IAH) se refiere al número de episodios de apnea e hipopnea por hora de sueño. Se obtiene mediante un estudio de polisomnografía y se utiliza para determinar la gravedad del SAOS.³

- IAH < 5 normal
- IAH 5-14.9 leve
- IAH 15-29.9 moderado
- IAH ≥ 30 severo

FISIOPATOLOGÍA

El SAOS se caracteriza por episodios recurrentes de colapso funcional de la vía aérea con la subsecuente obstrucción completa o parcial del flujo del aire a pesar del esfuerzo respiratorio. Para recuperar la permeabilidad de la vía aérea, se requiere una alerta o microdespertar que activa el sistema nervioso simpático. Al lograr la apertura de la vía aérea, el sujeto hiperventila transitoriamente. Con la recurrencia de este ciclo de obstrucción y apertura se inician cambios inflamatorios locales y sistémicos.⁴

El mecanismo por el cual el SAOS genera inflamación y estrés oxidativo se ha atribuido a la hipoxia intermitente. El paciente con SAOS tiene disminución transitoria de la saturación de oxígeno de la hemoglobina al tener una vía aérea obstruida, que se acompaña de una recuperación en los niveles de oxígeno al resumir la respiración. Este ciclo de hipoxia-reoxigenación se conoce como hipoxia intermitente.⁴

La hipoxia intermitente puede ser más agresiva que la hipoxia continua, ya que los cambios en la concentración de oxígeno con la hipoxia-reoxigenación son similares a lo que ocurre en los procesos de isquemia-reperusión. Las lesiones de isquemia-reperusión pueden ser devastadoras, como sucede en eventos de trombosis aguda; por ejemplo, un infarto agudo al miocardio. Esto incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales son moléculas con electrones no apareados muy reactivas que generan estrés oxidativo.

El SAOS aumenta de manera dinámica los niveles de sustratos durante el sueño fraccionado, como la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL). Esto está relacionado con la estimulación del sistema nervioso simpático y la hipoxia intermitente. La elevación de ácidos grasos libres (AGL) induce disfunción endotelial mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y conduce a resistencia a la insulina.⁴ Chopra y colaboradores encontraron que los niveles de AGL, glucosa y cortisol ascendían cuando se retiraba el tratamiento con CPAP (presión positiva continua de aire) en pacientes con SAOS.⁵

En trabajos experimentales y en animales se ha observado que el SAOS y la hipoxia intermitente activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual tiene potencial para aumentar la presión arterial, la inflamación y el estrés oxidativo.⁴

La hipoxia intermitente pone en funcionamiento vías selectivas de inflamación a través del factor de transcripción nuclear NF-κB. Este factor es responsable de la activación de genes que incrementan la producción de citoquinas inflamatorias. Diversos estudios experimentales en animales y humanos han demostrado niveles elevados de citoquinas inflamatorias como interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina 1β (IL-1β), moléculas de adhesión vascular y proteína C reactiva ultrasensible (PCR) en sujetos expuestos a hipoxia intermitente.^{2,4}

El tono adrenérgico se encuentra aumentado en pacientes con SAOS. El sistema nervioso simpático libera norepinefrina desde sus terminales periféricas y provoca una menor secreción de insulina a la vez que aumenta la resistencia a la misma.⁶ Los pacientes con SAOS que utilizan adecuadamente el CPAP tiene niveles más bajos de catecolaminas en plasma y en orina.⁴

Experimentos en roedores han demostrado que la hipoxia intermitente disminuye la sensibilidad a la insulina y afecta en forma directa a los hepatocitos, lo que resulta en un incremento de los depósitos de glucógeno y en la actividad de las enzimas para glu-

coneogénesis. Además, hay acumulación de lípidos en hígado y músculo a consecuencia de la resistencia a la insulina.⁶

La hipoxia tisular, a su vez, activa mediadores intracelulares como el factor inducible de hipoxia tipo-1 (HIF-1), el cual juega un papel importante en el desarrollo y progresión del síndrome metabólico. La expresión incrementada de HIF-1 en el tejido adiposo causa aumento de peso y disminución en el transportador de glucosa GLUT-4.⁴

La hipoxia también eleva la expresión de diversos genes lipogénicos como el SREBP-1c (proteína reguladora de unión a esteroides tipo 1c); esta proteína está implicada en la mayor producción de lípidos a nivel hepático.⁴

Otras hormonas relacionadas con el metabolismo de glucosa (grelina, leptina y resistina) se encuentran altas, y junto a la reducción de la orexina y adiponectina conducen al descontrol del apetito y agravan la obesidad.⁶

El sueño fragmentado es una manifestación cardinal del SAOS. El sueño fragmentado se relaciona con resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistémica (HAS), y en modelos animales se ha observado que conduce al incremento en la adiposidad, resistencia a la insulina e hiperglucemia mediante el aumento en la actividad simpática y una mayor liberación de cortisol. También se elevan los marcadores de inflamación y

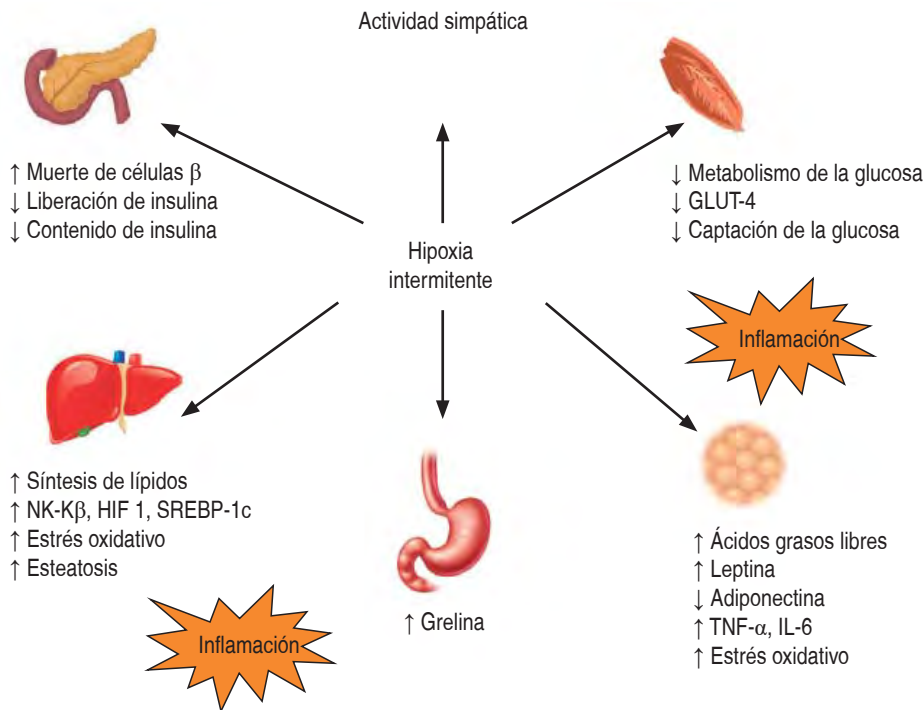
se produce estrés oxidativo. El sueño fragmentado y la hipoxia intermitente se asocian con la resistencia a la insulina en sujetos independientemente del peso (Figura 1).⁷

CONSECUENCIAS METABÓLICAS DE LA APNEA DEL SUEÑO

Hipertensión arterial sistémica (HAS)

La hipertensión arterial acompaña con frecuencia al SAOS. Al menos 30% de los pacientes hipertensos tienen SAOS; este porcentaje se incrementa a 70% o más si la hipertensión arterial es resistente.⁸ Una persona con IAH moderado tiene tres veces mayor riesgo de desarrollar HAS. Los pacientes con SAOS por lo general tienen HAS resistente y sus niveles de aldosterona están elevados.³ En el *Sleep Heart Health Study* se demostró un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial conforme se agrava el IAH.⁹

La HAS en estos pacientes puede ser secundaria a una elevación del tono adrenérgico y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Diversos estudios han indicado que los niveles altos de aldosterona correlacionan con la severidad del SAOS y con la HAS resistente. El bloqueo de aldosterona reduce los síntomas de SAOS. Algunos trabajos han encontrado que



Adaptado de: Stansbury RC, Stro-
llo PJ. *Clinical manifestations of
sleep apnea*. J Thorac Dis. 2015;
7 (9): E298-E310.

Figura 1.

En esta figura se resumen los cambios inflamatorios que ocurren en hígado, páncreas, músculo, tejido adiposo y células de la mucosa gástrica con la hipoxia intermitente.

el uso de espironolactona en dosis bajas disminuye la severidad del SAOS en los pacientes con HAS resistente. El hiperaldosteronismo promueve la acumulación de líquido en el cuello, lo que podría incrementar la resistencia del flujo del aire en la vía aérea.¹⁰

La HAS también puede estar relacionada con una caída del óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador. El óxido nítrico se degrada con la generación del superóxido, el cual se produce con la estimulación de NADPH oxidasa, la cual es activada por la angiotensina II.⁴

Investigaciones realizadas en Canadá, demostraron que el tratamiento con CPAP redujo la actividad del sistema renina-angiotensina, con la disminución en la aldosterona plasmática y proteinuria.¹¹ Algunos estudios aleatorizados han demostrado una disminución modesta en la presión arterial con el empleo del CPAP (particularmente en pacientes con apnea moderada a severa y somnolencia excesiva).

Obesidad

La obesidad es quizá el factor de riesgo más importante para el desarrollo de SAOS. La prevalencia de SAOS en los pacientes obesos excede el 30%, llegando a ser tan alto como 50-98% en aquéllos con obesidad mórbida. Se ha estimado que la ganancia de un 10% de peso aumenta el IAH en un 32%, mientras que una reducción de peso del 10% puede mejorar la severidad del IAH en un 26%. La mayoría de los adultos con SAOS tiene sobrepeso u obesidad.¹⁰

Numerosos estudios han demostrado que subir de peso se relaciona con el desarrollo de SAOS o su empeoramiento. La obesidad puede agravar el SAOS debido al incremento en el depósito de grasa en regiones anatómicas específicas. La ganancia de grasa en los tejidos que rodean la vía aérea superior resulta en un lumen disminuido, lo que eleva la posibilidad de colapso de la vía aérea y predispone a apnea. La circunferencia de cuello ha mostrado ser un factor que influye en el desarrollo de SAOS, sobre todo de SAOS severo. Se ha demostrado que la circunferencia de cuello es un mejor factor predictor de la severidad del SAOS que el índice de masa corporal (IMC). Los depósitos de grasa en el tórax (obesidad troncal) reducen la ventilación al impedir el movimiento adecuado del tórax y bajar la capacidad residual funcional.¹²

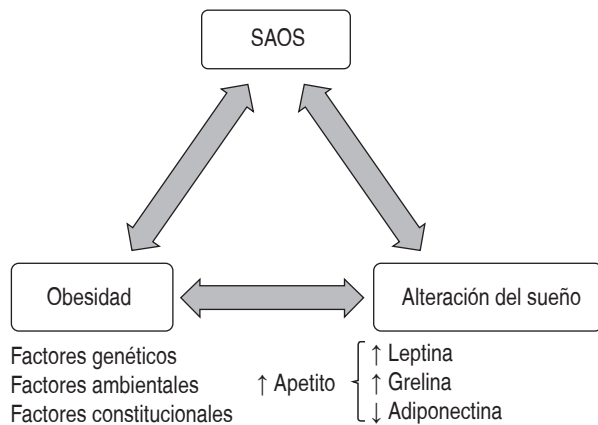
El SAOS puede ser un factor predisponente para la ganancia de peso en pacientes con obesidad debido a la fragmentación del sueño, somnolencia y alteraciones en el metabolismo. Los principales mecanismos relacionados con obesidad y SAOS son incremento

en el tono adrenérgico, fragmentación del sueño, sueño ineficiente, resistencia a insulina. Todos estos factores conducen a síndrome metabólico, diabetes y empeoramiento de la obesidad.¹⁰

El SAOS se asocia con cambios en los niveles de leptina, grelina y adiponectina, lo que ocasiona aumento de apetito y la ingesta calórica, lo que agrava la obesidad. Diversos estudios han encontrado niveles elevados de leptina en los pacientes con SAOS. La leptina es una hormona liberada por el adipocito que genera saciedad; también modula el control ventilatorio y puede estar implicada en el patrón de respiración alterado. La adiponectina es una hormona secretada por el adipocito, tiene un efecto protector contra la inflamación e incrementa la sensibilidad a la insulina. En un estudio se encontró que la adiponectina está disminuida en pacientes con SAOS en comparación con los controles, de manera proporcional a la severidad de la hipoxia nocturna. La grelina es una hormona secretada por las células que revisten el estómago y estimula el apetito. Se ha demostrado que los pacientes con obesidad tienen niveles altos de grelina en la noche y que la reducción del sueño sube los niveles de grelina. Por lo tanto, se crea un círculo vicioso en donde la obesidad y el SAOS se empeoran uno al otro.¹²

Vgontzas y colaboradores encontraron que los pacientes con obesidad tenían una correlación positiva entre SAOS y grasa visceral, pero no de grasa subcutánea, y se observó que los índices de respiración alterada durante el sueño correlacionaron con la grasa visceral, pero no con la grasa subcutánea ni con el IMC. También observaron niveles altos de TNF- α , IL-6, leptina e insulina en los pacientes con obesidad y SAOS en comparación con pacientes obesos sin SAOS. Los autores concluyeron que el deterioro progresivo de SAOS está relacionado con la elevación de hormonas nocturnas y citoquinas inflamatorias que generan un ambiente de estrés oxidativo y resistencia a la insulina que agrava la obesidad y el síndrome metabólico.¹³

El tratamiento con CPAP no ha demostrado promover la pérdida de peso ni mejorar los parámetros metabólicos de manera consistente. La mayoría de las investigaciones recientes, incluyendo estudios clínicos aleatorizados, no han demostrado efectos en las variables metabólicas con el CPAP, a pesar de que mejora los síntomas y disminuye la presión arterial. Sin embargo, los niveles circulantes de leptina se reducen con dicho tratamiento, en especial, en sujetos no obesos y que utilizan de manera adecuada el CPAP. El uso del CPAP también incrementa los niveles de adiponectina en pacientes con obesidad y SAOS (Figura 2).⁷



Adaptado de: Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. *Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment.* Chest. 2010; 137 (3): 711-719.

Figura 2. En esta figura se explica el círculo vicioso que se genera con el SAOS, el cual produce alteraciones del sueño que aumentan la obesidad y el aumento de obesidad empeora el SAOS.

Resistencia a la insulina y diabetes

La prevalencia de DT2 y resistencia a la insulina está elevada en los pacientes con SAOS. De la misma manera, la presencia de SAOS se ha asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar DT2. La ocurrencia de DT2 en pacientes con SAOS es de 15-30%, dependiendo de la población considerada. En el *Sleep Heart Health Study* se observó una prevalencia del SAOS de 24% en sujetos sin diabetes y de 15.6% en aquellos con DT2.¹ Estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre la severidad del SAOS y el riesgo de desarrollar DT2 independientemente de la existencia de obesidad.¹⁴ En un estudio prospectivo se halló una correlación positiva entre el IAH y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C).¹⁶

Diversas investigaciones en animales y humanos han mostrado que la hipoxia intermitente se relaciona con resistencia a la insulina. En un estudio se demostró que los sujetos sanos expuestos a hipoxia intermitente desarrollaron resistencia a la insulina.⁷ En el *Sleep Heart Health Study* se observó que los pacientes con SAOS tuvieron una asociación independiente con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.⁹ En un trabajo prospectivo se descubrió que aquellos con apnea obstructiva del sueño e hiperinsomnia tienen cifras superiores de glucosa y colesterol y un índice HOMA (modelo de valoración de la homeostasis) alto. La resistencia a la insulina se relaciona estadísticamente

con la severidad de la somnolencia, el índice de alertas y el nadir de las cifras de saturación de oxígeno.²

El metabolismo de la glucosa se ve afectado con la presencia del SAOS. Las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, la activación aberrante del sistema simpático, la inducción en la producción de citoquinas inflamatorias, la generación de inflamación y estrés oxidativo han sido implicados en la modificación del metabolismo de la glucosa.

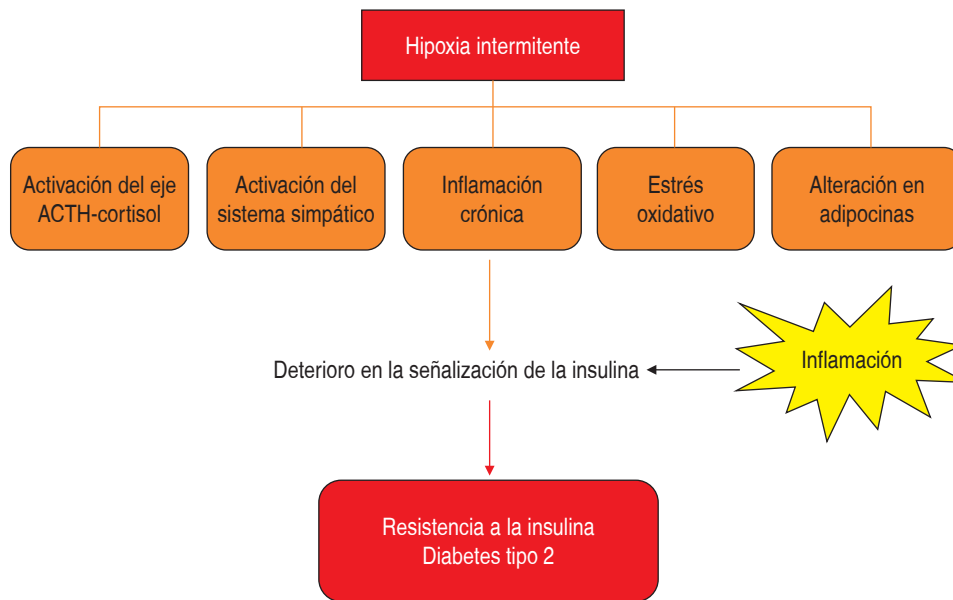
La hipoxia intermitente se asocia con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina al promover la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1β y TNF-α. Varios estudios clínicos han demostrado niveles elevados de IL-6 y TNF-α en pacientes con SAOS. La IL-6 se ha relacionado con resistencia a la insulina, y los niveles altos aumentan el riesgo de desarrollar DT2. En pacientes con hipoxia intermitente hay un menor número de células β pancreáticas y apoptosis de las mismas, con la consecuente disminución en la producción de insulina.⁶ En el tejido adiposo, se reduce la adiponectina, la cual incrementa la sensibilidad a la insulina (*Figura 3*).

Se han publicado diversos trabajos con el uso de CPAP en pacientes con DT2, prediabetes y resistencia a la insulina. Algunos no han mostrado beneficios estadísticos con su empleo; sin embargo, otros más recientes han probado que el tratamiento con CPAP tiene efectos benéficos en la homeostasis de la glucosa en pacientes obesos con prediabetes. Su efecto es modesto y está relacionado con la duración del tratamiento (más de tres meses) y la adherencia al uso de CPAP; es más marcado en aquellos con SAOS moderado a severo, obesidad y DT2 en descontrol. Es importante notar que los efectos de la CPAP en la homeostasis de la glucosa son más robustos en la población con prediabetes que en aquella con DT2.⁸

Dislipidemia

Diversos estudios han mostrado que el SAOS tiene un impacto en el metabolismo de los lípidos, lo que sugiere anomalías funcionales en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y elevación del colesterol total, el colesterol de alta densidad (LDL) y los niveles de triglicéridos. La fisiopatología puede estar relacionada con la disminución en la depuración de las lipoproteínas e incremento en la lipólisis y en la producción hepática de lipoproteínas.⁸

El aumento de AGL al hígado activa selectivamente genes lipogénicos como SREBP-1c que elevan la producción de VLDL (lipoproteínas de muy baja



Adaptado de: Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. *Sleep apnea and metabolic dysfunction*. Eur Respir Rev. 2013; 22: 353-364.

Figura 3.

La hipoxia intermitente produce resistencia a la insulina mediante la activación de diversas vías metabólicas que generan un deterioro en la señalización de insulina.

densidad), aumentando los niveles de triglicéridos y agravando la dislipidemia.⁴

En ratones delgados expuestos a hipoxia intermitente, los niveles de colesterol total, LDL triglicéridos y el contenido de lípidos en el hígado se incrementaron de manera proporcional al estímulo de hipoxia. En ratones obesos, la hipoxia intermitente agrava la dislipidemia existente, la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo que elevan la probabilidad de complicaciones cardiovasculares y del desarrollo de DT2. Se caracteriza por la presencia de tres o más de los siguientes: obesidad visceral, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, alteración en el metabolismo de los carbohidratos y disminución del HDL. El SAOS se asocia con un aumento en la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes. La prevalencia del síndrome metabólico se estima entre el 74 al 85% de los pacientes con SAOS y del 37 al 41% de aquéllos sin SAOS.¹⁵

El impacto negativo que tiene el SAOS en la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la presión arterial e hígado graso sugieren que el SAOS debería ser considerado como un componente del síndrome metabólico.

Los pacientes con síndrome metabólico y apnea del sueño tienen mayor disfunción endotelial, niveles

más elevados de glucosa, triglicéridos, PCR y presión arterial más alta que aquéllos con síndrome metabólico sin apnea del sueño.⁷

Sharma y colaboradores encontraron que el tratamiento con CPAP durante tres meses en pacientes con SAOS moderado a severo bajó la presión arterial y prácticamente revirtió el síndrome metabólico en 20% de los participantes. El tratamiento con CPAP disminuyó la presión sistólica y diastólica, los niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL, colesterol no HDL, HbA1C y el contenido de grasa abdominal. Es importante notar que el síndrome metabólico se revirtió al reducir uno de sus parámetros.¹⁵

Hipercortisolismo

El sueño tiene un efecto modulador en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. El inicio del sueño ejerce efectos inhibitorios en la secreción de cortisol, mientras que el despertar se acompaña de liberación pulsátil del mismo. Los cambios abruptos en el periodo de sueño inducen disrupción del ciclo rítmico del cortisol, mientras que la fragmentación del sueño o la disminución de su calidad resultan en una activación del eje.¹⁰

El SAOS produce alteraciones en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. Los despertares nocturnos se asocian con activación de la liberación pulsátil del cortisol y activación del sistema nervioso simpático. Se han reportado niveles elevados de catecolaminas y cortisol en pacientes con modificaciones

en la calidad del sueño. El aumento de cortisol se vincula con niveles altos de ácidos grasos libres.¹⁰

CONCLUSIONES

El SAOS es un condición muy frecuente y poco reconocida en la población general. Los pacientes con SAOS tienen un riesgo incrementado de desarrollar cambios metabólicos como empeoramiento de la obesidad, resistencia a la insulina, descontrol glucémico, HAS y desarrollo de síndrome metabólico, con el subsecuente aumento en el riesgo cardiovascular.

Estas alteraciones son generadas por la activación del sistema nervioso simpático, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, hiperaldosteronismo, la inflamación sistémica y la generación de estrés oxidativo. Esto lleva a una elevación en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y disminución en la expectativa y calidad de vida de estos pacientes.

Es importante identificar a los pacientes con SAOS y darles tratamiento oportuno para limitar las complicaciones metabólicas y disminuir su riesgo cardiovascular. El tratamiento más efectivo continúa siendo la pérdida de peso; sin embargo, se ha demostrado que el CPAP mejora la calidad de vida, disminuye la presión arterial y la resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev.* 2013; 22: 353-364.
- Alva y Pérez JL. Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Med Int Mex.* 2009; 25 (2): 116-128.
- Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (5): 483-495.
- Mesarwi OA, Sharma EV, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: A critical examination of underlying mechanisms. *Sleep Biol Rhythms.* 2015; 13 (1): 2-17.
- Chopra S, Rathore A, Younas H, Pham LV, Gu C, Beselman A et al. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (9): 3172-3181.
- Codoceo R. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y alteración en la tolerancia a la glucosa. *Rev Med Clin Condes.* 2013; 24 (3): 422-431.
- Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012; 39: 746-767.
- Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015; 7 (9): E298-E310.
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004; 160 (6): 521-530.
- Ruchała M, Bromińska B, Cyrańska-Chyrek E, Kuźnar-Kamińska B, Kostrzewska M, Batura-Gabryel H. Obstructive sleep apnea and hormones-a novel insight. *Arch Med Sci.* 2017; 13 (4): 875-884.
- Jun JC, Chopra S, Schwartz AR. Sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2016; 25: 12-18.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment. *Chest.* 2010; 137 (3): 711-719.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (3): 1151-1158.
- Doumit J, Prasad B. Sleep apnea in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2016; 29 (1): 14-19.
- Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2011; 364 (24): 2277-2286.
- Depner CM, Stothard E, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014; 14 (7): 1-15.

Correspondencia:

Ana Cecilia Uribe Wiechers

Clínica EnDi, Avenida Paseo de las Palmas 745

consultorio 401B, Lomas de Chapultepec,

CP 11000, CDMX, México.

E-mail: anaceciliauribe@yahoo.com

La **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría** publica (en español o inglés) trabajos originales, artículos de revisión, reporte de casos clínicos y cartas al editor, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos de la medicina.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo con las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. La versión actualizada de los *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* se encuentra disponible en: www.icmje.org

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos son sometidos a revisión de árbitros experimentados. Los manuscritos originales recibidos no serán devueltos. El autor principal debe guardar una copia completa.

Los requisitos se muestran a continuación en la *Lista de Verificación*. Los autores deberán sacar fotocopias de ella e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La hoja con *Lista de Verificación* deberá enviarse junto con el manuscrito, también deberá adjuntar la forma de *Transferencia de Derechos de Autor*.

Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la *Lista de Verificación* serán regresados al autor sin revisión.

Lista de Verificación

Preparación de manuscritos

- Envíe tres copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en papel tamaño carta (21.5 x 28 cm). El texto también deberá ser enviado en formato electrónico por E-mail o en disco compacto. El disco deberá tener una etiqueta en la que se especifique el nombre del archivo, el procesador empleado (word, word perfect, word de microsoft, etcétera, así como la versión empleada).
- Presente el manuscrito iniciando cada componente en una página separada: (1) Página del título, (2) Resúmenes, (3) Texto del artículo (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones), (4) Referencias, (5) Cuadros, (6) Leyendas de las figuras.
- Anexe fotocopia a página completa de cada una de las figuras al final de cada manuscrito.
- Ponga el número de página en la esquina superior derecha de cada página.
- Cite referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto.
- Carta del Primer autor de transferencia de derechos a la **Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.** También deberá confirmar que tienen el permiso escrito de todas las personas a las que se ofrezca reconocimiento y sean mencionadas en el artículo.

1) Página de Título

- Título. Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaturas.
- Título corto (para cornisas). Límite: 45 caracteres.
- Autores. Incluya los primeros nombres de todos los autores, así como el nombre y la localización del departamento o

institución donde se efectuó el trabajo (Nota: La autoría debe ser limitada a aquellos que contribuyeron sustancialmente al diseño del estudio, al análisis de los datos o a la redacción del manuscrito).

- Abreviaturas. Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.
- Correspondencia. Incluya dirección, teléfono y número de fax del autor responsable.

2) Resúmenes

- Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo con: antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Al elaborar el resumen, no utilice abreviaturas ni cite referencias.
- En español e inglés.
- Palabras clave: en español e inglés.

3) Texto

- Describa las guías éticas seguidas para los estudios realizados en humanos o animales. Cite la aprobación de los comités institucionales de investigación y ética.
- Describa los métodos estadísticos utilizados.
- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) Referencias

- Cite las referencias de acuerdo con el orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis. Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, cítelos directamente en el texto. No los numere ni los incluya en la lista de referencias.

- Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y estar de acuerdo con las utilizadas en el Index Medicus.
- Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:
Lasky MD, Chousleb KA, Carmen Hernández BMC, Greenspun MM. Microcirugía endoscópica en el cuello utilizando a la rata como modelo experimental. An Med Asoc Med Hosp ABC 1999; 44(3): 113-116.
- Libro, ejemplo:
Sechzer JA: The role of animals in biomedical research. New York Academy of Sciences, 1983.
- Artículo en libro, ejemplo:
Funes JB, Costa M: An overview of the enteric nervous system. In: Funes JB, Costa M, eds. The enteric nervous system. Vol. 1. New York; Churchill Livingstone, 1987:1-5.

5) Cuadros

- A doble espacio, cada uno en hoja separada.
- Numerarlos de acuerdo con su orden de aparición en el texto.
- El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias abajo de éste.

6) Leyendas de las figuras

- A doble espacio y numeradas de acuerdo con su orden de aparición.
- Provea suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.

7) Figuras

- Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben tener dimensiones adecuadas para su publicación (tamaño postal). Idealmente, las fotografías deberán ser enviadas en impresión a color.
- Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia del manuscrito.
- Identifique cada figura con el apellido del primer autor, número de la figura y una flecha indicando la parte superior. Escriba estos datos sobre etiquetas autoadheribles y péguelas después en la parte posterior de cada figura.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.
- En el caso de que las figuras estén procesadas en archivo electrónico, deberán incluirse en un disco distinto al que incluye el texto. Las imágenes deberán estar digitalizadas en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 150 ppp.

Dirija todos los manuscritos a:
Editor
Dr. Pablo Cuevas Corona
 E-mail: pablocuevasmd@gmail.com

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría**, los derechos de autor serán transferidos a la **Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.**

Conflicto de interés

Participación de cada autor

Nombre y firma de todos los autores

<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>

Lugar y fecha:



FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.

Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.

INVITA AL

Congreso Anual 2019 de Psiquiatría

Septiembre

Centro Médico ABC
Campus Observatorio,
Auditorio Susan Lowell





FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.

Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.

Invita al evento

El Arte y la **SALUD MENTAL**

Día: 9 de abril

Horario: De 7pm a 9pm

Lugar: Centro Médico ABC Campus Observatorio,
Auditorio Susan Lowell

Evento a cargo de la PMG de Psiquiatría con la Asociación Mexicana de Psiquiatría

La Revista

NEUROLOGÍA

NEUROCIROGÍA Y

PSIQUIATRÍA

Es una publicación que se encuentra indizada en:

Medigraphic, literatura biomédica

<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx/>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

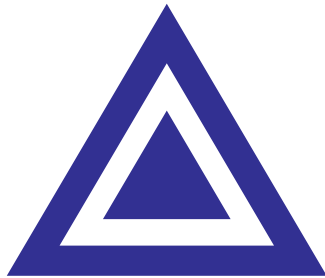
<http://periodica.unam.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>

Memorial University of Newfoundland, Canada

http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showAll=1&page=1



FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.

Tebonin®



el tratamiento **eficaz** en **Deterioro Cognitivo**

240 mg
AL DÍA

 Presentaciones para cada tipo de paciente



1 tableta
cada 8 horas



Caja con 24 tabletas



1 tableta
vez al día

Caja con 16 o 28 tabletas de Liberación Prolongada

REFERENCIAS:

1. Tan, Meng-Shan, et al. "Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Alzheimer's Disease* 43.2 (2015):589603.
2. IPP- A TEBONIN FORTE®
3. IPP- A TEBONIN®OD

SAP: 3000000498 No. de aviso: 173501202C0149

No. Registro Sanitario Tebonin Forte: 035P97 SSA No. Registro Sanitario Tebonin OD: 003P2010 SSA

Reporta las sospechas de reacción adversa al correo farmacovigilancia@farmasa-schwabe.com.mx o al teléfono 01 800 368 26 82 o a través de www.schwabe.com.mx



Schwabe Pharma
México