

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 12

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Estudio de la actividad simpática en el paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial sistémica y valoración de la oxigenoterapia

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Estudio de la actividad simpática en el paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial sistémica y valoración de la oxigenoterapia

Víctor Manuel Mendoza Acosta,* Ramón Paniagua Sierra,** Carlos Kornhauser Araujo,***
Kasimierz Wrobel,*** Juan Manuel Malacara Hernández,**
Laura Nava Espinoza,** Georgina Chi-Lem****

RESUMEN

El presente estudio prospectivo, longitudinal, experimental y controlado, se realizó con la finalidad de analizar la actividad simpática en el paciente con SAOS asociado a hipertensión arterial sistémica.

Se estudiaron 28 sujetos distribuidos: grupo I: Constituido por 14 pacientes con SAOS (roncador habitual con más de 5 apneas obstructivas/horas), grupo II: por 14 sujetos roncadores habituales (cuando el sujeto o cónyuge acepta que ronca 5 días a la semana pero presenta menos de 5 apneas obstructivas/horas).

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, se les efectuó pruebas funcionales respiratorias, espirometría, determinación de prolactina por radioinmunoanálisis y catecolaminas urinarias por cromatografía líquida de alta presión, se determinó la presión de la arteria pulmonar por ecocardiografía Doppler, así como saturación arterial de oxígeno por oximetría.

El paciente ameritó ser hospitalizado para la realización de los estudios mencionados, estudios que se efectuaron antes y después de oxigenoterapia.

La administración de oxígeno se realizó a través de mascarilla al 40% desde las 22 hasta las 6 horas, diariamente, en el propio domicilio de los pacientes por el lapso de 4 semanas.

Resultados: en el grupo I: pacientes con SAOS con edad promedio 47.5 ± 5.2 , IMC 25.3 ± 1.0 se les efectuaron estudios polisomnográficos demostrando un índice de apnea + hipopnea dentro de los límites inferiores de 18.7 ± 10.4 , las pruebas funcionales respiratorias mostraron patrón restrictivo basal 70.3 ± 4.7 y posterior a la administración de oxígeno, las pruebas funcionales permanecieron dentro de parámetros normales 77.0 ± 1.8 apreciándose diferencia estadística significativa $p < 0.05$. En el grupo II las pruebas respiratorias permanecieron dentro de parámetros normales antes y después de la administración de oxígeno. En el grupo I la presión sistólica de la arteria pulmonar determinada por ecocardiografía se en-

ABSTRACT

The present prospective study longitudinal, experimental and controlled, was carried out with the purpose of analyzing the sympathetic nerve activity in the patient with OSA associated to systemic arterial hypertension.

28 subjects were studied: Group I: Constituted by 14 patients with OSA (habitual snorer with more than 5 apnea obstructive/h), Group II: for 14 subject habitual snorers (when the subject or his wife accept that snorers 5 days a week but present less than 5 apnea obstructive/h).

To all the patients were carried out complete clinical history, were made breathing functional test, prolactin, and plasmatic catecholamines and urine for chromatography liquid of high pressure, determines the pressure of the lung artery for echocardiography Doppler, as well as arterial saturation of oxygen.

The patient to be hospitalized by the realization of the mentioned studies, studies that were made before and after oxygen.

The administration of I oxygen was carried out through mask to 40% from 22 o'clock until the 6 hrs. daily, in the own home of patients for the lapse of 4 weeks.

Results: *In the group I: patient with OSA with average, IMC 25.3 ± 1.0 was made studies polisomnographic demonstrating an apnea index + hipopnea inside the inferior limits of 18.7 ± 10.4 , the breathing functional tests showed basal restrictive pattern 70.3 ± 4.7 and later to the oxygen administration the functional tests remained inside of normal parameters breathing 77.0 ± 1.8 being appreciated a $p < 0.05$. In the group II the breathing tests remained before inside normal parameters and after the oxygen administration. In the group I the systolic pressure of the lung artery determined by echocardiography, it was elevated in their basal determination 30.4 ± 9.7 for later to the administration of oxygen 26.5 ± 8.6 remained inside normal pa-*

* IMSS Uruapan, Mich.,

** Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato.

*** Instituto de Investigaciones Científicas, Guanajuato. Gto.

**** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D.F.

contró elevada en su determinación basal 30.4 ± 9.7 para posterior a la administración de oxígeno permaneció dentro de parámetros normales 26.5 ± 8.6 , existiendo diferencia estadística significativa $p < 0.03$, en el grupo II la presión sistólica de la arteria pulmonar permaneció dentro de parámetros normales antes y después del tratamiento de oxígeno. En el grupo I la prolactina plasmática determinada por radioinmunoanálisis se encontró elevada a nivel basal 36.7 ± 5.8 y posterior a tratamiento con oxígeno permaneció dentro de parámetros normales 7.9 ± 3.4 , apreciándose diferencia estadística significativa $p < 0.001$, en el grupo II la prolactina plasmática permaneció dentro de los parámetros normales antes y posterior a oxigenoterapia, en el grupo I la determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida se encontró elevada a nivel basal, para posterior a tratamiento con oxígeno permaneció dentro de los parámetros normales existiendo diferencia estadística significativa $p < 0.001$, en el grupo II la determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida de alta presión permanecieron dentro de parámetros normales antes y posterior a tratamiento con oxígeno.

En el grupo I la determinación de la presión arterial sistólica (120-140 mmHg) a nivel basal se encontró elevada 146.4 ± 2.0 y posterior a tratamiento con oxígeno permaneció dentro de parámetros normales 140.0 ± 0.5 encontrando diferencia estadística significativa $p < 0.01$, no siendo así en la presión arterial diastólica, la cual permaneció sin cambios antes y después del tratamiento con oxígeno.

En el paciente con SAOS leve asociado a hipertensión arterial sistémica leve, existe incremento en la actividad simpática a nivel basal, lo que sustenta la probabilidad de una deficiente neuromodulación de la actividad dopaminérgica y sea parte de la fisiopatología de la hipertensión en el paciente con SAOS y probablemente la acción de la oxigenoterapia sea a través de una modulación inhibitoria de la actividad simpática. Estos resultados nos pueden abrir acciones futuras preventivas de la hipertensión arterial sistémica en los pacientes con SAOS y consecuentemente complicaciones cardiovasculares como son la angina de pecho e infarto agudo del miocardio; es de interés considerar futuras investigaciones como el de ensayar drogas tales como la bromocriptina para tratamiento antihipertensivo dada su acción agonista central y periférica en receptores dopaminérgicos DA2 y DA1 respectivamente, lo cual mejoraría la deficiente neuromodulación de la actividad dopaminérgica y consecuentemente normotensión. **Conclusiones:** a) Existe estrés respiratorio crónico en el paciente con SAOS; b) Existe hiperprolactinemia probablemente secundaria a estrés respiratorio; c) Existe deficiencia del sistema dopaminérgico central y periférico.

Palabras clave: Actividad simpática, SAOS, hipertensión arterial sistémica, roncadador.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un padecimiento en el que la pared posterior de la hipofaringe se colapsa, los músculos del cuello se hacen hipotónicos con aparición consecuente de apnea, y desarrollo de hipoxemia severa e hipercapnia. Durante la inspiración, se genera centralmente un estímulo de contracción de los músculos faríngeos, de manera parecida a lo que ocurre cuando se administran anestésicos, sedantes, o alcohol. No se ha identificado la causa a nivel central de la anormalidad neuromuscu-

rameters, existing a $p < 0.03$, in the group II the systolic pressure of the lung artery remained before inside normal parameters and after the treatment of oxygen. In the group I the plasmatic prolactin was high basal level 36.7 ± 5.8 and later to treatment with oxygen 7.9 ± 3.4 remained inside normal parameters being appreciated a $p < 0.001$, in the group II the plasmatic prolactina remained before inside the normal parameters and later to oxigenotherapy, in the group I the determination of catecholamines plasmatic and urine for liquid chromatography, it was high at basal level, for later to treatment with oxygen remained inside the normal parameters existing a $p < 0.001$, in the group II the determination of catecholamines urine for liquid chromatography of high pressure remained before inside normal parameters and later to treatment with oxygen.

Conclusions: In the patient with light OSA associated to light systemic arterial hypertension, increment exist in the sympathetic activity at basal level what sustains the probability of an deficiency neuromodulation of the activity dopaminergic and be part of the physiopathology of the hypertension in the patient with OSA and the action of the oxygen is probably through of a modulation inhibitory of the sympathetic activity: a) chronic breathing stress exists in the patient with OSA b) probably secondary hyperprolactinemia exists to breathing stress c) deficiency of the system central and outlying dopaminergic exists.

Key words: Sympathetic activity, OSA, systemic arterial hypertension, snorer.

lar en el paciente con SAOS. Por lo que existen múltiples interrogantes tanto en el orden en que suceden los eventos anatómicos como en la forma en que ocurre la integración neuromuscular de estos pacientes, dentro de las principales características clínicas del SAOS contamos al ronquido en un 100%, somnolencia diurna 95% y otros, como son trastornos neuropsiquiátricos y conductuales.¹

El 75% de los pacientes con SAOS presenta hipertensión arterial sistémica de etiología no precisada, como resultado de un posible incremento en la actividad simpática asociada a la apnea.²

El SAOS se acompaña de hipoxemia nocturna severa (saturación arterial de oxígeno del 30%), la cual pudiera ser crucial para el desarrollo de la hipertensión arterial.^{2,3} El monitoreo con métodos no invasivos y intraarteriales de la presión sanguínea ambulatoria en los pacientes con SAOS y HAS, no mostró diferencia estadística significativa entre los valores tensionales diurnos y nocturnos.^{4,5} Quince minutos después de iniciar el sueño, durante el ronquido seguido de apnea, ocurre una elevación brusca de la tensión arterial hasta valores de 150/100 mmHg.⁶⁻⁸ Los estudios ecocardiográficos han mostrado que durante la deambulación existe correlación entre el volumen diastólico final del VI y la presión sistólica y diastólica, mientras que durante el sueño la correlación ocurrió solamente con la presión sistólica y el volumen diastólico final del VI.⁹ Los pacientes con SAOS e HAS presentan más frecuentemente HVI que los pacientes con SAOS y presión arterial normal. Ambos pacientes con SAOS, normotensos e hipertensos, están expuestos a sobrecarga ventricular izquierda. La resistencia vascular sistémica se encuentra elevada durante el sueño en estos pacientes, probablemente en forma secundaria a la apnea. En cambio en los sujetos sanos, las resistencias vasculares son normales debido probablemente a que la actividad adrenérgica es normal.^{4,5,7,10} Durante el sueño, los pacientes con SAOS, muestran incremento en la presión de la arteria pulmonar asociada a los episodios de apnea.

La hipoxemia contribuye a agravar la disfunción y falla miocárdica, con presencia de taquicardias, y trastornos de la conducción y del ritmo. La presencia de arritmias cardíacas en los pacientes con SAOS es frecuente y van desde extrasistolia hasta taquicardia ventricular. Estos efectos se correlacionan con la edad, peso y baja saturación de oxígeno. Las arritmias se hacen evidentes en presencia de ronquido y cuando el índice de apnea-hipopnea es de 42 /hora y la SAO_2 es del 30%. En la producción de arritmias el imbalance del sistema nervioso autónomo y la desaturación de sangre arterial de oxígeno son factores importantes. La traqueostomía ha demostrado que elimina la apnea del sueño y las arritmias.^{8,11,12-15}

En estos pacientes la falla biventricular y la angina de pecho al igual que la HAS mejoran con la aplicación de PPCA,^{3,5,13,14} durante 8 semanas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II han mostrado su utilidad en los momentos de máxima elevación de la presión arterial como son las etapas de sueño REM.^{17,18}

Un factor no estudiado en estos pacientes es la prolactina cuya secreción es sensible a una amplia variedad de estímulos conocidos y que se incrementa en el sueño NREM. La dopamina actúa en el hipotálamo, liberando el factor inhibidor de la prolactina y suprimiendo su secreción.^{19,20} En el presente estudio estamos interesados en estudiar la actividad simpática de los pacientes con SAOS y HAS, partiendo de la suposición de que la prolactina y las catecolaminas se encontrarían elevadas durante la fase de apnea generalmente presente en el periodo REM del sueño, lo que implicaría una deficiencia del sistema dopaminérgico.

ASOCIACIÓN SAOS-HAS

Los factores en debate que pueden influir en la asociación del SAOS e HAS son: ronquido crónico, obesidad ($35 \pm 5 \text{ kg/m}^2$), hipoxemia nocturna (saturación arterial de oxígeno 30%), edad (mayor de 40 años), sexo masculino, índice apnea/hipopnea (42/hora), y el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo durante la apnea y la fase de interapnea.^{19,21-23,27,28}

El SAOS induce alteraciones cardiovasculares a través de dos mecanismos: Durante la fase apnéica por factores mecánicos (disminución de la perfusión tisular sanguínea), durante la fase interapnéica por factores químicos como hipoxia e hipercapnia (lesión endotelial).^{22,23,27,28} El 75% de los pacientes con SAOS e HAS puede presentar, en un plazo relativamente corto (3-5 años), angina de pecho e infarto agudo del miocardio.^{35,36,37,38}

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad simpática en el paciente con SAOS asociado a HAS y valorar el efecto de la oxigenoterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió un total de 28 sujetos, divididos en dos grupos; el grupo I estaba constituido por 14 pacientes del sexo masculino entre los 30 y 60 años de edad, con SAOS y HAS leve, que acudieron al Servicio de Neumología del Instituto Mexicano del Seguro Social. El grupo II lo integraron 14 sujetos roncadores habituales de edades similares al grupo I.

El estudio realizado fue de tipo prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental.

Criterios de inclusión: Pacientes de sexo masculino con SAOS e HAS leve de 30 a 60 años de edad.

Sin medicación antihipertensiva.

Ausencia de enfermedad cardiovascular y/o respiratoria sintomática.

Sin enfermedades metabólicas o sistémicas graves.

Criterios de eliminación: Falta de cooperación durante el estudio.

Desarrollo de hipertensión arterial moderada o grave durante el estudio.

Paciente no localizable o perdido durante el estudio.

Consideraciones éticas: El protocolo fue revisado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Guanajuato y por las autoridades pertinentes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del IMSS en León, Gto. Todos los pacientes fueron informados extensamente del objeto del estudio y los procedimientos o maniobras diagnósticas y terapéuticas a los que fueron sometidos y se obtuvo su consentimiento informado por escrito.

Se realizó historia clínica completa a todos los pacientes y se les efectuaron los siguientes estudios: pruebas funcionales respiratorias, espirometría, determinación de prolactina por radioinmunoanálisis y catecolaminas urinarias por cromatografía líquida de alta presión, se midió la presión de la arteria pulmonar por ecocardiografía y se determinó oximetría (por oxímetro de fibras ópticas: Toshiba 3342). Para realizar los estudios mencionados, cada sujeto fue hospitalizado por una noche, (de las 22.00 a las 8.00 horas). Los estudios se efectuaron antes y después de 4 semanas de oxigenoterapia. Todos los sujetos recibieron diariamente oxígeno a través de mascarilla al 40% desde las 22.00 hasta las 6.00 horas, en su propio domicilio.

Se midió la presión arterial por triplicado en todos los sujetos mediante un baumanómetro de mercurio con el manguito apropiado para el diámetro del brazo, colocado en el brazo no dominante, en posición de decúbito y ortostatismo.

La determinación de catecolaminas urinarias se efectuó mediante cromatografía líquida, con un cromatógrafo Hewlett Packard modelo 1050 con detector fluorimétrico modelo 1042A.

La determinación de prolactina se efectuó por radioinmunoanálisis (Coat-A-Cout Prolactin IRMA). La determinación de cortisol plasmático por radioinmunoanálisis (Coat-DPC).

Protocolo del estudio nocturno: El paciente fue citado a las 22 horas. Una vez colocados los electrodos e instrumentos de medición, se inició el registro

en cuanto el sujeto inició el sueño y se terminó al despertar espontáneamente en la mañana, o a las 8.00 horas.

La SAO_2 fue determinada de manera continua, por métodos no invasivos con un saturómetro de fibras ópticas (Toshiba 3342), los ronquidos se grabaron continuamente con un micrófono miniatura, (Realistic 33-1052; con una frecuencia de 50 a 15,000 Hz.) adherido al manubrio esternal. Así mismo se efectuó registro electrocardiográfico continuo.

Análisis de la respiración: Los fenómenos a observar fueron: apnea, hipopnea, SAO_2 promedio, desaturación y se calculó el índice apneico.

Apneas: Definidas como la ausencia de flujo aéreo (detectado por los termopares y el micrófono), por más de 10 segundos. Un dato adicional para la clasificación de las apneas obstructivas es la presencia de un ronquido al reinicio de la respiración. Las apneas se catalogaron como centrales cuando el esfuerzo respiratorio esté ausente durante la apnea y mixta cuando inicie como central y termine como obstructiva.

Hipopneas: Se definieron como disminución del flujo respiratorio a menos del 50% del basal, asociado a disminución de la SAO_2 de más del 4%. Se catalogó como obstructivas cuando los movimientos respiratorios se mantengan o haya ronquidos y centrales cuando los movimientos respiratorios disminuyan y no haya ronquidos.

Desaturaciones: Se definieron como la disminución de la SAO_2 promedio, de más del 4% con respecto a la basal del mismo estadio del sueño. La basal será un promedio de la SAO_2 cuando haya apneas, hipopneas o respiración periódica.

Análisis del electrocardiograma

Se registró cualquier alteración de la conducción y ritmo cardíaco.

Definición de las variables operacionales

SAOS: Roncador habitual con más de 5 episodios de apnea obstructiva/hora. Con somnolencia diurna, actividad motora anormal (despertares), sensación de ahogo durante el sueño, reflujo gastroesofágico, nicturia, enuresis, diaforesis nocturna, irritabilidad nerviosa, cambios en la personalidad, impotencia sexual, cefalea matutina e hipoacusia.

HAS leve: 140-180/90-105 mmHg (OMS y SIH 1999)

APNEA: Ausencia de flujo aéreo por más de 10 segundos.

Obstructiva: Presencia de esfuerzo respiratorio o ronquido posterior a la apnea.

Central: Ausencia de esfuerzo respiratorio durante la apnea.

Mixta: Cuando inicie como central y termine como obstructiva.

HIPOPNEA: Disminución del flujo respiratorio a menos del 50% del valor basal, asociado a disminución mayor del 4% de la SAO_2 .

Obstructiva: Cuando los movimientos respiratorios se mantengan o haya ronquido.

Central: Disminución de los movimientos respiratorios y ausencia de ronquidos.

Desaturación: Disminución mayor del 4% de la SAO_2 , con respecto al valor basal del mismo estadio de sueño. El valor basal será un promedio de los valores de SAO_2 cuando no haya apnea, hipopnea o respiración periódica.

Índice apneico: Es el número total de episodios de apnea e hipopnea dividido entre el tiempo total de sueño expresado en horas.

Análisis estadístico: Se compararon las variables continuas por medio de la prueba de t de Student para grupos pareados (antes y después de oxigenoterapia), la relación entre dos variables fue analizada con el coeficiente de correlación de Pearson (catecolaminas-prolactina, catecolaminas-saturación arterial de oxígeno), se hizo análisis de varianza de dos vías para comparación de tiempos y sujetos (catecolaminas-saturación, ronquido, apnea); regresión lineal para comparar la serie de variables a medir (saturación arterial de oxígeno-prolactina-catecolaminas-presión arterial sistémica).

RESULTADOS

El grupo I (pacientes con SAOS) comprendió a 14 sujetos masculinos con edad promedio 47.5 ± 5.2 , IMC 25.3 ± 1.0 . El grupo II (roncadores habituales) comprendió a 14 pacientes masculinos, con edad promedio de 46.0 ± 5.1 , IMC 25.2 ± 1.0 (Cuadro I).

En el grupo I se le efectuaron estudios polisomnográficos demostrándose un índice de apnea + hipopnea aceptable dentro de los límites inferiores de 18.7 ± 10.4 (Cuadro II).

En el grupo I las pruebas funcionales respiratorias (75-100%) mostraron un patrón restrictivo basal 70.3 ± 4.7 y posterior a la administración de oxígeno las pruebas funcionales respiratorias permanecieron dentro de parámetros normales 77.0 ± 1.8 , donde existió diferencia estadística significativa $p < 0.05$.

En el grupo II las pruebas funcionales respiratorias permanecieron dentro de rangos normales antes y después de oxigenoterapia (Cuadro III).

En el grupo I la presión sistólica de la arteria pulmonar (14-24 mmHg) determinada por ecocar-

diografía se encontraba elevada a nivel basal 30.4 ± 9.7 , para posteriormente después de la oxigenoterapia permanecer dentro de rangos normales 26.5 ± 8.6 , existiendo diferencia estadística significativa $p < 0.05$.

En el grupo II la presión sistólica de arteria pulmonar permaneció dentro de parámetros normales antes y después del tratamiento de la oxigenoterapia (Cuadro IV).

En el grupo I la prolactina plasmática (4-16 ng/mL) determinada por radioinmunoensayo se encontraba elevada a nivel basal 36.7 ± 5.8 y posterior a tratamiento con oxigenoterapia permanece dentro de parámetros normales 7.9 ± 3.4 , apreciándose diferencia estadística significativa $p < 0.001$.

En el grupo II la prolactina plasmática permaneció dentro de parámetros normales antes y posterior a oxigenoterapia (Cuadro V).

La determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida se encontraban elevadas a nivel basal, para posterior a oxigenoterapia permanecer dentro de parámetros normales existiendo diferencia estadística significativa $p < 0.001$ (Cuadro V).

En el grupo II la determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida de alta presión permanecieron dentro de parámetros normales antes y posterior a oxigenoterapia (Cuadro V).

Al efectuar el coeficiente de correlación (0.99) de las medias de prolactina plasmática y saturación arterial de oxígeno posterior a la administración de oxígeno en

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

Variable	Grupo I (SAOS N = 14)	Grupo II (RH N = 14)
Edad (años)	47.5 ± 5.2	46.0 ± 5.1
IMC (kg/m^2)	25.3 ± 1.0	25.2 ± 1.0

SAOS = Síndrome de apnea obstructiva del sueño. RH = Roncadores habituales. IMC = Índice de masa corporal. Valores $\bar{x} \pm DE$.

Cuadro II. Resultados polisomnográficos de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Variable:	$\bar{x} \pm DE$
Duración promedio de hipopnea (seg)	12.6 ± 6.4
Duración promedio de apnea (seg)	13.8 ± 4.2
Índice de apnea + hipopnea (seg)	18.7 ± 10.4
Número de desaturaciones (seg)	41.2 ± 4.3

el grupo I con el grupo II encontramos una $p < 0.001$, existiendo diferencia estadística significativa.

Al efectuar coeficiente de correlación (0.99) de catecolaminas urinarias (norepinefrina, epinefrina y dopamina) y saturación arterial de oxígeno posterior a la administración de oxígeno en el grupo I con el grupo II encontramos una $p < 0.001$, existiendo diferencia estadística significativa.

En el grupo I y en el grupo II los niveles de cortisol plasmático ($5-25 \mu\text{g/mL}$) antes y posterior de la oxigenoterapia permaneció dentro de parámetros normales (*Cuadro V*).

En el grupo I la determinación de la presión arterial sistólica a nivel basal 146.4 ± 2.0 y posterior a oxigenoterapia 140.5 ± 0.5 encontrando diferencia estadística significativa $p < 0.01$, no siendo así en la presión arterial diastólica, la cual permaneció sin cambios antes y después del manejo terapéutico.

En el grupo II tanto la presión arterial sistólica y diastólica permanecieron sin cambios antes y después de la oxigenoterapia (*Cuadro VI*).

Al efectuar el coeficiente de correlación (0.99) de la presión arterial sistólica posterior a la administración de oxígeno en el grupo I con el grupo II encontramos $p < 0.001$, existiendo diferencia estadística significativa.

En el grupo I la determinación gasométrica mostró disminución de la saturación arterial a nivel ba-

sal 87.5 ± 0.9 y posterior a la oxigenoterapia incremento a 93.7 ± 1.6 , encontrando significancia estadística $p < 0.01$.

En el grupo II la determinación gasométrica permaneció sin cambios antes y después a oxigenoterapia (97.1 ± 0.6 y 97.9 ± 0.7), respectivamente.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue la actividad simpática en el paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño asociado a hipertensión arterial sistémica así como la valoración de la oxigenoterapia tomando en consideración los factores involucrados en dicha asociación, los cuales se encuentran en la actualidad en debate: ronquido crónico, la obesidad, hipoxemia nocturna, edad, sexo, índice de apnea/hipopnea y aumento en la actividad del sistema nervioso autónomo.

Grotberg y cols.²⁵ en el año de 1980 efectúa estudios en tubos colapsables de resonancia, el cual al ser excitado por el flujo de aire turbulento, daba origen a picos de frecuencia posterior al resoplido. Utilizando bancos de simulación y teorías matemáticas; modelos que actuaban muy semejante en el bronquio y faringe en donde la limitación del flujo daba origen a la presencia de oscilaciones que ma-

Cuadro III. Resultados de las pruebas funcionales respiratorias antes y después de oxígeno en los participantes.

Variable	Grupo I (SAOS N = 14)		Grupo II (RH N = 14)	
	Antes de O ₂	Después de O ₂	Antes de O ₂	Después de O ₂
FVC	70.3 ± 4.7	$* 77.0 \pm 1.8$	82.2 ± 1.7	85.3 ± 1.6
FEV1	82.1 ± 3.2	85.4 ± 4.6	95.2 ± 0.8	95.4 ± 0.4
FEV1/FVC	112.3 ± 4.7	113.0 ± 3.7	113.1 ± 2.8	113.3 ± 2.6

SAOS = Síndrome de apnea obstructiva del sueño. RH = Roncadores habituales. FVC = Capacidad vital forzada (75-100%). FEV1 = Volumen espiratorio forzado en un minuto. Valores $\bar{X} \pm \text{DE}$. Los valores fueron analizados con t pareada ($t = 73.56$) (* $p < 0.05$).

Cuadro IV. Hallazgos ecocardiográficos antes y después de oxígeno en los participantes.

Variable	Grupo I (SAOS N = 14)		Grupo II (RH N = 14)	
	Antes de O ₂	Después de O ₂	Antes de O ₂	Después de O ₂
PSAP	30.4 ± 9.7	$* 26.5 \pm 8.6$	14.9 ± 1.9	14.9 ± 1.9
FE %	83.7 ± 1.6	83.7 ± 1.6	85.9 ± 1.4	85.9 ± 1.4
SIV	9.5 ± 0.8	9.5 ± 0.8	9.3 ± 0.7	9.3 ± 0.7

SAOS = Síndrome de apnea obstructiva del sueño. RH = Roncadores habituales. PSAP = Presión sistólica de la arteria pulmonar (14-24 mmHg). FE % = Fracción de expulsión (80-100%). SIV = Septum interventricular (8-11 mmHg). Valores $\bar{X} \pm \text{DE}$. Los valores fueron analizados con t pareada ($t = 72.64$) (* $p < 0.03$).

nejaban presiones y estas oscilaciones muestran picos en el espectro de frecuencia. Llegando a la conclusión que el ronquido de la faringe semeja a la del bronquio; mencionando que la frecuencia de la vibración tiende a disminuir en el canal pequeño o en el grosor incrementado de la pared, tales variaciones pueden ser debidas al sitio de colapso, la velocidad del flujo baja cuando la complianza de la pared del tubo es alta o el diámetro es pequeño.

Bradley y cols.²⁰ retomaron lo anteriormente mencionado por Grotberg y cols, haciendo mención, la mayor parte de los roncadorees no tienen efectos adversos graves coincidentes con el ronquido. Sin embargo entre 1 y 2% de la población en general¹⁻³ y del 3 al 6% de los roncadorees habituales tienen una enfermedad llamada síndrome de

apnea obstructiva del sueño (SAOS) Estos roncadorees tienen múltiples episodios nocturnos en los que cesa por completo la respiración, llamados apneas. Las apneas provocan una asfixia transitoria que cesa hasta que se interrumpe el sueño repitiéndose el ciclo hasta en cientos de veces durante la noche. Algo semejante ocurre en el paciente con SAOS; observando que el ronquido oronasal daba origen a elevación de las cifras tensionales. Estudió al paciente con SAOS haciendo mención que el factor desencadenante de hipertensión arterial sistémica era la presencia de ronquido crónico. Puesto que observa a los 15 minutos de haber iniciado el sueño existía elevación de las cifras tensionales siendo de 140-150 mmHg de la presión arterial sistólica.

Cuadro V. Hemáticas y urinarias antes y después de oxígeno en los participantes.

Variable	Grupo I (SAOS N = 14)		Grupo II (RH N = 14)	
	Antes de O ₂	Después de O ₂	Antes de O ₂	Después de O ₂
• PRL (p)	36.7 ± 5.8	* 7.9 ± 3.4	6.4 ± 1.8	6.2 ± 1.4
• CPT	52.0 ± 5.2	* 17.9 ± 4.1	9.7 ± 2.8	11.2 ± 2.6
• CU:				
- Epinefrina	11.7 ± 3.2	* 4.3 ± 1.7	7.5 ± 2.3	7.4 ± 1.6
- Norepinefrina	84.7 ± 38.3	** 63.7 ± 12.8	78.6 ± 27.3	75.7 ± 23.6
- Dopamina	122.3 ± 70.0	* 517.2 ± 134.4	671.8 ± 536.4	667.0 ± 438.0
• DEP. C/24 horas	91.7 ± 10.7	90.2 ± 8.6	94.3 ± 2.1	92.6 ± 3.2
• Cortisol	19.5 ± 1.8	24.6 ± 2.8	18.9 ± 2.8	20.5 ± 2.6

SAOS = Síndrome de apnea obstructiva del sueño. RH = Roncadorees habituales. PRL (p) = Prolactina en plasma (14-16 ng/mL). CPT = Catecolaminas plasmáticas totales (2-32 ng/mL). CU = Catecolaminas urinarias (E = 4-8 pM/L; NE = 60-80 pM/L; D = 500-600 pM/L). DEP.C/24 horas = Depuración de creatinina en orina de 24 horas. Cortisol = 5-25 µg/mL. Valores $\bar{X} \pm DE$. Los valores fueron analizados con t pareada (t = 88.05 y 74.52) y anova de 2 vías (* p < 0.001, ** p < 0.05).

Cuadro VI. Valores de la presión arterial sistémica antes y después de oxígeno en los participantes.

Sujeto	Grupo I (SAOS N = 14)		Grupo II (RH N = 14)	
	Antes de O ₂	Después de O ₂	Antes de O ₂	Después de O ₂
(1,2/7,8)	150/95	140/95	130/90	130/90
(3,4/9,10)	150/95	140/95	120/80	120/80
(5,6/11,12)	145/95	140/95	130/90	130/90
(7,8/13,14)	145/95	140/95	120/80	120/80
(9,10/15,16)	145/95	140/95	130/90	130/90
(11,12/17,18)	145/95	140/95	120/80	120/80
(13,14/19,20)	145/95	140/95	130/90	130/90
$\bar{X} \pm DE$ (PAS)	146.4 ± 2.0	* 140.0 ± 0.5	125.7 ± 5.1	125.7 ± 5.1
$\bar{X} \pm DE$ (PAD)	95.0 ± 0.5	95.0 ± 0.5	85.7 ± 5.1	85.7 ± 5.1

SAOS = Síndrome de apnea obstructiva del sueño. RH = Roncadorees habituales. PAS = Presión arterial sistólica. PAD = Presión arterial diastólica. Valores en mmHg. Los valores fueron analizados con t pareada (t = 81.14) (* p < 0.01)

En el presente estudio encontramos elevación de la tensión arterial sistólica, encontrando $\bar{x} \pm DE$ 146.4 ± 2.0 posterior a la evidencia de un ronquido oronasal, permaneciendo sin cambios la cifra tensiometral diastólica 95 ± 0 a nivel basal y posterior a la presencia de ronquido.

Khin Mae Hla y cols.⁵³ nos mencionan que el paciente con SAOS cuando se acompaña de hipoxemia nocturna severa (saturación arterial de oxígeno 30%) se asocia a la presencia de hipertensión arterial sistémica, por lo que considera que es un factor desencadenante de elevación tensiometral.

Nosotros en el presente estudio encontramos $\bar{x} \pm DE$ 41.2 ± 4.3 de la saturación arterial de oxígeno y no comprobamos que efectivamente existiera elevación tensiometral en cada uno de los pacientes estudiados.

Fant G y cols.³⁴ mencionan que la prevalencia de hipertensión arterial en el paciente con SAOS es del 70%. Haciendo mención que la edad mayor a 65 años es un factor desencadenante importante de la misma.

En el presente trabajo consideramos pertinente considerar al paciente con una edad de 30 a 60 años evitando con ello que el posible incremento de la tensión arterial sea como consecuencia a la edad, aunque cabe hacerse mención que en el año de 1997 el Dr. Herrera y cols. reportaron una prevalencia de hipertensión arterial en México del 22% en población de 20 a 69 años en ambos sexos.

Becker y cols.³⁵ mencionan que el SAOS se presenta en el sexo femenino en un 15% y es más frecuente en el sexo masculino en un 25% debido a que la faringe es más estrecha y colapsable así como otro factor que lo hace que sea más frecuente es el aspecto hormonal androgénico.

Para evitar un posible sesgo en cuanto al sexo, consideramos solamente pacientes con sexo masculino.

Guilleminault y cols.³⁶ en un estudio de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, a través de estudio poligráfico efectuado durante el sueño nocturno, encontraron que la media del índice de apneas/hipopneas de 42.8 seg era motivo para que el paciente culminara con elevación tensiometral por lo que él considera como posible factor desencadenante de hipertensión arterial en el paciente con SAOS.

En el presente trabajo la media obtenida del índice de apnea/hipopnea fue de 18.7 ± 10.4 lo cual no fue motivo de elevación de las cifras tensiometrales.

Pérez y cols.¹⁸ mencionan que en el paciente con SAOS que el paladar blando se pega con la parte superior de la lengua y parte posterior de la faringe, consecuentemente existe la presencia de ronquido y

éste es motivo de que se desencadene la presencia de apnea dando origen a complicaciones respiratorias existiendo grandes trastornos de intercambio gaseoso, en las pruebas de función respiratoria el patrón que predomina en dichos pacientes es meramente restrictivo.

Nosotros efectuamos pruebas de función respiratoria en los pacientes con SAOS cuyo patrón de capacidad vital forzada que obtuvimos fue restrictivo obteniendo una media 70.3 ± 4.7 el cual incrementó a 77.0 ± 1.8 posterior a la administración de oxigenoterapia.

Tilkian y cols.³⁷ efectuaron estudios ecocardiográficos en pacientes con SAOS e hipertensión arterial sistémica moderada encontrando que durante la deambulaci3n existe correlaci3n entre el volumen diast3lico final del ventrículo izquierdo y la presi3n sist3lica y diast3lica, mientras que durante el sueño la correlaci3n ocurri3 solamente con la presi3n sist3lica y el volumen diast3lico final del ventrículo izquierdo.

Tirlapur y cols.³⁸ mencionan que los pacientes con SAOS e hipertensi3n arterial sistémica moderada presentan m3s frecuentemente hipertrofia ventricular izquierda que los pacientes con SAOS y presi3n arterial normal, ambos pacientes con SAOS, normotensos e hipertensos est3n predispuestos a cursar con sobrecarga ventricular izquierda e incremento de la presi3n de la arteria pulmonar 50-60 mmHg.

Nosotros estudiamos pacientes con SAOS con hipertensi3n arterial leve a quienes les efectuamos estudio ecocardiogr3fico en reposo y vigilia, el cual report3 incremento de la presi3n de la arteria pulmonar obteniendo una media de 30.4 ± 9.7 mmHg disminuyendo posterior a la administraci3n de oxigenoterapia a 26.5 ± 8.6 mmHg, no encontramos sobrecarga ventricular izquierda ni hipertrofia ventricular izquierda.

En la literatura existen estudios sobre la actividad simpática a trav3s de un microneurorregistrador peroneal en sujetos sanos en los diferentes estadios del sueño como los descritos por H Okada en 1991,³⁹ en donde se observa disminuci3n de la actividad simpática en el sueño NREM e incremento de la actividad simpática en el sueño REM, así como Somers en el año de 1993,⁴⁰ demuestra en sujetos sanos que existe disminuci3n de la actividad simpática en el sueño NREM asociándose adem3s con disminuci3n de la frecuencia cardiaca y de la tensi3n arterial y en el sueño REM la actividad simpática se encuentra incrementada asociada con elevaci3n de la frecuencia cardiaca y de la tensi3n arterial.

Prinz desde 1979,⁴¹ ya había estudiado la norepinefrina plasmática en sujetos sanos jóvenes y viejos en donde observa que se encuentra incrementada en el sueño REM, no siendo así en el sueño NREM. Carlson en 1993,⁴² estudia la actividad simpática en los pacientes con SAOS encontrando además del incremento de la actividad simpática en el sueño REM que ésta era asociada con elevación de cifras tensionales de presión sistólica e incremento de norepinefrina; esto cuando se comparó con sujetos controles sanos. Krystof Narkiewicz en 1997,⁴³ estudia la actividad simpática en pacientes con SAOS normotensos e hipertensos encontrando que efectivamente la actividad simpática se encontraba incrementada más importantemente en el sueño REM en el sujeto hipertenso y posterior a la presencia de una apnea y que además se asociaba a elevación tensional de presión arterial sistólica y que posterior a la aplicación de PPCA existe disminución de la actividad simpática y de las cifras tensionales. Gianfranco Parati en 1997,⁴⁴ nos comenta que la actividad simpática en el paciente con SAOS en el sueño REM se encuentra incrementada a consecuencia de la disminución de los barorreceptores. Oreste Marrone en 1997,⁴⁵ estudia a pacientes con SAOS y sujetos sanos efectuando determinación de epinefrina y norepinefrina a través de cromatografía líquida de alta presión de recolección de orina de 24 horas. En donde observa que existe incremento importante en el paciente con SAOS de dichas catecolaminas tanto en el día como en la noche y relaciona la presencia de la apnea con el incremento de la epinefrina e incremento de la cifra tensional de la presión arterial sistólica, situación que no se presentó con la norepinefrina. No encontró incremento de la norepinefrina, epinefrina en los sujetos controles sanos. Neil V Waravdekar en 1996,⁴⁶ estudia la actividad simpática del paciente con SAOS y tratamiento de la misma en donde observa efectivamente que se encuentra incrementada en el sueño REM y que ésta es disminuida con un tratamiento de 6 horas durante la noche a base de PPCA.

En la literatura existen estudios que datan sobre el papel que desempeña el sistema nervioso simpático y el sistema dopaminérgico en la fisiología y en la fisiopatología de la hipertensión arterial,^{5,9,26} que produce un incremento de la vasoconstricción, inducida por estimulación del sistema nervioso simpático a través de potencializar la liberación de norepinefrina en respuesta al sistema renina angiotensina aldosterona vascular,¹⁶ modu-

lando el síndrome metabólico cardiovascular, el cual se caracteriza por: aumento total de colesterol, triglicérido, disminución de lipoproteínas de alta densidad, alteraciones evidenciadas con niveles altos de norepinefrina y aldosterona, siendo cruciales en la enfermedad cardiovascular.²¹

Así, investigadores han realizado estudios, los cuales aportan suficientes elementos que sugieren una deficiente modulación dopaminérgica como parte de la fisiopatología de la hipertensión como los realizados por Sowers y cols.²⁷ quienes en un estudio realizado encontraron niveles elevados de prolactina, aldosterona y norepinefrina en sujetos hipertensos en comparación con sujetos normotensos y reducción de las cifras de presión alta al darles bromocriptina, efecto no observado en sujetos normotensos. Esta disminución de la actividad dopaminérgica está influenciada por diversos factores como la edad, estilo de vida,^{5,22} y por la ingesta alta de sodio que produce alteración del flujo sanguíneo renal, ya que se ha asociado que dietas altas en sodio bloquean la acción de la dopamina,^{9,29} disminución del efecto natriurético renal por el sistema dopaminérgico en correlación con el grado de hipovolemia^{16,30} y por hipertensión arterial no controlada, encontrándose niveles elevados de dopamina en estos sujetos en comparación con sujetos hipertensos controlados.^{27,47}

Es evidente que la bromocriptina tiene efecto hipotensor por la acción agonista dopaminérgica sobre los receptores DA2 dopaminérgicos^{21,31} y la neurotransmisión de dicha vía,^{22,48} alterados ambos procesos como ha sido demostrado en estudios realizados por Meana y cols.^{28,49} Ellos estudiaron en ratón la modulación de la liberación de catecolaminas por los $\alpha 2$ - β adrenérgicos, predominando la vasoconstricción, efecto que es bloqueado con la administración de bromocriptina; igualmente, Galbusera y cols.²⁹ estudiaron en ratas viejas y jóvenes a los receptores para catecolaminas y encontraron el número de receptores $\beta 2$ adrenérgicos significativamente disminuidos, pero el número total de receptores β adrenérgicos normales; el número de receptores $\alpha 2$ adrenérgicos mostró una disminución no significativa, explicando este fenómeno el predominio de la vasoconstricción, efecto modulado posterior a la administración de la bromocriptina por un lado y, por otro lado, actuando sobre los receptores DA2 dopaminérgicos, los cuales se encuentran en las terminaciones nerviosas de los ganglios simpáticos, corteza y médula adrenal entre otros sitios y que su estímulo bloquea la liberación

de norepinefrina, vía actividad de la adenilatociclasa, bloquea la liberación y acción de la aldosterona y estimula la producción de prostaglandina E2 vía estimulación de la fosfolipasa A2. Así, la dopamina a nivel renal actúa como una hormona natriurética intrarrenal.²³

Nosotros en el presente trabajo corroboramos los hallazgos antes mencionados en cuanto a la actividad simpática del paciente con SAOS encontrando a la determinación por radioinmunoanálisis de prolactina plasmática incrementada a nivel basal con media 36.7 ± 5.8 con disminución de la misma a 7.9 ± 3.4 posterior a oxigenoterapia, situación semejante ocurre con la determinación por radioinmunoanálisis de las catecolaminas plasmáticas totales 52.0 ± 5.2 y posterior a oxigenoterapia 17.9 ± 4.1 , se hace evidente de igual forma en la recolección de orina de 24 horas con depuración de creatinina de 91.7 ± 10.7 se efectuó por cromatografía líquida de alta presión: determinación de adrenalina y noradrenalina urinaria, encontrándose incrementadas 11.7 ± 3.2 y 84.7 ± 38.3 respectivamente y posterior a la administración de oxigenoterapia 4.3 ± 1.7 y 63.7 ± 12.8 , permaneciendo dentro de parámetros normales. La dopamina se encontró disminuida a nivel basal 485.0 ± 217.4 y posterior a la administración de oxigenoterapia 517.2 ± 134.4 permaneciendo dentro de parámetros normales.

Existen varios reportes en la literatura sobre la utilidad de PPCA (administración de oxígeno a través de presión positiva de las vías aéreas) en el paciente con SAOS en donde se ha utilizado por el lapso de 4 a 8 semanas, existiendo mejoría en todos los parámetros polisomnográficos que van desde la duración promedio de hipopnea, duración promedio de la apnea, el índice de apnea/hipopnea y el número de desaturaciones.^{32,26}

Existen estudios al respecto en donde la presencia de arritmias cardíacas en los pacientes con SAOS es frecuente correlacionándolas con la baja saturación de oxígeno, para desaparición de las mismas, posterior a aplicación del PPCA.^{32,49 y 26}

Estudios de falla biventricular y compromiso coronario con estabilidad hemodinámica posterior al PPCA,^{48,50-52} estudios de pacientes con hipertensión arterial sistémica moderada a severa y con predominancia de elevación de la presión arterial sistólica con disminución de las cifras tensionales posterior a PPCA.^{2,3,26,32,36,49}

En el presente trabajo utilizamos aire con contenido de oxígeno al 40% a través de mascarilla por el lapso de 4 semanas en el paciente con sín-

drome de apnea obstructiva del sueño leve e hipertensión arterial sistémica leve, encontramos lo ya mencionado en la literatura, ya que encontramos solamente incremento de la presión arterial sistólica; obteniendo una media de 146.4 ± 2.0 mmHg y posterior a la administración de oxigenoterapia disminuyó a 140.5 ± 0.5 mmHg, la presión arterial diastólica se mantuvo sin cambios antes 95.5 ± 0.5 mmHg y posterior a la administración de oxigenoterapia 95.5 ± 0.5 .

CONCLUSIONES

En el paciente con SAOS leve asociado a hipertensión arterial sistémica leve se encuentra incrementada la actividad simpática dada la evidencia del incremento de la prolactina, norepinefrina, epinefrina y disminución de la dopamina, lo que sustenta fuertemente la probabilidad de una deficiente neuromodulación de la actividad dopaminérgica y sea parte de la fisiopatología de la hipertensión en el paciente con SAOS, y probablemente la acción de la oxigenoterapia sea a través de una modulación inhibitoria de la actividad simpática. Estos resultados nos pueden abrir acciones futuras preventivas de hipertensión arterial sistémica en los sujetos con SAOS y consecuentemente complicaciones cardiovasculares como son la angina de pecho e infarto agudo del miocardio. Es de considerarse el interés que puede tener el presente trabajo para la realización de investigaciones futuras en el aspecto clínico, como es el de ensayar drogas como la bromocriptina como tratamiento antihipertensivo, dada su acción agonista central y periférica en receptores dopaminérgicos DA2 y DA1 respectivamente, la cual mejoraría la deficiente neuromodulación de la actividad dopaminérgica y consecuentemente normotensión y lo ideal al respecto sería efectuar estudios de biología molecular como son la determinación de los receptores dopaminérgicos.

Por lo anterior, nuestras conclusiones finales son: a) Existe estrés respiratorio crónico en el paciente con SAOS; b) Existe hiperprolactinemia probablemente secundaria a estrés respiratorio; c) Existe probable deficiencia del sistema dopaminérgico central y periférico; d) Consideramos como un probable estudio el utilizar la bromocriptina dada la alteración en la actividad simpática de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Ramon Paniagua Sierra: Tutor de tesis del doctorado en ciencias médicas, CMN IMSS, Siglo XXI.

Dr. Carlos Kornhauser Araujo: Co-tutor de tesis del doctorado en ciencias médicas.

Dr. Kasimierz Wrobel: Instituto de Investigaciones Científicas.

Dr. Juan Manuel Malacara Hernández: Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato.

Dra. Laura Nava Espinoza: Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato.

Georgina Chi-Lem: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

GLOSARIO

Índice de abreviaturas

- SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
 HAS: Hipertensión arterial sistémica.
 VI: Ventrículo izquierdo.
 FC: Frecuencia cardiaca.
 SAO₂: Saturación arterial de oxígeno.
 PPCA: Aplicación de oxígeno a través de mascarilla nasal efectuando presión positiva continua en la vía aérea superior.
 PFR: Pruebas funcionales respiratorias.
 SNC: Sistema nervioso central.
 SNS: Sistema nervioso simpático.
 DA: Dopamina.
 REM: Sueño con movimientos rotatorios oculares.
 N REM: Sueño sin movimientos rotatorios oculares.
 STIDC: Sistema tubero infundibular dopaminérgico central.
 DPE: Difeniletildiamina.
 IMC: Índice de masa corporal.
 HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

BIBLIOGRAFÍA

- Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 220-23.
- Yañez Terreros H. Anatomía de la vía aérea superior y fisiopatología de su obstrucción. *Neumología y Cirugía de Tórax* 1992; 4: 31-4.
- Mercado Longoria R. Trastornos cardiorrespiratorios en la apnea obstructiva del sueño. *Neumología y Cirugía de Tórax* 1992; 4: 39-43.
- Macedo A, Rivera I. El sueño y sus riesgos cardiorrespiratorios ¿es éste desencadenante de muerte súbita? *Arch Inst Cardiol* 1986; 3: 349-55.
- Hypertension, detection and follow-up Program Cooperative Group. Five - year findings of the Hypertension Detection Follow-up Program. 1. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
- Wilbiernacki MD, Flenley DC, Muir AL, Mac Nee W. Pulmonary Hypertension and right Ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94: 1169-75.
- Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 25-9.
- Johnson MW, Anch AM, Remmers JE. Induction of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Woman by Exogenous endogen Administration. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1023-25.
- Otto G, Kuchel GA. Peripheral dopamine in pathophysiology of hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 709-21.
- Nahmias JS, Karetzky MS. Treatment of the obstructive sleep apnea syndrome using a nasopharyngeal tube. *Chest* 1988; 94: 1142-47.
- Laragh JH, Sealey JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar vasoconstriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: Laragh, Brenner, BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press 1990: 1329-48.
- Pérez Padilla JR. Dynamics of pressure, airflow and noise production during simulated snoring. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: A 106.
- Pérez Padilla JR, West P, Kriger M. Snoring in normal young adults: prevalence in sleep stage and associated change in oxygen saturation, heart rate and breathing pattern. *Sleep* 1987; 10: 249-53.
- Wilkinson AR, McCormick MS, Freeland AP, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *BMJ* 1981; 282: 22-6.
- Fletcher EC, Grither GF, Dolan RT, Sherrard JW et al. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: fact and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118-28.
- Avogaro A, Toffolo G, Valerio A, Cobelli C. Epinephrine exerts opposite effects on peripheral glucose disposal and glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 1996; 45: 1373-78.
- Pérez Padilla JR. ¿Por qué los humanos roncan tan frecuentemente? LXXIII, Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica. Puebla, Pue. Diciembre de 1991: 111-12.
- Pérez Padilla JR, Difrancesco L, Remmers JE., Mechanical events in the pharyngeal airway during snoring with and without occlusive apneas. *Am Rev Respir Dis* 1990: 213-14.
- Fukagawa WK, Bbandini LG, Rowe JW, Young JB. Effect of age on renal responses to protein ingestion in man (abstract). *Clin Res* 1989; 37: 490A.
- Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA. Pharyngeal size in Snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N England J Med* 1986; 315: 1327-31.
- Kebabian TW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-6.
- Carey RM, Siragy HM, Ragsdale NV, Howell NL, Felder RA, Peach MJ, Chevalier RL. Dopamine - 1 and dopamine - 2 mechanisms in the control of renal function. *Am J Hypertens* 1990; 3: 59 S-63.
- Rowe JW, Troen BR. Sympathetic nervous system and aging in man. *Endocrinol Rev* 1980; 1: 167-79.
- Grothberg JB, Davies S.H. Fluid-dynamic flapping of a collapsible channel: sound generation and flow limitation *J Biomechanics* 1980; 13: 219-30.
- Grothberg JB, Reiss EL. Subsonic flapping flutter. *Sound Vibration*. 1984; 13: 219-230.
- Edition prolactin - regulatory factors. Thorner MO, Lee MMV, Horvath E, Kovacs K, Williams. *Textbook of Endocrinology* 8th. Edition 1992: 227-8.

27. Sowers JR. Dopaminergic control of circadian norepinephrine levels in patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1133-37.
28. Manoogain C, Nadler J, Ehrlich L, Horton R. The renal vasodilating effect of dopamine is mediated by calcium flux and prostacyclin release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 678-83.
29. Itskovitz HD, Chen YH, Stier CT. Reciprocal renal effects of dopamine and 5-hydroxytryptamine formed within the rat kidney. *Clin Sci* 1988; 75: 503-7.
30. Perkins CM, Casson IF, Cope GF, Lee MR. Failure of salt to mobilize renal dopamine in essential hyper. *The Lancet* 1980; 2: 1370.
31. Kuchel O, Buu NT, Unger T, Lis M, Genest J. Free and conjugated plasma and urinary dopamine in human hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 425-29.
32. Villegas Elizondo JF. Características clínicas y evaluación de la apnea obstructiva del sueño. *Neumología y Cirugía de Tórax* 1992; 4: 45-50.
33. Sowers JR. Dopaminergic control of circadian norepinephrine levels in patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1133-37.
34. Fant G. Acoustic theory of speech production. Mouton: the Hague 1960; 5: 14-17.
35. Becker HB, Weitzemblem BG, Vandevenne A, Kurtz D et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 215-8.
36. Guilleminault MD, Partien M, Jamieson A et al. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-94.
37. Tilkian A, Guilleminault MD, Schroeder JS, Lehrman KL et al. Sleep-Induce Apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1977; 63: 64-8.
38. Tirlapur VG. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways diseases. *The New England Journal of Medicine* 1982; 3: 123-32.
39. Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology* 1991; 41: 1961-66.
40. Somers VK, Phil D, Mark E, Dyken E. Sympathetic - nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
41. Prinz PN, Halter J, Benedetti C, Raskind M. Circadian variation of plasma catecholamines in young and old men: relation to rapid eye movement and slow wave sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 300-4.
42. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-68.
43. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertension* 1997; 15: 1613-19.
44. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. In: Sowers JR, Golub MS, Berger ME, Whitfield LA. Dopaminergic modulation of pressor and hormonal responses in essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 424-30.
45. Marrone O, Riccobone L, Salvaggio A, Mirabella A. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 722-27.
46. Waravdekar NV, Lawrence I, Clifford W, Leuenerger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1333-8.
47. Sowers JR, Golub MS, Berger ME, Whitfield LA. Dopaminergic modulation of pressor and hormonal responses in essential hypertension. *Hypertension* 1982; 2: 390-94.
48. Killoch R, Kobayashi K, De Quattro V. Dopaminergic control of sympathetic tone and blood pressure: Evidence in primary hypertension. *Hypertension* 1980; 2: 390-94.
49. Bernstein KE, Berck BC. The biology of angiotensin II receptor. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 745-54.
50. Perez Padilla JR, West P, Lertzman M. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 224-29.
51. Mendelson FA. Acciones de angiotensina II en Medicina Práctica. 1990; 2: 3-10.
52. Cachofeiro V, Maeso R, Rodrigo E, Navarro J, Ruilope LM, Lahera V. Nitric Oxide and prostaglandins in the prolonged effect of losartan and ramipril in hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 236-4.
53. Khin Mae Hla, Terry B Young, Tom Bidwell. Sleep Apnea and Hypertension. *Ann Intern Med* 1994; 120: 382-88.

Dirección para correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Mendoza Acosta
 Francisco Villa/Calzada Juárez s/n IMSS.
 Uruapan, Mich.
 Tel 01 452 42640 ext. 127
 Celular 01 452 5 50 50