

## Revista Mexicana de Cardiología

Volumen  
Volume 12

Número  
Number 4




Octubre-Diciembre  
October-December 2001

*Artículo:*

Estudio comparativo de bromocriptina vs  
enalapril en el paciente con síndrome de apnea  
obstruktiva del sueño asociado a hipertensión  
arterial sistémica

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 comparativo de bromocriptina vs enalapril en el paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño asociado a hipertensión arterial sistémica

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

## RESUMEN

El presente estudio prospectivo, longitudinal, experimental y controlado, se realizó con la finalidad de valorar la utilidad de la bromocriptina y enalapril en la actividad simpática en el paciente con SAOS asociado a hipertensión arterial sistémica. Veintiocho sujetos fueron estudiados del 1° de marzo de 1996 al 1° de marzo del 2000, distribuidos: Grupo I: constituido por 14 pacientes con SAOS (roncador habitual con más de 5 apneas obstructivas/h), a quienes se les dio tratamiento con bromocriptina 2.5 mg diarios. Grupo II: por 14 pacientes con SAOS a quienes se les dio tratamiento con enalapril 10 mg diarios. 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 bromocriptina y enalapril por el lapso de 6 semanas. **Resultados:** en el grupo I y II: Los pacientes con SAOS, edad  $46.0 \pm 5.2$ , IMC  $25.3 \pm 1.0$ , se les efectuaron estudios polisomnográficos, demostrando un índice de apnea + hipopnea dentro de los límites inferiores de  $18.7 \pm 10.4$ , las pruebas funcionales respiratorias mostraron patrón restrictivo basal y posterior a la administración de bromocriptina y enalapril permanecieron sin cambios, no apreciando diferencia estadística significativa pNS. En el grupo I y II la presión sistólica de la arteria pulmonar determinada por ecocardiografía se encontró elevada en su determinación basal  $31.5 \pm 3.0$  para posterior a la administración de bromocriptina y enalapril permanecieron sin cambios, no existiendo diferencia estadística significativa pNS. En el grupo I la prolactina plasmática determinada por radioinmunoanálisis se encontró elevada a nivel basal  $36.7 \pm 5.8$  y posterior a trata-

## 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 (habitual snorer with more than 5 apnea obstructive/h) associated to systemic arterial hypertension. 28 subjects were studied of 1 march from 1996 to 1 march of the 2000: Group I: constituted by 14 patients with OSA, treatment with bromocriptine 2.5 mg diary. Group II: constituted for 14 patients with OSA treatment with enalapril 10 mg diary. To all the patients were carried out complete clinical history, were made breathing functional test, prolactin, and catecholamines 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 treatment with bromocriptine and enalapril. **Results:** in the group I and II: patient with OSA with average, age  $46.0 \pm 5.2$ , IMC  $25.3 \pm 1.0$  was made studies polisomnographic demonstrating an apnea index + hipopnea inside the inferior limits of  $18.7 \pm 10.4$ , the breathing functional tests showed basal restrictive pattern  $70.3 \pm 4.7$  and after to the bromocriptine and enalapril administration the functional tests remained practically without changes appreciating it doesn't differentiate statistic significant pNS. In the group I and II: the systolic pressure of the lung artery determined by echocardiography, it was elevated in their basal determination  $30.4 \pm 9.7$  for after to the administration of bromocriptine and enalapril remained without changes, not existing difference statistic significant pNS. In the group I the plasmatic prolactin was high basal level  $36.7 \pm 5.8$  and after to treatment with bromocriptine  $16.7 \pm 2.3$  remained inside normal parameters being appreciated a  $p < 0.001$ , in the group II the plasmatic prolactin remained risen before and after to enalapril, in the group I the determination of catecholamines plasmatic and urine*

\* IMSS Uruapan, Mich. Jefe del Área de Formación de Personal para la Investigación.  
Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

\*\* Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato.

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

miento con bromocriptina permaneció dentro de parámetros normales  $16.7 \pm 2.3$  apreciándose diferencia estadística significativa  $p < 0.001$ , en el grupo II la prolactina plasmática permaneció elevada antes y posterior a enalapril, en el grupo I la determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida se encontró elevada a nivel basal, para posterior a tratamiento con bromocriptina 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 elevadas antes y posterior a tratamiento con enalapril. En el grupo I y II la determinación de la presión arterial a nivel basal se encontró elevada y posterior a tratamiento con bromocriptina y enalapril permaneció dentro de parámetros normales, encontrando diferencia estadística significativa  $p < 0.01$ . **Conclusiones:** 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 bromocriptina sea a través de una modulación inhibitoria de la actividad simpática. La bromocriptina tiene efecto antihipertensivo dada su acción agonista central y periférica en receptores dopaminérgicos DA2 y DA1 respectivamente, lo cual mejoró la deficiente neuromodulación de la actividad dopaminérgica y consecuentemente normotensión. Se concluye que la bromocriptina y enalapril son de utilidad para la hipertensión en el paciente con SAOS.

**Palabras clave:** Bromocriptina, modulación dopaminérgica, SAOS, hipertensión arterial.

## 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 neuromuscular 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.<sup>1</sup>

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

El SAOS se acompaña de hipoxemia nocturna severa (saturación arterial de oxígeno del 30%), la cual pudiera ser crucial para el desarrollo de la (HTA).<sup>2,3</sup> El monitoreo con métodos no invasivos e intraarteriales de la presión sanguínea ambulatoria

for liquid chromatography, it was high at basal level, for after to treatment with bromocriptine 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 risen before and later to treatment with enalapril. In the group I and II the determination of the arterial pressure at basal level it was high and after to treatment with bromocriptine and enalapril remained inside normal parameters finding difference significant statistic  $p < 0.01$ . **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 bromocriptine is probably through of a modulation inhibitory of the sympathetic activity. We conclude that the bromocriptine and enalapril are of utility for the arterial hypertension in the patient with OSA.

**Key words:** Bromocriptine, dopaminergic modulation, OSA, arterial hypertension.

en los pacientes con SAOS y HTA, no mostró diferencia estadística significativa entre los valores tensionales diurnos y nocturnos.<sup>4,5</sup> 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.<sup>6-8</sup> Los estudios ecocardiográficos han mostrado que durante la deambulación existe correlación entre el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (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.<sup>9</sup> Los pacientes con SAOS y HTA presentan más frecuentemente hipertrofia ventricular izquierda (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.<sup>4,5,7,10</sup> 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. Se correlaciona 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/h, y la saturación arterial de oxígeno (SAO<sub>2</sub>) es del 30%. En la producción de arritmias el inbalance del sistema nervioso autónomo y la desaturación arterial de oxígeno son factores importantes. La traqueostomía ha demostrado que elimina la apnea del sueño y las arritmias.<sup>8,11-15</sup>

En estos pacientes la falla biventricular y la angina de pecho, al igual que la HTA, mejoran con la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea superior (PPCA),<sup>3,5,13,14</sup> 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 con movimientos rotatorios oculares (REM).<sup>17,18</sup>

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 sin movimientos rotatorios oculares (NREM). La dopamina actúa en el hipotálamo, liberando el factor inhibidor de la prolactina y suprimiendo su secreción.<sup>19,20</sup> En el presente estudio estamos interesados en estudiar la actividad simpática de los pacientes con SAOS e HTA, 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. Nuestro interés radica en conocer la eficacia de la bromocriptina y enalapril en tratamiento de la hipertensión arterial leve asociada en el SAOS, así como el estudio de la actividad simpática en estos pacientes.

### ASOCIACIÓN SAOS-HTA

Los factores que pueden influir en la asociación del SAOS e HTA 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/h), y el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo durante la apnea y la fase de inter-apnea.<sup>19,21-23,27,28</sup>

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 hipercapnea (lesión endotelial).<sup>22,23,27,28</sup> El 75% de los pacientes con SAOS e HTA puede presentar, en un plazo relativamente corto (3-5 años), angina de pecho e infarto agudo del miocardio.<sup>17,18,24,25</sup>

### MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

#### Población de estudio:

Se estudiaron a 28 pacientes masculinos, de 30 a 60 años, con SAOS e HTA leve 140-180/90-105 mmHg que fueron captados en el Servicio de Neumología del Centro Médico Nacional del IMSS de León, Guanajuato. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, examen del fondo de ojo, electrocardiograma, ultrasonido renal y electrolitos séricos como parte del estudio rutinario del paciente hipertenso y para descartar hipertensión arterial secundaria.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue prospectivo, longitudinal, ensayo clínico, comparativo, ciego.

Se formaron dos grupos, al grupo I (n = 14) se le administró bromocriptina en presentación de tabletas ranuradas de 2.5 mg vía oral, con inicio de 1.25 mg diarios nocturnos y se incrementó 1.25 mg cada semana hasta una dosis máxima 7.5 mg en 24 horas, dividida cada 12 horas y cada 8 horas, en los que ameritó dosis mayores de 5 mg y hasta 7.5 mg; la dosis se mantuvo en el momento en que se logró el control de la presión arterial en cifras normales. Al grupo II (n = 14) se le administró enalapril en presentación de tabletas ranuradas de 10 mg vía oral, iniciando con 10 mg diarios, matutino y con incrementos de 5 mg cada dos semanas hasta una dosis máxima de 20 mg en 24 horas, dividido cada 12 horas; esta dosis se mantuvo hasta el momento del control de la presión arterial en cifras normales o al llegar a la dosis máxima de 20 mg. Tratamientos que se efectuaron por el lapso de 6 semanas. Estos esquemas terapéuticos fueron utilizados por ser recomendados en la farmacología y la utilización de tabletas de 2.5 mg de bromocriptina y 10 mg de enalapril por ser las presentaciones del cuadro básico de medicamentos del sector salud.

El cumplimiento del tratamiento fue estimado en cada paciente con entrevistas semanales y la cuenta

de tabletas, no se hicieron modificaciones mayores en sus hábitos dietéticos o en sus hábitos físicos durante el periodo de estudio.

### PRESIÓN SANGUÍNEA

La presión sanguínea se midió entre 8 a 10 de la mañana en el brazo izquierdo en posición cómoda con el brazo a la altura del corazón, con un periodo previo de reposo de 5 minutos en posición de decúbito supino y medida nuevamente en posición sentado con intervalo de 2 minutos entre ambas mediciones.

La presión sanguínea sistólica y diastólica fue definida según las fases I y V de Korotkoff, respectivamente, y fue medida con un esfigmomanómetro con brazalete adecuado para cada paciente con 30 cm de largo con 15 cm de ancho.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon las variables continuas por medio de la prueba t de Student para grupos pareados (antes y después de tratamiento con bromocriptina y enalapril), la relación entre variables fue analizada con el coeficiente de correlación "r" Pearson (prolactina-presión arterial, catecolaminas-prolactina, catecolaminas-presión arterial), análisis de varianza de dos vías para comparación de tiempos y sujetos (tratamiento-prolactina-catecolaminas-presión arterial).

### RESULTADOS

El grupo I (pacientes con SAOS) comprendió a 14 sujetos masculinos con edad promedio  $46.5 \pm 5.2$ , índice de masa corporal (IMC)  $25.3 \pm 1.0$ . El grupo II (pacientes con SAOS) comprendió a 14 pacientes masculinos, con edad promedio de  $46 \pm 5.1$ , IMC  $25.2 \pm 1.0$ .

A los dos grupos se les efectuaron estudios polisomnográficos, demostrándose un índice de apnea + hipopnea aceptable dentro de los límites inferiores de  $18.7 \pm 10.4$  (Cuadro I).

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) (75-100%) mostraron un patrón restrictivo basal y posterior al tratamiento de bromocriptina y enalapril, permanecieron prácticamente sin cambios, donde no existió diferencia estadística significativa pNS (Cuadro II).

En el grupo I y II la presión sistólica de la arteria pulmonar (14-24 mmHg), determinada por ecocardiografía, se encontraba elevada a nivel basal  $31.5 \pm 3.0$  y posterior a la administración de bro-

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

Variable	$\bar{X} \pm DE$
Duración promedio de hipopnea (seg)	$12.6 \pm 6.4$
Duración promedio de apnea (seg)	$113.8 \pm 4.2$
Índice de apnea + hipopnea (seg)	$18.7 \pm 10.4$
Número de desaturaciones (seg)	$41.2 \pm 4.3$

**Cuadro II.** Resultados de las pruebas funcionales respiratorias antes y después de bromocriptina (Br) y enalapril (E) en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Variable	Grupo I		Grupo II	
	Antes de Br	Después de Br	Antes de E	Después de E
FVC	$70.3 \pm 4.7$	$71.2 \pm 3.6$	$73.4 \pm 2.6$	$73.1 \pm 3.4$
FEV1	$82.1 \pm 3.2$	$83.4 \pm 3.1$	$83.2 \pm 2.3$	$83.6 \pm 1.5$
FEV1/FVC	$112.3 \pm 4.7$	$112.3 \pm 4.7$	$113.1 \pm 2.8$	$113.3 \pm 2.6$

FVC = Capacidad vital forzada (75-100%). FEV1 = Volumen espiratorio forzado en un minuto. Valores  $\bar{X} \pm DE$ . Los valores fueron analizados con t pareada.

mocriptina y enalapril permanecieron sin cambios, no existiendo diferencia estadística significativa pNS (Cuadro III).

En el grupo I la prolactina plasmática (4-16 ng/mL) determinada por radioinmunoanálisis se encontró elevada a nivel basal  $36.7 \pm 5.8$ , y posterior a tratamiento con bromocriptina permaneció dentro de parámetros normales  $16.7 \pm 2.3$ , apreciándose diferencia estadística significativa  $p < 0.001$ .

En el grupo II la prolactina plasmática permaneció elevada antes y posterior a enalapril (Cuadro IV).

**Cuadro III.** Hallazgos ecocardiográficos antes y después de bromocriptina (Br) y enalapril (E) en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Variable	Grupo I		Grupo II	
	Antes de Br	Después de Br	Antes de E	Después de E
PSAP	$30.4 \pm 9.7$	$31.5 \pm 3.2$	$32.2 \pm 1.4$	$31.7 \pm 2.1$
FE%	$83.7 \pm 1.6$	$83.7 \pm 1.6$	$84.3 \pm 2.1$	$84.3 \pm 2.1$
SIV	$9.5 \pm 0.8$	$9.5 \pm 0.8$	$10.1 \pm 0.8$	$10.1 \pm 0.8$

PSAP = Presión sistólica de la arteria pulmonar (14-24 mmHg). FE% = Fracción de expulsión (80-100%). SIV = Septum interventricular (8-11 mmHg). Valores  $\bar{X} \pm DE$ . Los valores fueron analizados con t pareada (pNS).

En el grupo I la determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida se encontraban elevadas a nivel basal, para posterior a tratamiento con bromocriptina permanecer dentro de parámetros normales, existiendo diferencia estadística significativa  $p < 0.001$  (Cuadro IV).

En el grupo II la determinación de catecolaminas urinarias por cromatografía líquida de alta presión permanecieron elevados antes y posterior a tratamiento con enalapril (Cuadro IV).

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

En los dos grupos la presión arterial a nivel basal fue sistólica de  $146.4 \pm 2$  y diastólica de  $95 \pm 0.5$  y posterior a tratamiento con bromocriptina y enalapril los dos valores fueron para la sistólica,  $130 \pm 0.5$  ( $p < 0.01$ ) y para la diastólica  $80 \pm 0.5$ .

## 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 eficacia del tratamiento con bromocriptina y enalapril, 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,<sup>25</sup> en el año de 1980 efectúan 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 manejaban 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 en el 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.<sup>20</sup> Retomaron lo anteriormente mencionado por Grotberg y cols, haciendo mención que algo semejante ocurre en el paciente con SAOS, observando que el ronquido oronasal daba origen a elevación de las cifras tensionales. Estudia 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.

En el presente estudio encontramos elevación de la tensión arterial sistólica y diastólica posterior a la evidencia de un ronquido oronasal.

Khin Mae Hla y col.<sup>53</sup> nos mencionan que el paciente con SAOS cuando se acompaña de hipoxemia

**Cuadro IV.** Valores hemáticos y urinarios antes y después de tratamiento con bromocriptina (Br) y enalapril (E) en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Variable	Grupo I		Grupo II		Valores de t		Valores de p	
	Antes de Br	Después de Br	Antes de E	Después de E	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
PRL(p)	$36.7 \pm 5.8$	$16.7 \pm 2.3$	$36.7 \pm 5.8$	$35.2 \pm 1.5$	83.15	8.20	0.001	NS
CPT	$52.0 \pm 5.2$	$22.4 \pm 2.5$	$52.0 \pm 5.2$	$51.7 \pm 6.8$	80.23	9.30	0.001	NS
CU:								
Epinefrina	$11.7 \pm 3.2$	$10.6 \pm 2.1$	$11.7 \pm 3.2$	$10.4 \pm 1.6$	9.42	9.42	NS	NS
Norepinefrina	$84.7 \pm 38.3$	$53.6 \pm 34.5$	$84.7 \pm 38.2$	$83.4 \pm 33.7$	73.56	8.46	0.05	NS
Dopamina	$122.3 \pm 70.0$	$415.8 \pm 142.7$	$122.3 \pm 70.0$	$124.2 \pm 65.4$	87.24	9.60	0.001	NS
DEP.C/24 h	$91.7 \pm 10.7$	$90.2 \pm 8.6$	$91.7 \pm 10.7$	$90.2 \pm 8.6$	8.40	8.40	NS	NS
Cortisol	$19.5 \pm 1.8$	$20.4 \pm 2.3$	$19.5 \pm 1.8$	$20.4 \pm 2.3$	8.53	8.53	NS	NS

PRL = 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 h = Depuración de creatina en orina de 24 horas. Cortisol = 5-25 µg/mL valores  $\bar{x} \pm DE$ .

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 tensional.

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

Fant G y col.<sup>34</sup> 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.

Becker y colaborador,<sup>35</sup> mencionan que el SAOS es más frecuente en el sexo masculino 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 col.<sup>36</sup> 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 que el paciente culminara con elevación tensional, 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  $18.7 \pm 10.4$ , lo cual no fue motivo de elevación de las cifras tensionales.

Pérez y col.<sup>18</sup> mencionan que en el paciente con SAOS 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 esto 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 con patrón restrictivo. Y posterior a la administración de bromocriptina y enalapril permaneció prácticamente sin cambios.

Tilkian y col.<sup>37</sup> efectuaron estudios ecocardiográficos en pacientes con SAOS e HTA moderada, encontrando que durante la deambulación existe correlación entre el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo 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 ventrículo izquierdo.

Tirlapur y col.<sup>38</sup> mencionan que los pacientes con SAOS e hipertensión arterial sistémica moderada presentan más frecuentemente hipertrofia ventricular izquierda que los pacientes con SAOS y presión arterial normal, ambos pacientes con SAOS, normotensos e hipertensos, están predispuestos a cursar con sobrecarga ventricular izquierda e incremento de la presión de la arteria pulmonar 50-60 mmHg.

Nosotros estudiamos pacientes con SAOS con hipertensión arterial leve a quienes les efectuamos estudio ecocardiográfico en reposo y vigilia, el cual reportó incremento de la presión de la arteria pulmonar, obteniendo una media de  $31.5 \pm 3.0$  mmHg para posterior a la administración de bromocriptina y enalapril permanecieron sin cambios, no encontramos sobrecarga ventricular izquierda ni hipertrofia ventricular izquierda.

En la literatura existen estudios sobre la actividad simpática a través de un microneurorregistrador peroneal en sujetos sanos en los diferentes estadios del sueño como los descritos por H Okada en 1991<sup>39</sup> en donde se observa disminución 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<sup>40</sup> demuestra en sujetos sanos, que existe disminución de la actividad simpática en el sueño NREM, asociándose además con disminución de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial y en el sueño REM la actividad simpática se encuentra incrementada asociada con elevación de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. Prinz desde 1979<sup>41</sup> 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<sup>42</sup> 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<sup>43</sup> estudia la actividad simpática en pacientes con SAOS normotensos e hipertensos,

encontrando que efectivamente la actividad simpática se encontraba incrementada más importante 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<sup>44</sup> 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<sup>45</sup> 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<sup>46</sup> 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,<sup>5,9,26</sup> 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,<sup>16</sup> modulando 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.<sup>21</sup>

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 col.<sup>27</sup> 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<sup>5,22</sup> 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 (DA),<sup>9,29</sup> disminución del efecto natriurético renal por el sistema dopaminérgico en correlación con el grado de hipovolemia<sup>16,30</sup> y por hipertensión arterial no controlada, encontrándose niveles elevados de dopamina en estos sujetos en comparación con sujetos hipertensos controlados.<sup>27,47</sup>

Es evidente que la bromocriptina tiene efecto hipotensor por la acción agonista dopaminérgica sobre los receptores DA2 dopaminérgicos<sup>21,31</sup> y la neurotransmisión de dicha vía,<sup>22,48</sup> alterados ambos procesos como ha sido demostrado en estudios realizados por Meana y col.<sup>28,49</sup> Ellos estudiaron en ratón la modulación de la liberación de catecolaminas por los  $\alpha 2$ - $\beta$  adrenérgicos, predominando la vasoconstricción, efecto que es bloqueado con la administración de bromocriptina; igualmente, Galbusera y col.<sup>29</sup> 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 beta 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 adenilato-ciclase, 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.<sup>23</sup>

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  $36.7 \pm 5.8$  con disminución de la misma a  $16.7 \pm 2.3$ , posterior a tratamiento con bromocriptina, situación semejante ocurre con la



determinación por radioinmunoanálisis de las catecolaminas plasmáticas totales  $52.0 \pm 5.2$  y posterior a bromocriptina  $22.4 \pm 2.5$  se efectuó por cromatografía líquida de alta presión determinación de adrenalina y noradrenalina urinaria, encontrándose incrementadas  $11.7 \pm 3.2$  y  $84.7 \pm 38.3$  respectivamente y posterior a la administración de bromocriptina  $10.6 \pm 2.1$  y  $53.6 \pm 34.5$ , permaneciendo dentro de parámetros normales. La dopamina se encontró disminuida a nivel basal  $122.3 \pm 70.0$  y posterior a la administración de bromocriptina  $415.8 \pm 142.7$ , permaneciendo dentro de parámetros normales. En los pacientes que recibieron tratamiento con enalapril las catecolaminas plasmáticas urinarias permanecieron prácticamente sin cambios.

### 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 la fisiopatología de la hipertensión en el paciente con SAOS y probablemente la acción de la bromocriptina 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. La bromocriptina como tratamiento antihipertensivo es efectiva, dada su acción agonista central y periférica en receptores dopaminérgicos DA2 y DA1 respectivamente, la cual mejoró 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. Se concluye que la bromocriptina y enalapril son de utilidad para la hipertensión en el paciente con SAOS.

### AGRADECIMIENTOS

Dra. Georgina Chi-Lem, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Resp Dis* 1985; 132: 220-23.
2. Yañez Terreros H. Anatomía de la vía aérea superior y fisiopatología de su obstrucción. *Neumología y Cirugía de Tórax* 1992; 4: 31-4.
3. Mercado Longoria R. Trastornos cardiorrespiratorios en la apnea obstructiva del sueño. *Neumología y Cirugía de Tórax* 1992; 4: 39-43.
4. Macedo A, Rivera I. El sueño y sus riesgos cardiorrespiratorios ¿es éste desencadenante de muerte súbita? *Arch Inst Cardiol* 1986; 3: 349-55.
5. 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.
6. Wilchiernacki MD, Flenley DC, Muir AL, Mac Nee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94: 1169-75.
7. Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 25-9.
8. Johnson MW, Anch AM, Remmers JE. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129: 1023-25.
9. Otto G, Kuchel GA. Peripheral dopamine in pathophysiology of hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 709-21.
10. Nahmias JS, Karetzky MS. Treatment of the obstructive sleep apnea syndrome using a nasopharyngeal tube. *Chest* 1988; 94: 1142-47.
11. 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.
12. Pérez Padilla JR. Dynamics of pressure, airflow and noise production during simulated snoring. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: A106.
13. 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 reathing pattern. *Sleep* 1987; 10: 249-53.
14. Wilkinson AR, McCormick MS, Freeland AP, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *BMJ* 1981; 282: 22-6.
15. Fletcher EC, Grither GF, Dolan RT, Shephard JW et al. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: fact and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118-28.
16. 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.
17. 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.
18. 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; 16. -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.
19. 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.
20. 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.
21. Keibarian TW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-6.
22. 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.
23. Rowe JW, Troen BR. Sympathetic nervous system and aging in man. *Endocrinol Rev* 1980; 1: 167-79.
24. Grotberg JB, Davies SH. Fluid-dynamic flapping of a collapsible channel: sound generation and flow limitation. *J Biomechanics* 1980; 13: 219-30.
25. Grotberg JB, Reiss EL. Subsonic fapping flutter. *Sound Vibration* 1984; 13: 219-230.
26. *Edition prolactin-regulatory factors*. Thorner MO, Lee MMV, Horvath E, Kovacs K. *Williams Textbook of Endocrinology* 8 th. Edition 1992; 8: 227.
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 hypertension. *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* 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 47. -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.

Dirección para correspondencia:

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