

Apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial. Las evidencias de su relación

José Angel González-Pliego,^a
David González-Marines,^a
Cesar Manuel Guzmán-Sánchez,^a
Samuel O. Odusola-Vázquez^a

Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension. Evidence of their relationship

The purpose of this review is to analyze the relation between obstructive sleep apnea and hypertension. We present epidemiological data of the respiratory disorder and its association with high blood pressure, as well as physiopathological interactions between both conditions, the diagnostic methods, and the impact of treatment on pathophysiology and prognosis.

Key words

Obstructive sleep apnea
Hypertension
Physiopathology

En esta revisión se analiza la relación entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión arterial sistémica. Se exponen las evidencias epidemiológicas de la alteración respiratoria y de su asociación con la hipertensión arterial, las interacciones fisiopatológicas entre ambas condiciones, los métodos diagnósticos y el impacto del tratamiento sobre la fisiopatología y el pronóstico.

Palabras clave

Apnea obstructiva del sueño
Hipertensión
Fisiopatología

^aDepartamento de Cardiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: José Angel González-Pliego
Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31523
Correo electrónico: gopa1@att.net.mx

Uno de cada tres mexicanos adultos tiene hipertensión arterial sistémica (HTA), padecimiento crónico no transmisible que impone un enorme costo económico y social,¹ y que contribuye para que las enfermedades cardiovasculares figuren entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el país.^{2,3}

La apnea obstructiva del sueño (AOS) no es una enfermedad rara, pero se diagnostica poco.⁴ Que sea más común en sujetos con HTA que en la población general, que la hipertensión ocurra con más frecuencia en los casos con AOS y que el trastorno respiratorio se relacione especialmente con la variedad resistente del estado hipertensivo⁵ justifican el propósito de analizar el vínculo entre ambos padecimientos, y explicar sus interacciones epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas.

Definición, diagnóstico y epidemiología de la AOS

En la AOS existe un colapso faríngeo repetitivo parcial (hipopnea) o total (apnea) mayor de 10 segundos; la fragmentación

del sueño, la hipoxemia, la hipercapnia, la elevada presión intratorácica y la hipertonia simpática resultantes explican las expresiones clínicas habituales: somnolencia diurna, ronquido y alertamientos o microdespertares.⁶ Entre los principales factores predisponentes para la AOS destacan la edad, el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo y el alcoholismo, la mayoría de los cuales son también factores de riesgo de HTA.⁴

La polisomnografía nocturna es el estudio diagnóstico estándar; permite medir el número de apneas e hipopneas promedio por hora de sueño o índice apnea-hipopnea (IAH), variable que se utiliza para determinar la magnitud de la AOS: un IAH < 5 es normal. La AOS es leve cuando el IAH oscila entre 5 y 15, moderada cuando el rango es entre 15 y 30 y grave si es > 30.⁶

La prevalencia estimada total de AOS va del 3 al 7 % en hombres adultos y del 2 al 5 % en mujeres adultas;⁷ aumenta con la edad y después de los 65 años hasta el 24 % tiene un IAH diagnóstico del padecimiento.⁸ En la Ciudad de México la prevalencia es del 10.1 % en sujetos de 40 años o mayores y se ha considerado a esta población como la de mayor riesgo

Recibido: 27/10/2014

Aceptado: 13/07/2015

para padecer AOS y sus consecuencias cardiovasculares entre varios países de América Latina.⁹

Epidemiología de la AOS y HTA

La coexistencia entre la AOS y la HTA está bien establecida y el trastorno respiratorio es una de las causas más comunes de la forma secundaria del estado hipertensivo.¹⁰ Si bien más del 50 % de los casos con AOS son hipertensos,¹¹ hasta en el 40 % de la población con HTA se ha demostrado la anormalidad respiratoria⁵ y esta se encuentra en ocho de cada 10 sujetos con HTA resistente.¹² Todavía existe controversia respecto a la participación de otros factores de riesgo, particularmente la obesidad, para explicar la asociación entre ambas enfermedades.¹³ A pesar de ello, se ha documentado de manera prospectiva la asociación independiente y lineal de la AOS con la HTA, en una relación dosis-respuesta entre el IAH basal y el desarrollo futuro de hipertensión en el seguimiento, particularmente si no es adecuadamente tratada.^{14,15}

Aspectos fisiopatológicos de la HTA en la AOS

La activación neurohumoral, los cambios en quimiorreceptores y barorreceptores, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica y vascular son posibles generadores de HTA en la AOS.

El aumento del tono simpático (medido con técnicas de microneurografía) y de las cifras tensionales durante el sueño en pacientes con apnea obstructiva son los hechos mejor documentados al demostrarse un incremento de ambas variables y su atenuación mediante el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés).¹⁶

La AOS es una causa secundaria común de HTA resistente,¹⁰ pero además la dolencia respiratoria es extremadamente frecuente en sujetos con esta forma refractaria al tratamiento antihipertensivo múltiple;¹² se ha observado una correlación entre la concentración de aldosterona plasmática y la magnitud de la apnea en sujetos con esta forma de anormalidad hipertensiva, y que el bloqueo de la hormona reduce la severidad de la AOS; el exceso del mineralocorticoide puede agravar el estado apnéico al facilitar la acumulación de líquido en el cuello y aumentar la resistencia de la vía aérea superior.⁵

La variedad simpática del sistema nervioso autónomo es activada crónicamente a través de quimiorreflejos que obedecen a la hipoxemia intermitente prolongada, mecanismo regulador predominante de la respuesta ventilatoria y circulatoria a los cambios en el contenido arterial de oxígeno.¹⁷ El primer qui-

miorreceptor que detecta dichos cambios es el cuerpo carotídeo, que facilita la hipertonicidad simpática aun habiendo cesado la hipoxia, lo que podría explicar en parte la elevación diurna de la presión arterial (PA).¹⁷

De los barorreceptores, terminaciones nerviosas ubicadas en las carótidas y en la aorta y que responden al estiramiento de la pared arterial, dependen respuestas reflejas vasculares, de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca para compensar fluctuaciones de la PA. En la AOS existe una disminución de la sensibilidad barorrefleja que resulta en una pérdida del control de la PA durante las apneas y que mejora después del tratamiento crónico con CPAP.¹⁸

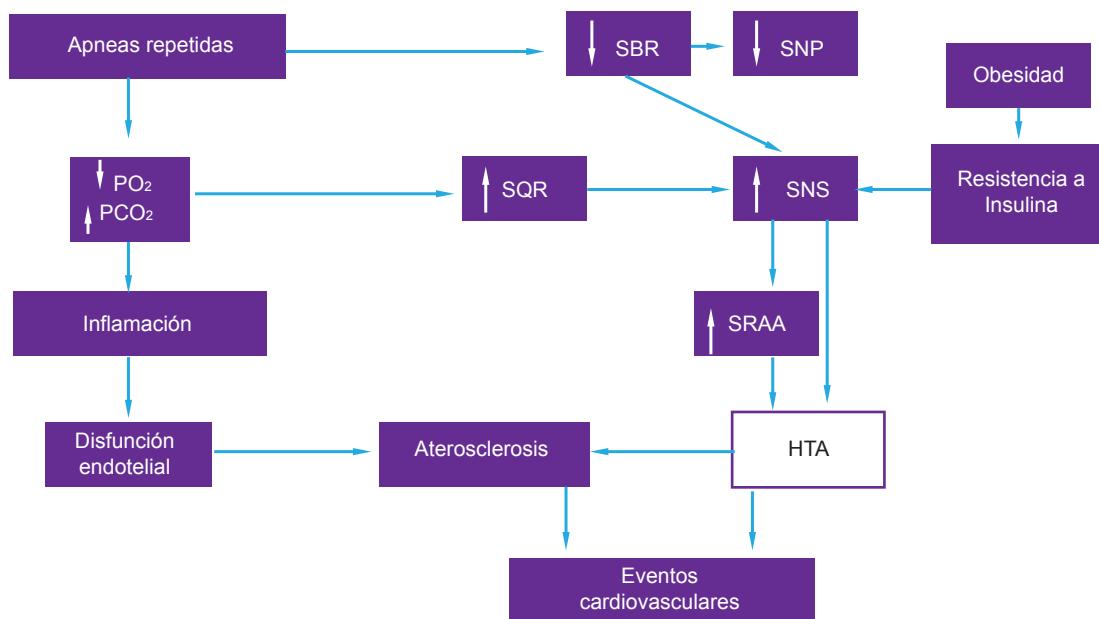
El desequilibrio entre las substancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras producidas por el endotelio es un marcador precoz de daño vascular y puede anteceder a la aparición de manifestaciones clínicas cardiovasculares.¹⁹ Esta disfunción, que se explica sobre todo por la disminución en la síntesis de óxido nítrico, la más importante molécula vasodilatadora derivada del endotelio, es mayor si la AOS es más grave²⁰ y aunque puede ocurrir en individuos apneicos normotensos, el defecto se magnifica en los casos con HTA.²¹ Despues del tratamiento durante dos meses con CPAP, la vasodilatación inducida por acetilcolina, variable que mide la función endotelial microvascular, mejoró significativamente en pacientes con AOS en contraste con sujetos control.²²

La hipoxia y la reoxigenación cíclicas de la apnea del sueño generan especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, y activan el factor de transcripción proinflamatorio NF-kappaB;²³ a su vez, este estimula la producción de otros marcadores proinflamatorios sistémicos como la IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva y las moléculas de adhesión intercelular y de células vasculares (ICAM-1, VCAM 1); estos elementos clave en la génesis de la aterosclerosis, revierten con el tratamiento clásico para esta forma de alteración respiratoria (figura 1).²⁴

Aspectos diagnósticos de la HTA en pacientes con AOS

En sujetos apnéicos se ha documentado la subestimación del trastorno hipertensivo cuando la medición se efectúa de manera convencional en la oficina del médico (42 %), en comparación con los hipertensos en vigilia (58 %) y durante la noche (76 %) en el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA).¹¹ Otra situación frecuentemente ignorada pero que se ha demostrado en casi un tercio de los pacientes con AOS es la hipertensión enmascarada,²⁵ que se descubre cuando la medición clínica es normal, pero las cifras son anormalmente elevadas fuera del consultorio; por otro

Figura 1 Mecanismos patogénicos de enfermedad cardiovascular en la apnea obstructiva del sueño. Se incluye el papel de la obesidad



SBR = sensibilidad barorrefleja; SNP = sistema nervioso parasimpático; SNS = sistema nervioso simpático; SQR = sensibilidad quimiorrefleja; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; HTA = hipertensión arterial; PO₂ = presión parcial de oxígeno; PCO₂ = presión parcial de dióxido de carbono

lado, la sobreestimación de la PA si hay hipertensión de la bata blanca (la que existe solo en un ambiente de consultorio), o si se utiliza un brazalete inadecuado al efectuar la medición, pueden llevar a un falso diagnóstico de HTA resistente. Por ello, en los sujetos con la anomalía respiratoria nocturna, especialmente si se sospecha resistencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo triple que incluya un diurético, se recomienda utilizar el MAPA, que permite conocer el comportamiento diurno y nocturno de la PA y mejora la predicción de riesgo cardiovascular.²⁶ La caracterización de la hipertensión nocturna y el modo diastólico o sistólico-diastólico del estado hipertensivo en la AOS más posibles de discernir con el sistema de cuantificación ambulatoria se acompañan de cambios precoces en la sensibilidad barorrefleja e incremento de la masa ventricular.¹¹ De hecho, en la práctica esta modalidad de registro continuo anticipa la información sobre la mortalidad de una manera significativamente mejor que la determinación clínica de la variable hemodinámica.²⁷

El descenso del 10 al 20 % en el promedio de la PA media nocturna respecto al nivel registrado durante el periodo diurno es normal y su inexistencia es parte del perfil típico “no descendedor” (*non-dipping*) de los individuos con AOS; así, el hallazgo del fenómeno, que se ha atribuido a la activación simpática por las apneas y los despertares frecuentes que ocurren durante el sueño y cuya prevalencia tiene relación

directa con el IAH y la magnitud de la desaturación de oxígeno,²⁸ puede sugerir la presencia de la enfermedad respiratoria²⁶ y hace recordar el gran impacto pronóstico que dicha variable impone en este grupo de pacientes.²⁷

Tratamiento de la HTA en la AOS

Aunque no existen evidencias de un efecto significativo de la pérdida de peso sobre la PA en pacientes con AOS, la presencia común en ellos de obesidad y sedentarismo obliga a recomendar las modificaciones conductuales que disminuyan estos factores de riesgo, como parte de una estrategia integral para su manejo.²⁶

La evaluación de las principales clases de drogas antihipertensivas en enfermos con HTA y AOS no reveló diferencias en su efecto sobre la PA diurna en el MAPA o al medirla en el consultorio;^{13,26} aunque los betabloqueadores selectivos fueron mejores para reducir las cifras nocturnas en el registro continuo, esto probablemente debido a sus efectos sobre la activación simpática,²⁹ la información disponible es insuficiente para guiar la elección del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con AOS.^{13,26,29}

El hecho de que la hipervolemia crónica mediada por la aldosterona puede contribuir a la gravedad de la apnea explica porque la espironolactona sumada al esquema terapéutico de la hipertensión resis-

Cuadro I Referencias citadas en el texto sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en la apnea obstructiva del sueño

Fisiopatología	Referencia #	Diagnóstico	Referencia #	Tratamiento	Referencia #
Aldosterona	5	Detección de HTA	11	Metaanálisis	31
Actividad simpática	16	HTA enmascarada	25	HTA resistente	32
Quimiorreceptores	17	HTA resistente	13, 26	Adherencia	34
Barorreceptores	18	Predicción de riesgo	27	Beneficio +++	35
Disfunción endotelial	19-22	Fenómeno "no descenso"	26, 28		

HTA = hipertensión arterial

tente mejora el disturbio respiratorio y abate la PA.⁵ Incluso, se ha propuesto que debe incluirse en todos los pacientes con descontrol hipertensivo a pesar del uso de tres o más agentes hipotensores.³⁰

El tratamiento clásico con CPAP nocturna en los casos con AOS e hipertensión esencial logra una caída modesta (2.2 mmHg) pero consistente de la PA media, según los resultados de algunos metaanálisis.³¹ Este efecto es ligeramente mayor en la hipertensión resistente.³² A pesar de ello, debe recordarse que reducciones aun tan pequeñas como las de 2 mmHg en la presión diastólica resultan en una disminución de 17 % en la prevalencia de HTA y de 6 y 15 % en el riesgo de enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular, respectivamente.³³ La respuesta hipotensora asociada al uso de CPAP parece depender de la severidad de la apnea y de la PA basal³¹ y se logra solo si es tolerada por un rango mínimo de tiempo que va de 4 a 6 horas.³⁴

A pesar de las diferencias en las características de los pacientes, en el diseño de los estudios y en la estimación de los efectos del tratamiento con CPAP sobre la PA en sujetos con AOS, los resultados de metaanálisis recientes indican que el beneficio de su reducción puede ser mayor en el subgrupo con AOS severa, con hipoxemia nocturna e hipertensión descontrolada (cuadro I).³⁵

Conclusiones

En los últimos años ha crecido notablemente el interés por la investigación de la AOS y su relación con complicaciones cardiovasculares. Es indudable el vínculo de la apnea del sueño con la HTA y aunque no se ha demostrado una relación de causa y efecto, hay avances importantes en el conocimiento de la epidemiología, la fisiopatología, los métodos diagnósticos y el tratamiento del binomio. El empleo de la CPAP como la principal medida terapéutica parece ser especialmente útil en aquellos en los que estos dos padecimientos son más severos y en los enfermos con mayor adherencia al dispositivo, pero falta conocer su impacto a largo plazo sobre el pronóstico. Por ahora, la información disponible es suficiente para recomendar la identificación y el tratamiento de la HTA asociada a la AOS y la detección de trastornos respiratorios del sueño en la población hipertensa.²⁶

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Arredondo A, Avilés R. Hypertension and its effects on the economy of the health system for patients and society: suggestions for developing countries. *Am J Hypertension.* 2014;27(4):635-6.
2. González-Pliego JA, Gutiérrez-Díaz GI, Celis A, Gudiño-Amezcu DA. Registro de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST en un centro hospitalario de tercer nivel de atención (estudio RES-CATA-SEST). *Arch Cardiol Mex.* 2014;84(2):92-9.
3. Juárez-Herrera U, Jerjes-Sánchez C. Risk factors, therapeutic approaches, and in-hospital outcomes in Mexicans with ST-elevation acute myocardial infarction: the RENASICA II multicenter study. *Clin Cardiol.* 2013;36(5):241-8.
4. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):686-717.
5. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281-7.

6. Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr PJ, Friedman R, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
7. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
8. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991;14(6):486-91.
9. Torre-Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, Montes de Oca M, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(6):579-85.
10. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?. *European Heart J.* 2014;35(19):1245-54.
11. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005;23(3):521-7.
12. Logan AG, Perlikowsky SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niromand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7.
13. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Karlo K, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37(7):601-13.
14. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
15. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169-76.
16. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;94(4):1897-904.
17. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2):e40-7.
18. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res.* 2007;30(8):669-76.
19. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):677-85.
20. Priou P, Gagnadoux F, Tesse A, Mastronardi ML, Agouni A, Meslier N, et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol.* 2010;177(2):974-83.
21. Carlson JT, Rängemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996;14(5):577-84.
22. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL, et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med.* 2009;10(7):746-52.
23. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep.* 2008;32(4):447-70.
24. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140(2):534-42.
25. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 2008;26(5):885-92.
26. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. Joint recommendations by the European Society of Hypertension, the European Respiratory Society and by members of European COST Action B26 on Obstructive Sleep Apnea. *Eur Respir J.* 2013;41(3):523-38.
27. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension.* 2007;49(6):1235-41.
28. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic incides in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2014;32(2):267-75.
29. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(1):50-5.
30. Pimenta E, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2010;28(11):2194-5.
31. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007;50(2):417-23.
32. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2014;32(12):2341-50.
33. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155(7):701-9.
34. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de la Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(20):2161-8.
35. Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck R, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypoapnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2010;5(1):35-42.