

¹Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

²Universidad de Valparaíso-Hospital Dipreca de Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni recibir algún tipo de financiamiento por el desarrollo del manuscrito. Financiamiento: Este artículo no tuvo ningún tipo de financiamiento.

Recibido el 21 de marzo de 2013, aceptado el 12 de diciembre de 2013.

Correspondencia a:
Dr. Gonzalo Labarca

Manquehue norte 1410,
Santiago, Chile.

Dirección postal: Manquehue
norte 1410, Santiago, Chile.
glabarcac@gmail.com

Compromiso multisistémico en apnea obstructiva del sueño

GONZALO LABARCA¹, RODRIGO CRUZ N.², FERNANDO DESCALZI¹

Multisystemic involvement in obstructive sleep apnea

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is characterized by repetitive upper airway collapse with apnea/hypopnea and recurrent hypoxia during sleep, which results in fragmented sleep and intermittent drops in arterial blood oxygen saturation (hypoxemia). Several dysfunctions of neurocognitive, endocrine, cardiovascular, and metabolic systems are recognized in patients with OSA. The most commonly reported associations are with obesity, increased cardiovascular risk, dyslipidemia, diabetes mellitus 2 and liver damage. However, there is a proven relationship between OSA and other diseases, such as polycystic ovary syndrome, gastroesophageal reflux, and chronic kidney disease. The aim of this review is to analyze clinical and experimental evidence linking OSA with other diseases. (Rev Med Chile 2014; 142: 748-757)

Key words: Anoxia; Hypoventilation; Respiratory insufficiency; Sleep apnea, syndromes.

Se denomina síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) al desorden caracterizado por el repentino colapso de la vía aérea superior durante el sueño. Su prevalencia se estima entre 3 y 7% de la población general¹. El diagnóstico se establece mediante la demostración de eventos obstructivos mediante polisomnografía o la poligrafía respiratoria, la que demuestra el índice de apnea e hipoapnea (AHI), indicador de severidad de SAOS. Un AHI < 5 es normal; leve, 5 a 10; moderado, 15 a 30 y severo > 30¹⁻³.

La terapia se basa en tratamiento conservador e incluyen la pérdida de peso, higiene del sueño, corrección con terapia postural y manejo de factores como la congestión nasal. En aquellos pacientes con SAOS moderado o severo se recomienda el uso de CPAP (*continuous positive airway pressure*). Este dispositivo es considerado el tratamiento más efectivo demostrado en varios ensayos clínicos de distribución aleatoria^{3,4}.

La obstrucción de la vía aérea y la fragmentación del sueño tienen como consecuencia una alteración en los ciclos de hipoxia y reoxigenación.

Esta alteración produce isquemia transitoria sobre los tejidos, concepto conocido como hipoxia crónica intermitente (HI)^{5,6}. La HI aumenta las concentraciones de radicales libre de oxígeno (ROS) que actúan como mediadores de citoquinas pro-inflamatorias, generando un estado de inflamación sistémica, una mayor activación del sistema simpático, disfunción endotelial, desregulación metabólica y un estado de hipercoagulabilidad, mecanismos identificados como patogénicos en distintos sistemas del organismo en modelos clínicos como experimentales⁷ (Figura 1).

El objetivo de la presente revisión es describir las consecuencias que tiene SAOS sobre los distintos sistemas, así como los riesgos asociados a la patología y estudios que avalan estas asociaciones.

Compromiso metabólico en SAOS

Obesidad

La obesidad central es el factor de riesgo más prevalente en SAOS, cerca de 40% de los pacientes

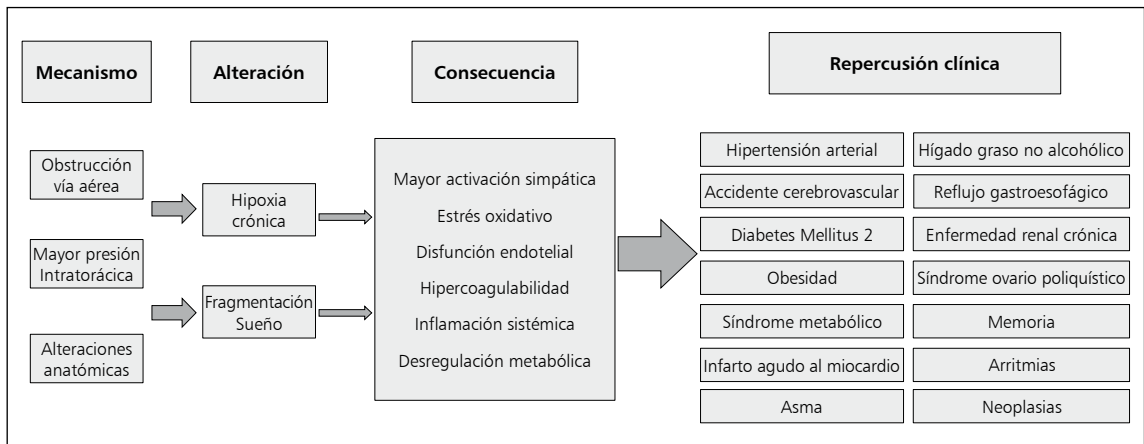


Figura 1. Mecanismos implicados en el desarrollo de SAOS y las consecuencias sobre los distintos tejidos.

obesos tiene SAOS y 70% de los pacientes con SAOS son obesos. Esta condición promueve el colapso de la vía aérea, disminuyendo el volumen pulmonar corriente y estimula al sistema nervioso simpático, desencadenando eventos de HI⁸⁻¹⁰. A nivel molecular, se ha logrado establecer el rol de diversas hormonas y citoquinas como la leptina, adiponectina y ghrelina⁶⁻⁸.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos y sus niveles están correlacionados al aumento de tejido graso. Mc Ardle y cols. demostraron que la HI se asocia a un aumento en la concentración de leptina, mientras que en dos estudios se demostró que el tratamiento con CPAP en pacientes obesos se asocia a una disminución de su concentración^{11,12}.

La adiponectina es una citoquina producida por los adipocitos, las concentraciones bajas se asocian estrechamente a morbilidad cardiovascular. Se postula que en SAOS existe una regulación a la baja de adiponectina. Sin embargo, los estudios experimentales son controversiales⁶. Finalmente, la ghrelina es una hormona que tiene un rol sobre el apetito y la acumulación de tejido graso, fisiológicamente opuesta a la leptina, se ha visto que en pacientes obesos con SAOS, las concentraciones de esta hormona son mayores que en los grupos controles. Estos hallazgos avalan la presencia de una ingesta y un gasto calórico aumentado en pacientes obesos con SAOS⁸.

El tratamiento de la obesidad es fundamental¹³, en una revisión sistemática que incluyó 12 estudios aleatorizados, el cambio en el estilo de vida y la die-

ta estricta se asoció a una disminución de 5,65 kg, IMC 2,33 kg/m², y AHI en 4,55 eventos/h¹⁴.

Síndrome Metabólico (SM)

EL SM corresponde a un conjunto de factores de riesgo cardiovascular, que incluyen la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad abdominal, frecuentemente asociado con SAOS. Se postula que los eventos secundarios a la fragmentación del sueño, la HI y el aumento de la actividad simpática contribuyen a este “desbalance metabólico” aumentando significativamente el riesgo cardiovascular⁸.

En un estudio de pacientes con diagnóstico reciente de SM, 68% de ellos presentaba SAOS como comorbilidad^{15,16}. En otro estudio, que incluyó a 195 pacientes con patología cardiovascular, el SM fue el principal predictor de la desaturación nocturna⁶. Drager y cols., en un estudio que incluyó a 81 pacientes en control cardiovascular, demostraron que aquellos que presentan ambas patologías tienen un mayor engrosamiento de la íntima carotídea, lo que sugiere un efecto aditivo sobre el desarrollo de la aterosclerosis¹⁷.

Diabetes Mellitus 2 (DM2)

Las alteraciones metabólicas secundarias al estado inflamatorio y la HI son factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2, modelos animales han demostrado que la HI altera la homeostasis de la glucosa y que períodos prolongados de hipoxia incrementan los niveles de insulina y la intolerancia a la glucosa.

Yan y cols. estudiaron el efecto de CPAP sobre el control de glicemias en pacientes sin diagnóstico de DM2 y SAOS, encontrando que el tratamiento con CPAP se asocia a una disminución de 0,55 (0,20-0,91) en el test de HOMA¹⁸.

Respecto al control metabólico en pacientes con DM2 y SAOS, en un meta-análisis con un total de 5.953 con seguimiento de 2,7-16 años, encontraron que pacientes con SAOS moderado-severo tienen un riesgo de diabetes RR = 1,63 (IC 1,09-2,45) comparado con sanos¹⁹. En otro estudio se midió la hemoglobina glicosilada de 60 pacientes con diabetes y sospecha de SAOS, encontrando que 77% de los pacientes presentaba un AHI > 5 eventos/h, mientras que 38% presentaba criterios moderado-severo. Al comparar estos pacientes con el grupo de pacientes diabéticos sin SAOS, el promedio de hemoglobina glicosilada del grupo SAOS era 1,49% superior al grupo control en los leves y 3,69% en los pacientes con severo^{20,21}.

Patología vascular

Aterosclerosis

Los fenómenos inflamatorios y el estrés oxidativo secundario a la HI aumentan los niveles de colesterol LDL, así como la peroxidación lipídica y las concentraciones plasmáticas de 9-isoprostano, un marcador de estrés oxidativo que cataliza la peroxidación del ácido araquidónico y otros biomarcadores de estrés oxidativo, como las sustancias reactivas de thiobarbitúricos (TBARS), las peroxidasas y la disminución de enzimas protectoras como la paroxonasa-1. Este estado pro inflamatorio aumenta la producción de neutrófilos y monocitos^{22,23}.

Por otro lado, los productos finales de glicosilación avanzada (AGES), altamente asociados a la angiopatía en pacientes con diabetes mellitus, se encuentran en concentraciones elevadas en pacientes con SAOS²².

Toda esta cascada inflamatoria tiene repercusiones sobre el territorio vascular, generando disfunción endotelial. La proteína C reactiva (PCR), reactante de fase aguda que se estimula frente a TNF- α , IL6 y IL8, se encuentra elevada en estos pacientes. En diversos estudios se ha demostrado que en la aterosclerosis, el engrosamiento de la íntima media está correlacionado con el aumento de PCR, IL-6, IL-8, la duración de la hipoxia y se-

veridad de SAOS. Finalmente, las plaquetas juegan un rol fundamental en el estado protrombótico. En diversos estudios se ha demostrado que las plaquetas y sus mediadores secretados se encuentran aumentados en pacientes con SAOS y que se atenúan mediante el tratamiento con CPAP²².

Hipertensión Arterial (HTA)

SAOS es considerado un factor de riesgo para desarrollar HTA. En la patogénesis de esta asociación está involucrado el estrés oxidativo, la disfunción endotelial secundaria a la deprivación del sueño, la HI, los cambios mecánicos y hemodinámicos de los vasos sanguíneos secundarios a la sobreestimulación simpática y las alteraciones neurohumorales como el aumento de las concentraciones de endotelina, la disminución óxido nítrico (NO) y una mayor activación del eje renina-angiotensina aldosterona^{6,22,23}. Según la Wisconsin Sleep Cohort Study, al evaluar 708 pacientes a lo largo de 4 años, comparados con un grupo sin SAOS, se obtuvo que pacientes con AHI > 15 eventos/h tienen un OR de 2,89 de tener HTA²⁴.

El tratamiento con CPAP disminuye discretamente la presión arterial en pacientes con HTA. En un meta-análisis donde se incluyeron 32 estudios, el uso de CPAP disminuyó la presión arterial sistólica diurna y nocturna en 2,58 mmHg (IC 1,59-3,57) y diastólica en 2,01 mmHg (IC 1,18-2,84)²⁵.

Patología coronaria y arritmias

El riesgo de mortalidad por síndrome coronario agudo (SCA) es mayor en los pacientes con SAOS. Kuniyoshi y cols compararon eventos de SCA en pacientes con SAOS versus controles, encontrando que 32% de los pacientes con SAOS sufre SCA entre las 12 am y las 6 am, comparado con 7% en pacientes sin SAOS. En otro estudio, 65,7% de los pacientes que consultaban por SCA presentaba SAOS^{26,27}.

Tanto la hipertensión como la hipoxemia juegan un rol en el desarrollo de insuficiencia cardíaca (ICC) al disminuir la relajación ventricular y la contractilidad miocárdica, 11-15% de los pacientes con ICC tiene SAOS como comorbilidad²⁸. Shahar y cols, al comparar un grupos con o sin SAOS, se evidenció un OR de 2,38 para insuficiencia cardíaca²⁹. Respecto al tratamiento con CPAP, su uso se asocia a una mejoría en la fracción de eyección de 5,18%³⁰.

Finalmente, los trastornos del ritmo han sido asociados a SAOS. Los tipos de arritmias identificados con mayor frecuencia son la taquicardia ventricular, el bloqueo aurículo ventricular y la fibrilación auricular (FA), probablemente por el aumento del tono vagal causado por la hipoxemia. Los pacientes con SAOS severo tienen 4 veces más riesgo de desarrollar FA, mientras que la desaturación nocturna ha sido reportada como predictor de FA, independiente de la obesidad^{7,31}.

Manifestaciones digestivas

Reflujo gastroesofágico (RGE)

Los pacientes con SAOS presentan con mayor frecuencia síntomas relacionados al RGE, en especial los asociados a síntomas nocturnos. El mecanismo fisiopatológico que fundamenta esta relación se basa en una dilatación transitoria del esfínter esofágico inferior, como consecuencia de un aumento de la presión intratorácica. Este aumento de la presión se debe a la obstrucción de la vía aérea superior secundaria a SAOS y al esfuerzo respiratorio aumentado con el fin de hacer resistencia a la obstrucción y permitir el flujo de aire para el intercambio gaseoso³²⁻³⁴.

En un estudio que incluyó 2.640 pacientes, se encontró que pacientes con RGE tienen un OR de 2,2 (IC 1,3-3,6) de desarrollar SAOS³³. En otro estudio, se estudiaron a 18 pacientes con diagnóstico de SAOS y RGE, en los cuales se realizó de forma simultánea una pHmetría de 24 h de dos canales y polisomnografía. Como resultado tres pacientes (16,7%) tuvieron pHmetría positiva, y fueron tratados con inhibidores de bomba de protones por 3 meses, logrando mejoría de los síntomas respiratorios y del AHI en dos casos. La limitación de este estudio fue el número reducido de pacientes³⁴.

Hígado graso no alcohólico

Se postula que la HI llevaría a la activación de células de Kupffer y hepatocitos para producir citoquinas proinflamatorias y por consiguiente quimiotaxis de neutrófilos^{35,36}.

Se han descrito en los últimos estudios experimentales que la HI desencadena una cascada de mediadores moleculares como respuesta frente al estímulo. Se describe el rol de los factores inducibles por hipoxia (HIF), una familia de factores de

transcripción que responden frente a la hipoxia. Existen reportados 3 tipos de HIF (HIF1 α , HIF2 α e HIF3 α). En humanos se ha descrito el rol de HIF1 α e HIF2 α . Estos factores, en normoxia, son hidroxilados y estimulan la producción del gen supresor de tumores von Hippel Lindau para posteriormente ser ubiquitinizados y degradados en el proteosoma. Frente a condiciones de hipoxia, los HIFs no son hidroxilados y forman dímeros con ARNt, estos dímeros se traslocan al núcleo donde activan los elementos de respuesta frente a hipoxia (HRE). Estos genes promueven la síntesis de mediadores proinflamatorios y profibróticos como PAI-1, HO1, VEGF, eritropoyetina, ceruloplasmina, entre otros³⁷.

HIF1 α y HIF2 α están asociados al desarrollo de esteatosis hepática, hepatitis y fibrosis. HIF1 α regula la glicolisis y el metabolismo del piruvato mientras que HIF2 α está relacionado con el metabolismo de los ácidos grasos. El blanco de los HIFs es el hepatocito, HIF1 α aumenta la concentración de triglicéridos, lipogénesis, la glicolisis y el metabolismo del piruvato. También se ha asociado el aumento de la angiogénesis, fibrogénesis y carcinogénesis; mientras que HIF2 α está asociado al aumento de la absorción plasmática de ácidos grasos, sobreexpresión de IL-6, IL-1b, disminución de la β -oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial y la gluconeogénesis^{37,38}.

Clínicamente, estas alteraciones se pueden objetivar mediante alteraciones en las transaminasas hepáticas, así como en alteraciones histológicas y radiológicas. Musso y cols., en una revisión sistemática reciente, confirmaron esta asociación^{39,40}.

Compromiso neurológico

Accidente cerebro vascular (ACV)

El compromiso neurológico puede ser secundario a la HI o como consecuencia de un ACV. La prevalencia de SAOS posterior a un evento de ACV se eleva hasta 50-70%, llegando a ser hasta 74% en pacientes con múltiples ACV⁷. Yaggi y cols. encontraron un RR de 1,97 (IC 1,12-3,48) para desarrollo de ACV o muerte, siendo proporcional al AHI⁴¹. Mientras que en un meta-análisis se encontró que un aumento de 10 AHI se asocia a 36% de aumento de riesgo de ACV⁴². Nishibayashi y cols demostraron que los pacientes con SAOS moderado a severo tienen una prevalencia de

Tabla 1. Resumen de estudios en los que se analiza la relación entre síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS) y el impacto en múltiples sistemas

Relación	Artículo	Tipo de Estudio	Metodología	Comentarios
Obesidad	Peppard	Cohorte prospectiva	(n = 690) pacientes con seguimiento por 4 años	Un aumento de 10 kg se asocia a 32% (CI, 20%-45%, p < 0,05) aumento de AHI mientras que un descenso de 10 kg se asocia a una disminución de 26% de ahí
	Newman	Cohorte prospectiva	(n = 2.968) pacientes seguidos por 5 años	Aumento de 10 kg tiene un OR 5,21 (CI 2,35-11,53) para desarrollar SAOS severo, en hombres y OR 2,5 en mujeres
	Thomasouli	RS-meta análisis	12 estudios, de los cuales 9 comparaban intervenciones similares. Dieta + CPAP	Dieta + CPAP reduce el peso en 2,64 Kg (CI 1,3-3,98, p < 0,05) comparado con dieta. Cambios en estilo de vida se asocia a disminución de 5,65 Kg (CI 0,4-10,91), disminución del IMC de 2,33 kg (m ² 1,24-3,41) y AHI 4,55 (CI 1,98-7,12), pero con altos niveles de heterogeneidad
	Anandam	RS-meta análisis	9 estudios con (n = 577) en los que se comparó baja de peso y disminución de AHI	Se consiguió una disminución de IMC de 4,8 kg/m (2) (CI 3,8-5,9, p < 0,05). El cambio en AHI fue de 14,3 eventos/h (CI 5,1 -23,5 p = 0,002)
Síndrome metabólico	Drager	Descriptivo	52 pacientes con diagnóstico reciente de Síndrome metabólico durante un año	La prevalencia de SAOS, definido como AHI > o = 15 eventos/h fue de 68% en pacientes con síndrome metabólico; también se asoció a un aumento de la glicemia y de la hemoglobina glicosilada
	Yang	RS-meta análisis	12 estudios incluidos	CPAP disminuye el índice HOMA en 0,55 (CI 0,2-0,91, p < 0,05) al comparar prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 3-24 semanas de CPAP no se encontraron diferencias en grupo no diabéticos
Diabetes mellitus 2	Wang	RS-meta análisis	6 estudios incluidos (n = 5.993) seguidos por 2,7-16 años	SAOS moderado-Severo se asocia a desarrollo de DM2 RR 1,63 (CI 1,09-2,45, p < 0,05) como factor de riesgo independiente
	Iftikhar	RS-meta análisis	9 estudios incluidos (n = 151) comparó cambio en HbA (1c)	Descenso de la HbA (1c) de 0,06% (CI 0,12-0,24, p < 0,05) con CPAP. En estudios con seguimiento de 3 meses se encontró un cambio de 0,16 (CI 1,026-0,58, p = 0,45)
Hipertensión arterial	Peppard	Cohorte prospectiva	(n = 709) de la cohorte Wisconsin Sleep Cohort Study	SAOS leve presenta OR 1,42 (CI 1,13-1,78) de desarrollo de Hipertensión arterial; AHI moderado 2,03 (CI 1,29-3,17) y SAOS severo OR 2,89 (CI 1,46-5,64, p < 0,05)
	Montessi	RS-meta análisis	28 estudios con (n = 1.948) comparó CPAP sobre HTA diurna/nocturna	Disminución de presión Sistólica diurna de 2,58 mm Hg (CI 1,59-3,57, p < 0,05) y diastólica de 2,01 mm Hg (CI 1,18-2,84, p < 0,05)
Insuficiencia cardíaca	Sun	RS-meta análisis	10 estudios incluidos con un (n = 259)	El tratamiento con CPAP logra una mejoría de la Fracción de eyección de 5,18% (CI 3,27-7,08, p < 0,001)

Hígado graso no alcohólico	Musso	RS-meta análisis	18 estudios incluidos con un (n = 2.183)	OR 2,01 (IC 1,36-2,97, p < 0,05) para asociación histológica, 2,99 (IC 1,79-4,99, p < 0,05) radiológica, 2,36 (IC 1,46-3,82 p < 0,05) Transaminasa AST y 2,60 (IC 1,88-3,61 p < 0,05) ALT mientras que un 2,37 (IC 1,59-3,51 p < 0,05) para fibrosis y 2,16 (IC 1,45-3,20 p < 0,05) fibrosis avanzada
Compromiso neurológico	Tanne	Caso-Control	(n = 32) con transaminasas alteradas y diagnóstico de SAOS	SAOS severo (AHI > 50/h para este estudio) es un factor de riesgo para esteatosis hepática, esteatohepatitis, independiente del IMC
	Loke	RS-meta análisis	9 estudios incluidos con un (n = 8.435)	OR de 2,24 (CI 1,57-3,19) para desarrollo de ACV, se encontró asociación predominante en hombres con OR 2,87 (CI 1,91-4,31 p < 0,05)
	Yaggi	Cohorte prospectiva	(n = 1.022) de los cuales 697 presentaba SAOS	Outcome compuesto (ACV y muerte) con un OR 1,97 (CI 1,12-3,48 p < 0,05) con mayor riesgo en grupos con mayor AHI
	Cho	Descriptivo	(n = 746) con 252 hombres y 494 mujeres entre los 50-79 años	El 12% de la muestra presentó SAOS, el riesgo de infarto silente fue de OR: 2,44 (CI 1,03-5,80, p < 0,05) y de infarto lacunar OR: 3,48 (CI: 1,31-9,23 p < 0,05)
	Kushida C	Estudio Clínico Randomizado	(n = 1.516) CPAP versus placebo mediante test neurocognitivos	Mejoría en función ejecutiva y del lóbulo frontal a los dos y seis meses, sin encontrar diferencia en aprendizaje, memoria, atención y función psicomotora
SOP	Yang	caso-control	(n = 18) mujeres no obesas con SOP comparadas con 10 controles	El grupo SOP presentó un mayor AHI, correlacionado con los niveles de testosterona, fase del sueño y niveles de Proteína C reactiva
	Moklhesi	caso-control	(n = 44) mujeres con SOP comparado con 34 controles	El grupo SOP presentó 44% más de riesgo de SAOS versus 15% en el grupo control. Sin diferencias respecto al índice de masa corporal
	O`Connor	Retrospectivo	(n = 830) sometidos a polisomnograma	Mujeres presentan 28,1% más de eventos de AHI en fase REM comparado con 10,3% de los hombres, independiente de la severidad de SAOS
Reflujo gastroesofágico	Emilsson	Cohorte prospectiva	(n = 2.640) seguidos por 9 años	El riesgo de SAOS en pacientes con RGE persistente fue de 2,2 (IC 1,3-3,6 p < 0,05) y en RGE reciente de 2,0 (1,0-3,7 p < 0,05) sin cambios en la función pulmonar
Neoplasias	Nieto	Cohorte prospectiva	(n = 1.522) incluidos en un período de 22 años	Comparado con sujetos normales, SAOS moderado tiene RR 2,0 (IC 0,7-5,5 p < 0,05) mientras que Severo 4,8 (IC 1,7-3,2, p < 0,05)
Asma	Teodoroescu	Descriptivo	(n = 472) con diagnóstico de asma sometido a cuestionarios	SAOS severo se asocia a un OR de 2,87 (CI 1,54-5,32 p < 0,05) para un mal control de Asma
Enfermedad renal crónica	Ahmed	Estudio de cohorte	(n = 858) seguidos por 2,1 años,	Un 44% presentó hipoxia nocturna, comparado con controles el riesgo fue de OR 1,89 (1,25-6,67 p < 0,05) para descenso de la VFG > 4 ml/min/1,73 m ² al año
	Kato	Descriptivo	(n = 267) a los que se midió cistatina C y su correlación con AHI	AHI > 30 eventos/h se asocia a niveles elevados de cistatina C (> 0,88 mg/L) OR 2,04 (CI 1,04-4,01, p = 0,04)

RS = revisión Sistemática; IMC = índice de masa corporal; AHI = índice de apnea/hipoapnea; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza.

infarto lacunar silente mayor respecto a los casos leves y en otro estudio, se encontró un OR de 2,44 (IC 1,03-5,80) para infarto silente y OR 3,48 (IC 1,31-9,23) para infarto lacunar^{43,44}.

El tratamiento con CPAP logra un mejor flujo cerebral y una disminución del engrosamiento de la íntima carotídea, sin embargo, los estudios observacionales y estudios aleatorios no han logrado demostrar un beneficio significativo⁷.

Memoria

Las alteraciones del sueño, y en especial SAOS, producen alteraciones a nivel de la memoria, las funciones ejecutivas, la atención y la coordinación psicomotora fina. La HI es el mecanismo principal que explica estas alteraciones, así como las alteraciones en los ciclos del sueño REM y no REM. En un estudio de Hoth K y cols., buscaron el efecto sobre la memoria, atención, función ejecutiva y coordinación motora mediante test funcionales, encontrando que los pacientes con menos hipoxemia presentaron un mejor rendimiento en el test de memoria inmediata, comparado con aquellos que tenían más tiempo con desaturación. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en los otros test funcionales⁴⁵. El tratamiento con CPAP logra una mejoría discreta. En el estudio aleatorizado APPLS se encontró una mejoría en la función ejecutiva y del lóbulo frontal a los dos y seis meses, sin encontrar diferencia en aprendizaje, memoria, atención y función psicomotora⁴⁶.

Otras patologías asociadas a SAOS

Enfermedad renal crónica

El efecto de la HI sobre el riñón produce una mayor pérdida de función renal. Ahmed S y cols. demostraron un riesgo de disminución de la función renal (definida como una disminución > 4 ml/kg/mt² al año) de 2,89 (IC 1,25-6,67)⁴⁷. En otro estudio, SAOS severo es una variable independiente para el aumento de cistatina C. La cistatina C es un inhibidor de la proteasa de cisteína que se produce constantemente por las células nucleadas y se libera en la sangre, donde normalmente se reabsorbe y cataboliza en los túbulos renales sin necesidad de volver a entrar en la sangre. En este estudio, encontraron que los pacientes con SAOS tienen concentraciones más elevadas, con un OR de 2,04 (IC1,04-4,01)⁴⁸. También se ha estudiado la

relación entre SAOS y trasplante renal. Un estudio que incluyó a 823 pacientes candidatos a trasplante renal a los cuales se les realizó el cuestionario de Berlín, encontrando 28% de riesgo de tener SAOS. Posteriormente, calcularon el riesgo de rechazo renal de los pacientes con SAOS, obteniendo que las mujeres con SAOS tienen un mayor riesgo de rechazo con un RR de 3,05 (CI 1,24-7,51)⁴⁹. Es importante mencionar que no se encontró un mayor riesgo de mortalidad en este estudio.

Síndrome ovario poliquístico (SOP)

La progesterona es una hormona que por definición se encuentra disminuida en SOP. Esta hormona y su relación con SAOS han sido estudiadas en mujeres embarazadas, encontrando que niveles altos de progesterona son un factor protector en mujeres con diagnóstico previo de SAOS. Se postula que el mecanismo involucra una disminución de la resistencia de la vía aérea superior, secundaria a una relajación de la musculatura lisa^{50,51}.

Los andrógenos son hormonas que regulan la arquitectura y los ciclos del sueño. En un estudio de 830 pacientes con diagnóstico de SAOS, se estudiaron las diferencias entre los distintos géneros y la relación con las fases REM y no REM del sueño. Como resultado obtuvieron que los hombres presentan un AHI mayor que las mujeres y que el número de eventos durante la fase REM fue mayor en las mujeres⁵².

Yan H y cols. estudiaron a 18 mujeres no-obesas con diagnóstico de SOP sin tratamiento mediante polisomnografía y las compararon con mujeres no obesas sin SOP. Como resultado encontraron que el grupo con SOP presentaron un AHI mayor que las mujeres sin SOP (AHI $0,29 \pm 0,09$ para las mujeres sin SOP versus $0,79 \pm 0,21$ para las mujeres con SOP), esta diferencia se dio principalmente en la fase de sueño no REM. Los niveles de testosterona se relacionaron con el mayor índice de apnea, mientras que las concentraciones de andostrenediona se correlacionaron negativamente con las apneas⁵³.

Cáncer

En los últimos años, la asociación entre SAOS y distintos tipos de neoplasias ha cobrado una mayor importancia. Los mecanismos que podrían fundamentar esta asociación se basan en la HI, activación de factores pro-angiogénicos como VEGF⁵⁴.

Nieto y cols., en un estudio con un seguimiento de 22 años donde incluyeron a 1.522 pacientes, encontraron un riesgo de cáncer ajustado por edad, sexo, IMC y tabaquismo de 4,8 (IC 1,7-13,2) para los SAOS severo^{55,56}.

En un estudio caso-control donde se incluyeron a 1.240 pacientes en tamizaje con colonoscopia, se realizó la escala Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), de los cuales, 27,3% presentaron adenoma colorrectal. En este estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre adenoma con un PSQI de 3 puntos (correspondiente a menos de 6 h de sueño/noche). Se asocia a 50% más de adenoma colorrectal con un OR de 1,47 (IC 1,05-2,06) comparado con dormir más de 7 h/noche. Mientras que pacientes con SAOS presentaron un riesgo de 9,8% de desarrollo de adenoma colorrectal⁵⁷.

Asma

Los pacientes con asma presentan menores flujos de aire durante la noche. El mecanismo que explica este fenómeno está asociado al aumento de la actividad parasimpática durante la noche, aumentando la inflamación de la vía aérea, cambios en los receptores de corticoides y aumento de leucotrienos. Las alteraciones del sueño, así como la obesidad y RGE son factores de riesgo asociado a un mal control del asma⁵⁸. En un estudio evaluaron la relación entre SAOS y control del asma, usando como metodología la aplicación del cuestionario "Sleep apnea scale of the sleep disorders questionnaire" (SA-SDQ) y el cuestionario "Asthma control questionnaire" (ACQ) junto a variables clínicas como: sexo, obesidad, RGE, alteraciones nasales y condiciones psiquiátricas encontrando que los pacientes con SAOS severos están asociados de forma independiente con un mal control del asma con un OR de 2,87 (IC 1,54-5,32)⁵⁹.

Como conclusión, existe evidencia clínica y experimental respecto a la asociación entre SAOS y múltiples patologías. La hipoxia sostenida y el estado pro-inflamatorio son claves en estos procesos. Sin duda, la sospecha clínica en conjunto con el conocimiento de estas asociaciones, debieran ser integradas por el médico, de tal manera de realizar un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento adecuado para impedir el desarrollo de complicaciones.

Referencias

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, 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.
2. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011; 86 (6): 549-54.
3. David C. Obstructive Sleep Apnea. <http://pier.acponline.org/physicians/diseases/d351/d351.html>.
4. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, et al. Effectiveness of CPAP Treatment in Daytime Function in Sleep Apnea Syndrome, a Randomized Controlled Study with an Optimized Placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (4): 608-13.
5. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360 (9328): 237-45.
6. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 17 (2).
7. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 61-72.
8. Zamarrón C, Valdés Cuadrado L, Álvarez-Sala R. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulm Med* 2013; 2013: 521087.
9. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (3): 228-34.
10. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (2): 190-5.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-21.
12. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-13.
13. Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ, Hall AP, Khunti K, Morris DH, et al. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath* 2013 Jan 30.
14. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, Porhomayon J, El-Solh AA. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013; 17 (1): 227-34. doi: 10.1007/s11325-012-0677-3.

15. Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology* 2010; 15: 1122-6.
16. Takama N, Kurabayashi M. Relationship between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular disease-metabolic syndrome as a strong factor of nocturnal desaturation. *Intern Med* 2008; 47: 709-15.
17. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF. The incremental role of obstructive sleep apnea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Arteriosclerosis* 2010; 208: 490-95.
18. Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013; 17 (1): 33-8.
19. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: A meta analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 2013; 18 (1): 140-6.
20. Iftikhar IH, Blankfield RP. Effect of continuous positive airway pressure on hemoglobin A (1c) in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (6): 605-11.
21. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (5): 507-13.
22. Lui MM, Sau-Man M. OSA and atherosclerosis. *J Thorac Dis* 2012; 4 (2): 164-72.
23. Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16 (2): 283-94.
24. 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.
25. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012; 8 (5): 587-96.
26. Kuniyoshi FHS, García-Touchard A, Gami AS. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-46.
27. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2 (3): 349-64.
28. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112 (3): 375-83.
29. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (1): 19-25.
30. Sun H, Shi J, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (5): e62298.
31. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-16.
32. Shepherd K, Hillman D, Holloway R, Eastwood P. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011; 15 (3): 561-70.
33. Emilsson OI, Bengtsson A, Franklin KA, Torén K, Benediktsdóttir B, Farkhooy A, Weyler J, et al. Nocturnal gastroesophageal reflux, asthma and symptoms of obstructive sleep apnoea: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J* 2012 Sep 27.
34. Esteller E, Modolell I, Segarra F, Matino E, Enrique A, Adema JM, Estivill E. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56 (9): 411-5.
35. Jouët P, Sabaté JM, Maillard D, Msika S, Mechler C, Ledoux S, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: a prospective study. *Obes Surg* 2007; 17 (4): 478-85.
36. Shimano H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Prog Lipid Res* 2001; 40: 439-52.
37. Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology* 2012; 55 (2): 622-33.
38. Byrne TJ, Parish JM, Somers V, Aqel BA, Rakela J. Evidence for liver injury in the setting of obstructive sleep apnea. *Ann Hepatol* 2012; 11 (2): 228-31.
39. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005; 41 (6): 1290-6.
40. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty

- liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14 (5): 417-31.
41. Yaggi H, Concato J, Kernan W, Lichtman J, Brass L, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N Engl J Med* 2005; 353 (19): 2034-41.
 42. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5 (5): 720-8.
 43. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008; 4 (3): 242-7.
 44. Cho ER, Kim H, Seo HS, Suh S, Lee SK, Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *J Sleep Res* 2013; 22 (4): 452-8.
 45. Hoth KF, Zimmerman ME, Meschede KA, Arnedt JT, Aloia MS. Obstructive sleep apnea: Impact of hypoxemia on memory. *Sleep Breath* 2012 Oct 13.
 46. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, Quan SF, Walsh JK, Gottlieb DJ, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2012; 35 (12): 1593-602.
 47. Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH, Manns BJ, Tonelli M, et al. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. *PLoS One* 2011; 6 (4).
 48. Kato K, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Asano K, Hashimura Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction. *Respir Med* 2011; 105 (4): 643-9.
 49. Szentkiralyi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, Rempert A, Szeifert L, et al. High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: An observational cohort study. *Sleep Med* 2011; 12 (3): 267-7.
 50. Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24 (5): 717-30.
 51. Ehrmann DA. Metabolic dysfunction in pcos: Relationship to obstructive sleep apnea. *Steroids* 2012; 77 (4): 290-4.
 52. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1465-72.
 53. Yang HP, Kang JH, Su HY, Tzeng CR, Liu WM, Huang SY. Apnea-hypopnea index in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105 (3)
 54. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39 (1): 215-7.
 55. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (2): 190-4.
 56. Redline S, Quan SF. Sleep apnea: a common mechanism for the deadly triad-cardiovascular disease, diabetes, and cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (2): 123-4.
 57. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer* 2011; 117 (4): 841-7.
 58. Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma* 2011; 48 (7): 707-13.
 59. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010; 138 (3): 543-50.