

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59644>

Repercusiones neurológicas del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)

Neurological implications of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)

Recibido: 18/08/2016. Aceptado: 24/04/2017.

Marco Venegas-Mariño¹

¹ Somnarum - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Marco Venegas-Mariño. Carrera 19 No. 84-17, oficina 302. Teléfono: +57 1 6366514; celular: +57 3114741747. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: marcoaueliovenegas@gmail.com.

| Resumen |

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una patología con repercusiones sistémicas frecuentes. Uno de los órganos más afectados es el cerebro, así como el sistema nervioso central, convirtiéndose en un factor de riesgo cerebrovascular independiente de otros factores; este síndrome puede incrementar la frecuencia y severidad de enfermedades primarias del sistema nervioso central como epilepsia y síndromes demenciales.

Un síntoma cardinal del SAHOS es la cefalea, que presenta características específicas; además, existen diferentes mecanismos fisiopatológicos identificados involucrados en su desarrollo como microdespertares frecuentes con interrupción del sueño, somnolencia diurna secundaria, alteración de la capacidad de atención, concentración, reacción motora, afecto, etc. En conjunto, estos mecanismos afectan otras funciones mentales superiores como el juicio, el raciocinio o la memoria. Factores como hipoxemia, hipercapnia, incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, secreción de adrenalina, noradrenalina o cortisol durante el sueño contribuyen a la alteración endotelial responsable de enfermedad cerebrovascular.

Palabras clave: Apnea; Trastornos del sueño; Atención; Memoria; Cefalea; Epilepsia (DeCS).

.....
Venegas-Mariño M. Repercusiones neurológicas del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Rev. Fac. Med. 2017;65:S47-9. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59644>.

| Abstract |

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a pathology with frequent systemic repercussions. One of the most affected organs is the brain, as well as the central nervous system, thus becoming a cerebrovascular risk factor regardless of other factors. This syndrome may increase the frequency and severity of primary central nervous system diseases such as epilepsy and dementia syndromes.

A cardinal symptom of OSAHS is headache, which has specific characteristics; in addition, different pathophysiological mechanisms involved in its development have been identified such as frequent micro-arousals from sleep, secondary daytime sleepiness, altered attention capacity, concentration, motor reaction, affection, among

others. Together, these mechanisms affect other higher mental functions including judgment, reasoning or memory. Factors like hypoxemia, hypercapnia, increased heart rate and blood pressure, adrenaline secretion, noradrenaline or cortisol during sleep contribute to the endothelial alteration responsible for cerebrovascular disease.

Keywords: Apnea; Disorders of Excessive Somnolence; Attention; Memory; Headache; Epilepsy (MeSH).

.....
Venegas-Mariño M. [Neurological implications of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)]. Rev. Fac. Med. 2017;65:S47-9. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59644>.

Introducción

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y complicaciones cerebrovasculares

Se ha observado que la incidencia del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) en pacientes que tuvieron un evento cerebro vascular (ECV) es mayor que en la población general (1). Los pacientes que han presentado ECV o accidente isquémico transitorio (AIT) tienen 3 a 4 veces más probabilidad de sufrir SAHOS que personas controles apareados (2,3). Sin importar el sexo, entre el 60% y el 80% de los pacientes con ECV y AIT tienen índice de apnea e hipopnea (IAH) >10 (3-5).

La mayoría de estudios confirmaron la coexistencia de ambas patologías, sin embargo no establecieron una relación de causa y efecto. Redline *et al.* (6) le hicieron seguimiento a 5 422 participantes del Sleep Heart Health Study durante una media de 8.7 años. Los participantes fueron excluidos si tenían historia de ECV en el examen basal (1995 a 1998) o si habían sido tratados para SAHOS. Se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre IAH y ECV en hombres ($p=0.016$), para quienes en el cuartil más alto (IAH >19) el HR fue de 2.86 (IC95%: 1.1-7.4), corregido según edad, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, presión arterial sistólica, uso de antihipertensivos, diabetes *mellitus* y raza. El incremento de riesgo de ECV fue estimado en 6% por cada unidad de incremento del IAH entre 5 y 25. En contraste, las mujeres no mostraron un incremento significativo en la incidencia de ECV con cuartiles del

IAH. No obstante, en estas se observó incremento del riesgo con IAH >25.

Yaggi *et al.* (7) publicaron los resultados de un estudio tipo cohorte en el que a los participantes se les practicó polisomnograma (PSG) y los desenlaces (ECV o muerte) fueron registrados. El diagnóstico de SAHOS se hizo basándose en un IAH ≥ 5 , mientras que los pacientes con un índice inferior sirvieron como controles. Se usó el análisis de riesgo proporcional (proportional-hazards analysis) para determinar el efecto independiente del SAHOS en el resultado compuesto de ECV o muerte de cualquier causa. En el estudio se enrolaron 1 022 pacientes, de los cuales 697 (68%) tenían SAHOS.

En el punto de partida de la observación, los pacientes con SAHOS tenían IAH de 35 y los del grupo control IAH de 2. En un primer análisis no ajustado, el SAHOS se asoció a ECV o muerte de cualquier causa (HR=2.24; IC95%: 1.30-3.86; $p=0.004$); después del ajuste por edad, sexo, raza, tabaquismo, consumo de alcohol, IMC, diabetes *mellitus*, dislipidemia, fibrilación auricular (FA) e hipertensión arterial (HTA), el SAHOS continuó con una asociación estadísticamente significativa a ECV o muerte (HR=1.97; IC95%: 1.12-3.48; $p=0.01$). En un análisis de tendencia, un incremento de la severidad del SAHOS al punto de inicio se asoció con un incremento del riesgo de desarrollar el desenlace ($p=0.005$). Los autores concluyen que el SAHOS incrementa de manera significativa el riesgo de ECV o muerte de cualquier causa y que este incremento es independiente de otros factores de riesgo, incluida la HTA.

Posibles mecanismos fisiopatológicos

El sistema cerebrovascular se debe acomodar a las distintas estructuras anatómicas y a la fisiología del cerebro; como consecuencia, es diferente en muchos aspectos del sistema vascular periférico. Estas diferencias representan vulnerabilidades y retos únicos para que el sistema cerebrovascular mantenga un ambiente homeostático en el cual el cerebro pueda operar. La demanda de oxígeno por el cerebro requiere de una suplencia ininterrumpida; las disrupciones de esta por periodos relativamente cortos de tiempo se acompañan de consecuencias significativamente patológicas.

Flujo sanguíneo cerebral durante un episodio de apnea

La ultrasonografía doppler transcraneana (UDTC) de la velocidad sanguínea en las arterias cerebrales ha sido una herramienta importante en la medición del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en humanos. Este método, que mide la velocidad de los glóbulos rojos en los vasos sanguíneos —por lo general la arteria cerebral media—, no da una medición cuantitativa del FSC. En cambio, provee un índice que es directamente proporcional a la tasa de flujo sanguíneo, dado que el diámetro de los vasos sanguíneos permanece constante a través del tiempo de la medición.

Varios estudios indican que la velocidad del FSC (VFSC) en la arteria cerebral media puede dar un indicador razonable de este flujo con diferentes condiciones. Se ha reportado que la VFSC se incrementa de forma estable durante un episodio de SAHOS en la arteria cerebral media. La magnitud de este incremento varía de manera amplia, pero puede exceder el 200% a la velocidad basal (8-10). Al terminar la apnea, con frecuencia se observa disminución de la velocidad por debajo de la línea basal antes de la recuperación, después de un minuto (8-10). Algunas influencias vasoactivas conocidas —y quizás algunas desconocidas— influyen en la circulación cerebral durante la apnea-hipopnea: la PaO_2 y el pH disminuyen y el PaCO_2 aumenta. Estos cambios en gases sanguíneos y el pH causan dilatación de las arterias y arteriolas cerebrales (11-12). La presión arterial se incrementa de manera progresiva durante la apnea y cae bajo la línea basal después de esta (8,9).

Mecanismos de lesión de la circulación cerebral en SAHOS

Mecanismos físicos: hay cambios repetidos de la presión arterial con cada episodio de apnea que consisten no solo en incremento de la presión durante el evento, sino también en un periodo de hipotensión después de este. Al final de un episodio obstructivo, la presión sanguínea puede incrementarse de forma aguda en 35 mmHg en promedio, aunque en algunos individuos se ha reportado un incremento hasta de 100 mmHg (12). Estos cambios son tan rápidos que la autorregulación no tiene tiempo de acomodarla completamente. Las subidas de presión exponen a arteriolas y capilares a daño endotelial y disrupción de la barrera hematoencefálica.

Al final de un episodio de incremento súbito de la presión arterial, la presión intracraneana excede con frecuencia los 50 mmHg (13). De manera similar, la caída de presión arterial puede llevar al cerebro a isquemia, en especial en zonas donde hay poca reserva (14). Esto puede ser especialmente cierto para áreas sin una buena circulación colateral, zonas limítrofes y territorios arteriales terminales. El SAHOS ha sido vinculado con infartos lacunares, enfermedad de pequeño vaso y leucoaraiosis (15). Vibraciones en la arteria carótida por el ronquido, lo que es común en pacientes con SAHOS, pueden producir lesión endotelial y aterosclerosis (16-17). La disfunción vascular en la arteria carótida agrega mayor estrés en el sistema vascular del cerebro, haciéndolo más vulnerable a otras consecuencias patológicas del SAHOS.

Mecanismos celulares y moleculares: el SAHOS inicia una cascada patológica a través de múltiples y, a menudo, redundantes vías, afectando el sistema cardiovascular. Esta cascada incluye estrés oxidativo, inflamación, activación simpática, hipercoagulación, disfunción endotelial, incremento en la agregabilidad plaquetaria y disregulación metabólica (14-18).

La circulación cerebral, al igual que ocurre con la circulación periférica, se ve afectada adversamente por esta cascada hasta comprometer una gran extensión del endotelio. El impacto patológico en el endotelio —comúnmente referido como disfunción endotelial— es caracterizado por estrés oxidativo y disminución en la producción de óxido nítrico. La disfunción endotelial ocurre más pronto y en una mayor extensión en la progresión de enfermedades cardiovasculares que en el endotelio periférico (19).

Complicaciones cognoscitivas del SAHOS

A pesar de las diferencias en la definición de SAHOS, varios estudios han sugerido que la recurrencia de la apnea, la fragmentación del sueño, la somnolencia diurna y la hipoxemia nocturna pueden inducir un compromiso de la función cognoscitiva en los pacientes con este síndrome, afectando la atención, vigilancia, memoria, desempeño psicomotor y función ejecutiva. Sin embargo, la presencia y extensión de los cambios cognitivos en sujetos con SAHOS es aún materia de debate, ya que el compromiso cognoscitivo empeora con la severidad de la enfermedad, pero no de manera lineal.

Algunos estudios también han determinado que, aunque la somnolencia y la hipoxemia pueden causar déficit neuropsicológico, las comorbilidades observadas con regularidad en estos pacientes —enfermedades cardiovasculares, obesidad e inactividad física— son más importantes que el SAHOS *per se*, afectando funciones neurocognitivas. Además, se debe considerar que hay una gran heterogeneidad en los test neuropsicológicos usados en pacientes con SAHOS, lo que dificulta la comparación de resultados.

En los últimos tiempos se ha prestado especial interés a la función ejecutiva, que se refiere a la habilidad de desarrollar y mantener una

aproximación flexible a situaciones problema con una organización dirigida a la meta y que permita a los individuos usar de manera adaptativa sus habilidades básicas en un medio ambiente externo complejo y cambiante. Este dominio podría ser examinado por pruebas que demandan trabajo con memoria, flexibilidad mental, planeación, organización y solución de problemas, tareas relacionadas con la actividad de la corteza prefrontal.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI® - Médicos para adultos), la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC) por permitir a los autores usar sus instalaciones como lugar de reunión de trabajo.

Referencias

1. **Dyken ME, Im KB.** Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest.* 2009;136(6):1668-77. <http://doi.org/fkgkmb>.
2. **Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB.** Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke.* 1996;27(3):401-7. 20. <http://doi.org/d2sz8c>.
3. **Bassetti C, Aldrich MS.** Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999;22(2):217-23.
4. **Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW.** Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke.* 2002;33(8):2037-42. <http://doi.org/bbkpex>.
5. **Johnson KG, Johnson DC.** Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(2):131-7.
6. **Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al.** Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):269-77. <http://doi.org/bnmh>.
7. **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;353:2034-41. <http://doi.org/bvxsxj>.
8. **Bålfors EM, Franklin KA.** Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1587-91. <http://doi.org/bnmj>.
9. **Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Varzegi M, Ruther E, Conrad B.** Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke.* 1992;23(10):1427-33. <http://doi.org/c929ww>.
10. **Siebler M, Nachtmann A.** Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103(4):1118-9. <http://doi.org/dnw887>.
11. **Hurn PD, Traystman RJ.** Changes in arterial gas tension. In: Edvinsson L, Krause DN, editors. *Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 384-94.
12. **Faraci FM.** Breathe, breathe in the air: The Ins and Outs of Hypoxia Take Their Toll. *Hypertension.* 2012;60(1):22-4. <http://doi.org/bnmk>.
13. **Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM.** Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-904. <http://doi.org/brm5z7>.
14. **Jennum P, Børgesen SE.** Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest.* 1989;95(2):279-83. <http://doi.org/c72vrr>.
15. **Culebras A.** Sleep and stroke. *Semin Neurol.* 2009;29:438-45. <http://doi.org/b9cggg>.
16. **Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Massons J.** Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. *J Neurol.* 2009;256(12):2036-42. <http://doi.org/bbm4z>.
17. **Cho JG, Witting PK, Verma M, Wu BJ, Shanu A, Kairaitis K, et al.** Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep.* 2011;34(6):751-7. <http://doi.org/fvjw9c>.
18. **Lee SA, Amis TC, Byth K, Larcos G, Kairaitis K, Robinson TD, et al.** Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep.* 2008;31(9):1207-13.
19. **Bagai K.** Obstructive sleep apnea, stroke, and cardiovascular diseases. *Neurologist.* 2010;16(6):329-39. <http://doi.org/fvjmpf>.