



Universidad Nacional Autónoma de México

---

---



**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO  
CHÁVEZ”**

**TITULO**

**FRECUENCIA DE SINTOMAS RELACIONADOS CON APNEA  
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON HIPERTENSION  
ARTERIAL SISTEMICA**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como  
Especialista en Cardiología  
Presenta**

**DRA. TANIA GUADALUPE HINOJOSA LÓPEZ**

**Asesor de Tesis**

**DR. JULIO SANDOVAL ZARATE**

**México, D. F. agosto de 2007**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Universidad Nacional Autónoma de México**

---

---



**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO  
CHÁVEZ”**

**TITULO**

**FRECUENCIA DE SINTOMAS RELACIONADOS CON APNEA  
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON HIPERTENSION  
ARTERIAL SISTEMICA**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como  
Especialista en Cardiología**

**Presenta**

**DRA. TANIA GUADALUPE HINOJOSA LÓPEZ**

**Asesor de Tesis**

**DR. JULIO SANDOVAL ZARATE**

**México, D. F. agosto de 2007**



## Lista de Firmas.

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.  
Director General de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez "

---

Dr. Julio Sandoval Zarate  
Asesor de tesis  
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez "

---

## **Agradecimientos.**

A Dios por permitirme estar viva y disfrutar de las cosas que me rodean, por darme la oportunidad de aprender todos los días y de levantarme sana y con ánimos de seguir adelante y por siempre estar a mi lado.

A mi papa que es mi ejemplo más grande a seguir, porque todos los días esta presente orientándome apoyándome y porque es una persona que admiro respeto y me gustaría siempre tenerte en alto gracias por todo

A mi mama que es mi mejor amiga la que siempre tiene una palabra sensata y justa en el momento porque no importa que tan lejos este siempre me ha apoyado en las cosas importantes en mi vida como es mi carrera.

A mis hermanos Christopher y Gustavo porque ellos me han dado los momentos más divertidos en mi vida, porque se de su admiración y porque siempre hay cosas que aprender de ellos.

A mis sobrinos Katy y Gute y mí cuñada Claudia por su buen trato y su cariño incondicional.

A mi esposo Fernando porque su amor, su compañía y su apoyo están siempre presentes en todas las cosas que hago. Te amo.

Y finalmente y no menos importante a todos mis maestros, que siempre están dispuestos a enseñar a dar sus conocimientos y experiencia en esta hermosa profesión que es la Cardiología y porque han hecho que admire y me sienta parte de esta familia que constituye el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

ANTECEDENTES	
I.	Definición 1
II.	Epidemiología 1
III.	Presentación clínica 4
IV.	Mecanismos cardiovasculares durante la apnea obstructiva del sueño 8
V.	Apnea obstructiva del sueño relacionada con otras enfermedades cardiovasculares 14
VI.	Relación entre apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial sistémica 18
VII.	Mecanismo fisiopatológicos de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con apnea obstructiva del sueño 20
VIII.	Hipertensión resistente a tratamiento en pacientes con apnea obstructiva del sueño 27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
	Pregunta de investigación 32
	Justificación 32
	Objetivos 33
	Hipótesis 36
	Metodología 37
TIPO DE INVESTIGACION 38	
	Selección de la muestra 38
	Tamaño de la muestra y análisis estadístico 38
	Criterios de inclusión 39
	Criterios de exclusión 40
	Variables 40
	Recursos 46
RESULTADOS 47	
DISCUSION 56	
CONCLUSIONES 62	
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 63	

PALABRAS CLAVE: APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA. HIPERTENSION DE DIFICIL CONTROL

## **Antecedentes**

### **I. Definición**

La apnea obstructiva del sueño es una obstrucción completa o parcial de la vía aérea durante el sueño, la obstrucción puede deberse a varios factores como obesidad, alteración en las estructuras óseas, las amígdalas o adenoides o bien por una combinación de estas.

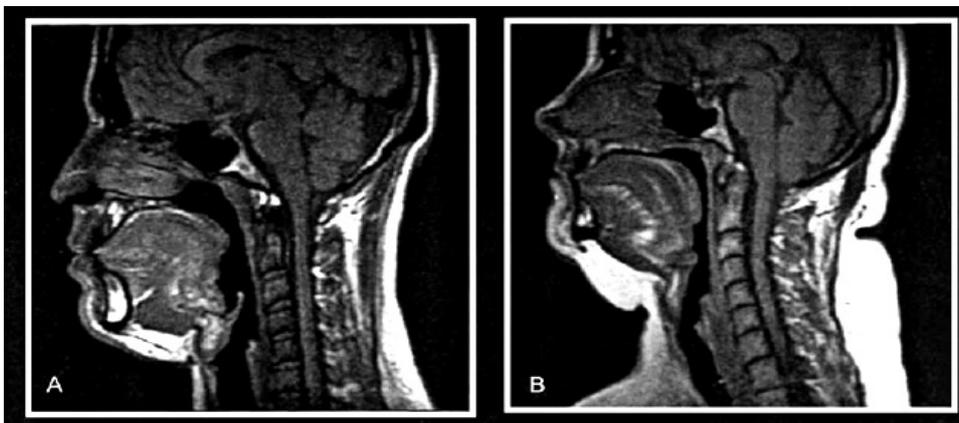
#### **A. Obstrucción de la vía aérea.**

La reducción del flujo de la vía aérea ha sido evaluada mediante estudios de imagen tales como la tomografía computada o la resonancia magnética nuclear (RMN)<sup>1</sup>.

Estudios volumétricos con resonancia magnética nuclear (RMN) Fig. 1 sugieren que el volumen de la lengua y la pared lateral de la faringe, esta incrementa en los pacientes con AOS comparado con grupos controles y estas estructuras son las que adelgazan la vía aérea.

Existe una hipótesis que normalmente el músculo dilatador faríngeo hace que se mantenga abierta la vía aérea durante el sueño y se ha demostrado que este músculo se encuentra débil en pacientes apneicos. Estos músculos responden a una gran variedad de estímulos incluyendo los cambios en la presión negativa, la hipoxemia y la hipercapnea sin embargo la presión negativa es el estímulo primario para que estos músculos se activen y hagan que permanezca dilatada la vía aérea. De esta manera los pacientes con AOS al estar despiertos

tienen una mayor actividad del músculo dilatador faringeo en comparación con el grupo control porque su anatomía así lo demanda. Por el contrario durante el sueño, la actividad de este músculo esta atenuada. Esto da como resultado incremento en la resistencia de la vía aérea produciendo un colapso casi completo de la vía aérea produciéndose apnea o bien hipopnea.<sup>ii 3</sup>



**Fig. 1 A) Sujeto normal B) Pacientes con AOS. Nota que la vía aérea por debajo de la úvula, paladar blando, y la lengua es considerablemente menor en pacientes con AOS que en sujetos normales. Este es el sitio de colapso en pacientes con apnea.**

**Imagen tomada *Clin Chest Med* 1998; 19:33-54**

Uno de los mecanismos más importantes por el cual la apnea es terminada es por los despertares frecuentes, de esta manera no ocurre un sueño estable, requiriendo una compensación neuromuscular durante los despertares. Por lo que el que no haya despertares frecuentes puede significar un problema, tales personas no son capaces de mantenerse despiertos lo suficiente para estimular la actividad muscular y abrir la vía aérea.

Otros factores que influyen en la obstrucción de la vía aérea se pueden dividir en factores estáticos y factores dinámicos. Los factores estáticos la postura del cuello y la barbilla, la tracción traqueal y la gravedad, para la mayoría de los pacientes con AOS la obstrucción se empeora en la posición supina. Los factores dinámicos incluyen la resistencia del flujo a la vía aérea superior, el efecto de Bernoulli y la complianza dinámica. Cualquier característica anatómica que disminuya el tamaño de la faringe incrementa la frecuencia de AOS. El efecto de Bernoulli tiene un importante papel en la fisiopatología de la AOS, de acuerdo a este efecto la velocidad de flujo incrementa en el sitio de restricción de la vía aérea. Mientras la velocidad se incrementa la presión de la pared lateral disminuye y si se alcanza la presión de cierre la vía aérea se colapsa. El efecto de Bernoulli esta presente en las zonas en donde la obstrucción es más crítica. Este efecto ayuda a explicar parcialmente porque los pacientes obesos y especialmente en aquellos con exceso de grasa en la zona del cuello tienden a presentar AOS. Además el área de sección transversal es mas pequeña en los pacientes con AOS esta diferencia es debida a la cantidad de tejido blando incluyendo la lengua, paredes laterales faríngeas, paladar blando y grasa parafaríngea.

Otros factores estructurales que están relacionados son la anatomía cráneo facial, los pólipos, la desviación septal, la estenosis y las obstrucciones retropalatinas. Los factores no estructurales relacionados son la obesidad, el sexo masculino y las mujeres posmenopáusicas.

## II. Epidemiología

La prevalencia de AOS es relativamente alta y se estima que afecta al 24 % de hombres y al 9 % mujeres de mediana edad.

Estudios como el Wisconsin Sleep Study y el Spain utilizaron métodos similares para determinar la prevalencia de AOS. Se demostró que la prevalencia era predominante en hombres blancos con promedio de índice de masa corporal (IMC) entre 25-28 Kg/m<sup>2</sup> SC y se estimó que uno de cada 5 adultos tenía cuando menos AOS leve y 1 de cada 15 AOS moderada. <sup>iii</sup>

### PREVALENCIA DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN TRES ESTUDIOS DIFERENTES

Estudio	n	edad	Prevalencia Estimada IAH >5 E/H %( 95%IC )		Prevalencia Estimada IAH >15E/H % 95% IC	
			Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Wisconsin	626	30-60	24(19-28)	9(6-12)	9 (6 -11)	4 ( 2-7)
Pennsylvania	1741	20-99	17(15-20)	NO	7(6 - 9)	2 (2-3)
Spain	400	30-70	26(20-32)	28(20-35)	14(10-18)	7(3-11)

Abreviación: IAH: índice de apnea hipopnea

Imagen tomada Minerva Med.2004; 94:187-202

### Genero

Los hombres tienen mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño que las mujeres con una relación 2-3:1 La razón exacta no esta clara, pero las influencias hormonales pueden ofrecer una explicación parcial, por otra parte las mujeres

cuando están en la etapa posmenopáusica el riesgo de tener AOS se incrementa en comparación con las mujeres premenopáusicas y el reemplazo hormonal puede aminorarla.<sup>5</sup>

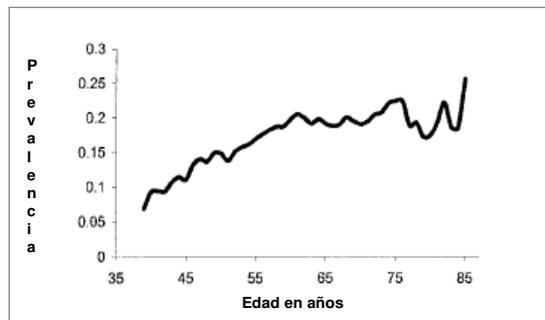
## Edad

La asociación entre la apnea obstructiva y la edad es compleja. Muchos estudios han demostrado una mayor prevalencia de apnea obstructiva en los ancianos comparado con personas de mediana edad. Aunque los síntomas durante el día suelen ser menos comunes en este tipo de pacientes.

El estudio Spain fue el que mas demostró la diferencia entre la prevalencia en ancianos comparado con personas de mediana edad. Pacientes con edades entre 71-100 años. la prevalencia para mujeres con IAH >5 eventos/hora fue del 80% (95% IC 74–86 %), y 81% para hombres (95% IC= 76-86 %). Y la prevalencia para mujeres con IAH >15 eventos/hora fue del 49% (95% IC = 42-56 %) y para los hombres con IAH > 15 fue 57% (95% IC 50-63 %). Cuando se compara la prevalencia en pacientes de mediana edad, la prevalencia es tres veces mas alta con los pacientes de edad avanzada con IAH > 5 y cuatro veces mas con IAH >15.

En el Sleep Heart Health Study la proporción de pacientes con IAH >15 eventos por hora fue 1.7 veces mas frecuente en mayores de edad (60-99 años) comparado con pacientes de mediana edad (40-60 años).<sup>5</sup> Si bien es cierto que la prevalencia de AOS se incrementa con la edad esto se ha encontrado que esta presente antes de los 65 años ya que después de esto la curva hace una meseta no incrementándose mas la prevalencia después de los 65 años.

## Apnea Obstructiva del Sueño Prevalencia – Progresión



Young T. Arch Intern Med 2002

### Factores ambientales

También se han relacionado con diversos factores ambientales tales como exposición al tabaquismo, irritantes ambientales o alérgenos, y alcohol así como medicamentos del tipo hipnóticos sedantes.

### Mortalidad

En lo que se refiere a mortalidad He y cols. reportaron que aproximadamente el 40% de los pacientes con AOS importante murieron durante el seguimiento de 8 años.

Partinen y cols. reportaron un riesgo relativo de mortalidad debido a enfermedad cardiovascular de 4.9 en pacientes con AOS que no recibían tratamiento comparado con aquellos tratados con traqueostomía.

En un estudio realizado por Lavie y cols. en relación a la mortalidad en varones con AOS, se encontró que el cociente de daño (CD) para mortalidad, ajustado para edad e IMC es de 2.18 (95% IC 1.33-3.57) y 2.49 (95% IC 1.59-

3.18) para hombres con un índice de alteraciones respiratorias (IAR) entre 31-40 y mayor de 40 respectivamente.<sup>iv</sup>

En lo que se refiere a edad, la mortalidad fue mayor en los hombres con IAR>30 que en la población general. En análisis específico para la edad reveló que la mortalidad relativa disminuye con la edad; sólo en las personas entre los 20 y 29 años de edad tenía una mayor mortalidad que en la población en general, con un índice de mortalidad relativa de 5.84 (95% IC 1.45-23.4). Entre los 30 y 49 años, tenían índices de mortalidad relativa mayores, pero no estadísticamente significativas y la mortalidad de los 50 a los 79 años de edad fue cercana a la población general; por otra parte, los pacientes masculinos mayores de 80 años tienen unos índices de mortalidad significativamente mayores que en la población general 1.92 (95% IC 1.19-3.09).

### **III. Presentación Clínica.**

La presentación clínica más común de la apnea obstructiva del sueño es el ronquido, las pausas respiratorias generalmente observadas por la pareja y el sueño excesivo durante el día. Otros síntomas incluyen poco descanso durante el sueño, cefalea matutina, dolor de garganta matutina, y fatiga y malestar excesivo.<sup>v</sup>

#### **TABLA 1. CRITERIOS QUE SUGIEREN LA PRESENCIA DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

---

Ronquido

Apneas presenciadas

---

---

Obesidad (tamaño de cuello > 17 pulgadas en hombres y >16 pulgadas en mujeres)

Sueño durante el día

Hipertensión

---

Por convención el índice de apnea/hipopnea (IAH) se ha utilizado para caracterizar a la AOS. Este índice mide el porcentaje de reducción de la vía aérea asociado al colapso de las vías aéreas superiores o al estrechamiento que ocurre durante el sueño. El índice de apnea / hipopnea no ha sido adecuadamente estandarizado por lo que muchos laboratorios difieren en cuanto su definición. Este índice mide la frecuencia de los eventos respiratorios pero no cuantifica otros procesos que pueden ser importantes durante la fisiopatología tales como el grado saturación de oxígeno. La severidad de la AOS esta clasificada de acuerdo a este índice en tres categorías: Leve IAH 5-15 eventos por hora, moderada IAH 15-30 eventos por hora, grave IAH mayor de 30 eventos por hora. Otros factores que también se influyen en la severidad de la AOS son la desaturación de oxígeno, la calidad de vida y el tiempo de sueño durante el día.<sup>vi</sup>

La apnea involucra el colapso de la vía aérea alta y se define como el cese completa del flujo aéreo asociado a disminución en la saturación de oxígeno con despertares frecuentes durante el sueño. La hipopnea esta asociada a un colapso parcial del 30% o más de la vía aérea superior y disminución del 4% de la saturación. La hipopnea es clínicamente más importante ya que se relaciona con la mayoría de los eventos respiratorios durante el sueño.

El total de despertares es un mejor marcador de la fragmentación del sueño que el índice de apnea/ hipopnea y puede explicar mejor el sueño durante el día, sin embargo el índice de apnea / hipopnea es el mejor para evaluar el efecto total la obstrucción en la AOS.

La apnea obstructiva del sueño se asocia ampliamente con ronquido. Datos de Sleep Heart Health Study sugieren que el ronquido esta asociado con el sueño durante el día independientemente del la severidad del índice de apnea/hipopnea.

#### **IV. Mecanismos cardiovasculares durante la apnea obstructiva del sueño.**

El sueño normal esta ampliamente caracterizado por sueño MOR (movimientos rápidos oculares) el cual ocurre cíclicamente y más frecuentemente durante la segunda mitad de la noche y sueño no-MOR el cual se subclasifica en etapas de la 1 a la 4 y constituye el resto del sueño. Mientras el sueño no MOR transcurre, la frecuencia cardiaca, la presión sanguínea y la actividad simpática (por medición directa intraneural) disminuye por el contrario el sueño MOR esta caracterizado por incremento en la actividad eléctrica en el cerebro y el sistema simpático, asociado con cambios abruptos en la presión sanguínea y en la frecuencia cardiaca. En resumen durante el sueño normal ocurre la modulación del estado vascular y cardiaco.

Quimiorreceptores en apnea obstructiva del sueño.

Normalmente los quimioreflejos median la respuesta ventilatoria a la hipercapnea y a la hipoxemia. El mas importante de los quimiorreceptores esta localizado en los cuerpos carotídeos de la arteria carótida interna, estos responde

a la presión de oxígeno, mientras que los quimiorreceptores cerebrales centrales son más sensibles al dióxido de carbono y el balance ácido base.

Aun en personas sanas la respuesta a los quimiorreceptores está abolida durante el sueño, en comparación con la vigilia respondiendo a cambios modestos en los gases sanguíneos por ejemplo al incremento del dióxido de carbono 2 a 6 mm Hg. ó disminución de la saturación de oxígeno por arriba del 2%.

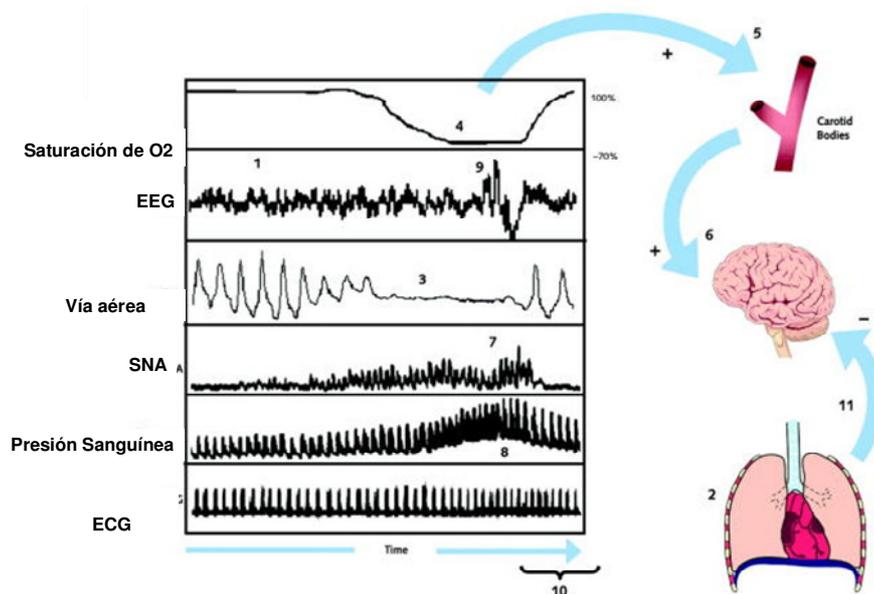
Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen mayor sensibilidad a los quimiorreceptores resultando en un incremento en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. Este incremento en la respuesta es evidente durante la normoxemia y por virtud de las conexiones nerviosas simpáticas con los cuerpos carotídeos que contribuyen a incremento en el tono simpático y de la vasculatura del músculo esquelético durante la vigilia. Por otra parte, los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen inhibición de la actividad a los quimiorreceptores durante la administración del 100 % de oxígeno, lo cual resulta en una disminución de la actividad simpática, presión sanguínea y frecuencia cardíaca. El incremento en la sensibilidad de los quimiorreceptores en la apnea obstructiva del sueño puede explicar la exagerada respuesta durante episodios de hipoxemia.

En algunas personas el estímulo de los quimiorreceptores a la hipoxemia incrementa el tono simpático del músculo y vascular mientras a nivel cardíaco respeta la activación en el tono vagal resultando en bradicardia. Este fenómeno es llamado el reflejo del buceo. Una de las características del reflejo del buceo es una vasoconstricción periférica el cual preserva el flujo sanguíneo cerebral así como vasos coronarios y una profunda bradicardia que limita la demanda de oxígeno cardíaca. Este mecanismo protector permite la homeostasis durante periodos

prolongados de apnea y permite que estén activos los pacientes con apnea obstructiva del sueño manifestando severas bradiarritmias durante eventos apneicos.

**Figura 3.**

Vías fisiopatológicas que se activan durante los eventos obstructivos apneicos. Electroencefalograma (EEG) (1) reducción en la ventilación minuto (2) colapso de la vía aérea (3) reducción en la saturación de la oxihemoglobina (4) estimulación de los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos (5) efectos hipercapnicos no son vistos (6) incremento de la actividad simpática (7) presión sanguínea (8) incremento conforme progresa la apnea.(9) el electrocardiograma (ECG) (10) muestra la cascada de eventos resultado de los despertares durante el sueño incluyendo la ventilación supranormal, normalización de la saturación de la oxihemoglobina y suprimir la actividad nerviosa simpática (11) reflejo del buceo con una marcada bradicardia acompañada de una aumento de la actividad simpática vascular. Imagen tomada de *Sleep Apnea. 2005 Inter Med 2005; 142:187-19*



Variaciones en la presión intratorácica

En la apnea obstructiva del sueño existe una marcada reducción de la presión relacionada con el esfuerzo respiratorio en contra de la obstrucción de la vía aérea. La profunda presión negativa pleural tiene importantes efectos mecánicos, neurales y circulatorios. Estos efectos han sido simulados experimentalmente en humanos usando la maniobra de Müller, en los cuales las personas participantes inspiraban contra una glotis cerrada. Esta maniobra (con presiones pleurales -30 cm. H<sub>2</sub>O) reduce el gasto cardíaco y la presión sanguínea, efecto que es más pronunciado y prolongado en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca que en aquellos con función cardíaca normal.<sup>4</sup>

## **V. Apnea obstructiva del sueño relacionada con otras enfermedades cardiovasculares.**

La AOS está relacionada con factores de riesgo cardiovascular tales como obesidad, diabetes e hipertensión y esto ha hecho difícil el aislar a la AOS como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular.<sup>vii</sup>

Además de las dramáticas consecuencias cardiovasculares agudas de los trastornos respiratorios del sueño (TRS), numerosos estudios epidemiológicos sugieren que la exposición crónica de los TRS juega un papel en la patogenia de la enfermedad cardiovascular.

### **Infarto del Miocardio**

Estudios de casos y controles han demostrado que existe un riesgo fuerte pero variable del infarto al miocardio (IM) en pacientes con TRS<sup>8</sup>. La razón de momios en estos estudios fue significativamente elevada; sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios. En cada uno de estos estudios los TRS

fueron reconocidos después de presentarse el IM así que la gravedad de los TRS y el periodo de exposición es desconocida, entonces, la naturaleza de la completa relación entre los TRS y el IM no ha sido bien establecido. Evidencias actuales <sup>8</sup> indican que la AOS ocurre comúnmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), esta asociado con angina nocturna y depresión del segmento ST y onda T. Además la AOS es un factor de riesgo independiente en enfermedad cardiaca isquémica. Hung y cols. <sup>8</sup> informaron que pacientes con IM, la AOS fue un factor de riesgo tan importante como la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión. En un estudio, la AOS clínicamente importante fue evidente en el 50% de los pacientes con EAC. The Sleep Heart Health Study <sup>9</sup> demostró un ligero incremento en la razón de momios de la EAC en pacientes con AOS grave, comparado con los controles. Además existe una asociación entre la apnea obstructiva grave y aquellos pacientes que tienen enfermedad isquémica cardiaca con angina nocturna. Además existe una relación en pacientes con desaturación de oxihemoglobina, severidad del AOS con la depresión del segmento ST en el ECG, el mecanismo de los cambios en el segmento ST son similares a los relacionados con el incremento en la demanda miocárdica de oxígeno durante el periodo post-apneico, por lo que esta muy relacionado con cambios en la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y la saturación de la oxihemoglobina <sup>8</sup>. Sin embargo, la isquemia nocturna en la AOS, en ausencia de la EAC, no ha sido bien establecida. En un estudio, el tratamiento con CPAP reduce la duración de la elevación del segmento ST, pero no ha sido evaluado en estudios aleatorizados o controlados en el tratamiento para la isquemia nocturna con CPAP en pacientes con EAC.<sup>8</sup>

## Insuficiencia Cardíaca

La AOS ha sido asociada con una miocardiopatía idiopática e insuficiencia cardíaca (IC), aunque la AOS se ha visto frecuentemente en pacientes con IC, la certeza de que la prevalencia difiera de la esperada en una población cercana sin IC no es clara.<sup>1</sup> Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en pacientes con ICC, son debidos primordialmente al colapso de la vía aérea superior, apnea central o una combinación de ambas. La respiración de Cheyne Stokes ocurre en pacientes con ICC debido a un incremento a la quimiosensibilidad al dióxido de carbono y a la hiperventilación. Ambos la insuficiencia cardíaca y la respiración de Cheyne Stokes contribuyen al colapso de la vía aérea superior; además, la elevación de la presión venosa central puede causar edema de la vía aérea superior, predisponiendo a colapso. Esto puede ser porque el edema induce alteración en la motilidad en la vasculatura faríngea y/o edema y el estrechamiento de la luz de la vía aérea. Una reducción del diámetro de la luz puede resultar en un marcado incremento en la resistencia de la vía aérea con incremento de las presiones inspiratorias, predisponiendo a colapso de la vía aérea.

En el Sleep Heart Health Study, la AOS se encontró como factor de riesgo independiente para la ICC. En el grupo con IAH>11 eventos/hora, la razón de momios de tener ICC fue de 2.38, este valor es mayor que para las otras causas de enfermedad cardiovascular. En otras series, los pacientes con ICC, la AOS se encontró entre el 11 y el 37 por ciento. En la AOS existen diferentes cambios tales como la actividad simpática, la presión sanguínea, el estrés parietal, así como las consecuencias metabólicas e hipoxémicas que pueden contribuir al

deterioro de la función cardiaca. De hecho, algunos estudios han señalado que el tratamiento de la AOS mejora la fracción de expulsión.

La AOS ha estado asociada con disfunción diastólica y sistólica. Hedner y cols. reportaron que la hipertrofia ventricular izquierda era común en pacientes normotensos y con AOS, comparado con los controles. La disfunción diastólica puede ser la causa no solo por la hipertensión de larga evolución, pero también por el incremento en la poscarga e incremento en el estrés parietal miocárdico asociado con diferentes efectos de las apneas durante largos periodos. La generación de una presión intratorácica negativa incrementa la poscarga del ventrículo izquierdo y el estímulo adrenérgico causado por las apneas también puede contribuir a la hipertrofia miocárdica y finalmente a la alteración de la función diastólica; de hecho, pequeños estudios han sugerido una alta prevalencia de AOS y disfunción diastólica.

## **VI. Relación entre apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial sistémica.**

Se ha observado que en pacientes con hipertensión arterial esencial cerca del 24 al 48% tienen trastornos respiratorios del sueño y la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes con AOS es del 50 %.<sup>viii</sup>

En un estudio en el que se evaluaron más de 6000 sujetos para buscar la relación entre AOS e hipertensión arterial sistémica mostró una alta prevalencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes con trastornos respiratorios del sueño.

Esta asociación persistía a pesar de ajustarla a diferentes variables demográficas como medidas antropométricas (incluyendo IMC, perímetro abdominal) consumo de alcohol y tabaquismo.<sup>ix</sup>

La evidencia más concreta fue hecha en el estudio de Wisconsin Sleep Cohort Study (Figura 3), en donde se demostró el riesgo de presentar hipertensión arterial sistémica de novo que de acuerdo a la severidad de la apnea obstructiva del sueño como factor independiente a los 4 años. El tener AOS se asociaba con incremento en el riesgo de tener hipertensión arterial sistémica tres veces más. Los que tienen índices de apnea/hipopnea < 5 eventos/hora el riesgo es de 1.5 y con IAH >15 el riesgo es de tres.<sup>8</sup>

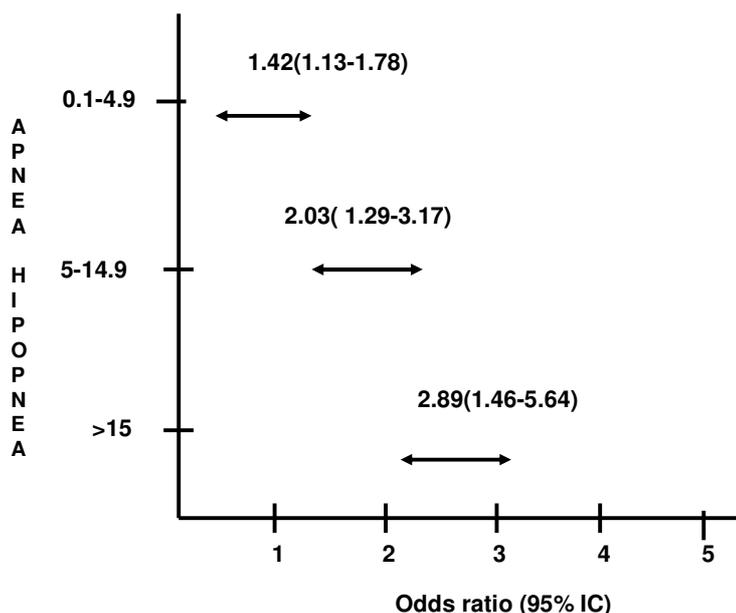


Figura 4. Wisconsin Sleep Cohort Study. De acuerdo al índice apnea/hipopnea incrementa el riesgo de presentar hipertensión arterial sistémica. ***Sleep apnea and hypertension. Minerva Med 2004; 95:281-90***

En trabajos que se han estudiado pacientes con AOS normotensos y controles sin apnea obstructiva del sueño mediante monitoreo ambulatorio de la presión en 24 horas se ha comprobado que el descenso normal experimentado en la presión arterial durante el sueño esta abolido en pacientes con AOS afectando en un 48 % a la presión sistólica y en un 22.5% la presión diastólica.<sup>3</sup>

Además se ha encontrado una asociación clara entre la AOS y el deterioro en las propiedades arteriales en sujetos aparentemente sanos. Se ha descrito la presencia de signos tempranos de aterosclerosis en paciente sanos con AOS caracterizados por rigidez de las arterias evaluados por la velocidad de la onda de pulso que es un sensible marcador de riesgo cardiovascular.

## **VII. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con apnea obstructiva del sueño.**

### Sistema nervioso simpático

En las personas sanas, durante el sueño esta asociado con una disminución del sistema nervioso simpático con la consecuente disminución de la frecuencia cardiaca, volumen latido, presión arterial sistémica y las resistencias vasculares sistémicas. En la apnea del sueño esta regulación esta alterada ya que la hipoxemia, la re-oxigenación, los incrementos en la presión negativa intratorácica y los despertares frecuentes son la consecuencia de esto. Cuando se termina la apnea, la hiperventilación induce un incremento en el retorno venoso, gasto cardiaco y en la vasoconstricción periférica que termina incrementando la presión arterial sistémica.<sup>2</sup>

Estudios en la función barorrefleja muestra que algunos pero no todos los componentes del arco barorreflejo están disfuncionales en la AOS. Sin embargo la manera en la que los barorreflejos pueden contribuir al incremento en la actividad simpática no es bien conocida. Ziegler estudia los efectos de la hipoxia sobre la sensibilidad de barorreflejos y se encuentra que en apneicos tienen un aumento de la sensibilidad presora a la fenilefrina con un enlentecimiento en el retorno a la presión normal debido a cambios en el comportamiento de los barorreceptores como consecuencia de la hipoxia.

El incremento del sistema nervioso autónomo y la variabilidad cardiovascular en los pacientes con AOS puede contribuir al riesgo cardiovascular particularmente en el desarrollo de hipertensión. Pacientes normotensos con disminución en la variabilidad en la frecuencia cardíaca se relaciona con un incremento en el riesgo de tener hipertensión arterial sistémica y un incremento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha relacionado con un incremento en el riesgo a daño a órgano blanco. Frecuencias cardíacas altas también esta asociada con un riesgo cardiovascular y todos estos en conjunto se relacionan con un aumento en el riesgo cardiovascular global en paciente con apnea obstructiva del sueño.<sup>2</sup>

#### Obesidad y activación simpática

La actividad simpática esta claramente incrementada en sujetos obesos comparados con los sujetos no obesos, la hipereactividad simpática esta asociada con incremento en la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y reabsorción tubular de sodio.<sup>x</sup> El mecanismo por el cual la obesidad

incrementa el sistema nervioso simpático no es bien conocido aunque alguna evidencia sugiere que la leptina de los adipositos incrementa la estimulación simpática del riñón y otra manera que la obesidad produce aumento de la actividad simpática es con la apnea durante el sueño. Además de los efectos en la regulación de la grasa corporal la leptina también ejerce importantes efectos en el sistema cardiovascular. La respuesta cardiovascular predominante de la hiperleptinemia crónica es el efecto presor. La leptina a través de sus efectos en el apetito y en los expendios de energía se espera que reduzca de peso. Sin embargo en sujetos obesos suele haber incremento en los niveles de leptina con la consecuente resistencia a la leptina muy frecuente hallazgo en pacientes con AOS. La resistencia a la leptina en sujetos obesos podría ser selectiva con pérdida de los efectos metabólicos y preservación de los efectos presores y esto de alguna manera contribuye a la hipertensión asociada con AOS y obesidad. <sup>xi</sup>

Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona.

El sistema renina – angiotensina - aldosterona esta activado en la obesidad y tiene una correlación positiva con el índice de masa corporal (IMC) posiblemente relacionado con los niveles de aldosterona. El proceso involucrado en esto no esta muy claro, pero potencialmente puede ser debido a la activación del sistema nervioso simpático, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, aumento de la reabsorción de sodio por el riñón todos estos factores fisiopatológicos están presentes en la AOS. <sup>11</sup>

Los niveles de angiotensina II están relacionados con elevaciones de la presión arterial durante el día y la angiotensina II esta elevada en pacientes con AOS.

Por otra parte en los niveles de aldosterona están elevados en pacientes obesos hipertensos especialmente en aquellos pacientes en los que tienen depósitos de grasa en el abdomen también llamada obesidad visceral. El mecanismo por el cual el exceso de grasa visceral incrementa la aldosterona no es bien conocido. Las células grasas sintetizan angiotensinógeno que es un sustrato para la producción de angiotensina mediada por la renina. El angiotensinógeno solo puede incrementar la aldosterona por incremento en la actividad de renina y generación de angiotensina II, pero la elevación de los niveles de aldosterona en sujetos obesos parece independiente de la actividad de renina. El control de la secreción de la aldosterona es muy complejo en donde se involucra factores estimuladores e inhibidores. Un factor inhibidor es el péptido natriurético y los niveles de este último esta disminuido en la obesidad. Un potencial estimulador adrenal no clásico recientemente identificado son los productos oxidados derivados de los ácidos grasos del acido linoleico. Recientemente se describe una macromolécula estimuladora de la producción de aldosterona cultivada de los adipositos humanos.<sup>10</sup>

Por otra parte el aldosteronismo primario puede contribuir en la hipertensión resistente a tratamiento en paciente con AOS. Calahun ha demostrado que lo pacientes con apnea obstructiva del sueño tiene dos veces mas hiperaldosteronismo primario. Estos pacientes tienden a tener bajos niveles de renina y una excreción urinaria de 24 horas de aldosterona mucho mayor

comparado con los pacientes con bajo riesgo de AOS. Estos autores tienen la hipótesis que la AOS puede ser un factor predisponente para hipertensión resistente a tratamiento por directa estimulación de la aldosterona, sin embargo se necesitan más estudios para sustentar esta hipótesis.<sup>xii</sup>

Estrés oxidativo y disfunción endotelial.

La hipoxia con re-oxigenación recurrente puede producir incremento en los radicales libres de oxígeno, también el exceso de angiotensina II puede producir especies reactivas de oxígeno e incrementar la actividad vasoconstrictora. El estrés oxidativo en los vasos sanguíneos y en el riñón están implicados en la fisiopatología de la hipertensión arterial. Las especies reactivas de oxígeno son mediadores de la peroxidación de los lípidos y la nitración de las proteínas, incluyendo la oxidación del colesterol LDL, todos estos con efectos aterogénicos. Las especies reactivas de oxígeno pueden actuar como segundos mensajeros modulando la función de las vías bioquímicas mediante la proliferación del músculo liso vascular y los fibroblastos. El estrés oxidativo a través de la inactivación del óxido nítrico, activación de la angiotensina II y de los receptores de tromboxano incrementa la producción de endotelina -1 con la subsiguiente vasoconstricción y disfunción endotelial.

De esta manera el estrés oxidativo producido durante la apnea del sueño puede ser un factor en la patogénesis de la hipertensión arterial y el daño vascular en la apnea obstructiva del sueño. Otro vínculo ha sido establecido por Carlson que comprobó compromiso de la función endotelial en apnéicos comparados con controles pareados por edad y peso. La función endotelial fue estudiada con el procedimiento clásico de medir la respuesta vascular a la infusión de acetilcolina

en concentraciones crecientes (método que se fundamenta en que la respuesta vascular a la acetilcolina es mediada por la liberación de óxido nítrico como agente paracrino del endotelio). En este trabajo la respuesta del flujo braquial evaluado con pletismografía estuvo significativamente atenuada en los apneicos.

La disfunción endotelial esta caracterizada por una disminución en la vasodilatación y aumento en la resistencia de los vasos lo da como consecuencia incremento en la vasoconstricción. La hipoxia y la hipercapnea que acompaña a los eventos apneicos son los responsables de la liberación de marcadores de inflamación, aumento del estrés oxidativo, disfunción metabólica y liberación de sustancias vaso activas, las cuales contribuyen al daño endotelial.

La disfunción endotelial junto con la producción atenuada de oxido nítrico están implicados en el incremento de las cifras de tensión arterial. La exagerada respuesta vascular está relacionada con la severidad de la hipoxemia.<sup>xiii</sup>

Estas alteraciones en la función endotelial así como en la atenuada respuesta vasomotora al estímulo vaso activo podría ser un marcador independiente de riesgo de eventos cardiovasculares. El uso de CPAP disminuye los niveles de endotelina así como de presión sanguínea por muchas horas. Además los niveles de oxido nítrico están disminuidos en la AOS y el uso de CPAP hace que se incremente los niveles de oxido nítrico.<sup>4</sup>

Inflamación.

La hipoxemia y la privación del sueño producen un incremento en la inflamación y los marcadores de inflamación. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tiene IL- 6, factor de necrosis tumoral alfa y la proteína C reactiva (PCR)

están elevadas y como se sabe bien la inflamación es un factor importante en las enfermedades cardiovasculares. La elevación de la PCR puede contribuir al riesgo de aterosclerosis así como el de la disfunción endotelial y juega un papel importante para el desarrollo de hipertensión arterial.

El amiloide serico A (ASA) otro marcador inflamatorio que ha sido ligado en la patogénesis de la aterosclerosis es una proteína de fase aguda que esta regulada a la alza por citocinas inflamatorias, incluyendo IL-1 e IL-6, es sintetizada principalmente por el hígado y secretada como componente mayor en las apolipoproteínas en las moléculas de la lipoproteínas de alta densidad (HDL). El ASA esta incrementada en la AOS y potencia el daño vascular producido por la hipertensión arterial sistémica

#### Alteraciones metabólicas

Después de ajustar el peso y la talla los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen una prevalencia más alta de resistencia a la insulina y diabetes mellitus en comparación con las personas sanas. La relación entre estas condiciones pueden ser críticas cuando se hace asociaciones con enfermedad cardiovascular. Los mecanismos etiológicos de la resistencia a la insulina pueden estar ligados con la privación del sueño así como la activación simpática en pacientes con AOS. El controlar los trastornos respiratorios del sueño usando el CPAP reduce la intolerancia a la glucosa a corto plazo y a largo plazo.

## **VIII. Hipertensión resistente a tratamiento en pacientes con apnea obstructiva del sueño.**

La hipertensión resistente a tratamiento o HAS refractaria es definida como la presión sanguínea de al menos 140/90 mm Hg. ó al menos de 130/80 mm Hg. en pacientes diabéticos o con enfermedad renal a pesar de la adherencia al tratamiento con dosis plenas de al menos 3 antihipertensivos. Datos de la prevalencia de hipertensión resistente es escasa. En clínicas especialistas de hipertensión arterial, solo el 59% de los pacientes que estaban catalogados con HAS resistente a tratamiento que tenían niveles de titulación de drogas antihipertensivas optimas tenía cifras por debajo de 140/90 mm Hg. de PA. Estas observaciones siguieren que las metas de presión sanguínea puede ser difícil de adquirir en cuando menos el 40% de los pacientes. Los pacientes que tienen un mal control de la PA tienen frecuentemente daño a órgano blanco y mayor riesgo cardiovascular a largo plazo. La insuficiencia cardiaca, eventos vasculares cerebrales, infarto del miocardio e insuficiencia renal están relacionados con el grado de elevación de la presión arterial. <sup>xiv</sup>

Mas del 50% de los pacientes hipertensos tratados no consiguen controlar sus cifras de presión arterial (PA), aproximadamente el 10% de ellos tienen cifras elevadas a pesar de tratamiento combinado con 3 o mas fármacos antihipertensivos a una dosis y cumplimiento adecuado. Estos pacientes resistentes a tratamiento suelen acumular una incidencia elevada de eventos vasculares y por tanto precisan un control medico exhaustivo. Existen pocos datos acerca de la relación existente entre los trastornos respiratorios del sueño (TRS) y

un peor control de las cifras de PA, si bien se ha planteado que la AOS podría funcionar como un factor de riesgo en este sentido y dada su elevada prevalencia de pacientes con hipertensión mal controlada, sin embargo la presencia de obesidad como variable de confusión han hecho que sea difícilmente comparable.<sup>xv</sup> Lavie y Hofftein observaron que un grupo de 1, 485 pacientes con AOS aquellos con HAS mal controlada presentaron de forma significativa un mayor IAH que aquellos con un buen control la PA (44 frente a 33  $p < 0.005$ ) incluso tras ajustar los resultados al IMC, el sexo y la edad.<sup>xvi</sup> De forma similar Grote y cols. calcularon que la posibilidad de descontrol hipertensivo aumentaba un 2% por cada unidad de aumento de IAH.

Algunos estudios demuestran que la correlación entre AOS e HAS de difícil control suele ser mayor en personas jóvenes y no en obesas, aunque esta relación no se ha confirmado en todos los estudios.<sup>xvii</sup>

Entre el grupo de sujetos hipertensos los de mayor reto para control de la presión arterial son los pacientes diabéticos y los pacientes ancianos y de estos una situación co-mórbida que es común es la obesidad. En el Lipid Lowering Treatment Prevent Heart Attack Study (ALLHAT) solo el 30 % de lo pacientes tenía la presión sanguínea controlada con monoterapia, mientras que el 30 % recibían tres o más medicamentos antihipertensivos.

La resistencia a la reducción de la presión arterial es común en pacientes con otra co- morbilidades tales como hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En el Losartan Intervention for End Point Reduction in Hipertensión Study (LIFE), de los pacientes que tenían HVI menos del 50% tenían cifras tensiionales por  $< 140/90$ mm

Hg. después de 5 años de seguimiento. El sobrepeso estaba presente en la mayoría de los pacientes hipertensos y el riesgo estimado en el Framingham Heart Study sugiere que el 78% de nuevos casos de hipertensión en hombres y el 65% en las mujeres están relacionados con el exceso de peso.<sup>10</sup>

De los pacientes con hipertensión resistente a tratamiento el hiperaldosteronismo estaba mas presente en paciente con diagnóstico de AOS que aquellos con bajo riesgo de AOS por ausencia de síntomas en estos pacientes que tenía confirmado el diagnóstico de AOS la excreción urinaria de aldosterona era significativamente mayor pero la actividad de renina era estaba suprimida.<sup>10</sup>

En el sexto reporte del Joint Nacional Comitte (JNC) estipula que se debe considerar en los pacientes con hipertensión resistente a tratamiento la posibilidad de AOS y en el séptimo reporte ya se considera a la apnea obstructiva del sueño como una causa de hipertensión arterial sistémica.<sup>xviii xix</sup>

En resumen, numerosas investigaciones han permitido establecer diferentes vínculos posibles entre apnea del sueño e hipertensión arterial mantenida. Estudios longitudinales han implicado el incremento en la severidad de la AOS como un contribuidor independiente de riesgo en la incidencia de hipertensión arterial sistémica. De esta manera la falta de diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño puede ser un factor importante en lo que generalmente es considerado como hipertensión esencial. Se debe de evaluar a pacientes con hipertensión sobre síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño tales como ronquido, sueño durante el día apneas vistas por testigos y cefalea

matutina. Además se debe de evaluar a los pacientes que tienen hipertensión resistente a tratamiento y en aquellos en los que no hay la disminución fisiológica de la presión arterial durante el sueño.

- 
- xv            Martinez MA, Gómez R, Gil Martínez T, J Soler, Bernácer P, Roman Sánchez. Trastornos respiratorios del sueño durante el sueño en pacientes con hipertensión arterial de difícil control. Arch Bronconeumol.2006; 42(1) 14-20
- xvi            Lavie P, Hofftein V. Sleep apnea syndrome a posible contributing factor to resistant. Sleep 2001 ; 24 721-5
- xvii           Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Belabueno A. Association of hipertensión and sleep disordered breathing. Arch Intern Med. 2000; 160-2289-95
- xviii           The Sixth Report of the Joint National Comitte on Prevention Detection Evaluation an Treatment of High Blood Pressure Arch Intern Med. 1998;158:573
- xix            The Seven Report of the Joint National Comitte on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High JAMA 2003 289.2560-2572

## **Planteamiento del problema**

### ***Pregunta de investigación***

**¿Cual es la frecuencia de los síntomas de la apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica?**

## Objetivos

- Primario

Determinar cual es la frecuencia de síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

- Secundarios:

1. Determinar los valores de hemoglobina como predictor de gravedad en pacientes síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño.
2. Determinar la asociación de síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño e hipertensión de difícil control.
3. Determinar la relación entre los diferentes valores de laboratorio y los síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño.
4. Determinar la relación de los pacientes con síntomas sugestivos de apnea obstructiva con los diferentes valores ecocardiográficos.

## Hipótesis

- **Hipótesis General**

Existe una alta prevalencia de síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

- **Hipótesis nula:** No existe una alta prevalencia de síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica.
- **Hipótesis alterna:** Existe una alta prevalencia de síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

## Justificación

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un desorden que afecta del 2 al 4 % de la población adulta, la prevalencia de AOS es relativamente alta y se estima que afecta al 24 % de hombres y al 9 % mujeres entre los 30 a los 60 años de edad. Esta caracterizada por episodios repetitivos de obstrucción de la vía aérea durante el sueño que provoca despertares frecuentes, sueño fragmentado con sueño frecuente durante el día, acompañada de hipoxia con incremento de la presión intratorácica que puede directa o indirectamente afectar al sistema cardiovascular.

Los pacientes con AOS frecuentemente tienen múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tales como obesidad, hipertensión y diabetes. Estos factores de riesgo están tan ligados que ha sido difícil aislar a la apnea obstructiva del sueño como un factor más que contribuye al riesgo cardiovascular. Además esta asociada independientemente con enfermedades cardiovasculares incluyendo: Cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial sistémica (HAS)

En lo referente a la relación que existe entre AOS y HAS, se ha concluido que los pacientes con AOS tienen una prevalencia del 50 al 70 % de HAS. Por otra parte y en relación a esto, de los pacientes con hipertensión arterial esencial cerca del 24 al 48% tienen trastornos respiratorios del sueño y en varios estudios ya se han identificado como factor riesgo independiente para hipertensión arterial sistémica.

Otra de las razones por las cual, los pacientes con AOS debe de tenerse en cuenta desde el punto de vista cardiológico es que la existe una alta prevalencia de hipertensión resistente a tratamiento. El mecanismo es posiblemente por activación del sistema adrenérgico por la hipoxia durante el sueño con la consecuente elevación permanente de la presión arterial durante el sueño

Entre las condiciones co-mórbida que contribuyen a que la hipertensión arterial sistémica sea complicada para la terapia son la obesidad y la apnea obstructiva del sueño.

Es bien conocido que la AOS parece estar asociada con un incremento en la morbimortalidad cardiovascular aproximadamente el 40% de los pacientes con AOS severa mueren durante un seguimiento de 8 años. El riesgo relativo de morir debido a una enfermedad cardiovascular es de 4.9 en pacientes con AOS que no reciben tratamiento. Y es de importancia considerar que las causas asociadas a la mortalidad cardiovascular son la hipertensión arterial sistémica las arritmias cardiacas, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad coronaria y la hipertensión pulmonar.

Por este motivo se considera que la apnea obstructiva del sueño es una enfermedad relacionada importantemente con la enfermedad cardiovascular y entre estas con la hipertensión arterial sistémica y este último es un factor predictor de morbimortalidad. Por lo tanto consideramos importante la detección oportuna de pacientes con síntomas asociados a apnea obstructiva del sueño con el fin de prevención de la enfermedad y el tratamiento de la misma, con el fin de disminuir la prevalencia de ambas y finalmente la morbimortalidad cardiovascular.

## **Metodología**

### **TIPO DE INVESTIGACION**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal entre la población de pacientes adultos, quienes tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y se les interrogó sobre síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño en el “Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez” de la ciudad de México, D.F de enero a agosto del 2007.

Los datos se obtuvieron de los expedientes del Archivo clínico del Instituto Nacional de Cardiología, entre las notas médicas, historia clínica, exámenes de laboratorio y gabinete

### **Selección de la muestra.**

Población: Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica que tengan expediente en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

Muestra: Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.

### **IV. Tamaño de la muestra**

Se incluyeron un total de 89 pacientes con los siguientes criterios de inclusión

## **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva con la ayuda de tablas para establecer las características de los pacientes y sus grupos. Se empleó la prueba de Chi (X<sup>2</sup>) cuadrada de Bondad de ajuste con nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ , para conocer si existe relación entre las variables categóricas.

Además se realizó un análisis de Correlación de Pearson, donde se interpretarán aquellas que presente una correlación mayor al 50%.

Para la comparación de cada variable continua se utilizó la prueba de t – student, al comparar los grupos estudiados, es decir, los pacientes con síntomas relacionados con AOS y los que no los presentaban síntomas

Los análisis fueron realizados utilizando un paquete estadístico llamado SPSS13.1

## **V. Criterios de Inclusión**

- Pacientes hombres y mujeres con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica independientemente de otra enfermedad cardiológica.
- Pacientes con hipertensión arterial sistémica de difícil control definida con cifras de tensión arterial sistémica  $\geq 140$ mmHg con más de tres antihipertensivos con diferente mecanismo de acción.

## **VI. Criterios de exclusión**

- Pacientes sin hipertensión arterial sistémica.
- Pacientes con hipertensión arterial sistémica secundaria
- Aquellos pacientes que no tienen las variables evaluadas completas.

## **VII. Variables**

A cada paciente se determinaron las siguientes variables:

Variables demográficas y antropométricas: Edad, género, peso en kilogramos, talla en centímetros, índice de masa corporal Kg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y se midió perímetro abdominal y perímetro de cuello en centímetros.

- Antecedentes patológicos: Diabetes Mellitus tiempo de diagnóstico y tratamiento actual, dislipidemia tiempo de diagnóstico y tratamiento actual, hiperuricemia tiempo de diagnóstico y tratamiento actual, obesidad tiempo de diagnóstico y tratamiento actual, tabaquismo tiempo de evolución, tiempo de suspendido, numero de cigarros por día, presencia o no de fibrilación auricular, enfermedad arterial coronaria catalogado con síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST y síndrome coronario sin elevación del segmento ST, enfermedad vascular cerebral del tipo hemorrágico o bien del tipo isquémico.

- Hipertensión arterial sistémica: A cada uno de los pacientes se les tomará la presión arterial según las guías de toma de presión arterial del Joint Nacional Comitte VI (JNC VI) se realizó dos determinaciones de la presión arterial en tiempos diferentes y se realizó un promedio de las mismas. Se investigó acerca del tratamiento recibido para la hipertensión arterial sistémica; tipo de antihipertensivo, dosis diaria antihipertensivo, numero de antihipertensivos y se interroga acerca del apego al tratamiento antihipertensivo incluyendo medicamentos, apego dietético y de actividad física. Se califica como hipertensión de difícil a aquellos con cifras tensionales  $>140/90$ mmhg y el uso de tres o mas medicamentos antihipertensivos de diferente mecanismo de acción. Además se determino las causas secundarias de hipertensión arterial sistémica excluyendo a los pacientes con insuficiencia renal crónica documentada por depuración de creatinina o bien por los niveles de creatinina  $>1.5$ mg / dl.
- Datos clínicos se interrogó a cada paciente de síntomas sugestivos de apnea obstructiva como ronquido, somnolencia diurna y a los pacientes que presentaban este último dato clínico como positivo se les realizaba la Escala del Sueño de Eptworth que consiste en una serie de preguntas relacionadas con el grado de sueño durante el día y a cada valor se les proporciona una puntuación de 0-3 dependiendo de el grado en el que se presenta leve, moderado, o grave respectivamente. Valores 0-5 puntos, no existen alteraciones en el sueño; valores de 6-9 puntos tiene el promedio del sueño  $>10$  puntos tiene sueño excesivo sueño y amerita un estudio para trastornos

del sueño. Además de interrogar sobre apneas presenciadas por alguna otra persona y cefalea matutina. Se definió a los pacientes con síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño a aquellos que presentan ronquido e hipersomnia diurna y se tomó a la escala de sueño de Epworth para clasificarlos en grado moderado puntos 0-6 o grave 6- 24 puntos.

### Escala del sueño de Epworth

**0 = No dormita**

**1 = Dormita ligeramente**

**2 = Dormita moderadamente**

**3 = Dormita siempre**

Situación	Oportunidad para dormir			
	0	1	2	3
Sentado o leyendo	0	1	2	3
Viendo televisión	0	1	2	3
Sentado inactivo en un lugar publico	0	1	2	3
Como pasajero de en auto por una hora	0	1	2	3
Acostarse a descansar por la tarde cuando las circunstancias lo permiten.	0	1	2	3
Sentado hablando con alguien	0	1	2	3
Sentado después de comer sin haber consumido alcohol.	0	1	2	3
En el automóvil mientras se para por algunos mintos en el tráfico	0	1	2	3

#### Calificación:

5 o menos: Buena cantidad de sueño

6 a 9 = Sueño promedio

10 a 15 = Sueño excesivo

- Datos ecocardiográficos: fracción de expulsión, diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, la función diastólica, tamaño de la aurícula izquierda.
  - a. Se realizaron mediciones en ecocardiograma bidimensional y modo M en el eje paraesternal largo del diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo definiéndolo como normales valores  $<50\text{mm}$  y  $<35\text{mm}$  respectivamente. Así como el espesor de septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo definiendo como valores normales  $8\text{-}10\text{mm}$ .
  - b. Se midió la fracción de expulsión con el método monoplanar mediante ecocardiografía bidimensional en el apical cuatro cámaras, haciendo las mediciones del área diastólica y sistólica y de ellos derivar los volúmenes ventriculares la cual automáticamente se medía por los equipos de ecocardiografía. Consideramos disfunción sistólica cuando cuando la fracción de expulsión resultó menor de  $50\%$ .
  - c. Se determino la función diastólica con el ecocardiograma bidimensional y doppler pulsado mediante las mediciones del flujo transmitral, determinando el tiempo de desaceleración de la onda E la relación E/A y el tiempo de relajación isovolumétrica así mismo se realizó mediciones de flujo venoso pulmonar y se valoró velocidad de la onda A así como la relación entre la onda A del flujo venoso pulmonar y la onda A del flujo transmitral y en base a esto se

determinó los siguientes patrones de relajación: 1. *Patrón de relajación normal* : Velocidad de la onda E  $85 \pm 16$  cm/seg la pendiente de desaceleración de  $160 \pm 190$  mseg con onda A de  $56 \pm 13$  cm/seg. Onda de las venas pulmonares  $< 30$  cm/seg Tiempo de relajación isovolumétrica 80-100 seg. 2. *Patrón de relajación lenta*. La fase de aceleración es de poca velocidad (punto E), tiempo de desaceleración es prolongado  $> 220$  seg. y hay una prominente onda A de llenado auricular. La relación E/A es menor de 1. La onda A del flujo de las venas pulmonares es mayor de 30 cm / seg. Tiempo de relajación isovolumétrica  $> 100$  seg. 3. *Patrón restrictivo*. La fase de aceleración es rápida y llega a alcanzar una velocidad máxima mayor de lo normal (punto E), el tiempo de desaceleración es rápido  $< 160$  seg y la onda de llenado auricular es pequeña. Relación E/A  $> 2$ . La onda A del flujo venoso pulmonar  $> 30$  cm/seg. Tiempo de relajación isovolumétrica  $< 60$  seg. 4. *Patrón pseudo normalizado*. Relación E/A 1-2. La relación de la onda A del flujo venoso pulmonar y el flujo transmitral es  $> 0.5$ . Tiempo de relajación isovolumétrica 60-100 seg. Tiempo de desaceleración de 150-200 seg.

- d. Se determinó la relación grosor/radio con el ecocardiograma bidimensional en el eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares se detuvo la imagen en el momento en que se inscribe la onda "q" del electrocardiograma y se trazó una línea que delimitara el área epicárdica (A1) y otra que delimitara el área endocárdica (A2) y se calculó el radio de la primera (R1) y la segunda (R2) con la resta

de R1-R2 se obtuvo el espesor de la pared del ventrículo en diástole (h1) entre el radio de la cavidad R2 se obtuvieron la relación grosor/ radio en diástole y de la misma forma con el área epicárdica A3 y endocárdica A4 se calcularon sus radios (R3 y R4) determinando el espesor sistólico ( R3-R4) y finalmente la relación h/r en sístole. Se definió a la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con valor  $h/r \geq 0.52$  (valor normal  $0.47 \pm 0.05$ ) y se determinó si estaba presente o no en cada uno de los pacientes.<sup>1</sup>

Datos de laboratorio: A cada uno de los pacientes se valoró los siguientes valores

- a) Hemoglobina
- b) Hematocrito
- c) Nitrógeno de urea serico
- d) Creatinina sérica
- e) Proteína C reactiva
- f) Perfil de lípidos (Colesterol total, colesterol de alta densidad [HDL] colesterol de baja densidad [LDL] y triglicéridos séricos).

## E. RECURSOS

- Materiales: hojas de recolección de datos, computadoras con hoja de cálculo, procesador de texto e impresora, expediente clínico, calculadora, programa para realizar los cálculos estadísticos.
- Humanos: Recolección de datos del expediente electrónico se realizó determinación de las variables antes descritas del paciente, que en conjunto con otra persona realizaron el análisis de resultados y una persona más para el estudio estadístico.

## Resultados

Se incluyeron un total de 89 pacientes de los cuales 37 pacientes (41.5%) eran varones y 52 eran mujeres (58.4%). La edad promedio era 60 años  $\pm$ 13.5. La mayoría presentaba sobrepeso teniendo promedio de IMC  $28.3 \pm 9.3$  Kg./ m<sup>2</sup> SC, en cuanto a las demás variables antropométricas el promedio del perímetro abdominal fue  $97.4 \pm 10.13$  y perímetro de cuello  $39.4 \pm 2.8$ . Tabla I.

En cuanto a las variables de laboratorio, en general se encontraron dentro de parámetros normales en la población estudiada Tabla III.

De las enfermedades cardiovasculares asociadas así como los factores de riesgo cardiovascular se encontró que más de la mitad de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo 48 pacientes (54%), la diabetes mellitus estaba presente en 36 pacientes (39.5%) la dislipidemia en 42 pacientes (47%). Insuficiencia cardiaca en 20 pacientes (22.4%) y solo 2(2.2%) y 3 (3.3%) pacientes tenía antecedente de evento vascular cerebral y fibrilación auricular respectivamente Tabla IV.

La presión arterial media promedio se encontraba dentro de rangos normales siendo de 82.9mm Hg con un tiempo de evolución de la hipertensión arterial de  $10 \pm 8$  años y el promedio de antihipertensivos tomados era de  $2.09 \pm 0.9$  siendo los antihipertensivos mas tomados los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos tiazidicos y los betabloqueadores.

En lo referente a hipertensión de difícil control estuvo presente en 21 pacientes (23.5%).Tabla I.

**Tabla I. Variables demográficas**

Variable	Población Total (n= 89)		Población con síntomas de AOS n=35		Población sin síntomas AOS n=54		Valor de t	p
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.		
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres		
Sexo	37	52	15	20	22	32	--	--
Edad	60,04	13,862	60,34	14,017	59,85	13,89	0.1825	0.85
Perímetro abdominal	97,42	10,137	99,31	10,451	96,19	9,831	1.41	0.15
Perímetro de cuello	39,46	2,897	39,84	3,131	39,2	2,735	0.96	0.33
Presión arterial media	82,91	8,652	82,4	10,31	83,24	7,471	0.53	0.59
<b>Índice de masa corporal Kg/m<sup>2</sup>SC</b>	<b>28,31</b>	<b>4,307</b>	<b>29,58</b>	<b>4,792</b>	<b>27,49</b>	<b>3,783</b>	<b>2.34</b>	<b>0.02*</b>
<b>Numero de antihipertensivos</b>	<b>2,09</b>	<b>0,913</b>	<b>2,43</b>	<b>0,85</b>	<b>1,87</b>	<b>0,891</b>	<b>2.95</b>	<b>0.004*</b>

Variable	Población Total N= (%)	Población con síntomas AOS N=(%)	Población sin síntomas AOS N= (%)	X <sup>2</sup>	P
----------	---------------------------	--	---	----------------	---

	Si	No	Si	No	Si	No		
<b>Tiene hipertensión de difícil control</b>	<b>21(24%)</b>	<b>68(76%)</b>	<b>13(37%)</b>	<b>22(62%)</b>	<b>8(15%)</b>	<b>46(85%)</b>	<b>--</b>	<b>0.01</b>

DE: Desviación estándar

Del 89 pacientes estudiados con hipertensión arterial sistémica la población con síntomas relacionados con AOS fueron 35 (39.3%) y los pacientes sin síntomas relacionados con AOS fueron 54 pacientes (60.6%). Y en relación a estos dos grupos se encontró diferencias significativas en el IMC y el número de antihipertensivos tomados. La hipertensión de difícil se encontró en el 37% de los pacientes con síntomas de AOS contra un 15 % de los pacientes sin síntomas de AOS  $P < 0.01$ . Tabla I.

Ambos grupos eran similares de edad, no hubo diferencias en cuanto al perímetro abdominal o el perímetro de cuello, presión arterial media.

En cuanto a los síntomas asociados con apnea obstructiva encontramos que la mayoría de los pacientes tenían ronquido, sin embargo solo 34 pacientes (38%) tenía hipersomnias diurnas de estos pacientes los que tenía un puntaje en la escala de sueño de Epworth mayor de 6 eran 19 (56%). Existieron diferencias significativas en cuanto a ambos grupos que en cuanto a la presencia de ronquidos, apnea e hipersomnias diurnas sin embargo no existió diferencia significativa en la cefalea matutina. Tabla II.

**Tabla II: Variables clínicas**

Variable	Población Total (n= 89)		Población con síntomas de AOS n=35		Población sin síntomas AOS n=54		Valor de t	p
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.		
	Si	No	Si	No	Si	No	X <sup>2</sup>	p
Ronca	75	14	40	14	35	0	10.76	0.001
Apnea	35	54	21	14	14	40	11.85	0.002
Hipersomnía diurna	34	55	20	15	14	40	8.76	0.03
EES >6	19	15	18	12	1	0	----	----
Cefalea matutina	41	48	25	25	16	19	0.003	0.95

En cuanto a las variables de laboratorio en ambos grupos no se encontraron diferencias significativas y todos a excepción de la proteína C reactiva se encontraron dentro de rangos normales. Tabla III.

**Tabla III. Variables de laboratorio**

Variable	Población Total (n= 89)		Población con síntomas de AOS n=35		Población sin síntomas AOS n=54		Valor de t	p
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.		
	Niveles de hemoglobina	14.292	1.9169	14.286	2.1317	14.296	1.784	0.023
niveles ácido úrico	7.251	9.8092	8.814	15.7015	6.267	1.375	0.898	0.37
Niveles Glucosa	113.11	48.249	111.66	54.41	114.07	44.23	0.22	0.81
Niveles de proteína C reactiva	16.304	27.4575	20.925	35.6391	13.514	20.96	1.23	0.21
Niveles de colesterol	162.77	43.139	159.94	36.609	164.56	47.03	0.49	0.62
Niveles de triglicéridos	172.05	122.261	165.09	115.068	176.51	127.5	0.42	0.66
Niveles de colesterol de alta densidad	41.04	9.181	41.59	8.666	40.69	9.554	0.44	0.65
Niveles de colesterol de baja densidad	84.87	32.556	85.81	31.309	84.29	33.60	0.15	0.87

En cuanto a los grupos con síntomas y sin síntomas relacionados a AOS no existieron diferencias significativas en cuanto a los antecedentes estudiados.

Tabla IV.

**Tabla IV. Antecedentes patológicos**

Variable	Población Total		Población con síntomas de AOS		Población sin síntomas AOS		Valor de X <sup>2</sup>	p
	n= 89 (%)		n=35(%)		n=54(%)			
	Si	No	Si	No	Si	No		
DM	36(39.5)	53(59.5)	13(3.7)	22(63)	23(42.5)	31(57.4)	0.26	0.609
Dislipidemia	42(47.1)	47(52.8)	17(48)	18(52)	25(46.2)	29(53.7)	0.044	0.834
Tabaco	48(54)	41(46)	17(48)	18(52)	31(57.4)	23(42.6)	0.66	0.414
Si tiene evento cerebral vascular	2(2.2)	87(88)	2(5.7)	33(94.2)	0	54(100)	3.15	0.076
Insuficiencia cardiaca	20(22.4)	69(77.5)	8(22.8)	25(71.4)	12(22)	44(82)	0.006	0.94
Si tiene fibrilación auricular	3(3.3)	86(96.6)	2(5.7)	33(94.2)	1(1.7)	53(98)	0.973	0.324

Con las variables ecocardiográficas, la mayoría de los pacientes tenían fracción de expulsión mayor del 50% y el 76.4% de los pacientes tenían algún patrón de relajación ventricular anormal y de estos el patrón de relajación lenta era el que predominaba en 72 pacientes (84.7%). La hipertrofia ventricular estaba presente en 49 pacientes (55%). El promedio de la aurícula izquierda era de 39 mm.

No existieron diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la función sistólica, la hipertrofia ventricular izquierda o los trastornos en la función diastólica en ambos grupos. Tabla V

**Tabla V Variables ecocardiográficas.**

Variable	Población Total		Población con síntomas de AOS		Población sin síntomas AOS		Valor de t	p
	n= 89		n=35		n=54			
	Media	D.E.	Media	D.E. (95%IC)	Media	D.E. (95%IC)		
Tamaño de la aurícula izquierda en mm	39	6.865	41	7.96 (39.3-44.5)	38	5.803 (35.7-39)	2.05	0.002
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo %	57.5	12.011	55	12.012	60	12.11	1.90	0.059

	Población Total N= 89(%)	Población con síntomas de AOS N=35 (%)	Población sin síntomas de AOS N=54(%)	X <sup>2</sup>	P
Hipertrofia ventricular izquierda	49(55)	19(54.2)	30(55.5)	0.13	0.91
Trastornos de la Función diastólica	68(76.4)	27(77.1)	41(75.9)	4.96	0.17

De las diferentes variables de riesgo cardiovascular se determino el riesgo de enfermedad en los pacientes con síntomas asociados con AOS y se encontró un incremento en el riesgo 3.4 veces mas de tener hipertensión de difícil control y 13.5 veces mas de tener alteraciones en los patrones de relajación ventricular por ecocardiografía. Tabla VI.

**Tabla VI Distribución de los riesgos en pacientes con síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño**

Factor de riesgo	OR	Chi de Mantel y Haenzel	P	IC al 95%	
				Superior	Inferior
Dislipidemia	0.8	0.26	0.61	0.3	2.18
Tabaquismo	0.7	0.66	0.41	0.27	1.80
Hipertensión de difícil control	<b>3.4</b>	<b>5.81</b>	<b>0.01</b>	<b>1.11</b>	<b>10.65</b>
Obesidad	2.24	3.23	0.07	0.85	5.98
Hipertensión Ventricular Izquierda	0.95	0.1	0.91	0.36	2.54
Trastornos de la función diastólica	<b>13.5</b>	<b>7.36</b>	<b>0.006</b>	<b>1.32</b>	<b>332.57</b>
Insuficiencia cardiaca	1.04	0.1	0.94	0.33	3.24

Debido a que la mayoría de los pacientes con síntomas de AOS eran obesos IMC  $29 \pm 4.7$  se realizó un análisis de si los pacientes CON hipertensión de difícil control y SIN hipertensión de difícil control, la obesidad era un factor de riesgo que podría participar y se observó que NO hubo diferencias significativas en cuanto al índice de masa corporal en los pacientes que tenían hipertensión de difícil control y sin embargo si se encontró diferencia significativa en los pacientes con síntomas relacionados con AOS quedando una asociación de pacientes con síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño e hipertensión de difícil control.

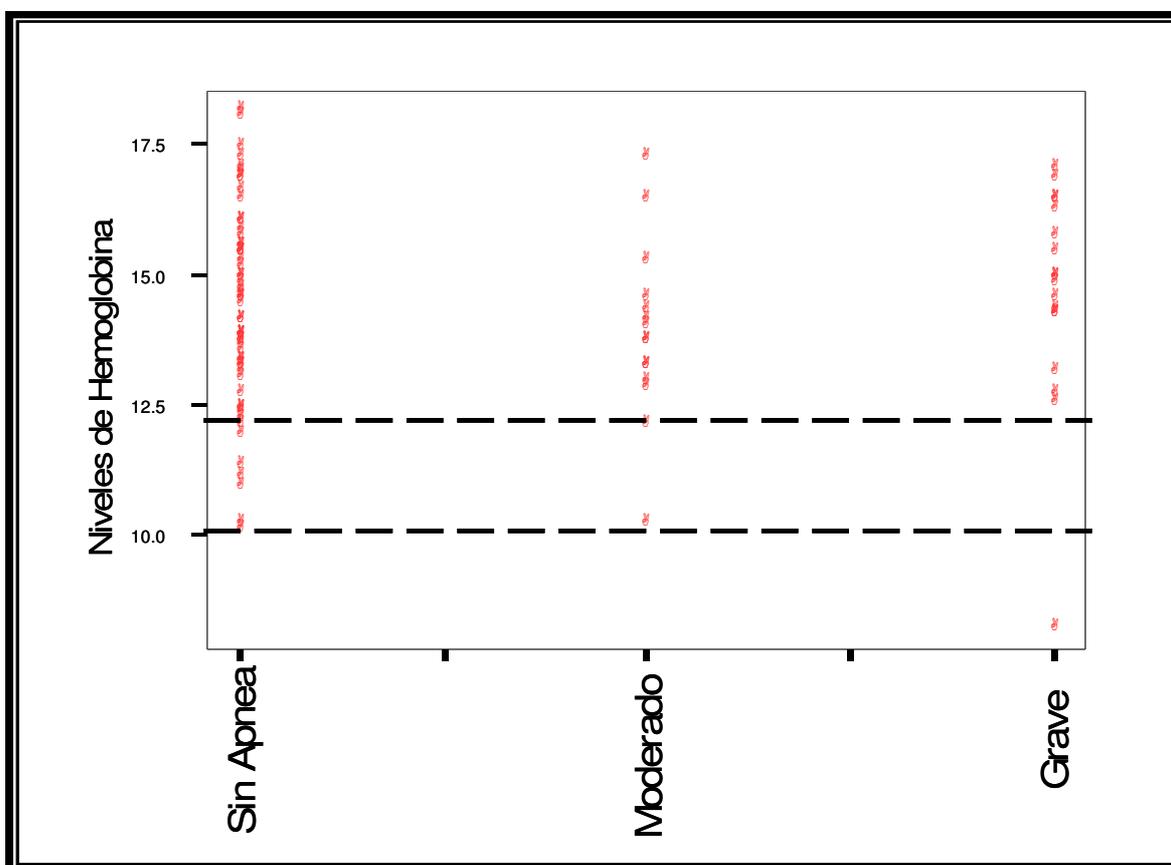
**Tabla VII. Hipertensión de difícil control y obesidad.**

Variable	Con Hipertensión de difícil control		Sin Hipertensión de difícil control		Valor de t	p
	Media	D.E.	Media	D.E.		
	IMC	29.63	4.51	27.9		

Variable	Con hipertensión de difícil control	Sin hipertensión de difícil control	X <sup>2</sup>	p
<b>Síntomas asociados de AOS</b>	<b>N=21(%) 13 (61)</b>	<b>N=68(%) 22(30)</b>	<b>5.873</b>	<b>0.015</b>

Finalmente con en el fin de evaluar a los niveles de hemoglobina como predictor de gravedad en los pacientes con síntomas sugestivos de AOS se realizó una correlación en cuanto a los niveles de hemoglobina y los pacientes con síntomas relacionados con apnea obstructiva NO encontrándose correlación (p.0.868) como puede observarse en el grafico 1

**Grafico I. Correlación de la apnea del sueño y la hemoglobina en pacientes con síntomas relacionados con apnea obstructiva**



## Discusión

Los principales hallazgos encontrados en el presente estudio son los siguientes:

Se encontró una alta frecuencia de síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica, encontrando que los síntomas principales fueron ronquido e hipersomnias diurnas. De los pacientes con síntomas relacionados con AOS se encontró que la mayoría eran obesos. Sin embargo esta relación ha sido vista en otros estudios ya que la dimensión del problema y la asociación en nuestro medio en cuanto a la HAS y obesidad es mayor si consideramos que el 73% de nuestra población mayor de 40 años tiene obesidad o sobrepeso y que hasta el 50% de los obesos puede tener AOS. Esta relación también se observó en el estudio de Wisconsin en donde la ganancia de peso estaba asociada seis veces más con el riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño por otro lado la AOS es una de las causas de la no-disminución de la presión arterial durante el sueño y se sabe que esta condición de no-disminución (Nondippers) se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular y general.<sup>i</sup>

El mecanismo por el cual la obesidad incrementa la acción del sistema nervioso simpático no es bien conocido aunque alguna evidencia sugiere que la leptina de los adipocitos incrementa la estimulación simpática del riñón y otra manera que la obesidad produce aumento de la actividad simpática es con la apnea durante el sueño.

Del análisis realizado se encontró que los pacientes que tenían síntomas sugestivos de AOS tenían más hipertensión de difícil control y por consiguiente requerían un mayor número de antihipertensivos para el control de la presión arterial y esto independientemente de la obesidad. Existen algunos estudios en relación a esto y el mecanismo es posiblemente por activación del sistema adrenérgico desencadenada por hipoxia durante el sueño con la consecuente elevación permanente de la presión arterial sistémica durante el sueño.<sup>2</sup>

La AOS puede ser un factor predisponente para hipertensión resistente a tratamiento por directa estimulación de la aldosterona.<sup>ii</sup> En el estudio de Martínez-García y cols.<sup>15</sup> encontraron que existe una prevalencia elevada de TRS en pacientes con hipertensión arterial de difícil control. Estos autores tienen la hipótesis que en los pacientes con AOS el IAH se correlacionó de forma significativa con las cifras de PA tanto de diurna como nocturnas además de ser un el factor predictivo que influyó en ellas. Es indudable que la HAS es el factor de riesgo cardiovascular más importante en términos de morbimortalidad, especialmente cuando permanece descontrolada.

Por otro lado, Prat <sup>23</sup> encontró que los sujetos hombres con hipertensión resistente a tratamiento tienen niveles plasmáticos de aldosterona significativamente mayores comparado con las mujeres con HAS resistente a tratamiento. Sin embargo no había diferencia entre hombres y mujeres con HAS resistente a tratamiento y los niveles de renina, sugiriendo que los altos niveles de aldosterona observados en los sujetos masculinos no eran secundarios a la estimulación de renina y angiotensina II.<sup>iii</sup>

En lo referente a las variables de laboratorio, tales como perfil de lípidos, niveles de proteína C reactiva, y niveles de glucosa no hubo diferencias en los valores en cuanto a ambos grupos. Sin embargo en diferentes estudios existe una correlación importante de los pacientes con AOS y dislipidemia, diabetes mellitus así como incremento de la proteína C reactiva.

En cuanto a las variables ecocardiográficas, no se presentaron diferencias significativas en general en ambos grupos sin embargo, se encontró una asociación entre la presentación de síntomas sugestivos de apnea del sueño y diámetro de la aurícula izquierda ( $p$  de 0.002) aunque este dato debe considerarse con cautela ya que la curva de distribución no es normal. Esto probablemente en relación con repercusión hemodinámica condicionada por alteraciones en la función diastólica condicionada por la hipertrofia ventricular izquierda así como también por la posible apnea obstructiva del sueño.

En estudios previos, se ha comprobado que el CPAP logra correcciones significativas de la función diastólica ventricular izquierda en pacientes hipertensos apneicos, evaluando el tiempo de relajación isovolumétrica y la relación entre el tiempo de contracción auricular izquierda y la velocidad pico de flujo diastólico precoz transmitral. <sup>23</sup>

La apnea obstructiva del sueño, no solo está asociado con incremento en la rigidez arterial sino también con signos tempranos de remodelación asociado con un incremento en los diámetros de las cavidades cardíacas, HVI con aumento de la masa ventricular y la magnitud de este fenómeno es similar a los pacientes con hipertensión arterial sistémica además la asociación de AOS y HAS tiene efectos aditivos en la remodelación cardíaca. En el presente estudio, no se encontró

incremento en las cavidades ventriculares sin embargo el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo si estaba presente en mas del 50% de los pacientes con síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño. <sup>iv</sup>

En el presente estudio el tamaño de la aurícula izquierda fue mayor en los pacientes con síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño.

En relación a esto la presencia de fibrilación auricular en pacientes con apnea obstructiva del sueño esta bien establecida por Khanagala y cols.<sup>v</sup> en donde se observó que los pacientes que van a cardioversión eléctrica de fibrilación auricular el índice de recurrencia para pacientes con AOS sin tratamiento era dos veces mayor que los pacientes con AOS con terapia con CPAP.<sup>26</sup> Además la fibrilación auricular ocurre más frecuentemente en paciente que van a cirugía de revascularización coronaria con AOS que aquellos que no tienen apnea.

En relación a la función diastólica, en el presentes estudio, existía una alta prevalencia de patrón de relajación anormales sin embargo hay que considerar que estos pueden presentarse en pacientes tanto hipertensos así como en gente mayores de 60 años como fue la población estudiada. Haciendo correlación de esto se vió que los pacientes con síntomas relacionados con AOS los patrones de relajación del ventrículo izquierdo anormales representó un riesgo de 12.5 veces más, valor con significancia estadística de menos de 0.05 ( $p < 0.006$ ) con intervalos de confianza que no tocaron la unidad.

Finalmente los pacientes con síntomas relacionados con AOS tuvieron una mayor frecuencia de hipertensión de difícil control con un riesgo de 3.4 veces más de tenerlo que la población general este fue un valor significativo ya que su  $p < 0.01$ . Setaro y Black <sup>27</sup> ya había descrito previamente a la AOS como una posible causa de hipertensión refractaria al tratamiento. Más tarde Logan y col.<sup>vi</sup> comunicaron una prevalencia del 83% de AOS en 41 adultos con hipertensión resistente a tratamiento. Isaksson publicó una prevalencia del 56%.<sup>vii</sup> Martínez y García<sup>15</sup> reportó una prevalencia del 71% de hipertensión de difícil control en paciente con AOS y el 41% tenían AOS grave.

Desde el punto de vista fisiopatológico una de las explicaciones del porque existe hipertensión resistente a tratamiento es contribuida en gran parte a hiperaldosteronismo primario. Gallay y cols. <sup>12</sup> encontraron una prevalencia de hiperaldosteronismo primario en un 17% basado en el índice de aldosterona/actividad de renina En esta cohorte los sujetos resistentes a tratamiento fueron obesos (IMC promedio de 32.5Kg/m<sup>2</sup> SC) y con una alta prevalencia de apnea obstructiva del sueño enfatizando el importante papel de estas dos enfermedades en la contribución de hiperaldosteronismo de manera independiente o en combinación.

## Conclusiones

En este estudio se demostró una asociación de síntomas relacionados con apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

De los pacientes con hipertensión de difícil control la mayoría tenía síntomas asociados con apnea obstructiva del sueño independientemente de la obesidad pero frecuentemente asociada a ella.

### Limitaciones

Dentro de las principales limitaciones es que es un estudio en donde los pacientes se evaluaron en base a los síntomas sugestivos de apnea de apnea obstructiva del sueño.

El no contar con un estudio polisomnográfico para el diagnóstico definitivo de apnea obstructiva del sueño es la principal limitante.

Consideramos importante tener cuenta la relación entre la hipertensión arterial sistémica y la apnea obstructiva del sueño en los pacientes con hipertensión de difícil control y en particular en aquel que no presenta una reducción nocturna de las cifras de presión arterial demostrado por monitoreo de la presión arterial.

Sugerimos por lo tanto que aquellos pacientes con síntomas y signos clínicos que sugieran AOS tales como ronquidos obstructivos e hipersomnias diurnas un estudio polisomnografía formal con el fin de reducir el riesgo cardiovascular.

- David P. White. Sleep Apnea Proc. Am. Thorac 2005;3 124-128
- 1 Sean M Caples DO; Apoor S. Gami MD; Virend K. Obstructive Sleep Apnea. 2005 Ann Inter Med 2005;142:187-197
- 1 L. Ferini Strambi, M.L, Fantini C. Castronovo. Epidemiology Sleep Apnea Syndrome. Minerva Med.2004;94:187-202
- 1 P Lavie, L Lavie, P Herer. All cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. Eur. Respir J 2005;25:514-520
- 1 James M, Parish, MD Virend K Somers, MD Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Mayo Clin Proc. 2004;79(8): 1036-1046
- 1 Peppard PE Young TB, Lind BK et al, Association of sleep disordered breathing and hypertension. New Eng J Of Med 2000;342:1378-1384
- 1 Luciano F Drager , MD Luis A Bortolotto Adelaide C Figuereido Bruno Caldin Silva MS Obstructive Sleep Apnea, Hypertension and their interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. CHEST. 2007; 131:1379-1386
- 8 John M. Dopp, Pharm D, Barbara J. Morgan. Cardiovascular Consequences of Sleep disorderer Breathing. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation 2006; 26 123-130 and Heart Remodeling. CHEST. 2007; 131:1379-1386
- 1 Nieto FJ Young TB, Lind BK, Association of sleep – disorder breathing sleep apnea and hypertension a large Comunity based study. Sleep Heart Health Study JAMA 2000; 283, 1829 -36.
- 1 Goodfriend TL, David Calhoun DA Resistant Hypertension, Obesity, Sleep Apnea and Aldosterone Theory and Therapy Hypertension 2004; 43: 518 -52
- 1 Robert Wolf, Abus .M Sham Suzzaman, Virend K. Somers.Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. Hypertension 2003;42:1067-74
- 1 David A. Calhoun, MD; Mari K Nishizaka, MD; Mohammad A. Zaman, MD; Susan M Harding MD. Aldosterone Excretion among subjects with Resistant Hypertension and Symptoms of Sleep Apnea. CHEST 2004; 125:112-117
- 1 Hans W. Duchna, Christian Guilleminault, Ricardo A. Stoohs, John L. Faul, Heitor Moreno, Brian B, Hofman.Vascular Reactivity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Am J Respir Crit Care Med; 161: 187-91
- 1 Moser,Marvin; Setaro, John F. Resistant or Difficult to control Hypertension. The New Eng Journal of Med 2006;355(4):385-92
- 1 Martinez MA, Gómez R, Gil Martínez T, J Soler, Bernácer P, Roman Sánchez. Trastornos respiratorios del sueño durante el sueño en pacientes con hipertensión arterial de difícil control. Arch Bronconeumol.2006; 42(1) 14-20
- 1 Lavie P, Hofftein V. Sleep apnea syndrome a posible contributing factor to resistant. Sleep 2001 ; 24 721-5

- 1 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Belabueno A.  
Association of hipertensión and sleep disordered breathing. Arch  
Intern Med. 2000; 160-2289-95
- 1 The Sixth Report of the Joint National Comitte on Prevention Detection  
Evaluation an Treatment of High Blood Pressure Arch Intern Med.  
1998;158:573
- 1 The Seven Report of the Joint National Comitte on Prevention  
Detection, Evaluation, and Treatment of High JAMA 2003 289.2560-  
2572

---

## **OTRAS REFERENCIAS**

- Hans W Duchna, Christian Guilleminault, Ricardo A. Stoohs, John L. Faul Vascular reactivity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respro Crit Care Med* 2000;161:187-191
- Ken Okabashi, Etsuo Kasahara, Hiroko Uchiyama, Kazuhiko Yokota, Yuki Togashi, Chiyoko Kono. Obstructive Sleep Apnea- hipopnea Syndrome Patients with overweight and Hypertension in Japanese Workplace
- Francisco Campos Rodriguez MD; Nicolas Peña Griñan MD; Nuria Reyes Nuñez MD; Ines de la Cruz Moron MD; Mortality in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea patients treated with Positive Airway Pressure. *CHEST* 2005; 128:624-633.