

Avances Recientes del Impacto de la Apnea Obstructiva del Sueño en la Hipertensión Arterial Sistémica

Rodrigo P. Pedrosa¹, Eduardo M. Krieger², Geraldo Lorenzi-Filho³, Luciano F. Drager²

Laboratório do Sono e Coração, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Universidade de Pernambuco - UPE¹, Recife, PE; Unidade de Hipertensão - Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo²; Laboratório do Sono da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo³, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una condición clínica común en la población en general, principalmente entre los pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares. Más que un fenómeno local de obstrucción de las vías aéreas superiores, la AOS trae repercusiones sistémicas que pueden incluir la hipoxia intermitente, la reducción abrupta de la presión intratorácica y la ocurrencia de microdespertares con fragmentación del sueño. En las últimas décadas, innumerables evidencias señalan de forma consistente la AOS como un importante factor envuelto en la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares. Particularmente, la relación entre la AOS y la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) es la que encuentra un mayor conjunto de evidencias. Actualmente, se encuentran datos que consideran la AOS una importante causa secundaria de HAS. Más que eso, la AOS está independientemente asociada a un peor control presórico, alteración del descenso nocturno de la presión arterial y a la presencia de lesiones de órganos-blancos, tales como la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la microalbuminuria. Estudios randomizados sugieren que el tratamiento de la AOS, especialmente con la presión positiva continua de vías aéreas superiores (CPAP), considerado el tratamiento estándar para la AOS, promueve reducción significativa de la presión arterial en las 24 horas, efecto ese más significativo en el subgrupo de pacientes con HAS no controlada y en los pacientes con HAS resistente. A despecho de todas esas evidencias, la AOS aun continúa siendo subdiagnosticada. El objetivo de esta revisión es discutir los recientes avances en los mecanismos fisiopatológicos, en la presentación clínica y en el tratamiento de la AOS, y el beneficio sobre la presión arterial.

Palabras-clave

Apnea del sueño tipo obstructiva/terapia, hipertensión; enfermedades cardiovasculares.

Introducción

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) es un importante trastorno respiratorio del sueño caracterizado por la obstrucción recurrente de las vías aéreas superiores, llevando a repetidas pausas respiratorias completas (denominadas apneas) o parciales (denominadas hipopneas). Las pausas respiratorias son asociadas a la hipoxia intermitente, reducción de la presión intratorácica durante los esfuerzos respiratorios y despertares frecuentes con consecuente fragmentación del sueño¹. El creciente interés por esa condición clínica aumentó de forma considerable en las últimas tres décadas, no solamente por la epidemia de obesidad verificada en diferentes poblaciones (que, en paralelo, conduce a un aumento en la ocurrencia de la AOS), sino también por las consistentes evidencias de que la AOS está estrictamente relacionada a la ocurrencia de innumerables enfermedades cardiovasculares. Entre ellas, la relación entre la AOS e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) es la que tiene más respaldo en la literatura. En 2002, publicamos la primera revisión sobre AOS y HAS en los *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*². Desde entonces, un conjunto enorme de evidencias reforzó la importancia de la AOS en la fisiopatología, presentación clínica y evolutiva del paciente hipertenso. Como consecuencia, un año después de esta primera revisión, el *VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*³ incluyó la AOS como una nueva causa de HAS secundaria. Ese mismo procedimiento fue adoptado por la *V Directriz Brasileña de Hipertensión*, publicada más recientemente⁴. En la presente revisión, discutiremos los recientes avances de las evidencias epidemiológicas, los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica (lo que incluye las características que ayudan en la sospecha clínica de la AOS en pacientes hipertensos) y el tratamiento de la AOS con énfasis en el beneficio sobre la presión arterial. Finalmente, delinearemos algunas perspectivas futuras de investigación que pueden contribuir para aumentar nuestra comprensión del impacto de la AOS en la HAS.

Epidemiología

Estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos muestran que la AOS ataca uno en cada cuatro hombres y una en cada diez mujeres en la población general⁵. Una reciente publicación brasileña evaluó la prevalencia de la AOS en 1.042 participantes representativos de la población de São

Correspondencia: Luciano F. Drager •

Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 Bloco 2 / 2º andar / sala 8 - Cerqueira César - 05403-904 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: luciano.drager@incor.usp.br

Artículo recibido en 05/05/10; revisado recibido en 07/05/10; aceptado en 20/09/10.

Paulo. Los autores encontraron datos alarmantes: 32,8% presentaron el diagnóstico compatible con AOS, sugiriendo que el disturbio es mucho más común que lo que se pensaba⁶. Más que ser una condición clínica común, la AOS puede presentar repercusiones serias a la calidad de vida de los pacientes, debido a la posibilidad de promover somnolencia diurna excesiva, mal desempeño en las actividades diarias, irritabilidad, labilidad del humor etc⁷. Más recientemente, la AOS ha sido también implicada de forma independiente para el aumento de la mortalidad general y cardiovascular⁸⁻¹¹.

Particularmente en los pacientes con HAS, la prevalencia de la AOS es aun mayor que la verificada en la población general. En los hipertensos, la prevalencia varía entre 38 y 56%^{12,13} y puede llegar a 82% en individuos con HAS refractaria¹⁴. En uno de esos estudios, Gonçalves et al¹⁵ encontraron una prevalencia de AOS de 71% versus 38% en individuos con y sin HAS refractaria, respectivamente. Ese artículo no afirma que la AOS causa, obligatoriamente, la HAS en esa magnitud, pero que la presencia de ella es común entre los individuos hipertensos. Según discutiremos adelante, la AOS, además de ser un disturbio común, participa activamente en la modulación de la presión arterial y en la evolución de los pacientes hipertensos.

El estudio epidemiológico que exploró la relación entre la AOS y la HAS y fue más citado en la literatura es la cohorte de Wisconsin, que evaluó 709 individuos normotensos con estudio polisomnográfico¹⁶. Después de seguimiento de cuatro años, hubo un aumento en la ocurrencia de la HAS en individuos que tenían AOS. Además de eso, los autores observaron una relación dosis-respuesta entre la gravedad de la AOS medida por el índice de apnea e hipopnea (IAH) - ver adelante] y el riesgo de aparición de la HAS. Pacientes con AOS moderada y grave (IAH ≥ 15 eventos/hora de sueño por la polisomnografía) presentan un aumento de cerca de tres veces en el riesgo de desarrollo de HAS durante el seguimiento de cuatro años en relación a los individuos que no tuvieron eventos durante el sueño. Otras cohortes que se siguieron mostraron resultados semejantes a los descriptos^{17,18}.

En la población general, los factores de riesgo para la AOS incluyen la edad entre 40 y 70 años, el sexo masculino, obesidad, presencia de somnolencia excesiva, ronquidos, anomalías estructurales de vías aéreas superiores, abuso en el uso del alcohol e historia familiar de AOS¹⁹. Mientras tanto, esos mismos factores pueden no ser verdaderos en poblaciones específicas, tales como en poblaciones con enfermedades cardiovasculares. De hecho, evidencias recientes sugieren que el sexo masculino, la somnolencia diurna excesiva y el ronquido no parecen ser buenos predictores de la presencia de la AOS en la población de pacientes hipertensos^{13,20}. Por otro lado, la presencia del síndrome metabólico se mostró un excelente predictor de la presencia de la AOS en pacientes hipertensos¹³.

Fisiopatología

Aunque no sean totalmente conocidos los mecanismos por los cuales la AOS promueva el aumento de la presión arterial, diversos trabajos señalan el posible involucramiento de factores como la activación neurohumoral, las alteraciones

del quimiorreflejo, la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores, la disfunción endotelial, la alteración en el metabolismo de la sal y agua, entre otros²¹ (Figura 1).

La activación neurohumoral en la AOS comprende el aumento de la actividad simpática durante el sueño y también en la vigilia, así como aumento en los niveles de angiotensina II y aldosterona. Ese es probablemente el principal mecanismo envuelto en la génesis de la HAS en portadores de AOS. El tratamiento de la AOS utilizando un dispositivo de presión positiva continua en vías aéreas (del inglés, "CPAP") durante la noche produce reducción significativa de la actividad simpática determinada por dosaje plasmático y urinario de norepinefrina, así como actividad del nervio fibular²², lo que permite confirmar la importancia de ese mecanismo fisiopatológico. De la misma forma, algunos trabajos sugieren que el tratamiento de la AOS también contribuye a la reducción de los niveles de renina y angiotensina II²³.

Los mecanismos envueltos en el aumento del tono simpático en la AOS están aparentemente ligados a la activación del quimiorreflejo, que es el mecanismo dominante en la regulación de la respuesta ventilatoria y circulatoria a los cambios del contenido arterial de oxígeno (O₂) y gas carbónico (CO₂)²⁴. La activación quimiorrefleja lleva al aumento de la actividad simpática, frecuencia cardíaca, presión arterial y volumen minuto²⁵. El cuerpo carotídeo, que es el primer quimiorreceptor a detectar alteraciones en la presión parcial arterial de O₂, media el aumento reflejo de la actividad simpática y de la presión arterial durante la hipoxia crónica intermitente. Hay evidencias que demuestran que la hipoxia crónica intermitente ejerce dos efectos en el cuerpo carotídeo²⁶: 1) sensibilización de la respuesta a la hipoxia (por la generación de especies reactivas de oxígeno) y 2) inducción de la llamada facilitación a largo plazo (*long term facilitation*), que es el mecanismo de manutención de la hiperactivación simpática después de largos períodos que suceden al fin de la hipoxia, pudiendo contribuir para explicar la elevación de la presión arterial durante el día.

Los barorreceptores arteriales son terminaciones nerviosas sensoriales sensibles al estiramiento y están localizados en regiones estratégicas como el seno carotídeo y el arco aórtico²⁷. El barorreflejo arterial es el mecanismo primario de respuesta compensatoria a las alteraciones agudas y continuas fluctuaciones de la presión arterial que ocurren en diversas situaciones. La disminución del control barorreflejo de la frecuencia cardíaca es descrita en la AOS²⁸. Mientras tanto, no está claro si la disminución del control barorreflejo en la AOS representa una adaptación neural o si es secundaria a la disminución de la complacencia arterial carotídea y aórtica²⁹ que, como sabemos, promueve la adaptación de los barorreceptores arteriales en la hipertensión arterial^{30,31}. Esa disfunción del barorreflejo parece ser responsable por el descontrol de la presión arterial durante las apneas, en cuanto la disfunción del quimiorreflejo sería responsable por las alteraciones de la presión arterial las 24 horas²⁶.

La disfunción endotelial ha sido consistentemente relatada en pacientes con AOS, pero esa relación no depende de otros factores de confusión como la obesidad³²⁻³⁴. Tal como es sugerido en la génesis de la HAS esencial, se cree que la disfunción endotelial también participe en la génesis de la

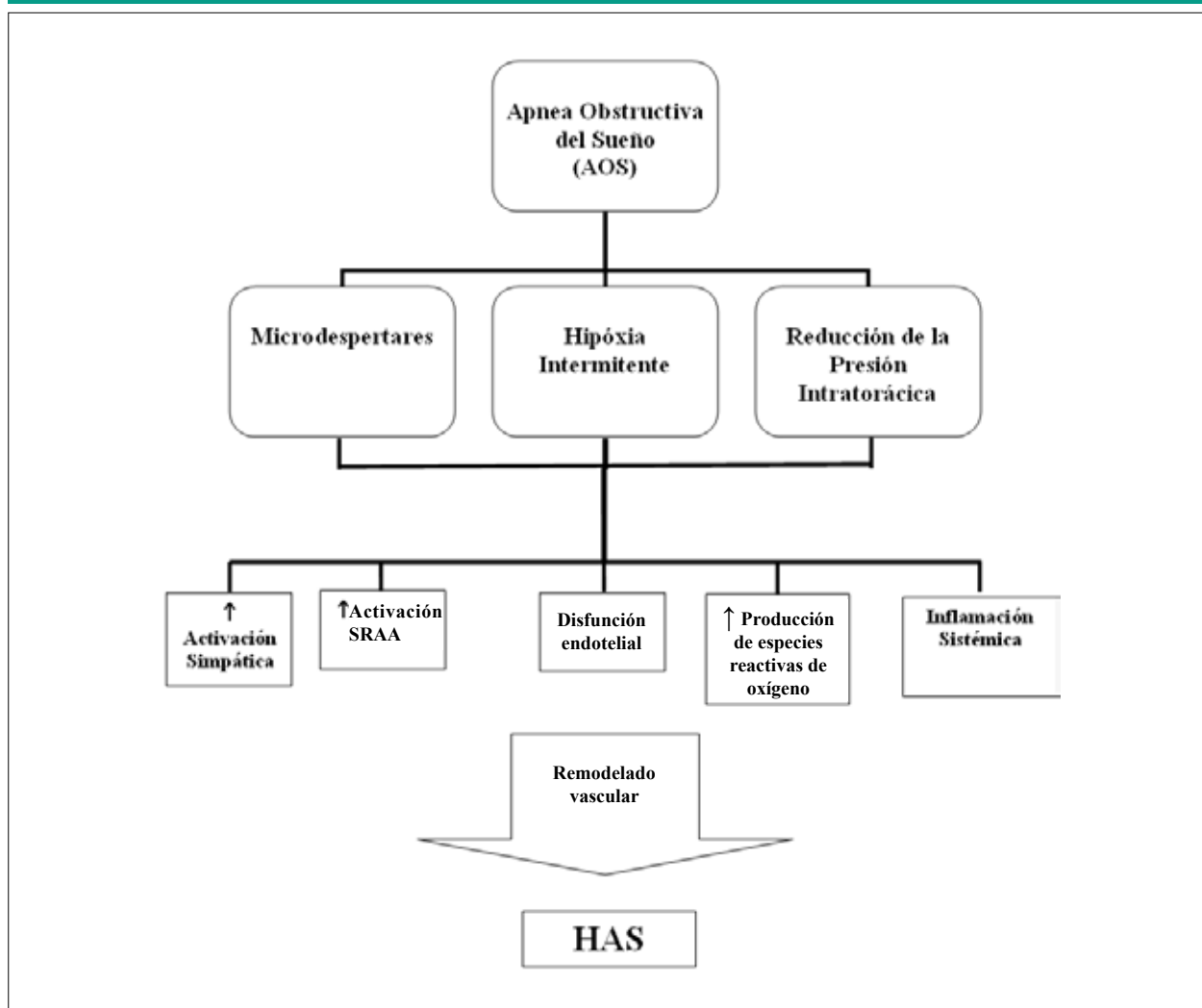


Fig. 1 - Figura esquemática que resume los principales mecanismos involucrados en la génesis de la hipertensión arterial (HAS) en la apnea obstructiva del sueño (AOS). En la parte superior de la figura, están destacados los tres principales componentes de la AOS. La hipercapnia está presente en la AOS, pero no fue destacada por la falta de evidencias sobre su relativo papel en la génesis de la HAS. Por otro lado, aunque la hipóxia intermitente sea el principal factor relacionado a la lesión vascular, los demás factores citados también pueden contribuir para el surgimiento de la HAS.

HAS inducida por la AOS. Entre los mecanismos propuestos, están la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento de la apoptosis endotelial y disminución de la capacidad de regeneración celular inducida por la hipóxia, caracterizada por la disminución de la producción de células progenitoras endoteliales³⁵. Aun con el soporte de una relación de causalidad, diversos estudios muestran que el tratamiento con el CPAP reduce la disfunción endotelial en paralelo con un aumento en la capacidad de regeneración del endotelio^{34,35}.

Otro factor relacionado a la disfunción endotelial y al aumento de la vasomotricidad en la AOS es el aumento de la endotelina. La endotelina está aumentada en la AOS³⁶, se correlaciona positivamente a la gravedad de la AOS³⁷ y tuvo su concentración reducida con el tratamiento de la AOS³⁸. A despecho de esas evidencias, el papel relativo de la endotelina en la génesis de la HAS inducida por la AOS no está aun definido, visto que no existe consenso de la literatura³⁹.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por vías independientes de la producción de renina es encontrada en la AOS, demostrada por medio de niveles aumentados de angiotensina II y aldosterona comparados en individuos de mismo índice de masa corpórea²³. Esos pacientes pueden presentar baja actividad plasmática de renina y relación aldosterona/renina elevada, lo que puede conducir a falso diagnóstico de hiperaldosteronismo primario⁴⁰. La elevación de la aldosterona tiene importancia terapéutica, pues sugiere un efecto aditivo de los inhibidores de la aldosterona en el control presórico de esos pacientes asociado al tratamiento de la AOS⁴¹. Por otro lado, individuos con AOS y niveles aumentados de aldosterona pueden presentar mayor retención de líquido. Esa retención puede contribuir para mayor edema de tejidos de las vías aéreas y generar más apneas obstructivas⁴², lo que permite la creación de un ciclo perpetuador de la HAS. Mientras tanto, el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la AOS tampoco

está completamente definido, una vez que no existe aun consenso en la literatura de la participación de ese eje en la génesis de la hipertensión relacionada a la AOS⁴³.

Presentación clínica

A despecho de las evidencias científicas, la AOS es aun subdiagnosticada en la población general, lo que también es verdad para los pacientes hipertensos. Las causas para ese tipo de problema son múltiples: falta de conocimiento del médico que atiende el paciente hipertenso, dificultad de acceso al diagnóstico y al tratamiento de la AOS y la ausencia de síntomas como la somnolencia diurna en porcentaje significativo de los pacientes hipertensos (ver aspectos epidemiológicos)¹³.

Para la sospecha diagnóstica de la AOS en el paciente hipertenso, debemos buscar activamente señales/síntomas y no esperar que el paciente aborde el problema, porque es común que el paciente no se queje al clínico/cardiólogo sobre la calidad del sueño. Según descripto anteriormente, la presencia del síndrome metabólico es una buena señal de la presencia de la AOS en el paciente hipertenso¹³. Otros predictores son la edad entre 40 y 70 años y el alto riesgo para AOS por el cuestionario de Berlin^{13,44}.

El examen de elección para el diagnóstico de la AOS es la polisonografía nocturna, que presenta sensibilidad y especificidad próximas de 95%¹. La polisonografía consiste en el monitoreo simultáneo del electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, saturación de oxígeno, flujo de aire, movimientos torácicos y abdominales y frecuencia cardíaca. De esa forma, la polisonografía nocturna permite no solamente la evaluación de la arquitectura y la eficiencia del sueño, sino también el diagnóstico y la diferenciación de los disturbios del sueño. En la AOS, observamos que, durante los eventos respiratorios, hay movimiento torácico y abdominal activo traducido en tentativas fútiles de liberación de la vía aérea en consecuencia de la obstrucción. Los eventos respiratorios son seguidos por desaturaciones de oxígeno y frecuentemente terminan con el surgimiento de microdespertares, momento en que ocurre la desobstrucción de la vía aérea. La AOS es clasificada en leve, moderada y grave de acuerdo con la suma de los eventos respiratorios (apnea y hipopneas) por hora de sueño. Se considera un valor normal cuando la suma de los eventos es < 5 eventos por hora de sueño. Definimos AOS leve, moderada y grave cuando el índice de apnea y hipopnea es entre 5 y 14,9; 15 y 29,9 y ≥ 30 eventos por hora de sueño, respectivamente.

Estándar de comportamiento de la presión arterial

Típicamente, pacientes con AOS pueden presentar HAS diastólica aislada como primera manifestación de HAS^{45,46}. Las causas para esto aun no son totalmente conocidas, pero se especula que sea en parte explicado por el aumento de la resistencia vascular periférica debido a la hiperactividad simpática comúnmente observada en esos pacientes. Un estudio mostró una asociación significativa entre la AOS y la ocurrencia de HAS sistólica y diastólica combinada solamente en pacientes < 60 años de edad, pero ninguna

asociación entre HAS arterial sistólica aislada y la AOS en franja etárea alguna⁴⁷.

Una de las características destacadas de la AOS es la ocurrencia de alteración del descenso nocturno por el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). De hecho, la alteración en el descenso nocturno de la presión arterial es uno de los hallazgos que más llevan a clínicos y cardiólogos a pensar en la posibilidad de AOS, aunque ese hallazgo no sea patognomónico de la AOS. Se atribuye que la alteración de la presión arterial sea consecuencia de la activación simpática por los eventos respiratorios y por los despertares frecuentes que ocurren durante el sueño en esos pacientes. Esa alteración parece ser más común en pacientes de raza negra y en los portadores de HAS⁴⁸. Mientras tanto, la alteración en el descenso nocturno también es frecuente en los pacientes normotensos con AOS, lo que sugiere la posible contribución de ese factor para la explicación del aumento del riesgo cardiovascular en la AOS, aun en la ausencia de otras condiciones asociadas⁴⁹.

Otro hallazgo que parece ser común en pacientes con AOS y que puede también contribuir para el aumento del riesgo cardiovascular es la ocurrencia de la HAS enmascarada⁵⁰. Evidencia reciente sugiere que individuos con AOS y HAS enmascarada presentaron una rigidez arterial mayor que individuos con AOS aisladamente y controles⁵⁰. Mientras tanto, la rigidez arterial en los pacientes con AOS sin HAS enmascarada fue también mayor que en el grupo control, y, por lo tanto, eso puede sugerir que el daño vascular promovido por la AOS no es solamente mediado por las variaciones y aumento sostenido de la presión arterial⁵⁰.

AOS y lesiones de órganos-blancos

Evidencias recientes proponen que la presencia de la AOS está asociada a la mayor ocurrencia de lesiones de órganos-blancos independientemente de otros factores de confusión, tales como la HAS y la obesidad^{51,52}. Mientras tanto, la presencia de la AOS y HAS en el mismo individuo parece tener un efecto aditivo en la ocurrencia de lesión vascular y remodelado cardíaco que cada factor individualmente^{52,53} (Figura 2). Aunque no estén claros los mecanismos de remodelado cardíaco en la AOS, se cree que el aumento de la rigidez arterial de grandes arterias contribuya a aumentar la post carga del ventrículo izquierdo⁵². Además de eso, la presión intratorácica negativa durante las apneas puede contribuir a aumentar la presión transmural del ventrículo izquierdo. Otros hallazgos directamente relacionados al remodelado vascular y aumento de la post carga del ventrículo izquierdo dicen respecto al aumento atrial izquierdo⁵⁴ y de la aorta ascendente⁵⁵. Esos datos sugieren que la AOS puede empeorar la evolución del paciente hipertenso y predisponerlo para la ocurrencia de complicaciones como la insuficiencia cardíaca. Mientras tanto, más evidencias son necesarias para conclusiones definitivas en ese sentido.

Tratamiento

Hasta el momento, cerca de 30 estudios no controlados y 22 estudios controlados demuestran una reducción media

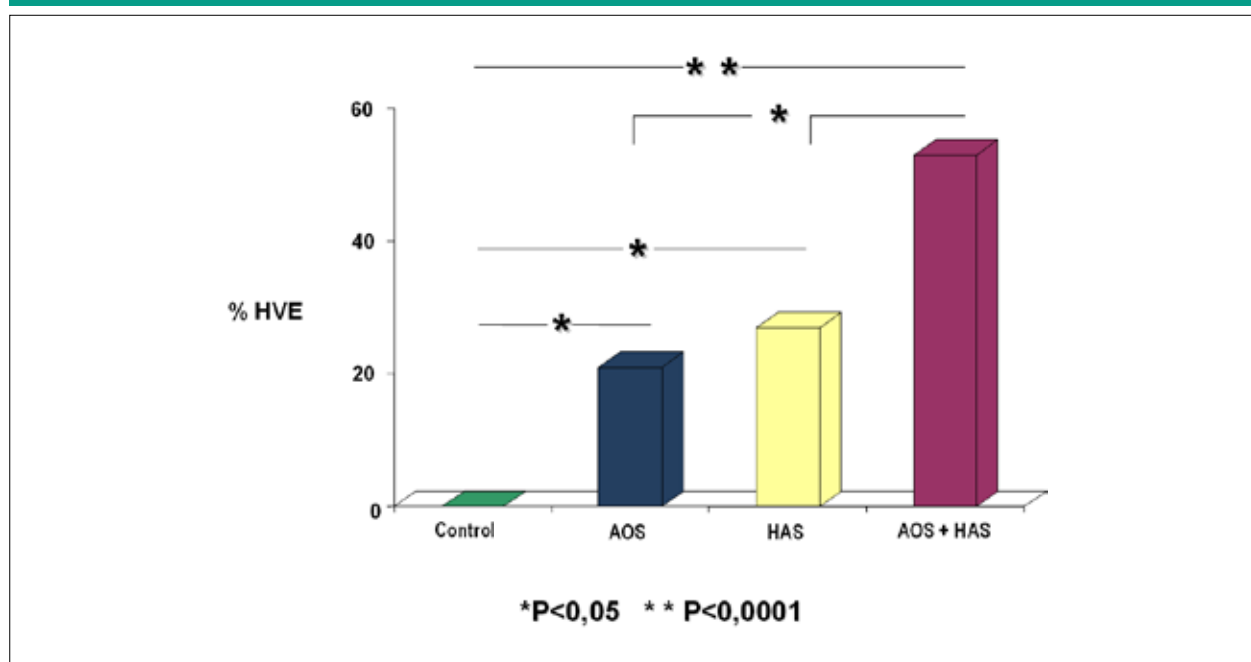


Fig. 2 - Porcentaje de Hipertrofia del Ventriculo Izquierdo (HVI) en personas sanas (controles), pacientes normotensos con apnea obstructiva del sueño (AOS), pacientes con hipertensión arterial sin AOS (HAS) y pacientes con las dos condiciones clinicas (AOS+HAS). Participantes pareados para edad, sexo e indice de masa corporal. Modificado de Drager LF y colse et al, CHEST 2007⁶².

de la presión arterial de cerca de 2,5 mmHg por medio del tratamiento con CPAP. Mientras tanto, pocos ensayos clínicos randomizados evaluaron una población con predominio de pacientes hipertensos descontrolados. Uno de esos estudios incluyó el tratamiento con el CPAP o “Sham” CPAP (esto es, CPAP con presiones mínimas sin efecto terapéutico) por dos meses de duración en pacientes con somnolencia diurna y AOS. Los autores encontraron una reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica y diastólica de 24 horas en el grupo CPAP⁵⁶. Ya en otro estudio más corto y con un número menor de participantes, en el que los pacientes sin somnolencia diurna hicieron un *cross-over* para el uso del CPAP, no hubo reducción de la presión arterial con el uso del CPAP⁵⁷. De esa forma, la presencia de la somnolencia diurna parece ser un predictor de respuesta presórica al tratamiento con el CPAP, aunque los mecanismos sean desconocidos. El mayor estudio hasta el presente momento que evaluó el impacto del CPAP en la reducción de la presión arterial incluyó 359 pacientes

hipertensos sin somnolencia diurna. Los pacientes fueron randomizados para tratamiento con CPAP o tratamiento conservador⁵⁸. Ese estudio encontró reducción modesta apenas de la presión diastólica (2,2 mmHg) al final de 12 meses de seguimiento en el grupo tratado con CPAP. Ese beneficio fue encontrado principalmente en los pacientes que usaron el CPAP por más de 5,6 horas por noche. Vale resaltar que apenas la mitad de los participantes usaban antihipertensivos y que la evaluación de la presión arterial era hecha en consulta ambulatoria, sin el uso de la MAPA⁵⁸. La Tabla 1 muestra los principales estudios randomizados en los que al menos 50% de los participantes eran hipertensos⁵⁶⁻⁶⁰.

Sumarizando esos hallazgos, una revisión sistemática⁶¹ y cuatro metanálisis⁶²⁻⁶⁵ que evalúan el impacto del CPAP en la presión arterial fueron publicadas en los últimos años. Todos señalan una reducción de la presión arterial con el uso del CPAP. Apenas uno de ellos⁶² no encontró beneficio del tratamiento con CPAP en el control de la presión arterial,

Tabla 1 - Estudios de intervención randomizados con el CPAP en pacientes hipertensos no resistentes

Estudio	No. de pacientes	HAS (%)	PAS inicial (mmHg)	PAD inicial (mmHg)	Duración uso CPAP	Reducción de la PAS (mmHg)	Comentarios
Barbé et al ⁵⁸	359	100	141,0 (15,0)	85,0 (11,0)	1 año	-1,9 (-3,9; 0,1)	Abierto, usual, manual
Becker et al ⁵⁶	32	66	136,1 (15,3)	82,3 (14,1)	9 sin	-10,9 (-19,8; -2,0)	Doble ciego, Sham, MAPA
Kaneko et al ⁵⁹	24	50	127,0 (22,6)	61,0 (13,9)	4 sin	-18,0 (-36,5; 0,5)	Abierto, usual, manual
Mills et al ⁶⁰	17	52	152,2 (20,7)	83,4 (12,1)	2 sin	-1,8 (-16,2; 12,6)	Mono ciego, Sham, manual
Robinson et al ⁵⁷	32	100	143,0 (17,3)	86,7 (11,1)	4 sin	-2,3 (-10,6; 6,0)	Doble ciego, Sham, MAPA

Valores representados por media (DP), porcentaje o intervalo de confianza. HAS - hipertensión arterial sistémica; PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica. Doble ciego, mono ciego o abierto indican el diseño del estudio. Sham y usual indican el tipo de control: sham cpap o tratamiento usual, respectivamente. MAPA o manual indican como fue medida la presión arterial: monitoreo ambulatorio de la presión arterial o medida manual, respectivamente.

pero, cuando fueron analizados apenas los seis estudios con pacientes más graves (IAH > 30 eventos/hora), hubo reducción de presión arterial sistólica de 3,03 y diastólica de 2,03 mmHg. En el estudio de Haentjens et al⁶³, el cual analizó 12 ensayos placebo-controlados, en que la MAPA fue utilizada para evaluación de la presión arterial, hubo reducción de 1,77 y 1,79 mmHg en las presiones sistólicas y diastólicas medias de 24 horas, respectivamente. El más reciente metanálisis evaluó 818 pacientes y demostró reducción de la presión arterial de 2,46 mmHg en la presión arterial sistólica y 1,83 mmHg en la presión arterial diastólica después del uso del CPAP⁶⁵. Se debe destacar que esos niveles de reducción de presión arterial ya son responsables por reducción de eventos cardiovasculares a largo plazo. Entre tanto, la elección de los trabajos incluidos en esos metanálisis está sujeta a críticas - incluyeron estudios con individuos normotensos, lo que puede contribuir para el resultado modesto de la caída de la presión arterial⁶⁶. Por otro lado, un hallazgo importante que uno de los metanálisis encontró fue que la magnitud de la caída de la presión arterial estaba directamente asociada al número de horas de uso de CPAP durante el sueño⁶⁵. Las evidencias actuales del beneficio del tratamiento de la AOS en pacientes con HAS refractaria⁶⁷⁻⁶⁹ son aun más débiles, aunque los estudios actuales señalan una reducción aun mayor de la presión arterial (Tabla 2).

En lo que se refiere a los tratamientos alternativos de la AOS, el uso de dispositivos de avance mandibular, que traccionan la mandíbula para adelante y, consecuentemente, la base de la lengua, se mostró eficaz en la reducción de la presión arterial y debe ser considerado como un tratamiento alternativo en pacientes no adherentes al CPAP o en pacientes con AOS leve/moderada^{70,71}.

No hay estudios definitivos en cuanto al uso de medicaciones antihipertensivas específicas para los pacientes hipertensos portadores de AOS. Clonidina puede reducir el sueño REM y, entonces, reducir los episodios de apnea durante esa fase del sueño y mejorar la hipoxemia nocturna⁷². Una comparación entre cinco clases de drogas comúnmente utilizadas (atenolol, amlodipino, enalapril, losartan y hidroclorotiazida) no mostró diferencia en la gravedad de la AOS. Todas las drogas presentaron efectos similares en la presión arterial diurna, pero el atenolol propició discreta mejora en la presión arterial nocturna en comparación a los demás⁷³. Por fin, según ya fue comentado en ese texto, el antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por medio de la espironolactona, puede tener beneficios en el tratamiento de la presión arterial en pacientes con AOS y HAS resistente⁴¹. Ese beneficio puede ser mediado por la reducción del edema en vías aéreas

superiores, pues evidencias recientes sugieren que, durante la noche, hay aumento del retorno venoso de los miembros inferiores y consecuente acumulación de líquido de los tejidos de la vía aérea, lo que podría ser uno de los factores responsables por el aumento de la colapsabilidad de la vía aérea especialmente en los hombres^{74,75}.

Perspectivas futuras

El conjunto de las evidencias señala a la AOS como una importante causa secundaria de HAS. Aun en los individuos que ya presentan HAS, la presencia de la AOS puede contribuir a empeorar el control presórico y aumentar la ocurrencia de lesiones de órganos-blancos. A despecho de la modesta reducción media de la presión arterial obtenida con el tratamiento considerado estándar para la AOS (teniendo en cuenta todos los estudios, con la inclusión de individuos con presión arterial controlada e individuos normotensos), el beneficio mayor del CPAP en términos de reducción de la presión arterial parece ser en los casos de HAS resistente. Aunque haya evidencias de un estudio observacional que muestra la posible reducción de la ocurrencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales por medio del tratamiento de la AOS⁸, ningún estudio randomizado hasta el momento mostró tal efecto. Además de eso, aun está para ser aclarado si la reducción de la presión arterial está envuelta en la disminución del riesgo cardiovascular mediada por la AOS. Estudios futuros son necesarios para definir formas alternativas y eficaces de tratar la AOS y, al mismo tiempo, disminuir el riesgo cardiovascular. Otra área de creciente interés consiste en explorar el impacto de los antihipertensivos ya disponibles y nuevas generaciones de drogas en el tratamiento de la HAS en individuos con AOS. A pesar de algunas promesas de beneficio mutuo en el tratamiento de la HAS y de la AOS⁴¹, nuevos estudios son necesarios.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

FAPESP financió el presente estudio.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Tabla 2 - Estudios de intervención con el CPAP en pacientes hipertensos resistentes

Estudio	Diseño	Nº pacientes	PAS inicial (mmHg)	PAD inicial (mmHg)	Duración uso CPAP	Reducción de la PAS (mmHg)	Comentarios
Dernaika et al ⁶⁷	Observacional	98	146,0 (8,4)	84,8 (7,2)	1 año	-5,6 (-2,0; -8,7)	Grupo control - HAS no refractarios
Logan et al ⁶⁸	Intervención, abierto	11	147,2 (3,3)	88,3 (2,2)	8 sin	-12,3 (-16,1; -8,52)	Sin grupo control
Martinez-Garcia et al ⁶⁹	Intervención, abierto	33	155,1 (15,4)	90,5 (9,8)	8 sin	-7,3 (-13,1, -3,1)	Grupo control - pacientes no tolerantes al CPAP

Valores representados por media (DP), porcentaje o intervalo de confianza.

Referencias

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22 (5): 667-89.
2. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM. Obstructive sleep apnea syndrome and its relation with systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (5): 531-6.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206-52.
4. Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Machado CA, Amodeo C, Gomes MAM, Praxedes JN, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH, Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (3): e24-79.
5. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165 (9): 1217-39.
6. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11 (5): 441-6.
7. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004; 59 (7): 618-22.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365 (9464): 1046-53.
9. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008; 31 (8): 1071-8.
10. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008; 31 (8): 1079-85.
11. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6 (8): e1000132.
12. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002; 57 (7): 602-7.
13. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbas FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 105 (8): 1135-9.
14. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19 (12): 2271-7.
15. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007; 132 (6): 1858-62.
16. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342 (19): 1378-84.
17. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000; 320 (7233): 479-82.
18. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000; 283 (14): 1829-36.
19. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291 (16): 2013-6.
20. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008; 21 (7): 832-5.
21. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90 (1): 47-112.
22. Somers V, Dyken M, Clary M, Abboud F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96 (4): 1897-904.
23. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24 hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (4): 274-80.
24. Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Dyken M, Phillips B, Somers V. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 97 (10): 943-5.
25. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107 (12): 1671-8.
26. Prabhakar NR, Dick TE, Nanduri J, Kumar GK. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2007; 92 (1): 39-44.
27. Krieger EM, Michelini LC. Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1992; 2 (4): 9-17.
28. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2007; 30 (8): 669-76.
29. Macefield VG, Elam M. Prolonged surges of baroreflex-resistant muscle sympathetic drive during periodic breathing. *Clin Auton Res*. 2002; 12 (3): 165-9.
30. Krieger EM. Aortic diastolic caliber changes as determinant for complete aortic baroreceptor resetting. *Fed Proc*. 1987; 46 (1): 41-5.
31. Xavier Neto J, Moreira ED, Krieger EM. Viscoelastic mechanisms of aortic baroreceptor resetting to hemorrhagic hypotension and to hypertension. *Am J Physiol (Heart and Circ Physiol)*. 1996; 271 (40): 1407-15.
32. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000; 102 (21): 2607-10.
33. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169 (3): 348-53.
34. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010; 121 (8): 1014-21.
35. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008; 117 (17): 2270-8.
36. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999; 17 (1): 61-6.
37. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007; 20 (1): 44-52.
38. Zhang XL, Yin KS, Mao H, Wang H, Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117 (6): 844-7.
39. Grimpen F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfuss G, Andreas S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2000; 15 (2): 320-5.

40. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone theory and therapy. *Hypertension*. 2004; 43 (3): 518-24.
41. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (8): 532-7.
42. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007; 62 (10): 868-72.
43. Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, Phillips BG, Adachi T, Schwartz GL, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep*. 2009; 32 (12): 1589-92.
44. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131 (7): 485-91.
45. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005; 23 (3): 521-7.
46. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (3): 236-9.
47. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation*. 2005; 111 (5): 614-21.
48. Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP "dipping": analysis in an older population. *Chest*. 2002; 122 (4): 1148-55.
49. Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008; 51 (3): 605-8.
50. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010; 23 (3): 249-54.
51. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep*. 2007; 30 (7): 923-9.
52. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007; 131 (5): 1379-86.
53. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009; 53 (1): 64-9.
54. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010; 144 (2): 257-9.
55. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsumoto AY, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest*. 2010; 137 (5): 1078-84.
56. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107 (1): 68-73.
57. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleeping hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006; 27 (6): 1229-35.
58. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (7): 718-26.
59. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003; 348 (13): 1233-41.
60. Mills PJ, Kennedy BP, Loreda JS, Dimsdale JE, Ziegler MG. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2006; 100 (1): 343-8.
61. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD001106.
62. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007; 185 (2): 67-72.
63. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (8): 757-64.
64. Mo L, He Q. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007; 87 (17): 1177-80.
65. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007; 50 (2): 417-23.
66. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension*. 2007; 50 (2): 289-91.
67. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5 (2): 103-7.
68. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003; 21 (2): 241-7.
69. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 29 (5): 951-7.
70. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004; 27 (5): 934-41.
71. Otsuka R, Ribeiro de Almeida F, Lowe AA, Linden W, Ryan F. The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006; 10 (1): 29-36.
72. Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145 (2 Pt 1): 435-9.
73. Kraiczki H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161 (5): 1423-8.
74. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (3): 241-6.
75. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010; 121 (14): 1598-605.