

Función de los músculos respiratorios en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

M.A. Félez

Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) se caracteriza por la aparición episódica de interrupción parcial o completa del flujo de aire a través de las vías aéreas durante el sueño. Entre otras consecuencias produce desaturaciones cíclicas de la oxihemoglobina, *arousals* y somnolencia diurna. El SAHS constituye un problema sanitario de primera magnitud¹, por sus elevadas prevalencia² y morbilidad³; los accidentes laborales y/o de tráfico y las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de fallecimiento o incapacidad de estos enfermos.

Durante las apneas obstructivas, los músculos respiratorios (MR) realizan esfuerzos inspiratorios repetidos y progresivos hasta que se restaura la permeabilidad de la vía aérea superior. En esta situación, los MR están sometidos a cargas potencialmente agotadoras como sugiere el elevado índice tensión-tiempo del diafragma (TTdi) que se alcanza antes de finalizar la apnea⁴⁻⁷. Esta situación puede agravarse por el hecho de que los MR realizan su función durante las apneas en condiciones de hipoxemia, hipercapnia y disminución del gasto cardíaco⁸ y a lo largo de todo el período nocturno. Además, otros factores asociados con el SAHS (p. ej., la interrupción del sueño) puede contribuir a empeorar la función de los MR. En este sentido, Chen y Tang⁹ comprobaron que la privación de sueño menoscaba la resistencia de los músculos inspiratorios en sujetos sanos. Todos estos factores pueden, individual o conjuntamente, deteriorar la función de los MR en pacientes con SAHS.

Sin embargo, también se puede suponer que el SAHS tenga un “efecto entrenamiento” sobre los MR. El modelo de inspiraciones repetidas contra una resistencia que ocurre en el SAHS es similar al empleado en los programas de entrenamiento de los MR en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos programas han mostrado ser efectivos en incrementar la fuerza y la resistencia de los MR^{10,11}.

En esta revisión intentaremos analizar cómo todos estos factores afectan a la función, tanto diurna como nocturna, de la musculatura respiratoria.

Los músculos respiratorios durante la noche

Con el inicio del sueño se produce un descenso del tono muscular esquelético que se ha observado en diferentes especies, incluidos los humanos. El descenso del tono muscular no afecta de igual modo a los músculos que participan en la función ventilatoria. Por ejemplo, la actividad de los músculos intercostales es causa del 60% del volumen corriente en las fases no REM del sueño; en cambio, en la fase REM el principal músculo responsable de mantener el volumen corriente es el diafragma. Chase y Morales¹² revisaron el control de las motoneuronas durante la noche. Estos autores analizaron los dos posibles mecanismos de la supresión del tono muscular: la inhibición postsináptica o la reducción en la descarga tónica de la neurona excitadora presináptica. Comprobaron que es una combinación de ambos mecanismos lo que justifica la atonía muscular en las fases no REM del sueño. Sin embargo, cuando el sueño entra en fase REM el principal mecanismo es la inhibición postsináptica. En esta fase el principal responsable de la ventilación es el diafragma al tener un menor grado de atonía muscular que los otros músculos respiratorios.

La atonía muscular durante el sueño también afecta a la función de los músculos dilatadores de la faringe. El geniogloso es el principal de estos músculos y también sufre un descenso del tono muscular, con lo que tiende a disminuir la luz de la faringe y a incrementar la resistencia en la vía aérea.

En resumen, durante el sueño se produce una atonía muscular tanto de los músculos ventilatorios como de los dilatadores de la faringe. Estos dos hechos, en buena parte, son la causa de las alteraciones que sufre el patrón ventilatorio durante la noche.

Función muscular respiratoria del paciente con SAHS durante la noche

Las repetidas obstrucciones de la vía aérea superior que acontecen durante las apneas generan esfuerzos inspiratorios repetidos hasta que se restablece la permeabilidad de la vía aérea. En los últimos años se han adquirido numerosos datos sobre la función de los músculos inspiratorios y espiratorios durante las apneas obstructivas. En condiciones normales unos pocos centímetros de presión esofágica negativa son suficientes para generar un adecuado volumen corriente. Sin embargo, durante las apneas obstructivas la presión negativa generada en el tórax alcanza presiones de hasta -70 o -80 cmH₂O antes de de-

Correspondencia: Dr. M.A. Félez.
Servicio de Neumología. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: 91435@imas.imim.es

Recibido: 12-12-2001; aceptado para su publicación: 8-1-2002.

saparecer total o parcialmente la obstrucción de la vía aérea¹³. Este intenso trabajo puede incluso alcanzar el umbral de fatiga, como lo demuestra el elevado TTdi observado justo antes de finalizar la apnea⁵. Además, antes de alcanzar esta elevada presión negativa con la que finaliza la apnea, los músculos inspiratorios deben generar esfuerzos progresivamente crecientes durante toda su duración. El esfuerzo inspiratorio durante las apneas no es igual en todos los pacientes. Existe una elevada variabilidad interindividual para la presión máxima con la que finaliza la apnea⁶, que se puede explicar parcialmente por la edad. En un estudio con 116 pacientes que tenían más de 20 apneas por hora de sueño, Krieger et al¹⁴ observaron que el esfuerzo inspiratorio en respuesta a las apneas obstructivas desciende con la edad. También existen variaciones intraindividuales; así, el esfuerzo inspiratorio es menor en fase REM que en la no REM¹⁴ y tiende a incrementarse con el transcurso de la noche, mientras la presión transdiafragmática (Pdi) es un 19% superior al final que al comienzo de la noche¹⁵. Con el transcurso de la noche no sólo se incrementa el esfuerzo inspiratorio, sino que también se incrementa la duración de la apnea¹⁶, y esto parece deberse a un progresivo declinar del umbral de respuesta (*arousal*) al estímulo nervioso generado por los esfuerzos inspiratorios durante la noche⁵. En este sentido tienen un importante papel los receptores sensitivos localizados en la vía aérea superior cuya desensibilización con anestesia local hace que las apneas del inicio de la noche sean similares a las del final en cuanto a la duración y al esfuerzo inspiratorio realizado¹⁷.

No deja de ser sorprendente que los músculos respiratorios sean capaces de mantener o incluso incrementar su función durante la noche a pesar de que realizan un intenso trabajo nocturno en condiciones de hipoxemia, hipercapnia y descenso del gasto cardíaco¹⁸. El trabajo realizado por Hogan¹⁹ ayuda a conocer un poco más el comportamiento muscular en condiciones de privación de O₂ y puede servir para entender mejor el comportamiento de los músculos respiratorios durante las apneas. Este grupo analizó la contractilidad muscular esquelética disminuyendo el aporte de oxígeno en condiciones de hipoxemia (disminución de la PaO₂) y de isquemia (disminución del flujo sanguíneo). De las dos formas observaron que la concentración intracelular de adenosín trifosfato (ATP) se mantuvo estable durante el experimento, lo que indica que el descenso en la generación de fuerza (menos consumo de ATP) es necesario para alcanzar un nuevo equilibrio con el descenso en la producción de ATP que genera la disminución en el aporte de O₂, evitando de este modo la extinción de éste. De esta manera se preserva una cierta cantidad de ATP intracelular capaz de asegurar un determinado grado de generación de fuerza. Esto ocurre siempre que la privación de oxígeno no sea absoluta.

El otro hallazgo importante de este trabajo fue que, aunque la capacidad del músculo para generar fuerza descendía, este descenso no fue significativo hasta transcurridos 15 min. Este período es mucho más largo que la duración de cualquier apnea en el SAHS. Es más, si aplicamos los resultados del estudio de Hogan et al en el SAHS, podemos especular que tras la finalización de la apnea se recupera la PaO₂, el aporte de oxígeno al

músculo, la producción de ATP y, por tanto, la capacidad de generar fuerza en la nueva apnea.

En resumen, los músculos respiratorios realizan un intenso trabajo durante la noche en sujetos con SAHS sin dar síntomas de fatiga. Este trabajo suele ser más intenso en los más jóvenes, al final de la noche y en fases no REM del sueño. La escasa duración de las apneas y el hecho de que entre apnea y apnea se recupere la PaO₂, y por tanto la capacidad muscular de generar ATP explicarían el mantenimiento de su función a lo largo de la noche.

Función muscular respiratoria del paciente con SAHS durante el día

¿Qué efecto tiene sobre la función muscular diurna el intenso trabajo que los músculos respiratorios realizan durante la noche? Al menos, y desde un punto de vista teórico, cabe especular con dos posibilidades: la primera es que tenga un efecto de entrenamiento similar, por ejemplo, a los programas de rehabilitación respiratoria que han demostrado ser eficaces en mejorar la función muscular respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹¹, entre otras; la segunda es que esta intensa actividad nocturna tenga un efecto deletéreo sobre la función muscular diurna.

La similitud del SAHS con los programas de rehabilitación de la EPOC se basa en que en ambos los MR realizan esfuerzos inspiratorios contra una resistencia. Estos ejercicios han mostrado su eficacia en incrementar tanto la fuerza como la resistencia de los MR¹¹. En cambio, también existen diferencias notables, como que se realizan durante el día y tienen una duración claramente inferior. Otra diferencia notable es que habitualmente la rehabilitación se realiza sin insuficiencia respiratoria (o corregida) y, en cambio, las apneas tienen lugar en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno (hipoxemia y descenso del gasto cardíaco). Sin embargo, esta diferencia aún debería hacer más eficaz el posible efecto "entrenamiento" que representan las apneas. De hecho el ejercicio en condiciones de hipoxemia induce en el músculo esquelético adaptación de las proteínas contráctiles e incremento en la densidad capilar y mitocondrial²⁰.

Con el objetivo de conocer mejor la función diurna de los MR en el SAHS, nuestro grupo estudió a 12 pacientes con SAHS (índice de apnea-hipopnea [IAH] 41 ± 19) antes de iniciar tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y lo comparamos con un grupo de 10 sujetos sanos²¹. La hipótesis del trabajo se basaba en que si es cierto que el SAHS tiene un efecto entrenamiento es posible que incrementara tanto la fuerza como la resistencia de los MR durante el día. Si, por el contrario, tiene un efecto deletéreo cabría esperar lo contrario. Pues bien, el resultado fue que los pacientes con SAHS tienen notablemente disminuida la resistencia a la fatiga de sus MR en comparación con sujetos sanos. En cambio, aunque discretamente disminuida, la fuerza se mantiene. Posteriormente, volvimos a estudiar al grupo de 12 pacientes con SAHS tras 2 meses de realizar tratamiento con CPAP nocturna. El resultado de este segundo estudio fue que se normalizó la función diurna de los MR, tanto la fuerza como, sobre todo, la resistencia. Otro dato inte-

resante de este estudio fue que los pacientes que más mejoraron con la aplicación de CPAP fueron aquellos cuyos MR tenían una actividad nocturna más intensa.

Otros autores coinciden con estos resultados al haber comprobado distintos grados de deterioro de la función diurna de los MR en pacientes con SAHS. Éste es el caso de Griggs, que ya en 1989 comprobó alteraciones en la capacidad de relajación diurna de los MR en estos pacientes²².

El hecho de que la aplicación de CPAP nocturna fue capaz de retornar la función normal a los MR y que los pacientes que más mejoraron fueron aquellos cuyos MR realizaban un trabajo más intenso durante la noche sugiere que es la intensa actividad nocturna de los MR la causa de su propio deterioro. Por otra parte, este intenso trabajo nocturno se realiza en un período en el que, de forma fisiológica, debería acontecer un descenso del tono y reposo muscular con el objetivo de recuperar energía. Tanto es así que ha podido comprobarse que la privación de sueño disminuye la actividad de varias enzimas involucradas en el metabolismo anaeróbico²³ y es capaz de deteriorar la función muscular diurna^{24,25}, la función respiratoria de sujetos sanos²⁶ y de pacientes con EPOC²⁷. Más específicamente, Chen y Tang⁹ comprobaron que la disminución de horas de sueño deteriora la resistencia de la musculatura inspiratoria en voluntarios sanos, mientras que Phillips et al²⁷ demostraron que la fuerza de los MR en pacientes con EPOC disminuye un 6% después de una noche sin dormir. La privación de sueño tiene también efectos adversos sobre la actividad de músculos de la vía aérea superior como el geniogloso²⁸ y es además capaz de reducir la respuesta ventilatoria a diversos estímulos químicos²⁹.

Posiblemente la acción beneficiosa de la CPAP se deba a una combinación de dos factores. Por una parte, al suprimir las apneas disminuye hasta casi la normalidad el trabajo nocturno de los MR. Por otra consigue un sueño reparador con abundancia de fases de sueño profundo y REM donde el grado de atonía y descanso muscular es mayor.

El deterioro de la función de la musculatura respiratoria durante el día en los pacientes con SAHS puede tener implicaciones en las situaciones que requieran un incremento de su actividad, como puede ser el ejercicio, o en la tolerancia a las descompensaciones respiratorias en pacientes en los que el SAHS se asocia a otra patología respiratoria, como pasa en el síndrome de *overlap* (SAHS y EPOC). Aunque sólo es una especulación y no existe demasiada bibliografía al respecto parece probable que, durante una descompensación, los pacientes con síndrome de *overlap* puedan entrar más rápidamente en hipercapnia y acidosis respiratoria que aquellos con EPOC e igual grado de obstrucción bronquial, pero sin SAHS.

BIBLIOGRAFÍA

- Phillipson EA. Sleep apnea: a major public health problem. *N Engl J Med* 1993;328:1271-3.
- Young TM, Palta J, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, S. Badr. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988;95:9-14.
- Vincken W, Guilleminault C, Silvestri L, Cosio M, Grassino A. Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:372-7.
- Kimoff J, Cheong T, Olha A, Charbonneau M, Levy R, Cosio M, et al. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:707-14.
- Wilcox PG, Paré PD, Road JD, Fleetham JA. Respiratory muscle function during obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:533-9.
- Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982;68:2296-304.
- Garpestad E, Hatayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992;73:1743-8.
- Chen H, Tang Y. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:907-9.
- Larson JL, Kim MJ, Sharp JT, Larson DA. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:689-6.
- Lisboa C, Muñoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 1994; 7:1266-74.
- Chase MH, Morales FR. The control of motoneurons during sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. Kryger MH, Ort T, Dement WC, editors. Philadelphia: WB Saunders, 1988; p. 74-85.
- Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Clinical significance of snoring. In: Lung biology in health and disease: sleep and breathing. Saunders NA y Sullivan CE, editors. New York: Marcel Dekker 1984;99:283-98.
- Krieger J, Sforza E, Boudewijns A, Zamagui M, Petiau Ch. Respiratory effort during obstructive sleep apnea. Role of age and sleep state. *Chest* 1997;112:875-84.
- Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Lack of evidence for diaphragmatic fatigue over the course of the night in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1997;10:133-8.
- Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Mechanism of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:988-93.
- Cala SJ, Sliwinski P, Cosio MG, Kimoff RJ. Effect of topical upper airway anesthesia on apnea duration through the night in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1996;81:2618-26.
- Garpestad E, Hatayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992;73:1743-8.
- Hogan MC, Kurdak SS, Arthur PG. Effect of gradual reduction in O₂ delivery on intracellular homeostasis in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1996;80:1313-21.
- Sieck GC, Johnson BD. Metabolic and structural alterations in skeletal muscle with hypoxia. In: Lung biology in health and disease: tissue oxygen deprivation. Haddad GG, Lister G, editors. New York: Marcel Dekker, 1996;28:779-827.
- Aran X, Félez MA, Gea J, Orozco-Levi M, Sauleada J, Broquetas JM. Fuerza y resistencia de los músculos respiratorios en pacientes con SAHS. Efecto de la aplicación nocturna de CPAP. *Arch Bronconeumol* 1999;35:440-5.
- Griggs GA, Findley LJ, Suratt PM, Esau SM, Wilhoit SC, Rochester DF. Prolonged relaxation rate of inspiratory muscles in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:706-10.
- Vondra K, Brodan V, Bass A, Kuhn E, Teisinger J, Anel M, et al. Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 1981;47:41-6.
- Reilly T, Piercy M. The effect of partial sleep deprivation on weight-lifting performance. *Ergonomics* 1994;37:107-15.
- Bulbulian R, Heany JH, Leake CN, Sucec AA, Sjöholm NT. The effect of sleep deprivation and exercise load on isokinetic leg strength and endurance. *Eur J Appl Physiol* 1996;73:273-7.
- Cooper KR, Phillips BA. Effect of short sleep loss on breathing. *J Appl Physiol* 1982;53:855-8.
- Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:29-32.
- Leiter JC, Knuth SL, Bartlett DJ. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1242-5.
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:984-6.