

## *SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño): Actualización en Factores Morfogenéticos, Obesidad y Control Ventilatorio*

Carlos Mario Boccio y María Pía Martínez Corvalán

El presente capítulo intenta ordenar la información de reciente publicación vinculada a las consideraciones etiológicas de este síndrome.

Resulta imprescindible jerarquizar algunos datos para acercarnos a comprender en su verdadera dimensión la compleja etiopatogenia de este cuadro; comprensión que se convierte en requisito indispensable en la elaboración de un plan terapéutico racional aplicable a estos pacientes.

El *Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño (SAOS)* ha sido objeto de análisis en numerosos trabajos con interés en su agregación familiar, factores hereditarios y potenciales determinantes genéticas.

Una de las líneas de desarrollo de la probable determinación genética de muchos factores etiológicos del SAOS es el estudio descriptivo de familias con varios miembros afectados en múltiples generaciones. Los hallazgos sugieren que al poner atención en otros miembros de la familia de un sujeto afectado, se hallan evidencias de una afección familiar.<sup>1, 2, 4, 5</sup>

Según un estudio genético-epidemiológico, que cuantifica y caracteriza la agregación familiar de los trastornos respiratorios del sueño, el SAOS se presenta como una *enfermedad familiar*, que afecta a 2 o más miembros, en el 65% (114) de 175 familias observadas; mientras que se presenta como enfermedad esporádica, sólo un sujeto afectado, en el 35% (61 familias) restante.<sup>6</sup> Esto sugeriría que los trastornos respiratorios del sueño de tipo “familiar” ocurren con mayor frecuencia que la forma esporádica.

Según estos autores el riesgo de padecer trastornos respiratorios durante el sueño aumenta progresivamente con el incremento de miembros afectados en la familia. Los sujetos con un familiar directo afectado tienen un incremento de 30 a 58% en el riesgo de tener SAOS; mientras que quienes tengan tres familiares afectados tienen dos a cuatro veces más probabilidades de padecer estos trastornos.

Esta agregación familiar no se explica completamente por las similitudes familiares de factores como el Índice de Masa Corporal (BMI) o la circunferencia cervical, lo que señala fuertemente la intervención de otros factores familiares en el incremento de la susceptibilidad para la aparición de este síndrome.<sup>6</sup>

Ciertas características anatómicas faciales (particularmente las desproporciones anatómicas) que parecen ser “rasgos familiares”, son factores de riesgo para el desarrollo de SAOS. Sin dudas que el Síndrome de Apneas del Sueño ocurre con agregación familiar. El alto número de pacientes que presentan familiares afectados en varias generaciones indica la presencia de una transmisión intergeneracional. De igual manera, el número de hermanos afectados sugiere una ocurrencia intrageneracional. En ambos casos se reconoce un soporte de bases genéticas para el Síndrome de Apneas del sueño.<sup>10</sup>

La distribución de los factores anatómicos y neuromusculares de riesgo entre los miembros de una familia afectados por el SAOS, proveen soporte a la teoría de

bases genéticas de este síndrome, y sugiere que éste podría desencadenarse como resultado de la interacción entre los factores anatómicos condicionantes y anomalías en el control de la ventilación.<sup>3</sup>

El modo de herencia podría ser inferido del estudio de las familias afectadas y sería consistente con un patrón de transmisión autosómica dominante.<sup>8</sup>

Otra línea de consideración de la importancia de la herencia en el SAOS es el análisis de las bases genéticas de cada uno de los principales factores de riesgo de este trastorno.

Tres factores fundamentales en la patogenia de los trastornos respiratorios durante el sueño son la obesidad, la estructura craneofacial y el control ventilatorio. Estos estarían claramente influenciados por la determinación genética.<sup>10,3, 1</sup>

### Obesidad

La etiología del SAOS en niños es diferente a la de los adultos. Mientras que en los adultos el síndrome está fuertemente asociado a obesidad, en los niños esta relación etiológica no es tan común, y por el contrario, es más frecuente que los niños con Apneas del Sueño tengan algún grado de retraso de desarrollo ponderoestatural.<sup>16</sup>

La mayoría de los niños con SAOS no son obesos, pero la obesidad predispone a los niños sufrir apneas del sueño. Entre los síntomas diurnos asociados a SAOS la excesiva somnolencia diurna secundaria a la fragmentación del sueño, puede en realidad preceder a la obesidad y provocar aumento en la ingesta de alimentos como un comportamiento compensatorio para superar la somnolencia. En algunos casos la severidad de los síntomas de SAOS y el grado de alteraciones en PSG pueden tener correlato con la severidad de la obesidad. Aún cuando la obesidad en niños no sería un buen factor predictivo de trastornos respiratorios del sueño, en los pacientes entre 5 y 12 años no necesariamente obesos, pero con rápida ganancia de peso puede desarrollarse SAOS.<sup>13</sup>

La obesidad es uno de los factores de riesgo para SAOS más comúnmente reconocidos. La predisposición a OSAHS en los pacientes obesos sería el resultado de la reducción del calibre nasofaríngeo secundario al depósito adiposo en los tejidos de la vía aérea superior asociado a la hipoventilación que ocurre como resultado de la reducción de la complacencia de la pared torácica.<sup>8</sup>

Aproximadamente dos tercios de los pacientes adultos con apnea del sueño adecuadamente documentada, son obesos ( tienen un peso corporal que excede el 120% de su peso corporal ideal )<sup>8</sup>. En contrapartida, algunos sujetos con trastornos respiratorios durante el sueño no encuadrarían estrictamente en la categoría de obesidad

( BMI > 30 Kg / m<sup>2</sup> ), pero aún estos pacientes no obesos con SAOS tienen depósito adiposo excesivo en la región anterolateral del cuello y en directa relación con la vía aérea, comparados por estudios de RMI con sujetos controles con los mismos índices de masa corporal ( BMI ).<sup>9</sup>

La **circunferencia cervical** usada como índice de obesidad localizada, sería un valioso indicador en los trastornos respiratorios del sueño, incluso en pacientes no considerados obesos. Por otro lado, no hay que olvidar que los trastornos obstructivos de la vía aérea superior no son en absoluto constantes en todos los pacientes obesos.<sup>10</sup>

En un estudio familiar, el sujeto afectado con el trastorno respiratorio del sueño más severo tenía obesidad moderada. Sin embargo, todos sus familiares afectados

tenían BMI normales; lo que sugiere que la obesidad puede haber potenciado la severidad del trastorno, pero no constituye la base de la agregación familiar observada.<sup>3</sup>

Los factores genéticos pueden ser de particular importancia determinando la regulación de la distribución de la grasa corporal en la obesidad, y la herencia puede intervenir en hasta un 25% en la variabilidad entre subtipos de obesos. Esto resulta de mayor relevancia en la patogenia de SAOS en que adquiere protagonismo el depósito de tejido adiposo alrededor de la vía aérea que se registra en la obesidad localizada en la región superior del cuerpo. Siendo este tipo de obesidad localizada en torso y cuello un factor de riesgo relativamente mayor que la obesidad generalizada. Aún sujetos no obesos con SAOS pueden tener exceso regional de depósito adiposo, especialmente en la región anterolateral cervical.<sup>8</sup> El resultado de estudios en gemelos sugiere que aproximadamente el 70% de las variantes de obesidad en la población pueden ser atribuidas a factores genéticos. Muchos estudios sugieren que la herencia de la obesidad sigue un patrón Mendeliano recesivo. Sin embargo, en el análisis de 220 familias estudiadas en Francia, se ha sugerido una herencia de factores multigénicos, con codominancia y efectos sexo-edad-específicos. Por datos de estudios en diversas poblaciones se ha demostrado que los efectos genéticos pueden manifestarse de diferente manera en hombres que en mujeres. Resultaría particularmente interesante considerando la mayor predisposición de hombres a presentar SAOS. Esto elevaría la posibilidad de que genes sexo-específicos para obesidad puedan explicar en parte las diferencias de presentación en ambos sexos para SAOS.<sup>8</sup>

Se sabe que los factores genéticos que influyen en el metabolismo, termogénesis, depósito de grasa y comportamiento alimenticio; y que están asociados con anomalías en funciones autónomas, endocrinas e hipotalámicas, contribuyen significativamente al desarrollo de obesidad.<sup>8</sup>

Los esfuerzos recientes para identificar los genes involucrados en la distribución de grasa corporal y el tipo corporal, han señalado como probables y posibles candidatos a genes que se encuentran en el cromosoma 2p21 ( los candidatos posibles son proteína reguladora de glucoquinasa, genes pro-opiomelanocortia ); 6p21.3 (posiblemente gen factor de necrosis tumoral); 20q12-q13.3 ( adenosin-deaminasa, melanocortin-3 receptor, human agouti homolog genes ).<sup>8</sup>

En los modelos experimentales en animales se han identificado numerosas mutaciones implicadas en la obesidad en ratones , que involucran a cromosomas 4(*db*), 6 (*ob*), 7 (*tub* y *Ad*), 8 (*fat*) y 2 ( *agouti* ). Estas mutaciones han sido asociadas a anomalías en proteínas que conducen a disturbios neuroendocrinos, incluyendo Hiperinsulinemia.<sup>8</sup>

Hay un creciente interés en el estudio de la ventilación en los roedores genéticamente obesos con el fin de entender el correlato fisiológico de la obesidad y al mismo tiempo establecer la posibilidad de que un gen o grupo de genes puedan determinar un número de rasgos relacionados; por ejemplo en SAOS los genes que determinan la distribución corporal de grasa, también puedan influenciar en la resistencia a Insulina, la mecánica torácica, el patrón de la vía aérea superior y las respuestas del control ventilatorio.<sup>8</sup>

### **Morfología craneofacial**

La conformación craneofacial es de capital importancia en la patogenia del OSAHS, constituyendo uno de los factores principales en su patogenia.

Sin entrar en el capítulo de las grandes malformaciones craneofaciales sindrómicas o aisladas que cursan con trastornos respiratorios del sueño, varias características craneofaciales óseas y de tejidos blandos predisponen a presentar SAOS por reducción del calibre del tracto aéreo superior y facilitando el colapso de la vía aérea superior durante el sueño.<sup>8</sup>

La importancia de la determinación genética en la morfología craneofacial ha sido demostrada en numerosos estudios de familias y de gemelos, tanto como en el posterior análisis de modelos animales de malformaciones craneofaciales que sugieren un número de genes como determinantes del desarrollo craneofacial.<sup>8</sup> La herencia parece explicar el 40% de la variabilidad de las características faciales y dentales asociadas a maloclusión, de acuerdo a la revisión de Lundstrom.<sup>14</sup>

Resultados del estudio en gemelos homocigóticos y dicigóticos, sugieren fuertemente la influencia genética en la conformación craneofacial. Haciendo estimaciones de la *heredabilidad* de algunas variables morfológicas craneofaciales, entre ellas el Índice Craneal, (CI: Diámetro craneal transverso / Diámetro craneal anteroposterior ) aparece como una variable de *Alta Heredabilidad*, para ambos hombres y mujeres.<sup>8</sup>

Los miembros de una familia pueden compartir similitudes en la conformación craneofacial ósea y de partes blandas. En los pacientes con apneas del sueño prevalecen la retrognatia, los espacios aéreos superior y posterior de tamaños reducidos, y una distancia hioides-mandíbula aumentada por desplazamiento inferior del hioides. En varios estudios de familiares de sujetos con Muerte Súbita Infantil, se ha hallado relación entre predisposición familiar a trastornos obstructivos de la vía aérea superior y anomalías cefalométricas.<sup>3</sup>

#### **Factores Cefalométricos de importancia en el SAOS:**

- Diámetros faríngeos reducidos
- Reducción del diámetro anteroposterior de la base de cráneo
- Reducción del tamaño de los espacios aéreos posterior y superior
- Angulo nasión-sella-basión reducido
- Desplazamiento inferior del hioides
- Diámetro vertical facial aumentado con aumento desproporcionado del segmento inferior
- Paladar blando elongado
- Macroglia
- Hipertrofia adenoamigdalina.
- Retrognatia, micrognatia, maloclusión, han sido reportados menos constantemente.

En cuanto a los factores hereditarios y los grupos étnicos, Cakirer y col.<sup>15</sup> establecieron la asociación entre la forma craneal y facial y los índices de Apnea e Hipopnea, considerando parámetros antropométricos y las diferencias en formas craneales establecidas por el Índice Craneano (CI) y el Índice facial (FI: distancia Nasión – Gnathion / distancia bizigomática ) en dos grandes subgrupos raciales, blancos y afro-americanos. Basados en sus hallazgos, sugieren que el sustrato anatómico subyacente para desarrollar SAOS es diferente para blancos y afro-americanos. Según sus observaciones, los sujetos de raza blanca con SAOS tienen una mayor tendencia hacia la braquicefalia, con dimensión biparietal mayor que su diámetro anteroposterior (occipito-frontal ), que los sujetos de raza negra con SAOS. Los individuos de ascendencia afro-americana con SAOS, por su parte, presentan mayor tendencia a proporciones dolicocefalas, con diámetro biparietal

más angosto y relativamente mayores diámetros anteroposteriores.

La cara se construye sobre la base del cráneo, mientras que la base del cráneo forma el techo de la vía aérea. Por ello, las dimensiones, angulaciones y características topográficas de estas estructuras pueden variar de acuerdo a la forma del cráneo. Una cabeza con tendencia braquiocefálica resulta con estructuras ósea de proporciones anteroposteriores menores de la base del cráneo y por tanto vía aérea superior con dimensiones anteroposteriores reducidas y mayor labilidad al colapso. Mientras que en cráneos con proporciones de tendencia dolicocefálica, la base de cráneo es más predominante en dimensión anteroposterior y por lo tanto los diámetros anteroposteriores de la vía aérea superior serán mayores. Parece evidente entonces que los rasgos óseos determinantes de forma y tamaño de los componentes esqueléticos de la cara y la vía aérea superior pueden ser relativamente más importantes en los blancos para la presentación de SAOS. Otros rasgos anatómicos, tales como la circunferencia cervical y estructuras de tejido blando como el tamaño de la lengua, la longitud de la úvula y el paladar blando pueden ser factores de riesgo para SAOS relativamente más importantes entre los individuos afro-americanos.<sup>15</sup>

### **Control ventilatorio**

Muchos estudios estadísticos y de comparaciones de grupos se han ocupado de señalar la importancia del control ventilatorio en los trastornos respiratorios del sueño. Algunos de ellos han profundizado la pesquisa de la influencia de la herencia y la determinación genética de estos trastornos del control ventilatorio y sus asociaciones a otros factores causales con predisposición familiar, como la obesidad, evaluando a extensos grupos familiares de los sujetos índices.

Las anomalías en el control ventilatorio, potencialmente hereditarias, pueden predisponer a apneas obstructivas o centrales por varios diferentes mecanismos. El control ventilatorio central se encuentra deprimido durante el sueño, pero el nivel de activación de los músculos de la vía aérea está reducida en un grado mayor que la de los músculos torácicos. Un desequilibrio entre el efecto dilatador de la vía aérea en la contracción de los músculos de la vía aérea superior y el efecto constrictor de la presión negativa intratorácica, puede llevar al colapso de la vía aérea superior. Por otro lado, las alteraciones en el mecanismo ventilatorio también pueden precipitar apneas promoviendo inestabilidad en el control ventilatorio y subsecuentemente, respiración periódica. En este sentido, la inestabilidad del control ventilatorio puede ser resultado tanto de las respuestas aumentadas o disminuidas a hipercapnia o hipoxia. Además las respuestas reducidas a estimulación química o mecánica pueden prolongar la duración de las apneas debido a la falla en el despertar en respuesta al episodio obstructivo.<sup>7,8</sup>

Las anomalías en el control ventilatorio, como por ejemplo niveles inadecuados de ventilación en respuesta a hipercapnia e hipoxia han sido postuladas previamente como factores contribuyentes en la patogénesis de los desórdenes respiratorios durante el sueño. Las respuestas aumentadas a la hipercapnia pueden contribuir a la inestabilidad del control ventilatorio y a la periodicidad respiratoria y obstrucción de la vía aérea superior. Las respuestas alteradas o disminuidas pueden precipitar la oclusión de las VAS al provocar un desequilibrio entre la activación de los músculos de las vías aéreas superiores y el diafragma.<sup>3</sup>

Hay quienes señalan algunos datos controvertidos en referencia a la potencial relación causal entre el mecanismo respiratorio durante la vigilia y las apneas

nocturnas. En general los individuos con apneas del sueño en asociación a obesidad tienen respuestas alteradas a hipoxemia y a hipercapnia. Sin embargo, algunos de estos individuos mejoran sus respuestas ventilatorias con la mejoría de la hipoxemia nocturna y la fragmentación del sueño, por el uso de CPAP o la implementación de una traqueostomía.

Por otro lado, hay quienes sugieren que el mecanismo respiratorio alterado es común en pacientes hipercapnicos con apneas nocturnas, pero algunos sujetos eupcapnicos con apneas del sueño pueden NO tener alteraciones detectables en su control respiratorio en la vigilia. Por lo que, considerando las evidencias de los diferentes grupos de trabajo, sería probable acordar que el SAOS sea un desorden heterogéneo, y las respuestas ventilatorias pueden variar entre subgrupos de pacientes.

La anomalía más consistente encontrada entre los 10 miembros de la familia analizada en el estudio familiar de El Bayadi y col.<sup>3</sup> fue una **depresión marcada en las respuestas ventilatorias a la hipoxia progresiva**. Esto fue observado en *todos los familiares estudiados*, siendo más profunda en el caso índice en quien las respuestas ventilatorias **descendían** con el aumento de la hipoxia. Esta respuesta disminuida a la hipoxia, no era atribuible a limitación mecánica porque ninguno de los familiares era obeso y presentaron resultados normales en espirometría.

La disminución de las respuestas ventilatorias a hipoxia puede registrarse en la hipoxemia crónica, como se observa en los habitantes de alturas y en sujetos con cardiopatías cianóticas congénitas; y puede ser mediada por alteraciones o adaptaciones en los quimiorreceptores.<sup>7,3</sup>

La fragmentación del sueño *per se* también puede contribuir a fallas reversibles en el control ventilatorio por depresión de los quimiorreceptores. La deprivación experimental del sueño ha sido responsabilizada del incremento del Índice de Apneas e Hipopneas en roncadore, posiblemente en relación al efecto adverso de esta situación en el control respiratorio<sup>11</sup>. Es posible que las alteraciones halladas en la respuesta a hipoxia en todos los familiares estudiados sea más un *resultado* que una *causa* del trastorno del sueño.<sup>3</sup>

Considerando las similitudes halladas en el control ventilatorio entre los familiares de atletas de resistencia y en mellizos homocigóticos, y múltiples estudios que refieren un trastorno genético en las respuestas a hipoxia en familias con EPOC e hipoventilación y en familiares de sujetos con hipoventilación idiopática, estos autores concluyen que las anomalías en las respuestas ventilatorias a hipoxia en esta familia sugieren que podría existir una *determinación genética para la quimiosensibilidad a hipoxia en asociación con el Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño*.<sup>7</sup>

La asociación de quimiosensibilidad alterada y SAOS no sería directamente *causal*; la depresión en las respuestas a hipoxia podría revelar (y en ocasiones ocurrir en asociación a) otros trastornos del control respiratorio neuromuscular que provocarían la alteración del calibre de la VAS, tal como se registra por ejemplo: una ventilación inadecuada en respuesta a resistencia respiratoria aumentada, puede predisponer al colapso de la VAS durante el sueño.<sup>3</sup>

La observación concluyente es que las respuestas deprimidas a hipoxia serían la alteración del control ventilatorio de predisposición genética de mayor frecuencia de presentación en este síndrome. Las diferencias en la severidad de presentación del trastorno entre los miembros de la familia sugiere que otros factores como obesidad moderada, paladar blando elongado y otros factores anatómicos



interactúan para incrementar la expresividad del trastorno respiratorio del sueño en individuos genéticamente predispuestos.<sup>3</sup>

En posteriores estudios de este grupo de investigadores, esta vez comparando grupos seleccionados de pacientes de 13 familias con múltiples miembros afectados de SAOS y 9 familias sin trastornos respiratorios del sueño, se hallan respuestas disminuidas a hipoxia e impedancias respiratorias aumentadas en sobrecarga en los individuos de las familias con múltiples miembros afectados. Serían claras evidencias que sugieren una *susceptibilidad genética* a presentar trastornos respiratorios del sueño, que estaría vinculada a déficit en el mecanismo de control ventilatorio y la regulación del calibre de la vía aérea.<sup>12</sup>

Concretamente los hallazgos conducen a sugerir que **en el SAOS de tipo familiar, la quimiorregulación anormal juega un importante rol**. La quimiosensibilidad alterada puede contribuir a prolongar la duración de las apneas, y / o a multiplicar el número de apneas durante el sueño.

La agregación familiar de los trastornos de apneas del sueño estaría basada en anomalías heredadas del mecanismos de control ventilatorio, relacionadas a su quimiorregulación, específicamente en las respuestas ventilatorias a hipoxia.<sup>12</sup>

### Referencias bibliográficas

- 1- Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallet M: Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J Med 1978; 299: 969-973.
- 2- Wittig Rm, Zorik FJ, Rohers TA Familial childhood sleep apnea. Henry Ford Hosp Med J 1988; 36: 13-15
- 3- El-Bayadi S, Millman RP, Tishler PV A family Study of sleep apnea: anatomic and physiologic interactions. CHEST 1990; 98: 554-559.
- 4- Jennum P, Hein HO, Suadiciani P. Snoring, family history, and genetic markers in men: The Copenhagen Male Study. CHEST 1995; 107: 1289-1293
- 5- Pillar G, Lavie P. Assesment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 688-691
- 6- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD The familial aggregation of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 682-687. ("Cleveland Study")
- 7- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Carskadon MA, Millman R. Studies of the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep related breathing disturbances. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 440-444
- 8- Redline, S., Tishler, P., Strohl, K. The genetics of the obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. In: Allan I. Pack edit. Sleep Apnea, pathogenesis, diagnosis and treatment. 2002: 235-264. (LIBRO)
- 9- Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar Rj . Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared to that in control subjects. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 280-283
- 10- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. CHEST 1995; 107: 1545-1551.
- 11- Redline, S., Tishler, P., Schluchter, M. et al. Risk Factors for sleep-disordered Breathing in children. Am Respir Crit Care Med 1999; 159: 1527-1532.
- 12- Redline, S., Leitner, J., Arnold, J., Tishler, P.V., Altose, M. Ventilatory-control Abnormalities in Familial Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care, 1997; 156: 155-160.
- 13- Bower, Ch., Gungor, A. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: de Jong, A., Kuppersmith, R. edit. Update on the Pediatric Airway, Otolaryngologic Clinic of North America 2000; 33,1: 49-75.
- 14- Lundstrom, A. Nature vs. nurture in dentofacial variation. Eur J Orthod 1984; 6:77-91
- 15- Cakirer, B., Hans, M.G., Graham, G., Aylor, J., Tishler, P.V. and Redline, S. The relationship Between Craniofacial Morphology and Obstructive Sleep Apnea in Whites and in African-Americans. Am J Respir Crit Care Med, 2001; 163:947-950.