

LOS SÍNDROMES DE APNEA CENTRAL DE SUEÑO. LA RESPIRACIÓN DE CHEYNE STOKES

A. *Bové-Ribé*

Unidad de Sueño y de Neumología. Hospital Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona. Centro de Sueño de Tarragona. Tarragona. España.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (SAHOS) ha adquirido un gran protagonismo debido a su elevada incidencia (cercana al 6%) y a las importantes consecuencias personales y sociales que conlleva (somnolencia, aumento de la mortalidad, mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y de accidentes de tráfico, etc.) si no es tratado correctamente¹⁻³. Por ello está siendo motivo de numerosas investigaciones que contrastan con los relativamente escasos estudios que existen en referencia a los síndromes de apnea central del sueño. Para poder comparar a estos últimos con el SAHOS debemos recordar que las apneas e hipopneas intermitentes y repetidas que caracterizan el SAHOS están provocadas por un obstáculo anatómico localizado principalmente a nivel nasofaríngeo y, menos frecuentemente, a nivel de las zonas oro e hipofaríngea, siendo el estímulo generado por el centro respiratorio normal. Ello se traduce en el polisomnograma en actividad mantenida en el registro de movimientos torácicos y abdominales a pesar de la gran dificultad o ausencia de paso de aire que se detecta en el canal oronasal. Dado que el final de estas apneas e hipopneas conlleva un esfuerzo asociado para vencer la obstrucción de la vía aérea superior en el trazado electroencefalográfico se observa casi siempre aumento de actividad en forma de microdespertares que no sólo contribuyen a la desestructuración del sueño sino que además causan estimulación simpática^{4,6}.

SÍNDROMES DE APNEA CENTRAL DE SUEÑO

Los síndromes de apnea central de sueño (SACS) se diferencian del anterior en que las apneas no surgen de un obstáculo anatómico en la vía respiratoria sino que aparecen cuando el centro respiratorio no genera un correcto estímulo

eléctrico o bien éste es mal conducido por las vías nerviosas o los músculos respiratorios no son capaces de traducirlo en contracción con la consecuente falta de circulación de aire hacia los pulmones. Para su perfecta comprensión es preciso tener en cuenta que el impulso respiratorio se genera en las neuronas respiratorias bulbares las cuales, a modo de marcapasos, envían sus estímulos de forma periódica tanto a los músculos del tórax como a los de la vía aérea superior, con lo que se aumenta su tono y se produce la ventilación para modificar los depósitos pulmonares y sanguíneos de O₂ y CO₂. Los niveles sanguíneos de estos gases, junto con el grado de pH, estimulan a los quimiorreceptores situados en la aorta y los cuerpos carotídeos. Otros quimiorreceptores que se encuentran en la superficie bulbar ventral son estimulados por el CO₂ arterial y el pH del líquido cefalorraquídeo⁷. Esta información química se complementa con la recibida de los mecanorreceptores musculares y hace que el centro respiratorio procese, en forma de estímulos de hiper o hipoventilación, la respuesta más adecuada para mantener al O₂ y al CO₂ en sus mejores niveles de presión parcial. Cabe mencionar que en estado de vigilia mediante la región cortical frontal se puede modificar de forma voluntaria (ej: para hablar o cantar) la respuesta emitida por el centro bulbar⁸. En caso de que se produzca una respuesta respiratoria emocional (ej: hiperventilación por miedo) ésta viene mediada a través de la estría terminalis y de la amígdala^{9,10}. Estas tres estructuras neuroanatómicas (región cortical frontal, núcleo de la estría terminalis y amígdala) actúan sobre la zona parabraquial de la protuberancia la cual, aunque no es necesaria para la génesis de la actividad respiratoria, ejerce un efecto modulador sobre las neuronas respiratorias bulbares. Se desconoce si en el sueño la modulación protuberancial disminuye pero se ha constatado que durante el sueño REM tanto las neuronas respiratorias protuberanciales como las bulbares son más activas. En este estado la respiración alcanza su máximo grado de variabilidad y las respuestas ventilatorias empeoran¹¹⁻¹³.

El polisomnograma de los SACS muestra ausencia de actividad en el canal de registro de movimientos toraco-abdominales junto a ausencia de paso de aire en el canal oronasal. A diferencia de lo que sucede en el SAHOS los microdespertares electroencefalográficos son más frecuentes durante el pico del período ventilatorio aunque también pueden observarse en el mismo reinicio de la ventilación. Es probable que ello se deba a que el reestablecimiento de la respiración conlleva un menor esfuerzo muscular que en el SAHOS¹⁴.

En muchas ocasiones el paciente afecto de SACS presenta también apneas e hipopneas de tipo obstructivo las cuales pueden enmascarar el diagnóstico. A pesar de ello éste se puede establecer cuando se observan apneas centrales en un número igual o superior a 5 eventos por hora de sueño. Únicamente a efectos de investigación se recomienda que el porcentaje de apneas centrales sea superior al 50%-85% de los eventos respiratorios totales^{15,16}.

Clasificación y etiología de los SACS

Según la más reciente Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño los SACS incluyen la apnea de sueño cen-

tral primaria, la respiración de Cheyne-Stokes, la respiración periódica de alta altitud, la apnea de sueño central por drogas o sustancias y la apnea de sueño primaria de la infancia⁹.

Atendiendo a su afectación gasométrica los SACS se asocian bien a hipercapnia o bien a normo o hipocapnia. Los de tipo hipercápnicico se producen por hipoventilación la cual puede deberse a defecto de maduración nerviosa (ej: hipoventilación central idiopática –enf de Ondine– apnea primaria de la infancia) o a cualquier enfermedad que actúe ya sea en el marcapasos respiratorio (ej: tumor cerebral, enf. cerebrovascular, encefalitis, diabetes, esclerosis múltiple), en la motoneurona superior (ej: esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo), en la motoneurona inferior, (ej: esclerosis lateral amiotrófica, poliomiélitis, traumatismo cervical, lesión frénica), en la unión neuromuscular (ej: miastenia gravis), en el músculo (ej: miopatía), en los pulmones (ej: enf. pulmonar crónica) o en la pared torácica (ej: cifoescoliosis). También puede ser debida a la acción de sedantes o narcóticos (ej: metadona, morfina) o a cualquiera alteración en el equilibrio ácido-base que pueda actuar sobre los quimiosensores carotídeos y bulbares y modificar el modelo ventilatorio^{17,18}.

El SACS normo o hipocápnicico puede ser idiopático (ej: apneas de inicio de sueño), puede ser debido al ascenso por encima de los 4.000 metros sobre el nivel del mar (respiración periódica de alta altitud) o puede deberse a la llamada respiración de Cheyne-Stokes¹⁹.

Fisiopatología de los SACS

Cuando el nivel de CO₂ arterial cae por debajo del umbral de apnea cesa el esfuerzo ventilatorio y se produce la apnea central. Por una parte los individuos con elevada respuesta ventilatoria al CO₂ tienden a tener niveles de pCO₂ cercanos al umbral de apnea y a hiperventilar con pequeños cambios en la pCO₂ arterial con lo cual sólo se requiere un pequeño ascenso en la ventilación para que el CO₂ disminuya por debajo del umbral de apnea y ésta se produzca. Esto es lo que parece ocurrir en la transición vigilia-sueño en donde una respuesta elevada al CO₂ conduciría a una ventilación inestable y a la apnea central de sueño. Este modelo de hiperrespuesta al CO₂ se basa en la apnea asociada al sueño que surge a elevadas altitudes y que resulta de una hiperventilación, en respuesta a una baja pO₂, que conduce a hipocapnia y a una apnea posterior por un aumento del umbral al CO₂. Por otra parte cuando existe una baja respuesta a la hipercapnia hay un escaso estímulo para la ventilación durante el sueño (en donde cesa el estímulo de la vigilia) por lo que se favorece la aparición de apneas centrales²⁰.

LA RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

La respiración de Cheyne-Stokes, aunque se encuentra dentro de los SACS, posee unos rasgos propios que le confieren entidad por sí misma. Se caracteriza por un período de hiperpnea con ascenso gradual del volumen corriente que, tras llegar a un máximo, desciende también de forma gradual, siguiéndose de un período de apnea o de hipopnea.

Estos períodos de hiperpnea y apnea-hipopnea se van repitiendo de forma cíclica a lo largo de parte o todo el tiempo de sueño.

La descripción de este tipo de respiración fue efectuada en 1818 por Cheyne y posteriormente en 1854 por Stokes y, aunque ya se mencionaba en el documento original, no ha sido hasta fechas recientes en que se la ha asociado con enfermedades neurológicas centrales y, sobre todo, con la insuficiencia cardíaca. De hecho se encuentra presente (con índices de apnea-hipopnea superiores a 20) en el 45%-75% de las insuficiencias cardíacas²¹⁻²⁵.

Cada uno de sus componentes (apnea-hipopnea e hiperpnea) conlleva potenciales consecuencias cardiovasculares peligrosas para la vida. Así la apnea-hipopnea provoca que el volumen sistólico sea menor contribuyendo con ello al desarrollo de insuficiencia ventricular izquierda mientras que la hiperpnea provoca aumento de la actividad simpática. Teniendo en cuenta además que en la insuficiencia cardíaca la misma disminución del gasto cardíaco ya causa hiperactividad tanto del sistema renina-angiotensina como del sistema nervioso simpático se deduce que la respiración de Cheyne-Stokes puede incrementar el riesgo de sufrir arritmias y con ello el riesgo de fallecer, lo que viene corroborado por las elevadas tasas de mortalidad (cercanas al 40%) que se han encontrado a los seis meses del diagnóstico de la asociación de insuficiencia cardíaca izquierda con la respiración de Cheyne-Stokes. Puesto que con frecuencia la insuficiencia cardíaca se asocia a hipertensión arterial y en ésta se produce una liberación alterada de endotelina I (potente vasoconstrictor) y de óxido nítrico (potente vasodilatador) se favorece además el desarrollo de disfunción endotelial²⁶⁻³⁰.

En la fase de hiperpnea a medida que se produce la disminución del volumen corriente, en contra de lo que cabría esperar, los niveles sanguíneos de O₂ ascienden mientras que los de CO₂ disminuyen, permaneciendo ambos niveles prácticamente constantes al llegar a la fase de apnea-hipopnea. Es cuando asciende de nuevo el volumen corriente en donde gasométricamente se observa el efecto contrario con una rápida elevación de los niveles de CO₂ y una disminución progresiva de los niveles de O₂³¹. Al contrario de lo que sucede en el SAHOS esta respiración periódica no se asocia necesariamente a microdespertamientos corticales electroencefalográficos aunque si se producen lo hacen en mitad de la fase de hiperpnea con el consiguiente estímulo adrenérgico asociado³². Al desestructurar el sueño los microdespertamientos serían la causa de la excesiva somnolencia diurna que pueden presentar estos enfermos³³.

El mecanismo fisiopatológico de la respiración periódica de Cheyne-Stokes sigue siendo desconocido pero cada vez tiene mayor fundamento la hipótesis de que la misma insuficiencia cardíaca actuaría por una parte estimulando los receptores pulmonares, por otra parte condicionando una menor llegada de flujo sanguíneo a los quimiorreceptores y finalmente provocando una mayor liberación de catecolaminas. Estos tres factores actuarían conjuntamente provocando una hiperventilación inicial que elevaría los niveles de O₂ y disminuiría los de CO₂, lo que conduciría a una fase de apnea, tras la cual el nivel de oxígeno descendería y se elevaría el de CO₂ lo que sería determinante para iniciar de nuevo una fase de hiperpnea y así ir repitiendo el fenómeno

de forma periódica, creándose un círculo vicioso. Debe tenerse en cuenta que la disminución de O_2 es un factor condicionante para que puedan producirse arritmias, vasoconstricción y cardiotoxicidad³⁴⁻³⁶.

Parece ser que el causante final de la génesis y mantenimiento de esta respiración son los niveles de CO_2 . Ello se entiende si se tienen en cuenta las curvas de respuesta ventilatoria a la modificación de la presión de los gases en sangre. Así se precisa una gran caída en el nivel de pO_2 (del orden de unos 40 mmHg) para que se produzca un aumento de la ventilación mientras que sólo se precisa un pequeño aumento (del orden de 5 mmHg) en el nivel de pCO_2 para que se incremente la ventilación^{37,38}.

Un factor importante a tener en cuenta es el aumento en el tiempo de circulación sanguínea pulmón-carótida que se produce en muchos pacientes afectados de insuficiencia cardíaca que condiciona que se produzca un retraso en la información enviada al centro respiratorio con referencia al cambio en los niveles de gases del lecho vascular pulmonar. Esto podría explicar la paradoja que existe entre el nivel de gases sanguíneos y los períodos de hiperpnea y apnea-hipopnea³⁹.

Tratamiento

El tratamiento del SACS es complejo y depende de la causa que lo produce; por ello es preciso que el paciente sea muy bien estudiado. En el SACS de tipo hipercápnico se han propuesto, dependiendo de cada caso, medidas tales como la colocación de marcapasos diafragmático, la ventilación mecánica no invasiva, la ventilación con presión negativa, la oxigenoterapia y la traqueostomía con ventilación mecánica¹⁷. En la respiración periódica de alta altitud la oxigenoterapia y la acetazolamida se han mostrado de utilidad⁴⁰.

En el caso de la respiración de Cheyne-Stokes es esencial tratar primero la insuficiencia cardíaca, si está presente, con las medidas dietéticas, la medicación apropiada y, si es preciso, con oxigenoterapia ya que con ello se consigue una reducción de las apneas centrales. Debe tenerse en cuenta que la oxigenoterapia provoca una disminución de las apneas centrales pero puede incrementar las apneas obstructivas^{41,42}. La administración de benzodiacepinas, teofilina, acetazolamida y medroxiprogesterona ha dado escasos resultados positivos⁴³.

Un tratamiento efectivo es la utilización de aparatos de presión positiva de aire administrado en forma continua (CPAP-Continuous Positive Airway Pressure). Su uso, además de mejorar el trabajo de los músculos inspiratorios, incrementa la presión intratorácica, disminuyendo la post-carga cardíaca y aumentando la fracción de eyección ventricular izquierda; disminuye además el tono simpático y provoca vasodilatación por mecanismos no adrenérgicos; asimismo mueve el volumen sanguíneo hacia el compartimento extratorácico y, en caso de existir hipervolemia, aumenta el gasto cardíaco^{17,43-46}. A pesar de estos y otros importantes beneficios inmediatos (atenuación de la apnea de sueño central, mejoría de la oxigenación nocturna, disminución de los niveles de adrenalina y aumento de la tolerancia al ejercicio) el tratamiento con CPAP no parece afectar al

tiempo de supervivencia en estos pacientes⁴⁷. En el caso de que el SACS sea de tipo hipercápnico el tratamiento mecánico de elección es el aparato de administración de dos niveles de presión positiva de aire (Bi-PAP-Bilevel Positive Airway Pressure)⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353:2034-41.
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:19-25.
3. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Amer Rev Respir Dis*. 1988;138:337-40.
4. Isono S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. En: Kryger MH, Roth T, Dement W, editors. *Principles and practice of sleep medicine* (2nd ed). Filadelfia: WB Saunders; 1994. p. 642-56.
5. Fietze I, Quispe-Bravo S, Hansch T, et al. Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: Changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res*. 1997;6:128-33.
6. Loredó JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, et al. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999;116:655-9.
7. Cistulli PA, Sullivan CE. Pathophysiology of sleep apnea. En: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing* (2a ed.). Nueva York: Marcel Dekker, Inc.; 1994. p. 405-48.
8. Wuyam B, Pépin JL, Trémeil F, et al. Pathophysiology of central sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2000;23:S213-9.
9. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders* (2.^a ed). Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
10. Terreberry RR, Oguri M, Harper RM. State-dependent respiratory and cardiac relationships with neuronal discharge in the bed nucleus of the stria terminalis. *Sleep*. 1995;18:139-44.
11. Lumsden T. Observations on the respiratory centres in the cat. *J Physiol*. 1923;57:153-60.
12. Sullivan CE. Breathing in sleep. En: Orem J, Barnes CD, editors. *Physiology in sleep*. Nueva York: Academic Press; 1980. p. 213-72.
13. Orem J. Medullary respiratory neuron activity: relationship to tonic and phasic REM sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;48:54-65.
14. Rowley JA, Safwan M. Breathing during sleep: Ventilation and the upper airway. En: Carney PR, Berry RB, Geyer JD, editors. *Clinical sleep disorders*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 56-72.
15. Plum F, Leigh RJ. Abnormalities of central mechanisms. En: Hornbein TF, editors. *Regulation of Breathing, Part II*. Nueva York: Marcel Dekker; 1981. p. 989-1067.
16. Zhang J, Harper RM, Frysinger RC. Respiratory modulation of neuronal discharge in the central nucleus of the amygdala during sleep and waking states. *Exp Neurol*. 1986;91:193-207.
17. Malhotra A, Berry RB, White DP. Central sleep apnea. En: Carney PR, Berry RB, Geyer JD, editors. *Clinical Sleep Disorders*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 331-46.
18. Farney RJ, Walker JM, Cloward TV, Rhondeau S. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest*. 2003;123:632-9.
19. White D, Gleeson K, Pickett C, et al. Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol*. 1987;63:401-12.

20. Weil JV, Kryger MH, Scoggin CH. Sleep and breathing at high altitude. En: Guilleminault C, Dement WC, editors. *Sleep Apnea Syndromes*. Nueva York: Alan R Liss; 1978. p. 119-36.
21. Dowell AR, Buckley CE III, Cohen R, et al. Cheyne-Stokes respiration: A review of clinical manifestations and critique of physiological mechanisms. *Arch Intern Med*. 1971;127:712-26.
22. Stokes W. *The Disease of the Heart and the Aorta*. Dublín: Hodges and Smith; 1854.
23. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted to fat. *Dublin Hosp Rep*. 1818;2:216-23.
24. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1995;122:487-92.
25. Tremel F, Pepin J, Veale D, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J*. 1999;20:1201-9.
26. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:1435-40.
27. Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, et al. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J*. 1985;78:11-5.
28. Weber KT. Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1689-97.
29. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res*. 1995;18:87-98.
30. Panza, JA. High-Normal Blood Pressure-More "High" Than "Normal". *N Engl J Med*. 2001;345:1337-40.
31. Dowdell WT, Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes Respiration presenting as sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:871-9.
32. Chapman KR, Bruce EN, Gothe B, Cherniak NS. Possible mechanisms of periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol*. 1988;64:1000-8.
33. Hanly P, Zuberi-Khokhar N. Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Chest*. 1995;107:952-8.
34. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Eng J Med*. 1999;341:949-54.
35. Guyton A, Crowell J, Moore J. Basic oscillating mechanisms of Cheyne-Stokes breathing. *Am J Physiol*. 1979;187:185-200.
36. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;335-40.
37. Cherniak N. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med*. 1981;305:325-30.
38. Cherniak N. Sleep apnea and its causes. *J Clin Invest*. 1984;73:1501-6.
39. Cherniak NS, Longobardo GS. Cheyne-Stokes breathing. *N Engl J Med*. 1973;288:952-7.
40. Weil JV. Sleep at high altitude. *Clin Chest Med*. 1985;6:615-21.
41. Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Amer Rev Respir Dis*. 1985;132:220-3.
42. Franklin KA, Erikson P, Sahlin C, et al. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest*. 1997;111:163-9.
43. Bradley D. Breathing during sleep in cardiac disease. En: Saunders NA, Sullivan CE. *Sleep and breathing*. 2.^a ed. Nueva York: Marcel Dekker; 1994. p. 787-821.
44. Grace MP, Greenbaum DM. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 1982;10:358-60.
45. Bradley TD. Hemodynamic and sympathoinhibitory effects of nasal CPAP in congestive heart failure. *Sleep*. 1996;19:S232-S5.
46. Scharf SM. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac output in experimental heart failure. *Sleep*. 1996;19:S240-2.
47. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353:2025-33.
48. Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest*. 1992;101:516-21.