

# LA VÍA AÉREA SUPERIOR DURANTE EL SUEÑO: FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

*P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro, J. de Miguel Díez*

En este capítulo se describen la anatomía y la fisiología de la vía aérea superior (VAS) normal en vigilia, así como los cambios que pueden producirse en dicha vía durante el sueño. Se revisan tanto las modificaciones que pueden observarse en condiciones normales como las que favorecen y dan lugar a un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Las alteraciones de la VAS que pueden afectar a su calibre y favorecer la aparición de un SAOS son complejas y no se conocen adecuadamente. Se considera que pueden estar implicados tanto factores relacionados con las estructuras anatómicas, como otros de tipo funcional o neuromuscular, normalmente relacionados con el mantenimiento de la permeabilidad de la VAS. Se analiza el papel que en la oclusión de la VAS pueden desempeñar mecanismos como la obstrucción nasal, la disminución del volumen pulmonar, los cambios en la presión de colapso, las alteraciones en los arcos reflejos de la VAS, la distensibilidad de la faringe y las anomalías en el esqueleto y en los tejidos blandos que conforman la VAS. Por último, se dedica especial atención al desequilibrio entre la función de los músculos dilatadores, encargados de mantener la permeabilidad de la VAS, y los músculos inspiratorios del tórax (diafragma). La importancia de cada uno de estos factores o mecanismos varía de un individuo a otro. Sin embargo, ninguno de ellos parece capaz de causar un SAOS por sí mismo, lo que ha hecho que surjan numerosas teorías que intentan explicar, de forma integradora, la fisiopatología del SAOS. En todo caso, es probable que, en el futuro, el desarrollo de nuevas formas terapéuticas deba tener en cuenta estos

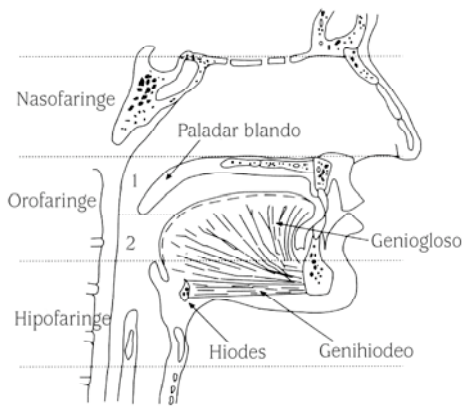
hechos, para adaptar cada tratamiento a cada enfermo en particular.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño (SAOS) se caracteriza por la existencia de episodios repetitivos de colapso de la vía aérea superior (VAS), que ocurren durante el sueño y que ocasionan una interrupción del flujo aéreo parcial (hipopneas) o total (apneas)<sup>(1)</sup>. Las causas de este colapso no son del todo conocidas, aunque probablemente son múltiples y podrían no ser las mismas en todos los individuos<sup>(2-5)</sup>. Este capítulo está dedicado al estudio en profundidad de la importancia que tiene la VAS en la génesis del SAOS. Para ello se ha estructurado en dos partes. En primer lugar, se realiza una revisión de la anatomía de la vía aérea (fundamentalmente de la VAS) y se estudian los cambios fisiológicos que ésta experimenta durante el sueño en condiciones normales. Una vez conocidos estos aspectos anatomofisiológicos, en la segunda parte se analizan cuáles son los factores que pueden influir en su colapso y los mecanismos implicados en la producción y terminación de las apneas e hipopneas, eventos respiratorios que caracterizan al SAOS.

La VAS es una región anatómica que está implicada en tres acciones fisiológicas fundamentales: la ventilación, la deglución y la fonación. Para la realización de estas funciones está formada tanto por estructuras rígidas como por otras flexibles, reguladas por un sofisticado sistema sensorial y neuromuscular que hace posible que, durante la ventilación, la VAS permanezca abierta, mientras que para la deglución y la fonación se estreche y se cie-

re. La integración de estas funciones en una misma región anatómica resulta, por tanto, muy complicada, por lo que no debe sorprender que puedan ocurrir alteraciones periódicas en el funcionamiento de algunas de ellas, en especial de la ventilación, que es la que más interesa en lo que concierne a este trabajo<sup>(6,7)</sup>. Durante el sueño, la ventilación continúa produciéndose mientras que, lógicamente, se asiste al cese de la fonación y de la deglución. En los individuos normales, durante la vigilia,

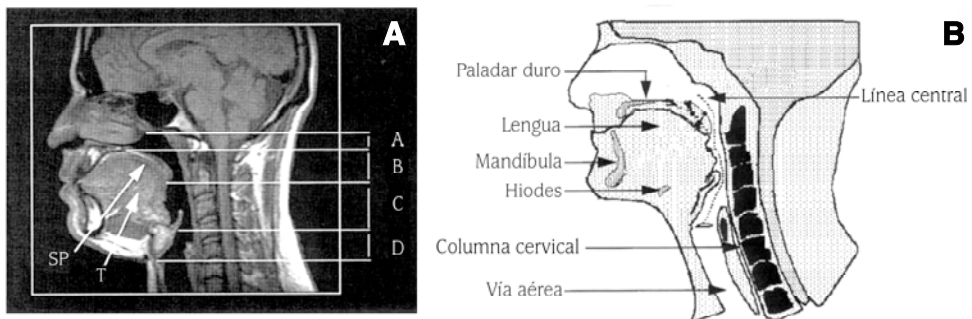


**FIGURA 1.** Anatomía de la vía aérea superior en un corte sagital. Obsérvense el área retropalatina (zona 1) y el área retrolingual (zona 2), lugares en los que tiene lugar el colapso de la vía aérea superior. Modificada de Deegan y McNicholas<sup>(1)</sup>.

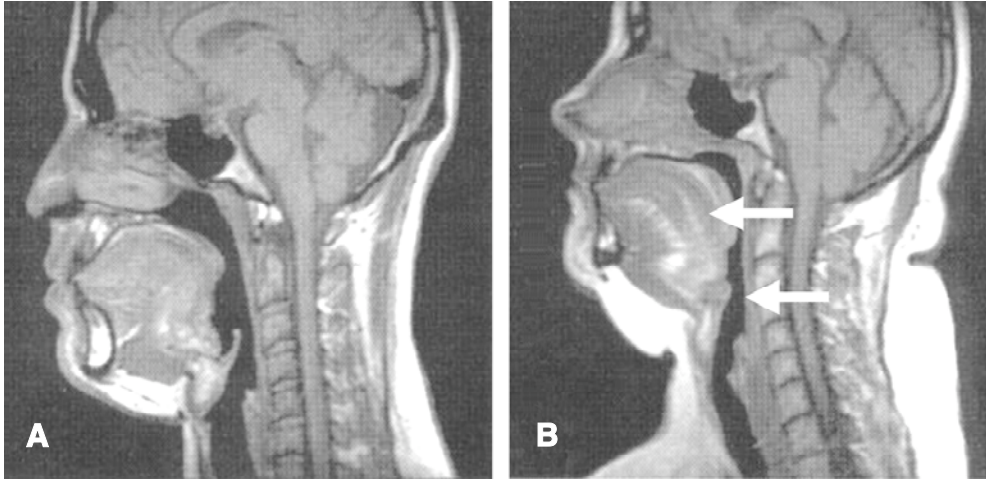
la resistencia al paso del aire a través de la VAS es baja, pero durante el sueño normal esta resistencia se incrementa de forma fisiológica, aunque de manera muy variable de unos individuos a otros. En circunstancias patológicas, el aumento de la resistencia puede llegar a inducir el colapso de la VAS y, como consecuencia, puede producirse el cese parcial o completo de la ventilación<sup>(8-10)</sup>.

### ANATOMÍA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Con el objetivo de facilitar el estudio de la VAS debe imaginarse un corte sagital de la misma (Figs. 1 y 2). Con esta visión puede dividirse la VAS en tres regiones: a) nasofaringe, que va desde los cornetes nasales hasta el paladar duro; b) orofaringe, que puede a su vez subdividirse en una región retropalatina (que va desde el paladar duro hasta la región más caudal del paladar blando y se llama también velofaringe) y otra retrolingual (que va desde la porción caudal del paladar blando hasta la base de la epiglotis); y c) hipofaringe, que se extiende desde la base de la lengua hasta la laringe. Como luego se señala, en la mayoría de los pacientes con un SAOS, el cierre de la VAS durante el sueño que ocasiona la apnea se produce en las regiones retropalatina y retrolingual, lo que origina el colapso velofaríngeo y orofaríngeo, respectivamente (más frecuente



**FIGURA 2.** La figura 2A (izquierda) corresponde a una resonancia magnética que muestra un corte sagital de la vía aérea superior de un individuo sano, con las regiones que la conforman: A o nasofaringe, B o zona retropalatina, C o zona retrolingual, D o hipofaringe, SP o paladar blando y T o lengua. La figura 2B (derecha) muestra un esquema de las estructuras más importantes al respecto, de acuerdo con la imagen de la figura 2A. Modificada de Badr<sup>(9)</sup>.



**FIGURA 3.** Resonancia magnética de la vía aérea superior en un corte sagital. En la figura 3A se muestra el aspecto de un individuo normal. En la figura 3B se muestra la imagen correspondiente a un enfermo con un síndrome de apnea obstructiva del sueño. Obsérvese cómo en este último el paladar blando y la lengua son mayores y, por el contrario, el área faríngea es menor (flechas). Modificada de Badr<sup>(9)</sup>.

el primero, aunque ambos suelen coexistir) (Figs. 1 y 3)<sup>(6,11-13)</sup>. A continuación se describe en detalle la región de la orofaringe, ya que es la más importante para poder conocer la fisiopatología del SAOS<sup>(6)</sup>.

Las paredes anterior, posterior y lateral de la orofaringe están formadas por las siguientes estructuras: en la pared anterior se encuentra el paladar blando, la lengua y las amígdalas linguales; en la pared posterior están los músculos constrictores superiores, medios e inferiores, que se extienden también hacia la porción lateral; y, por último, en la porción lateral se localiza, además, el tejido que está entre el borde lateral de la vía aérea y el borde medial de la almohadilla grasa parafaríngea en la región retropalatina. En la región retrolingual, las paredes laterales están constituidas por el tejido situado entre el borde lateral de la vía aérea y la mandíbula. En las paredes laterales, junto con las amígdalas palatinas, se sitúa una serie de músculos: el hipogloso, el estilogloso, el estilogloso, el estilogloso, el estilogloso, el estilogloso, el palatogloso, el palatofaríngeo y el constrictor faríngeo. La misión de estos músculos, todos constricto-

res, es la de facilitar el cierre de la glotis, permitir la tos y contribuir al estrechamiento espiratorio de la VAS. No desempeñan ninguna función importante en la ventilación normal que ocurre durante el sueño. Por último, quedan por describir los músculos dilatadores, que son el tensor del paladar, el geniohioideo, el esternohioideo y, sobre todo, el geniogloso, que es el más importante<sup>(15)</sup>. Estos músculos, como se indica más adelante, desempeñan una misión fundamental, ya que pueden modificar el tamaño y la configuración de la faringe, por lo que son los responsables de mantener la permeabilidad de la luz y el flujo aéreo<sup>(14,15)</sup>.

### FISIOLOGÍA DE LA VÍA AÉREA NORMAL DURANTE EL SUEÑO

Se revisan sucesivamente, desde fuera hacia adentro, la nariz y la faringe, con un breve comentario final relativo a la vía aérea inferior y al pulmón.

#### Nariz

En los individuos normales la nariz es la principal vía a través de la cual se realiza la

ventilación durante la vigilia, aunque también cobra mucha importancia durante el sueño. La respiración nocturna se efectúa habitualmente por la nariz, ya que la situación de relación de la mandíbula, en la posición de supino, tiende a cerrar la boca<sup>(16)</sup>. La resistencia suele ser baja en una de las dos fosas nasales y elevada en la otra, por lo que, debido a la situación paralela de ambas cavidades, la resistencia nasal total no aumenta excesivamente aunque se produzca la obstrucción de una de las dos fosas. Por el contrario, cuando existe congestión u obstrucción nasal bilateral, sí se produce un importante aumento de las resistencias, con el consiguiente deterioro de la ventilación nasal<sup>(4)</sup>. En esta situación y puesto que la boca habitualmente permanece cerrada durante el sueño, la ventilación normal puede no recuperarse hasta que se produzca un microdespertar (*arousal*) que facilite su apertura. Lung<sup>(17)</sup> también describió la existencia de determinados reflejos pulmonares que pueden modificar el calibre nasal. Todos estos hallazgos ponen de manifiesto que la nariz participa de forma activa en el control de la ventilación.

### Faringe

En vigilia, el tono de los músculos dilatadores, sobre todo del geniogloso, es suficiente para mantener la permeabilidad de la luz faríngea y asegurar que el flujo aéreo sea correcto. Durante el sueño normal se produce una modificación de la actividad muscular, ya que disminuye la actividad tónica y fásica de los músculos dilatadores de la VAS, sin que apenas se altere la actividad del diafragma<sup>(2,14,17)</sup>. Esta situación lleva a que se generen presiones negativas similares a las de la vigilia, a las que deben oponerse unos músculos dilatadores de la faringe hipotónicos, produciéndose por ello un aumento importante de las resistencias faríngeas<sup>(14,18)</sup>. Este estrechamiento de la VAS no tiene lugar en toda la faringe, sino que se limita a segmentos específicos de la misma. En las personas normales, el estrechamiento ocurre de forma exclu-

siva a nivel retropalatalino o en la porción de la faringe posterior a la lengua (en la zona retrolingual o en la hipofaringe) y no suele tener traducción clínica<sup>(2)</sup>. Cuando la oclusión es mayor aparece el ronquido<sup>(19)</sup> y, finalmente, conforme la oclusión va progresando aparecen las hipopneas y las apneas (Figs. 1 y 3). Como puede apreciarse, en los pacientes con un SAOS el colapso de la VAS tiene lugar en los mismos lugares que en los individuos normales, si bien variando su intensidad. Aunque estos cambios pueden producirse con cualquier postura adoptada durante el sueño, son más marcados en la posición de decúbito supino, la más habitual.

El aumento de las resistencias faríngeas también es responsable, en parte, de la disminución del volumen corriente y de la ventilación minuto que tiene lugar durante el sueño. Se ha podido demostrar que el descenso de la ventilación durante la fase del sueño no asociada a movimientos oculares rápidos (NREM) no se debe a una disminución de la actividad de los músculos respiratorios, ya que incluso existen trabajos que ponen de relieve un aumento del trabajo respiratorio con activación del diafragma y, sobre todo, de los músculos de la pared torácica (intercostales). En la fase REM (movimientos oculares rápidos) del sueño tiene lugar un cambio en este patrón, ya que la actividad del diafragma aumenta mientras que desciende la actividad de los músculos intercostales, manteniéndose así el volumen corriente. Sin embargo, la falta de una compensación completa de la carga resistiva y la relativa hipercapnia que se desarrolla durante el sueño puede contribuir a que disminuya el volumen corriente. La VAS tiende a abrirse durante el sueño por la hipoxia y la hipercapnia, estímulos que activan los músculos inspiratorios (dilatadores) (Fig. 4). Con altos niveles de estímulo químico, pueden desencadenarse *arousals*, en los cuales se produce una activación completa de los músculos inspiratorios, lo que lleva a una mayor dilatación de la VAS. Tiende así a compensarse la hipoxemia y la hipercapnia<sup>(20)</sup>.

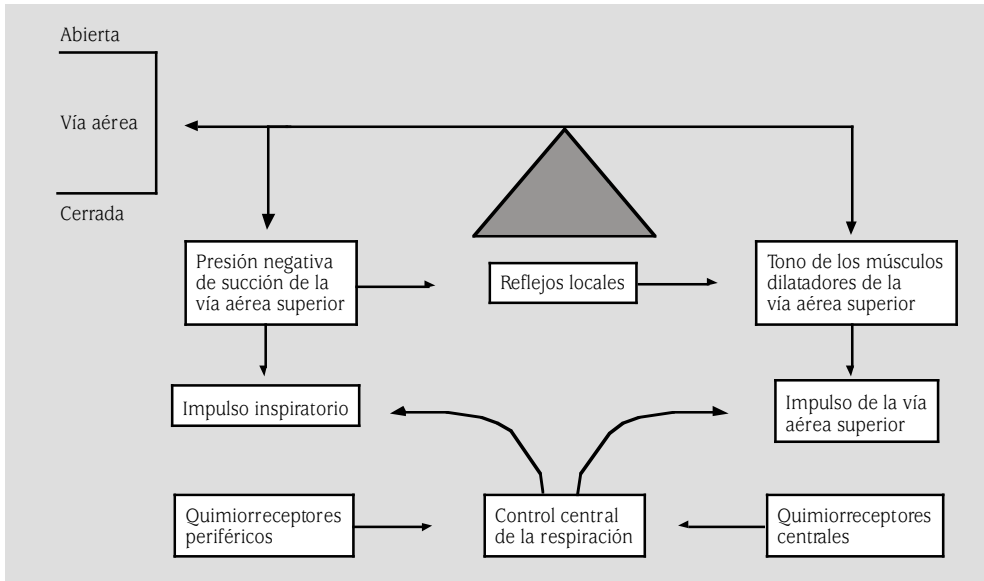


FIGURA 4. Balance de fuerzas implicado en la permeabilidad de la vía aérea superior.

### Vía aérea inferior y pulmón

Las resistencias de la laringe, del árbol traqueobronquial y del pulmón, así como la distensibilidad dinámica, no cambian durante el sueño. Aunque no existen demasiados estudios que analicen el pulmón normal durante el sueño, se sabe que éste produce alteraciones en la relación entre la ventilación y la perfusión, como consecuencia del decúbito que suele adoptarse. En esta posición existe una tendencia a que la distribución del aire y del flujo sanguíneo en las bases sea menos uniforme que en bipedestación<sup>(4)</sup>. En condiciones normales, estos cambios apenas se traducen en el intercambio pulmonar de gases, pero pueden tener relevancia en los individuos obesos. En la obesidad son frecuentes las atelectasias basales y la disminución de los volúmenes pulmonares. La alteración de la relación entre la ventilación y la perfusión en las bases, agravada por las atelectasias y por los menores volúmenes pulmonares que presentan estos enfermos, contribuye a rápidas y graves desaturaciones de oxígeno cuando se producen períodos apnéicos<sup>(21,22)</sup>.

Los volúmenes pulmonares disminuyen sólo de forma muy leve durante el sueño en

los individuos sanos no obesos. El mecanismo responsable del mantenimiento de estos volúmenes durante la vigilia se relaciona con la actividad continuada de los músculos inspiratorios del tórax (accesorios de la respiración) y del diafragma. La disminución de los volúmenes pulmonares durante el sueño que puede aparecer en las personas sanas y en los enfermos con un SAOS o con otros trastornos como, por ejemplo, el asma, puede contribuir al estrechamiento de la VAS a través de mecanismos mecánicos o reflejos, como se describe más adelante.

Hasta aquí se ha referido cuál es el comportamiento de la VAS normal. La exageración de los cambios que normalmente suceden en la VAS durante el sueño, por ejemplo, el aumento de la resistencia al flujo aéreo, puede llevar a la aparición de fenómenos respiratorios obstructivos. El conocimiento del funcionamiento nocturno de la VAS es, por tanto, de gran importancia. En efecto, es posible que la fisiopatología del SAOS sea simplemente una exageración de las alteraciones respiratorias que ocurren durante el sueño normal.

## FISIOPATOLOGÍA DEL COLAPSO DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR DURANTE EL SUEÑO

Diversas alteraciones patológicas pueden contribuir al cierre de la VAS durante el sueño. En la tabla 1 se recogen los mecanismos que pueden estar implicados en la fisiopatología del colapso de la VAS que se produce en los enfermos con un SAOS. Estos mecanismos son, básicamente, de tipo mecánico (anatómico) o funcional (control de la respiración y arcos reflejos).

### Permeabilidad de la vía aérea

Los fenómenos obstructivos pueden producirse por la existencia de una obstrucción nasal, aunque el mecanismo no está totalmente aclarado<sup>(23)</sup>. Los receptores de presión o de flujo que existen en las fosas nasales parecen ser importantes a la hora de mantener la respiración normal durante el sueño. El estímulo de estos receptores incrementaría la actividad de los músculos faríngeos, al objeto de compensar la tendencia a su estrechamiento. Sin embargo, a pesar de esta hiperactivación de los músculos dilatadores las apneas aparecen durante la obstrucción nasal, lo que demuestra que no ocurren por disminución del impulso ventilatorio hacia los músculos dilatadores<sup>(4)</sup>. Estos hallazgos sugieren que la obstrucción nasal fuerza al individuo a respirar por la boca, normalmente cerrada durante el sueño. La respiración bucal estrecha la faringe por el desplazamiento hacia atrás de las estructuras suprahioideas, lo que dificulta el paso del aire. Los mecanismos compensatorios que abren la boca durante el sueño parecen ser incompletos, lo que obliga a la producción de *arousals* periódicos, que posibilitan una mayor apertura y restauran la ventilación<sup>(16)</sup>.

### Volúmenes pulmonares

Cuando el volumen del pulmón disminuye desde la capacidad pulmonar total al volumen residual se produce una reducción del área transversal de la faringe y un aumento

**TABLA 1. Factores implicados en la fisiología de la vía aérea superior**

Permeabilidad de la vía aérea
Volúmenes pulmonares
Control respiratorio y músculos respiratorios
Balance entre los músculos dilatadores/inspiratorios
Tiempo de activación de los músculos de la vía aérea
Presión de colapso
Reflejos y calibre de la vía aérea
Flujo aéreo y presión
Árbol respiratorio inferior
Factores cardiovasculares
Distensibilidad
Anatomía torácica
Esqueleto óseo y cartilaginoso
Tejido blandos

de la resistencia al flujo de la VAS. Hoffstein et al.<sup>(24)</sup> demostraron que este fenómeno es más intenso en los pacientes con un SAOS que en los individuos normales. El mecanismo responsable parece estar relacionado con los cambios en el desplazamiento que, durante el ciclo respiratorio, se originan en la tráquea y en las partes blandas ventrolaterales del cuello. Durante la inspiración, cuando aumenta el volumen pulmonar, se produce un movimiento caudal de estas estructuras, mientras que, por el contrario, el desplazamiento es hacia arriba cuando disminuye dicho volumen. En animales y en cadáveres se ha comprobado que el movimiento caudal disminuye la resistencia al flujo de la VAS, mientras que el desplazamiento craneal de la tráquea, que ocurre cuando los volúmenes pulmonares disminuyen, ocasiona una reducción del calibre de la VAS y, como consecuencia, un aumento de su resistencia al flujo. El descenso en los volú-

menes pulmonares que se produce durante el sueño, sobre todo en las personas obesas, puede condicionar la reducción del calibre de la faringe, predisponiéndola al colapso y a la aparición de apneas<sup>(5-7)</sup>.

### **Control de la respiración y de los músculos de la vía aérea superior**

El flujo inspiratorio se produce por la contracción del diafragma que, al originar una presión negativa en las vías aéreas, succiona el aire del exterior. Esta presión negativa tiende a atraer las paredes de la VAS hacia el centro de su luz y, por tanto, a colapsarla. Para evitarlo, las vías aéreas de conducción tienen, en toda su longitud, un esqueleto rígido (óseo en la nariz y cartilaginoso en el árbol traqueo-bronquial), salvo en la faringe, que carece de este soporte. Los músculos regionales son, en consecuencia, los encargados de estabilizar sus paredes<sup>(15)</sup>. Esta circunstancia hace que sea fundamental el que exista un adecuado balance en la contracción de los músculos dilatadores de la VAS y la de los inspiratorios. Obviamente, es imprescindible que el momento en el que se produce la activación de la musculatura dilatadora sea también el adecuado para lograr la estabilización antes señalada<sup>(11,25)</sup>.

### ***Balance de fuerzas entre los músculos de la vía aérea superior (dilatadores) y los músculos torácicos (inspiratorios)***

Como se ha referido al analizar la fisiología de la faringe, cuando se produce la contracción de los músculos inspiratorios (fundamentalmente la del diafragma), la presión negativa que se genera tiende a provocar la oclusión de la VAS. Esto hace que sea de gran importancia que, de forma casi simultánea, tenga lugar la activación de los músculos dilatadores de la VAS, sobre todo la del geniogloso, para hacer posible que se mantenga la permeabilidad de la vía aérea<sup>(2-5,18)</sup> (Fig. 4). Si por alguna razón esta activación no es la adecuada, se origina un desequilibrio de fuerzas entre el diafragma y los músculos dilatadores, cuya consecuencia es el colapso de la VAS. Estudios

realizados en animales anestesiados y en animales y en individuos dormidos han demostrado que cuando el impulso inspiratorio está disminuido, la actividad del nervio hipogloso y de los músculos de la VAS es menor que la actividad del frénico y del diafragma, lo que favorece el colapso de dicha vía<sup>(2-4,26)</sup>. Por el contrario, cuando este impulso aumenta, la actividad de las neuronas motoras de la VAS se incrementa más que la de las motoneuronas del frénico y la VAS se dilata. Es decir, la relación existente entre las fuerzas generadas por la VAS y la debida a la bomba torácica es curvilínea. Las situaciones que producen oscilaciones entre los niveles altos y bajos del impulso ventilatorio ocasionan un desequilibrio en las fuerzas dilatadoras y constrictoras, lo que contribuye al colapso de la VAS<sup>(27)</sup>.

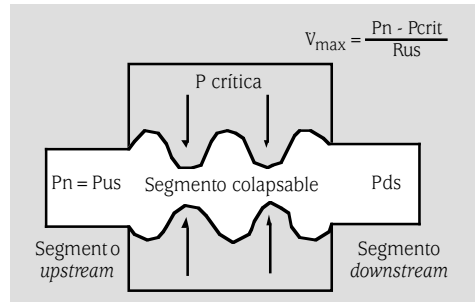
Por su importancia, conviene recordar la secuencia de acontecimientos que aparecen en el período de transición entre la vigilia y el sueño. Cuando se inicia el sueño, se produce una hipocapnia relativa, que se asocia a un impulso ventilatorio ligeramente menor que el que existe durante la vigilia. Esto puede ocasionar apneas centrales o una disminución de la actividad de las neuronas motoras de la VAS, con el consiguiente aumento local de la resistencia al flujo aéreo. El aumento del anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>) se acompaña de un incremento del esfuerzo respiratorio, en presencia de una elevación de la resistencia de la VAS, lo que lleva a la hipoventilación, la hipoxemia y la hipercapnia, y puede llegar a producir un *arousal*. En este momento surge una hiperpnea, con activación completa de los músculos dilatadores de la VAS y recuperación de la permeabilidad de la misma. La respiración hiperpneica de nuevo ocasiona una hipocapnia, que a su vez puede llevar a la aparición de apneas centrales y a que todo el ciclo se repita nuevamente<sup>(2-4,7,8)</sup>. Por esta razón, las situaciones que se acompañan de un impulso respiratorio oscilante y de fluctuaciones en el calibre de la VAS y en la ventilación pueden facilitar la aparición de apneas obstructivas recurrentes.

### Activación en el tiempo de los músculos de la vía aérea superior

El momento en el que tiene lugar la activación de los músculos de la VAS y la de los torácicos también puede afectar al calibre de la VAS. Tanto en los animales como en los seres humanos la actividad inspiratoria de las motoneuronas que inervan los músculos dilatadores de la VAS comienza antes que la del nervio frénico y de los músculos torácicos. En los enfermos con un SAOS se ha demostrado que el momento en el que tiene lugar esta activación se correlaciona con los cambios de resistencia que se producen en la VAS. Después de la apnea, la resistencia es baja y la activación de los músculos de la VAS precede a la de los músculos del tórax. Antes de la apnea, la resistencia aumenta de forma progresiva y el tiempo entre la activación de los músculos dilatadores de la VAS y la de los músculos inspiratorios del tórax se reduce. Durante una apnea obstructiva la actividad de los músculos de la VAS se continúa con la de los músculos torácicos. De forma simultánea, cuando finaliza la apnea, la actividad inspiratoria de los músculos de la VAS no sólo se incrementa en amplitud respecto a la de los músculos torácicos, sino también la precede en el tiempo<sup>(28,29)</sup>.

### Presión de colapso de la vía aérea superior

Algunos autores han comparado lo que ocurre durante el sueño en la vía respiratoria con el denominado “resistor de Starling”, que está formado por dos tubos rígidos unidos por una porción colapsable intermedia (Fig. 5). La parte no rígida se correspondería con la zona orofaríngea (base de la lengua y paredes musculares) y la resistencia en la parte superior y la presión de colapso en la faringe determinarían el pico de flujo en este segmento, limitante del flujo en la VAS<sup>(5)</sup>. Durante la vigilia, el tono muscular equilibra las presiones, mientras que durante el sueño, al disminuir el tono muscular aumenta la flaccidez y la faringe se convierte en un segmento colapsable. La contracción enérgica de los



**FIGURA 5.** Modelo del resistor de Starling. El flujo máximo ( $V_{\max}$ ) depende de la presión nasal ( $P_n$ ) y de la presión crítica ( $P_{\text{crit}}$ ) o presión alrededor del tubo y de la resistencia al flujo ( $R_{\text{us}}$ ). Abreviaturas:  $P_{\text{us}}$  presión en el segmento anterógrado;  $P_{\text{ds}}$  presión en el segmento retrógrado producida por el diafragma. Tomada de Durán Cantolla et al<sup>(5)</sup>.

músculos inspiratorios (diafragma) genera una presión negativa (subatmosférica) intratorácica, que se transmite por toda la VAS, tendiendo a producir su colapso. Una presión de colapso muy elevada, originada por una resistencia alta en la VAS, o un incremento en la presión necesaria para conducir el aire por una faringe excesivamente hipotónica, puede contribuir al cierre de la misma durante el sueño, produciéndose así un cese ventilatorio total (apnea) o parcial (hipopnea). Se ha visto que en los enfermos con un SAOS la presión necesaria para ocasionar el colapso de la VAS es muy inferior a la que se requiere en los individuos sanos<sup>(18)</sup>.

### Arcos reflejos y calibre de la vía aérea superior

Los reflejos que se originan en la vía aérea laríngea y supralaríngea o en el pulmón y en el sistema cardiovascular pueden actuar sobre los músculos respiratorios, alterando el calibre de la VAS. Sin embargo, el verdadero papel que estos reflejos pueden tener en la fisiopatología del SAOS no es bien conocido, aunque parece marginal<sup>(2,4)</sup>. Es posible que el edema y la inflamación de la mucosa faríngea, que ocurren como consecuencia del ronquido y del SAOS, puedan alterar los receptores de los



mencionados reflejos y hacer que éstos funcionen de forma anómala.

### ***Reflejos de flujo y presión en la vía aérea superior***

A nivel nasal y faríngeo se han descrito reflejos que afectan al calibre de la VAS<sup>(1,50,51)</sup>. La oclusión de una fosa nasal aumenta el flujo e incrementa la presión nasal al estimularse la actividad inspiratoria de los músculos que dilatan la VAS. La importancia de estos reflejos queda demostrada por el hecho de que la anestesia local de esta zona puede provocar la aparición de episodios obstructivos en personas sanas, así como aumentar la frecuencia de las apneas en los enfermos con un SAOS. Estos reflejos también pueden actuar sobre los músculos torácicos, de forma que su estímulo, ante un descenso del flujo en la VAS, puede disminuir su contracción y, por tanto, reducir la presión de colapso.

### ***Reflejos del árbol respiratorio inferior***

No están claros los efectos sobre la VAS de los reflejos que se localizan en el tracto respiratorio inferior. Así, mientras que hay autores que señalan que un aumento del volumen pulmonar disminuye la resistencia nasal, al activarse un reflejo vagal, otros no encuentran ningún efecto significativo a este respecto<sup>(2-4)</sup>. En el sueño NREM la resistencia del sistema respiratorio disminuye con la insuflación pasiva del pulmón.

### ***Reflejos cardiovasculares***

Diversos reflejos originados en el sistema cardiovascular pueden afectar al calibre de la VAS, aunque su importancia en la génesis del SAOS no parece ser muy relevante. Así, por ejemplo, se ha visto que cambios en la presión arterial afectan más a la actividad del nervio hipogloso que a la del recurrente o del frénico. Zwillich et al.<sup>(52)</sup> hacen referencia a que varios reflejos cardiovasculares pueden modificar la permeabilidad de la VAS e influir así en el SAOS.

### ***Distensibilidad de la vía aérea superior***

Cuando las paredes de la faringe son más distensibles de lo habitual puede ocurrir que durante la inspiración, cuando la presión faríngea disminuye (se hace más negativa), se favorezca el colapso de la VAS. Diversos estudios realizados en enfermos afectados de un SAOS sugieren que la VAS es muy distensible cerca del punto en el que se alcanza la presión de colapso, pero menos distensible por encima de este punto. En este sentido, se ha referido el establecimiento de fuerzas de tensión superficial entre la mucosa de las paredes faríngeas opuestas<sup>(53)</sup> y el incremento de la perfusión regional durante el sueño, lo que puede reducir la distensibilidad de la VAS<sup>(54)</sup>.

### ***Alteraciones anatómicas***

Cualquier alteración anatómica que reduzca el calibre de la luz faríngea favorece su colapso. En ocasiones, estas alteraciones son evidentes durante la exploración física del paciente (malformaciones óseas, como la micrognatia, o de las partes blandas, como la macroglosia, el síndrome de Down o la hipertrofia amigdalara)<sup>(2,35,36)</sup>. Sin embargo, estos casos son poco frecuentes y la mayoría de los enfermos con un SAOS no presentan malformación estructural alguna obvia, aunque quizás sí trastornos sutiles más difíciles de identificar en la práctica clínica<sup>(57)</sup>.

### ***Alteraciones óseas***

Como ya se ha señalado, las partes blandas que conforman la VAS se encuentran rodeadas de un esqueleto óseo (rígido), del que forman parte la columna cervical, la base del cráneo, la arcada dentaria y la mandíbula (Figs. 1-3). Si el tamaño de este esqueleto está reducido o presenta anomalías y, por otro lado, se mantiene el volumen de las partes blandas, por lógica se produce la compresión y estrechez de la luz de la VAS. Así, por ejemplo, existen estudios radiológicos que encuentran que en los pacientes con un SAOS, pero sin micrognatia evidente, a veces existen alteraciones, como una arcada mandibular más pequeña o

un desplazamiento posterior más marcado que el que puede observarse en los individuos sanos<sup>(35)</sup>. Por tanto, el área comprendida dentro de la mandíbula es menor, por lo que las partes blandas que contiene se desplazan hacia atrás y limitan el diámetro anteroposterior de la luz faríngea. También se ha visto que puede existir un desplazamiento inferior del hueso hioides, lo que puede condicionar una retrognatía, una recolocación de la base de la lengua en la hipofaringe o una estrechez de la faringe. Este descenso del hioides podría deberse al acúmulo de grasa en el cuello, aunque la causa y los efectos reales de esta alteración del hioides no están totalmente aclarados<sup>(4,14)</sup>.

### ***Alteraciones de los tejidos blandos***

En concordancia con lo señalado en el apartado anterior, aunque a la inversa, el aumento de los tejidos blandos faríngeos, al no poder desbordar el esqueleto rígido en el que se encuentran colocados, lleva a una disminución de la luz de la VAS. Los hallazgos más frecuentemente encontrados en los enfermos con un SAOS son los siguientes: úvula larga y flácida, paladar blando alargado, lengua grande localizada más hacia atrás de lo habitual, etc. Especial importancia reviste la distribución de la grasa corporal, ya que la obesidad es el trastorno metabólico más frecuentemente ligado al SAOS. Sin embargo, el compromiso funcional de la VAS depende más de la forma en que se distribuye esta grasa que del índice de masa corporal<sup>(38)</sup>. Estudios realizados con resonancia magnética demuestran que en el SAOS el tejido graso adyacente a las paredes anterior y lateral de la faringe está aumentado, en comparación con lo observado en los individuos obesos sanos, lo que compromete los diámetros anterolateral y transversal de su luz<sup>(36,39)</sup> y contribuye a aumentar la resistencia al flujo en la VAS (Fig. 3)<sup>(40)</sup>.

### ***Disposición anatómica de la luz faríngea***

Aunque el área transversal de la luz faríngea es similar en los sujetos sanos y en los

enfermos con un SAOS<sup>(41)</sup>, sí se han objetivado diferencias en cuanto a su forma (más elíptica) y a su disposición espacial. En efecto, su eje mayor es coronal en los individuos sanos y sagital en los pacientes con un SAOS<sup>(42)</sup>. Estos cambios tienen importancia, ya que los músculos dilatadores de la VAS se insertan en la pared anterior de la faringe y actúan sobre el eje anteroposterior, por lo que su contracción incrementa de forma mucho más eficaz el área faríngea en las personas normales que en los enfermos con un SAOS, en los que predomina el eje anteroposterior<sup>(18)</sup>.

## **TEORÍAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR EN EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

En la actualidad se conocen bien los acontecimientos que tienen lugar en el SAOS, pero las causas que llevan a él siguen sin estar totalmente clarificadas. Responder a la pregunta ¿por qué estos enfermos sufren una obstrucción de la VAS durante el sueño? sigue constituyendo el reto frente al que se encuentran los expertos en esta materia. Existe evidencia de que diversos factores pueden contribuir al SAOS y, lo que resulta más importante, cada uno de ellos puede ser el predominante en determinados pacientes. En otras palabras, mientras que en unos enfermos el SAOS puede ser el resultado de anomalías estructurales, en otros es por entero consecuencia de alteraciones neuromusculares o de trastornos en el control de la ventilación<sup>(43)</sup>.

A continuación se integran todos los datos que se han expuesto detalladamente en los apartados anteriores, para conocer mejor como se produce la oclusión de la VAS que constituye el hecho central en la fisiopatología del SAOS. La teoría clásica del “balance de fuerzas”, promovida por Remmers et al.<sup>(28)</sup> en 1978, simplificaba la situación, ya que defendía que la causa de la obstrucción estaría en la presión inspiratoria negativa que aparece en la faringe por la contracción diafragmática. Durante el sueño, los músculos dilata-

res faríngeos, que evitan el cierre de la VAS durante la vigilia, disminuyen su actividad, mientras que el diafragma permanece activo.

Más recientemente, se ha destacado que el papel desempeñado por los músculos dilatadores en la génesis de las apneas puede ser de gran importancia. Así, una teoría reciente postula que estos músculos aumentan su actividad tónica y fásica en la vigilia en los individuos con apneas, en relación con lo que sucede en los sujetos control, lo que sería el resultado de una “hipercompensación neuromuscular” de una faringe susceptible al colapso<sup>(18)</sup>. Durante el sueño se produciría un cese de esta compensación y se originaría el colapso faríngeo (“teoría de la hipercompensación”)<sup>(44,45)</sup>. Por otro lado, una sofisticación de esta teoría propone que los músculos dilatadores se encontrarían crónicamente activados durante la vigilia en los pacientes con un SAOS, lo que provocaría una hipertrofia muscular y una sustitución de las fibras musculares tipo I (resistentes al esfuerzo, pero “poco explosivas”) por las de tipo II, de características opuestas, al objeto de generar más fuerza (“teoría de los cambios adaptativos”)<sup>(46-48)</sup>. Estos cambios, de carácter adaptativo, tendrían a largo plazo efectos secundarios indeseables, esencialmente dos: a) la hipertrofia muscular ocuparía más espacio y comprometería aún más la luz faríngea; y b) la mayor fuerza generada por las fibras tipo II y su hiperactividad mantenida acabaría por dañarlas, lo que llevaría a su sustitución por tejido fibroso que, además de ocupar espacio, ocasionaría una disminución de la eficiencia de estos músculos dilatadores y favorecería la tendencia al colapso<sup>(18)</sup>.

Un estudio reciente de Carrera et al.<sup>(49)</sup> corrobora estos hallazgos, al demostrar tres hechos principales: a) la fatigabilidad *in vitro* del músculo geniogloso está aumentada en los enfermos con un SAOS; b) este hecho se debe a la existencia de una mayor proporción de fibras tipo II, más potentes pero menos resistentes que las de tipo I; y c) la estructura y la función del músculo geniogloso se normalizan

después de un año de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), lo que sugiere que las alteraciones histológicas y electrofisiológicas son consecuencia de los episodios de colapso de la VAS y no su causa.

Estas teorías, denominadas “unifactoriales”, tienen algunas limitaciones, al no ser capaces de explicar varios hechos experimentales. Una de estas limitaciones es que sólo tienen en cuenta algunos determinantes de la permeabilidad faríngea, como la presión extraluminal y la función de los músculos dilatadores, mientras que excluyen otros, como la presión intraluminal, la distensibilidad faríngea, la tracción caudal torácica, el tono vascular, las fuerzas adhesivas de la mucosa y el tamaño y la forma de la VAS. Tampoco valoran como mecanismos de obstrucción el estrechamiento espiratorio o la disminución de las descargas ventilatorias motoras eferentes. Tratando de obviar estas deficiencias se ha propuesto que la VAS funciona como el resistor de Starling, ya comentado en un apartado anterior, es decir, como un tubo de paredes elásticas delgadas, dentro de un compartimento en el que la presión externa al tubo puede exceder a la interna y provocar su cierre (Fig. 5). Con este modelo se han propuesto las teorías multifactoriales, que intentarían relacionar los mecanismos centrales y periféricos causantes de la obstrucción de la VAS en el SAOS<sup>(1,3,7,9)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Monogr* 1998;10: 28-62.
2. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 541-9.
3. Durán Cantolla J, Rey de Castro J, de la Torre Muñecas, Aguirregomoscorta JI. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. En: Villasanté C, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica. 2002; 1: 265-81.
4. Hudgel DW, Suratt PM. The human airway during sleep. En: *Sleep and breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, eds. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1994. p. 191-208.

5. Kuna ST, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-9.
6. Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 1: 33-54.
7. McNicholas WT. Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 524-9.
8. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56: 133-7.
9. Badr SW. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med* 1998; 1: 21-32.
10. Wiegand L, Zwillich C, White DP. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1800-9.
11. Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Londres: WB Saunders Co. 1994. p. 212-23.
12. Series F. Upper airway muscles awake and asleep. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 229-42.
13. Isono S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Londres: WB Saunders Co. 1994. p. 642-56.
14. Hudgel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 383-98.
15. Van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airway. *Clin Chest Med* 1986; 7: 171-81.
16. Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1254-8.
17. Lung MA. Effects of lung inflation on nasal airway resistance in the anesthetized rat. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1339-43.
18. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2574-81.
19. Carrera M, Barbé F, Agustí AGN. Papel de la vía aérea superior en la patogenia del síndrome de apneas obstructivas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 574-9.
20. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59: 328-35.
21. Series F, Desmeules CM, LaForge J. Effects of respiratory drive on upper airways in sleep apnea patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1989; 67: 973-9.
22. Grunstein RR, Wilcox I. Sleep-disordered breathing and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol* 1994; 8: 601-28.
23. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90: 324-9.
24. Hosfftein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 175-8.
25. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54: 773-7.
26. Sherry JH, Merigian D. Respiratory EMG activity of the posterior cricoarytenoid, cricothyroid and diaphragm muscles during sleep. *Respir Physiol* 1990; 39: 355-65.
27. Dempsey JA, Smith CA, Harms CA, Chow C, Saupe KW. Sleep-induced breathing instability. *Sleep* 1996; 19: 236-47.
28. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
29. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653-5.
30. Wheatley JR, White DP. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep* 1993; 16: S87-S89.
31. Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1108-12.
32. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martín R. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 60: 1286-92.
33. Joki R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick F. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1522-5.
34. Rowley JA, Zahn BR, Babcock MA, Badr M. The effect of rapid eye movement (REM) sle-

- ep on upper airway mechanics in normal human subjects. *J Physiol* 1998; 510: 963-76.
35. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 195-200.
  36. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2: 613-22.
  37. Bradley TD, Brown IG, Gossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1327-31.
  38. Whittle IT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54: 323-8.
  39. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-3.
  40. Koenig JS, Thach B. Effects of mass loading on the upper airway. *J Appl Physiol* 1998; 64: 2294-9.
  41. Rodenstein DO, Dooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C, et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1990; 45: 722-7.
  42. Leiter JC. Upper airway shape. Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 894-8.
  43. Rodríguez González-Moro JM. Estudio de los centros respiratorios en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. Tesis Doctoral. Madrid: Editorial de la Universidad Complutense. 1999.
  44. Hendricks JC, Petrof BJ, Panckeri K, Pack AI. Upper airway dilating muscle hyperactivity during non-rapid eye movement sleep in English bulldogs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 185-94.
  45. Petrof BJ, Hendricks JC, Pack AI. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep* 1996; 19: 465-71.
  46. Sériès F, Simoneau JA, St Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1870-4.
  47. Sériès F, Côté C, Simoneau J-A, Gélinas Y, St Pierre S, Leclerc J, et al. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 1995; 95: 20-5.
  48. Ferini-Strambi L, Smirne S, Moz H, Sferrazza B, Iannaccone S. Muscle fibre type and obstructive sleep apnea. *Sleep Online* 1998; 1: 24-7.
  49. Carrera M, Barbé F, Saulea J, Tomás M, Gómez C, Agustí AGN. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1960-6.