

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL MEDIDA CON FLUJIMETRÍA LÁSER-DOPPLER EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA

C. Caballero Eraso¹, A. Sánchez Armengol¹, R. Muñoz-Hernández², A. Vallejo-Vaz², María I. Asensio Cruz¹, R. Moreno-Luna³, C. Carmona Bernal¹, P. Stiefel².

¹Unidad del Sueño, U.M.Q.de Enfermedades Respiratorias, H.U. Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/U. de Sevilla. ²Laboratorio de Hipertensión Arterial e Hipercolesterolemia, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), H.U. Virgen del Rocío/CSIC/U. de Sevilla. ³Grupo de neuroinflamación del H. Nacional de Paraplégicos, SESSCAM, Toledo.

Premio mejor Tesis Doctoral. Premio Dr. Antona. 42º Congreso de Neumotur

Resumen

Introducción: El SAHS se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con un aumento de la mortalidad de los pacientes que lo padecen. Dentro del espectro de la afectación cardiovascular, cada día se reconoce como más importante la disfunción endotelial.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes diagnosticados de SAHS mediante poligrafía respiratoria con indicación de CPAP. La función endotelial se ha valorado mediante la técnica no invasiva de flujimetría láser-doppler, realizada de manera basal y tras 3 meses de tratamiento con CPAP.

Resultados: Hemos observado una correlación significativa entre los parámetros oximétricos de la poligrafía respiratoria y algunos parámetros de la flujimetría basal. Además, hemos encontrado un aumento significativo en el valor del área bajo la curva y una disminución del valor de la pendiente de la flujimetría láser doppler (que indica mejoría de la función endotelial) tras la realización del tratamiento con CPAP durante 3 meses.

Palabras clave: Síndrome de apneas hipopneas del sueño, flujimetría láser-doppler, disfunción endotelial, CPAP.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MEASURED WITH A LASER-DOPPLER FLOW-METRY IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME. THE EFFECT OF TREATMENT WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE.

Abstract

Introduction: Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is linked to the development of cardiovascular diseases, with increased mortality among these patients. Within the range of cardiovascular affections, the importance of endothelial dysfunction is evermore recognized.

Material and methods: Prospective studies in patients with SAHS using respiratory polygraph with continuous positive airway pressure (CPAP). Endothelial function has been assessed using non-invasive Laser-Doppler Flowmetry, both basal and after 3 months of treatment with CPAP.

Results: A significant correlation was observed between the respiratory polygraph oximetry parameters and certain basal flowmeter parameters. Moreover, a significant increase in the value of the area under the curve(AUC) and a decrease in the slope of the Laser-Doppler flowmetry was seen (thus indicating an improvement of endothelial function) after a 3-month treatment with CPAP.

Key words: Sleep apnea-hypopnea syndrome, Laser-Doppler flowmetry, Endothelial dysfunction, CPAP

Recibido: 27 de diciembre de 2015. Aceptado: 13 de septiembre de 2016.

Candelaria Caballero Eraso
ccaballero-ibis@us.es

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹⁻³, cerebrovasculares⁴ y con un aumento de la mortalidad de los pacientes que lo padecen. Estudios observacionales en series clínicas han evidenciado que los pacientes con SAHS severo no tratado con un índice de apneas-hipopneas (IAH) >30 tienen un número mayor de eventos cardiovasculares (ictus e infarto de miocardio) y mayor mortalidad de causa cardiovascular que los pacientes sin SAHS y que aquellos pacientes con SAHS tratados con presión continua en la vía aérea (CPAP)⁵⁻⁷, datos que se han confirmado en estudios prospectivos longitudinales llevados a cabo en la población general^{8,9}.

La patogénesis del daño vascular en el SAHS es aún poco conocida, pero parece tratarse de un proceso muy complejo y multifactorial. Como consecuencia de las apneas, se produce un incremento del esfuerzo respiratorio que lleva a un aumento de la presión negativa intratorácica y aparición de microdespertares que permiten restablecer la ventilación. Los ciclos de hipoxia intermitente e hipercapnia secundarias a las pausas respiratorias activan una serie de mecanismos metabólicos, inflamatorios y vasculares, que facilitan el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Dentro del espectro de la afectación cardiovascular, cada día se reconoce como más importante la disfunción endotelial, proceso sistémico que favorece que el endotelio pierda su capacidad de mantener el equilibrio vascular, provocando un desequilibrio en la homeostasis, con vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular y un estado inflamatorio y protrombótico, pudiendo desarrollarse aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis¹⁰⁻¹². En la actualidad, la disfunción endotelial se considera una de las primeras y más precoces manifestaciones de la enfermedad vascular y puede ser reconocible mediante técnicas diagnósticas antes de que se desarrolle un daño clínicamente reconocible. En los últimos años, han surgido múltiples métodos para valorar la función endotelial, existiendo actualmente métodos invasivos, no invasivos y marcadores bioquímicos. Dentro de los métodos no invasivos, destaca el test de hiperemia reactiva a la isquemia, realizado mediante técnica de flujimetría láser-doppler, basada en la manera fisiológica de regulación del flujo de los vasos sanguíneos, medida por el óxido nítrico (ON). Esta técnica ha sido utilizada en varios estudios para la medición de la función endotelial, tanto en adultos¹³ como en niños^{14,15}, ya que es una técnica con un fundamento sencillo, está validada para la medición de la función endotelial y es repro-

ducible.

Diversos estudios han descrito que los pacientes con SAHS presentan un deterioro de la función endotelial¹⁶⁻¹⁸, habiéndose descrito que cuanto más grave es la hipoxia intermitente producida en los pacientes con SAHS, mayor es el grado inducido de disfunción endotelial¹⁹. En los últimos años, algunos estudios han analizado el papel de la CPAP en la mejoría de la función endotelial en pacientes con SAHS y aunque algunos estudios no han descrito resultados claros²⁰, en otros sí se ha observado una mejoría relevante de la función endotelial en estos pacientes²¹. En esta línea, un estudio que ha analizado la disfunción endotelial, medida por el flujo arterial en 29 pacientes con SAHS, que todavía eran clínicamente normotensos, ha descrito que estos pacientes presentaban un menor flujo arterial, que dicho flujo se relacionaba de manera negativa con el índice de apnea-hipopneas (IAH) y que, tras 6 meses de tratamiento correcto con CPAP, existía una mejoría en la función endotelial²².

Así mismo, un artículo publicado recientemente por nuestro grupo ha analizado 30 pacientes con SAHS grave, que realizaron tratamiento con CPAP durante 3 meses, encontrando que este tratamiento mejora los parámetros de la flujimetría láser-doppler y que esta mejoría puede estar relacionada con el incremento de la restauración del endotelio y la disminución del daño endotelial¹⁶.

Hemos realizado este estudio con el objetivo de analizar las repercusiones que tienen las alteraciones respiratorias y oximétricas de un grupo de pacientes con SAHS sobre el estado vascular a nivel subclínico, mediante el estudio del grado de disfunción endotelial, con la realización de una flujimetría láser-doppler en situación basal. Así mismo, hemos evaluado la capacidad de la CPAP para mejorar dicha disfunción endotelial

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio prospectivo de intervención en una población formada por 61 pacientes de ambos géneros, diagnosticados de SAHS en la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS). Para el diagnóstico se ha exigido la combinación de síntomas de SAHS y un IAH en la poligrafía respiratoria ≥ 15 . Se han incluido pacientes con criterios de SAHS que tuvieran indicación de tratamiento con CPAP, según las normativas actualmente vigentes²³⁻²⁵. Se ha excluido a aquellos pacientes hipertensos tratados que no estuvieran bien controlados en el momento de la inclusión o que hubieran

sufrido un cambio en el tratamiento farmacológico durante los 3 meses anteriores.

En la primera valoración realizada a cada sujeto en la Consulta externa de la UTRS se ha completado un protocolo estandarizado, específicamente diseñado para el estudio de los trastornos respiratorios del sueño. El cuestionario estaba dividido en los siguientes apartados: datos demográficos, profesión y situación laboral, hábitos tóxicos, antecedentes de intervenciones quirúrgicas y enfermedades previamente diagnosticadas, tratamiento realizado en el momento de la consulta, sintomatología sugestiva de SAHS (síntomas nocturnos y diurnos) y escala de somnolencia de Epworth.

En la exploración física, se han determinado la circunferencia del cuello (con el paciente de pie, a la altura de la membrana cricotiroidea), de la cintura (en el punto medio entre la espina ilíaca anterior y el reborde costal inferior) y de la cadera (a la altura de los dos trocánteres mayores), expresadas en centímetros. Se ha calculado el índice de masa corporal (IMC = peso en kilogramos / talla en metros²) y el índice cintura-cadera (ICC = circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

A) Poligrafía respiratoria nocturna vigilada: se ha llevado a cabo en el Laboratorio de Sueño con un polígrafo respiratorio "SibelhomePlus" (Sibelmed, SIBEL S.A, Barcelona) con monitorización de las siguientes variables:

- 1.- Flujo oronasal: mediante una sonda conectada a un transductor de presión (flujo nasal) y un termistor (flujo oronasal).
- 2.- Esfuerzo torácico-abdominal: mediante dos bandas con sensores de esfuerzo colocadas a nivel de tórax y abdomen.
- 3.- Saturación arterial de oxígeno (SaO₂): mediante pulsioxímetro digital flexible.
- 4.- Sensor de posición corporal.
- 5.- Ronquido: mediante micrófono laringotraqueal.

Los registros se han almacenado en una base de datos específica y el análisis se ha llevado a cabo, de forma manual en su totalidad, por personal especializado en patología respiratoria del sueño. Se han definido los siguientes eventos:

- 1.- Apnea: ausencia de flujo aéreo durante ≥ 10 segundos.
- 2.- Hipopnea: reducción discernible de la señal respiratoria ($>30\%$ y $<90\%$) durante ≥ 10 segundos de duración, acompañada de una

desaturación.

3.- Desaturación: descenso de la Saturación arterial de O₂ $\geq 4\%$. Se han calculado los siguientes parámetros:

- 1.- Índice de apneas-hipopneas (IAH): número total de apneas + hipopnea / hora de registro. Un IAH < 5 se ha considerado negativo para SAHS y un IAH ≥ 15 diagnóstico de SAHS.
- 2.- Índice de desaturaciones (ID): número total de desaturaciones / hora de registro.
- 3.- SaO₂ basal: obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro.
- 4.- SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ obtenido durante todo el registro.
- 5.- SaO₂ media: obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro.
- 6.- Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ $< 90\%$ (CT90): obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro.

Una vez diagnosticados de SAHS, se ha llevado a cabo una titulación de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mediante registro nocturno en el domicilio del paciente con un equipo de autoCPAP "REMstar auto" (Respironics, Pennsylvania, USA).

B) Test de hiperemia reactivo a la isquemia por técnica de flujimetría láser-doppler: esta prueba ha sido realizada siempre por el mismo investigador, para evitar variabilidad en el desarrollo y resultados de la técnica. Se ha utilizado un flujímetro láser-doppler Perifluxsystem 5000 (Perimed, Järfälla, Suecia). El sujeto se tumbaba en la cama, se descubría el antebrazo y se mantenía en reposo durante 15 - 20 minutos. Mientras tanto, se conectaba un manguito de medida de la presión arterial en el brazo (sin inflar) y el dispositivo láser-doppler en el antebrazo, a una distancia de unos 15 cms de la muñeca. Durante los 3 primeros minutos se activaba el sistema de medición de temperatura cutánea del equipo, para asegurar que la temperatura cutánea del paciente era normal y estable. Posteriormente, y hasta completar los 15 - 20 minutos, se mantenía activado el sistema de medida de perfusión basal. Una vez realizado el registro de situación basal, el manguito de presión se inflaba rápidamente 40 mmHg por encima de la presión arterial sistólica y permanecía así durante 5 minutos. Al terminar este periodo, el manguito se

desinflaba, igualmente de forma súbita para conseguir la hiperemia reactiva en el vaso, observándose en el monitor un incremento de las unidades de perfusión por encima del valor preisquemia. De esta forma, la técnica láser-doppler determina la magnitud de perfusión en reposo, durante la oclusión y en el pico alcanzado tras la misma.

El software del equipo registra los parámetros que evalúan la perfusión, desde el punto previo a la isquemia hasta el de finalización del estudio, realizando dos tipos de análisis:

- (a) análisis general: informa del valor inicial, valor máximo recogido, valor al final del estudio, porcentaje de cambio del primer valor al último o al máximo, pendiente de la curva y área bajo la curva.
- (b) análisis ajustado (“smothering”) del anterior: calcula el cero biológico, así como el pico de flujo, el área de hiperemia, el tiempo hasta la máxima hiperemia, el tiempo hasta alcanzar la mitad de la máxima hiperemia y el tiempo de latencia. Los parámetros obtenidos en dicho análisis indican la rapidez, la intensidad y la duración de la respuesta, de tal forma que cuanto más rápida, intensa y duradera es la respuesta, mejor función endotelial presenta el sujeto (tabla 1).

Tabla 1. Parámetros analizados en la flujimetría láser-doppler. Interpretación de los distintos parámetros utilizados para valorar la función endotelial mediante flujimetría láser-doppler, tanto en el análisis general como en el análisis ajustado

PARÁMETROS	Mide la función endotelial en términos de:	Mejor función endotelial si el parámetro es:
Área hiperemia (%) Área bajo la curva (UP/s)	Rapidez Intensidad Duración } de la respuesta	MAYOR
Pendiente (UP/s)	Rapidez de la respuesta	MENOR
Tiempo de latencia (s) Tiempo de recuperación (s) Tiempo hasta mitad de hiperemia (s)	Rapidez de la respuesta	MENOR
Pico flujo (UP) Valor máximo (UP)	Intensidad de la respuesta	MAYOR

UP: unidades de perfusión. UP/s: unidades de perfusión dividido por segundos.

Los pacientes diagnosticados de SAHS han sido revisados periódicamente en las Consultas Externas de la UTRS, para comprobar la evolución clínica, la adaptación y el cumplimiento del tratamiento con CPAP. Se ha considerado correcto el cumplimiento del tratamiento cuando el paciente lo ha llevado a cabo un promedio de ≥ 4 horas/noche. Dicho dato se ha extraído mediante la lectura del contador horario incluido en el compresor de la CPAP. Después de 3 meses de tratamiento con CPAP se ha repetido el test de hiperemia post-oclusiva por técnica de flujimetría láser-doppler.

C) Análisis estadístico: hemos empleado un procesador estadístico SSPS, versión 15.0, para Windows XP (SSPS, Inc, Chicago, IL, USA). Los resultados se han expresado como media \pm desviación estándar (DS) o como porcentajes, según el caso. Para comparar variables cuantitativas continuas hemos empleado el test de T de Student para muestras independientes o para muestras relacionadas, según el caso. Hemos empleado previamente el test de Levene para calcular la igualdad de las varianzas, ajustando el valor de p si estas resultaban desiguales. Hemos empleado el Test de correlación bivariada de Pearson para analizar la asociación entre variables cuantitativas. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Hemos estudiado una población de 61 pacientes con SAHS, compuesta por 40 (65,5%) hombres y 21 (34,4%) mujeres, con una edad media de $54,67 \pm 11,55$ años. Los parámetros antropométricos y de la poligrafía respiratoria se muestran en la tabla 2.

En la tabla 3 se observa que existe una correlación significativa entre los parámetros oximétricos de la poligrafía respiratoria (IAH, ID, CT_{90} y la saturación de oxígeno mínima nocturna) y algunos parámetros de la flujimetría basal (pendiente de la respuesta) de forma que, cuanto más elevado es el IAH y peor es el patrón oximétrico durante el sueño, mayor es el valor de la pendiente en la flujimetría, lo que implica una capacidad de respuesta de la arteria más lenta y, por consiguiente, mayor rigidez arterial.

De los 61 pacientes diagnosticados de SAHS, 51 empezaron a realizar tratamiento con CPAP, mientras que los 10 restantes no aceptaron dicho tratamiento. De los 51 pacientes tratados, 42 llevaron a cabo correctamente el tratamiento (≥ 4 horas/día).

Los 42 pacientes que realizaban correctamente el tratamiento (“pacientes cum-

plidores”) utilizaban la CPAP un promedio de 6,02 ± 0,97 horas/noche, mientras que los 9 pacientes no cumplidores la usaban un promedio de 2,44 ± 0,88 horas/noche. Al comparar el grupo de pacientes cumplidores con el grupo de no cumplidores, no hemos observado diferencias en cuanto a la distribución por géneros, edad, parámetros antropométricos, ni parámetros oximétricos (tabla 4).

Después del tratamiento con CPAP, hemos encontrado un aumento significativo en el valor del área bajo la curva, así como una disminución del valor de la pendiente en la flujimetría láser-doppler (tabla 5). Estos resultados indican una mejoría en la función endotelial, ya que la pendiente indica el tiempo que tarda en responder la arteria a la isquemia (cuanto menor es su valor, más rápida y mejor es la respuesta endotelial) y el área bajo la curva indica tanto la intensidad como la duración de la respuesta (cuanto más elevado es este parámetro, mejor es la función endotelial).

Tabla 2. Características antropométricas y de la poligrafía respiratoria nocturna de la población de estudio

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS		
<i>Población de estudio</i>	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IMC (<i>kg/m²</i>)	35,05 ± 5,62	25,61 - 53,84
Perímetro cintura (cm)	113,2 ± 11,18	92,00 - 142,00
ICC	0,96 ± 0,07	0,75 - 1,15
<i>Población masculina</i>	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IMC (<i>kg/m²</i>)	33,46 ± 4,44	25,61 - 43,54
Perímetro cintura (cm)	113,2 ± 9,79	93,00 - 139,00
ICC	1,00 ± 0,05	0,90 - 1,15
<i>Población femenina</i>	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IMC (<i>kg/m²</i>)	38,08 ± 6,45	25,7 - 53,84
Perímetro cintura (cm)	113,1 ± 13,71	92,00 - 142,00
ICC	0,89 ± 0,67	0,75 - 1,01
POLIGRAFÍA RESPIRATORIA		
	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IAH (<i>n° eventos/hora</i>)	56,06 ± 24,80	15,80 - 116,70
ID	53,96 ± 24,33	15,70 - 117,20
CT90 (%)	27,66 ± 24,06	0,20 - 91,70
SaO ₂ basal (%)	96,52 ± 1,65	90,00 - 99,00
SaO ₂ media (%)	90,16 ± 4,93	69,10 - 96,10
SaO ₂ mínima (%)	57,27 ± 20,87	25,00 - 86,00

IMC: índice de masa corporal. ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT90 Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO₂ basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO₂ media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ obtenido durante todo el registro. DS: desviación estándar.

Tabla 3. Correlación entre la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler en el grupo SAHS

	Poligrafía	IAH	ID	CT 90(%)	SaO ₂ mínima(%)
Flujimetría					
Área bajo curva (UP/s)	r = - 0,017 p = 0,900	r = - 0,009 p = 0,948	r = 0,159 p = 0,224	r = - 0,095 p = 0,072	
Área de hiperemia (%)	r = - 0,156 p = 0,235	r = - 0,153 p = 0,243	r = - 0,082 p = 0,636	r = - 0,214 p = 0,100	
Pendiente (UP/s)	r = 0,236 p = 0,007	r = 0,251 p = 0,005	r = 0,384 p = 0,003	r = - 0,438 p = 0,001	
Tiempo de latencia (s)	r = -0,288 p = 0,096	r = 0,282 p = 0,101	r = - 0,023 p = 0,896	r = -0,034 p = 0,826	
Tiempo de recuperación (s)	r = 0,194 p = 0,151	r = 0,169 p = 0,214	r = 0,207 p = 0,126	r = - 0,209 p = 0,122	
Pico flujo (UP)	r = - 0,089 p = 0,501	r = 0,093 p = 0,480	r = 0,154 p = 0,242	r = - 0,095 p = 0,47	

IAH: número total de apneas + hipopneas por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ obtenido durante todo el registro. UP: unidades de perfusión. s: segundos

Tabla 4. Características del género, edad, antropometría y datos de poligrafía entre pacientes cumplidores y no cumplidores

	CUMPLIDORES	NO CUMPLIDORES	p
Género:			
Hombre	27	6	p = 0,89
Mujer	15	3	
Edad (años)	52,62 ± 10,59	54,64 ± 14,91	p = 0,62
IMC (<i>kg/m²</i>)	35,06 ± 6,33	35,58 ± 3,79	p = 0,81
Epworth	11,04 ± 2,87	11,55 ± 3,78	p = 0,65
IAH (<i>n° eventos/hora</i>)	61,38 ± 25,79	50,54 ± 21,51	p = 0,24
ID	59,17 ± 25,37	48,30 ± 21,33	p = 0,23

IMC: Índice de masa corporal: kg/m².IAH: número total de apneas + hipopneas por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro.

Tabla 5. Valores de la flujimetría en pacientes SAHS tras 3 meses de tratamiento con CPAP y de manera basal

FLUJIMETRÍA láser-doppler	BASAL (MEDIA ± DS)	TRAS CPAP (MEDIA ± DS)	p
Área bajo curva (UP/s)	2.506,04 ± 2.543,43	3.441,25 ± 2.618,20	p = 0,01
Área de hiperemia (%)	1.302,06 ± 604,24	1.606,33 ± 921,31	p = 0,12
Pendiente (UP/s)	0,19 ± 0,21	0,13 ± 0,18	p = 0,03
Tiempo de latencia (s)	4,71 ± 11,34	1,00 ± 0,93	p = 0,15
Tiempo de recuperación (s)	2,88 ± 9,49	1,43 ± 1,08	p = 0,36
Tiempo hasta mitad hiperemia (s)	2,82 ± 1,32	3,26 ± 1,69	p = 0,95
Pico flujo (UP)	42,30 ± 16,17	46,73 ± 14,08	p = 0,18
Valor máximo (UP)	50,88 ± 19,60	54,02 ± 17,42	p = 0,39

UP: unidades de perfusión. s: segundos.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos incluido una población de 61 pacientes diagnosticados de SAHS, con una edad media de 54,6, lo que sitúa a nuestra serie en el grupo donde es más frecuente este síndrome, que tiene un pico de mayor incidencia entre los 50 y 55 años²³. Además, hemos incluido pacientes de ambos géneros, lo cual es importante porque los resultados de estudios llevados a cabo sobre las repercusiones cardiovasculares del SAHS que incluyen una población formada exclusivamente por pacientes de género masculino pueden no ser aplicables a la población general, ya que hay que tener en cuenta el diferente perfil clínico con el que hombres y mujeres desarrollan enfermedades cardiovasculares a partir de los mismos factores de riesgo.

Se ha descrito que el deterioro de la función endotelial se retrasa unos 10 años en las mujeres respecto de los hombres²⁶, pero dado que la mayoría de estudios sobre los riesgos y consecuencias cardiovasculares del SAHS y su tratamiento, ya sea a nivel clínico, subclínico o estudios de investigación básica, se han llevado a cabo exclusivamente en la población masculina, actualmente existe un importante desconocimiento sobre las consecuencias del impacto cardiovascular del SAHS en las mujeres²³. También cabe destacar que un estudio publicado recientemente ha descrito que la relación entre SAHS e HTA, y la respuesta al tratamiento con CPAP, es distinta según el género, observando que los mecanismos que relacionaban dichas patologías pueden ser fisiopato-

lógicamente diferentes en hombres y mujeres²⁷. En este sentido, la población de nuestro estudio está formada por pacientes diagnosticados con SAHS a los que hemos tratado con CPAP e incluye tanto hombres como mujeres, por lo que estas diferencias entre géneros seguramente han contribuido a enriquecer nuestro estudio y sus resultados. En nuestra serie, hemos incluido 40 (65,5%) hombres y 21 (34,4%) mujeres, con una proporción entre hombres y mujeres de 1,9, que reproduce la encontrada en otros estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo²⁸, y que están en consonancia con el hecho de que las mujeres son derivadas en una menor proporción que los hombres a las Unidades de Sueño, probablemente debido a diversos factores socioculturales y a que las mujeres suelen expresar clínicamente la enfermedad de forma distinta a los hombres²⁹.

Otro punto relevante de nuestro estudio tiene que ver con los parámetros antropométricos, ya que un factor estrechamente relacionado con el SAHS es la obesidad, estando aceptado actualmente que la obesidad central es un factor predisponente de estrés oxidativo y el tejido adiposo se considera un órgano endocrino muy activo, productor de múltiples sustancias con acciones proinflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, capaces de provocar y mantener una situación de estrés oxidativo sistémico, así como alteraciones en la función endotelial^{30, 31}. Pero más que la obesidad en sí, se considera más importante el tipo de patrón de disposición de la grasa corporal y ciertos parámetros antropométricos, como la circunferencia del cuello o el índice cintura/cadera, que se relacionan mejor con el valor del IAH que el propio IMC³². Según los criterios del consenso publicado en el año 2009 para la población de nuestro medio³³, la circunferencia de la cintura que marca el punto de obesidad abdominal es de ≥ 102 cm hombres y ≥ 88 cm en las mujeres, por lo que los valores obtenidos en nuestra serie, tanto de este parámetro como del ICC, definen a nuestros pacientes como obesos con un patrón central del depósito de la grasa corporal, con las implicaciones sistémicas que ello supone. En este sentido, en un estudio recientemente publicado por nuestro grupo en una población de 1.744 pacientes sobre el papel de la GGT como marcador de estrés oxidativo en el SAHS, hemos encontrado que los niveles de GGT se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta relación parece ser debida, fundamentalmente, a la coexistencia de factores asociados, sobre todo a la obesidad central, más que a las alteraciones respiratorias durante el sueño del SAHS²⁸.

En lo que se refiere a los criterios que hemos usado para definir el SAHS,

hemos evitado incluir pacientes con IAH entre 5 - 15, que pueden ser diagnosticados de SAHS en grado leve, para no infraestimar la importancia de las alteraciones oximétricas durante el sueño, que son fundamentales en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares asociadas al SAHS.

Respecto a la correlación entre los parámetros de la poligrafía respiratoria y los de la flujimetría láser-doppler realizada en situación basal, hemos encontrado que las alteraciones oximétricas durante el sueño se asocian a daño endotelial, ya que peores valores oximétricos se correlacionan con peores parámetros de función endotelial, con una respuesta más lenta del endotelio a la hipermia provocada en la flujimetría (tabla 4), donde se observa una correlación de signo negativo entre la SaO₂ mínima y la pendiente de la flujimetría (que mide la rapidez de respuesta del endotelio) de forma que, cuanto más baja es la saturación arterial, más elevado es este parámetro, lo cual significa que la respuesta endotelial arterial es más lenta. Este mismo concepto se sostiene en la correlación de signo positivo existente entre la pendiente y el CT90 o el ID. Además, también hemos encontrado una correlación entre la gravedad del SAHS, definida por el IAH, con valores más elevados de la pendiente, lo que también se traduce en una respuesta arterial más lenta a la hipermia en los pacientes con más eventos respiratorios durante el sueño. Estos resultados concuerdan con los de otros autores³⁴, que compararon la función endotelial en pacientes con SAHS y sujetos obesos sin SAHS y encontraron que los primeros presentaban una peor función endotelial y, además, observaron que el grado de disfunción endotelial se correlacionaba con el grado de severidad del SAHS.

En la misma línea, un estudio que analizó pacientes adultos con SAHS, que todavía no habían desarrollado HTA clínicamente manifiesta, describió que presentaban ya una disfunción endotelial que podía ser puesta de manifiesto y que la severidad del patrón oximétrico se relacionaba con el desarrollo de disfunción endotelial en los pacientes con SAHS²². En una publicación muy reciente de nuestro grupo¹⁶, hemos evaluado la función endotelial mediante diferentes técnicas (flujimetría láser-doppler, DNA circulante o cf-DNA y cuantificación de micropartículas circulantes) en 30 pacientes con SAHS y hemos analizado si existen cambios después de 3 meses de tratamiento con CPAP, aspecto sobre el que existen muy pocos estudios previos³⁵. Hemos encontrado que con la CPAP se produce una mejoría en la función endotelial, así como una disminución de los marcadores de daño endotelial (cf-DNA y micropartículas), siendo estos cambios más marcados en pacientes con SAHS

más severo (IAH ≥ 30).

De los 61 sujetos con SAHS, 51 (84%) empezaron a realizar tratamiento con CPAP, mientras que los restantes 10 (16%) no aceptaron dicho tratamiento. Es conocido desde hace muchos años que no hay forma precisa de establecer a priori qué pacientes cumplirán adecuadamente el tratamiento con CPAP y en esta línea, en nuestra serie, no hemos observado diferencias entre los sujetos cumplidores y no cumplidores. En nuestro estudio, hemos definido un uso correcto como aquel con ≥ 4 horas diarias, porque los consensos sobre el SAHS, publicados a nivel nacional y en nuestro medio, definen que el uso mínimo para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, accidentes y mejorar la calidad de vida de los pacientes con SAHS es de 4 horas/noche²³⁻²⁵. De los 51 pacientes tratados con CPAP, 42 (82%) llevaron a cabo correctamente el tratamiento, con un uso promedio de $6,02 \pm 0,97$ horas/noche. Este porcentaje tan alto de pacientes cumplidores esta relacionado, en gran parte, por los protocolos de seguimiento establecidos en nuestra UTRS, donde se realiza un seguimiento muy estrecho de los pacientes en las consultas monográficas por parte de los facultativos y personal de enfermería especializado en este tipo de pacientes y terapias.

Hemos analizado la función endotelial mediante la flujimetría láser-doppler de manera basal y después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP. Como se expone en la tabla 5, hemos encontrado una mejoría de la función endotelial de los pacientes tras 3 meses de tratamiento con CPAP. Esto se refleja en el aumento significativo de parámetros como el área bajo la curva (parámetro que refleja la intensidad y la duración de la respuesta endotelial, siendo mejor el estado del endotelio vascular cuanto más elevado es su valor). Esta misma mejoría se refleja en el descenso que hemos encontrado en la pendiente, que es un parámetro que indica el tiempo que tarda en responder la arteria a la isquemia, siendo más favorable cuanto más bajo es su valor.

A diferencia de lo que sucede con la relación entre el SAHS y la HTA, que ha sido motivo de un número muy elevado de estudios de diversa índole, el análisis de la disfunción endotelial en el SAHS ha sido un área de trabajo mucho más restringida hasta hace unos años, aunque ya hay diversos estudios que se han centrado en este aspecto y que han encontrado, en conjunto, resultados similares a los nuestros, aunque la mayoría de estos estudios cuentan con una población inferior de pacientes con SAHS³⁶ o no incluyen una población formada por ambos géneros. Dentro de este contexto pueden englobarse los resultados de un estudio publicado recientemente por nuestro grupo y la

unidad clínico-experimental de riesgo vascular¹⁸, en el que hemos incluido 30 pacientes con SAHS grave (IAH = $56,28 \pm 25,53$) sometidos también a tratamiento con CPAP durante 3 meses, con un cumplimiento medio de CPAP de $5,26 \pm 1,61$ horas/noche. A los pacientes se les realizó una flujimetría láser-doppler y, además, se analizaron otros marcadores de daño endotelial, como el ADN de células circulantes, micropartículas y factor de crecimiento endotelial, obteniendo resultados que sugieren que el tratamiento con CPAP produce una restauración del endotelio y una disminución del daño endotelial en estos pacientes.

En resumen, en nuestra población de sujetos con SAHS existe una correlación entre la gravedad del SAHS y un peor perfil oximétrico durante el sueño y la alteración de la función endotelial, medida mediante flujimetría láser doppler. Además, esta alteración de la función endotelial mejora tras 3 meses de tratamiento correcto con CPAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto FK, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
2. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med* 2000; 342: 1378-84.
3. Newman AB, Nieto J, Guirdry U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-9.
4. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-80.
5. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-105.
6. Marín JM, Agustí A, Villar I et al. association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012; 307: 2169-76.
7. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 143-56.
8. Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-8.
9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009 Aug;6(8): e1000132.
10. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004; 109: 2507-10.
11. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V et al. Cellbiology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. 2006; 6: 439-56.
12. Badimon L, Martínez-Gonzalez J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol (Supl)*. 2006; 6: 21A-30A.
13. S, Minson C. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol*. 2007; 585: 295-303.
14. Kheirandish-Gozal L, Wang Y, Duggan RC et al. Nitric oxide production by monocytes in children with OSA and endothelial dysfunction. *ClinSci (Lond)*. 2014; 127: 323-30.
15. Bhattacharjee R, Alotaibi W, Kheirandish-Gozal L et al. Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing. *BMC Pediatrics* 2010, 10: 8.
16. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015 Mar 27; 10 (3): e0122091.
17. Budhiraja R; Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3: 409-15.
18. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J et al. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. *Arch Med Res*. 2013; 44: 409-14.
19. Seif F, Patel S, Walia H, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction. *J Sleep Res*. 2013; 22: 443-51.
20. Seetho IW, Asher R, Parker RJ et al. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2015; 19: 1155-65
21. Ip MS, Tse HF, Lam B et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 348-53.
22. Bayram NA, Ciftci B, Keles T et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep*. 2009; 32: 1257-63.
23. Alcázar Ramírez J. D, Bujalance Zafra J, F. Campos Rodríguez et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac*. 2012; 24: 214-254.
24. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (Supl 4): 3-110.
25. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 143-56.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-76.
27. Qiang Yu, Guizhi Yin, Peng Zhang et al. Distinct associations between hypertension and obstructive sleep apnea in male and female patients. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e113076.
28. Sánchez-Armengol A, Villalobos-López P, Caballero-Eraso C et al. Gamma glutamyl transferase and oxidative stress in obstructive sleep apnea: a study in 1744 patients. *Sleep Breath*. 2015; 19: 883-90.
29. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1.166 patients. *Respir Med*. 2004; 98: 984-9.
30. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1752-61.
31. Rodríguez-Rodríguez E, Perea J.M, López-Sobaler AM et al. Obesidad, resistencia a la in-

- ulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp.* 2009; 24: 415-42.
32. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D et al. combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity”. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 553–60.
33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009. 120: 1640–5.
34. SeethoIW, Parker RJ, Craig S et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased arterial stiffness in severe obesity. *J Sleep Res.* 2014; 23: 700-8.
35. Yim-Yeh S, Rahangdale S, Nguyen AT et al. Obstructive sleep apnea and aging effects on macrovascular and microcirculatory function. *Sleep.* 2010; 33: 1177–83.
36. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV, et al. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilatation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010 Sep 3; 12: 50.