



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**Título: “Influencia del Síndrome de apneas-hipopneas del Sueño (SAHS) y el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en los niveles de presión arterial sistémica, grado de disfunción endotelial y expresión de la subunidad  $\beta$ 1 del canal maxi-k+”**

Trabajo que presenta la licenciada Candelaria Caballero Eraso para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Sevilla, 2015

D. FRANCISCO CAPOTE GIL, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICA: Que Dña. Candelaria Caballero Eraso, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado “Influencia del Síndrome de apneas-hipopneas del Sueño (SAHS) y el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en los niveles de presión arterial sistémica, grado de disfunción endotelial y expresión de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+”.

Revisado el presente trabajo por creer que reúne las condiciones necesarias, estimamos que puede ser presentado como Tesis Doctoral.

Sevilla, Mayo 2015

Directora de tesis, Dra. Ángeles Sánchez Armengol.

Tutor de tesis, Dr. Francisco Capote Gil.

Doctoranda, Candelaria Caballero Eraso.

***A mis padres***

## Tabla de contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.- DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	2
2.- SÍNTOMAS DEL SAHS.	3
3.- DIAGNÓSTICO DEL SAHS.	4
4.- TRATAMIENTO DEL SAHS.	7
5.- REPERCUSIONES CARDIOVASCULARES DEL SAHS	8
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>26</b>
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO	27
2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:	28
3.- MÉTODOS Y DETERMINACIONES	29
4.- PLAN DE TRABAJO	39
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
<b>RESULTADOS</b>	<b>41</b>
1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE GENERAL	44
1.1- GÉNERO, EDAD, ANTROPOMETRÍA :	44
1.2- ANTECEDENTES CLÍNICOS:	44
1.3- SÍNTOMAS DE SAHS:	44
1.4- DATOS POLIGRÁFICOS:	45
1.5- SUBUNIDAD $\beta 1$ DEL CANAL MAXI-K <sup>+</sup> :	45
2) CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS EN LA SERIE GENERAL	47
2.1- POLIGRAFÍA RESPIRATORIA	47
2.2- SUBUNIDAD $\beta 1$ DEL CANAL MAXI-K <sup>+</sup> :	55
3) COMPARACIÓN DE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS CONTROLES.	58
3.1- COMPARACIÓN DE LA ANTROPOMETRÍA, BIOQUÍMICA Y POLIGRAFÍA ENTRE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS CONTROLES:	60
3.2- COMPARACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL ENTRE PACIENTES SAHS Y SUJETOS CONTROLES:	62

<b>3.3- COMPARACIÓN DE LA FLUJIMETRÍA LÁSER-DOPPLER</b>	
<b>ENTRE PACIENTES SAHS Y SUJETOS CONTROLES:</b>	<b>63</b>
<b>3.4- COMPARACIÓN DE LA SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup></b>	
<b>ENTRE SAHS Y CONTROLES:</b>	<b>63</b>
<b>4) EFECTO TRATAMIENTO CON PRESIÓN CONTINUA EN LA VÍA AEREA.</b>	<b>63</b>
<b>4.1- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS BASALES Y DESPUÉS DE 3 MESES DE</b>	
<b>TRATAMIENTO CON CPAP:</b>	<b>65</b>
<b>4.2- MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL BASAL Y</b>	
<b>DESPUÉS DE 3 MESES DE TRATAMIENTO CON CPAP:</b>	<b>66</b>
<b>4.3- FLUJIMETRÍA BASAL Y TRAS 3 MESES DE TRATAMIENTO CON CPAP.</b>	<b>67</b>
<b>4.4- SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> BASAL Y TRAS 3 MESES</b>	
<b>DE TRATAMIENTO CON CPAP.</b>	<b>67</b>
<b>5) ANÁLISIS DE LA SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup></b>	<b>68</b>
<b>5.1- SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> EN SUJETOS QUE</b>	
<b>NO REALIZAN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO:</b>	<b>69</b>
<b>2.- SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> EN SUJETOS QUE</b>	
<b>SÍ REALIZAN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO:</b>	<b>77</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>84</b>
<b>1.- SERIE GENERAL: ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b>	<b>91</b>
<b>2.- SERIE GENERAL : CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS</b>	<b>96</b>
<b>3.- COMPARACIONES ENTRE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS</b>	
<b>CONTROLES</b>	<b>101</b>
<b>4.- EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON CPAP</b>	<b>109</b>
<b>5.- ANÁLISIS DE LA SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup></b>	<b>113</b>
<b>PUNTOS CLAVE</b>	<b>124</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>130</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>142</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Colapso total de la vía aérea superior durante el sueño en un paciente con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.	2
<b>Figura 2:</b> Registro de polisomnografía convencional	5
<b>Figura 3:</b> Registro de poligrafía respiratoria	6
<b>Figura 4:</b> Dispositivo de presión continua en la vía aérea (CPAP). (Imagen modificada de “www.resmed.com”)	7
<b>Figura 5:</b> Esquema de los principales mecanismos de daño vascular en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño	9
<b>Figura 6:</b> Desarrollo de la placa de ateroma en pacientes con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño	11
<b>Figura 7:</b> Estructura del canal maxi-K <sup>+</sup> del músculo liso	14
<b>Figura 8:</b> Estructura de un canal de K regulado por voltaje, compuesto por subunidades alfa y beta	15
<b>Figura 9:</b> Fases de la formación de la placa aterosclerótica y alteraciones en la función endotelial	16
<b>Figura 10:</b> Factores que inducen disfunción endotelial	17
<b>Figura 11:</b> Técnica de evaluación de la función endotelial. Flujimetría láser-doppler.	18
<b>Figura 12:</b> Registro de función endotelial mediante flujimetría láser-doppler	18
<b>Figura 13:</b> Correlación entre el IAH y el flujo arterial en pacientes normotensos	20
<b>Figura 14:</b> Medición del flujo arterial basalmente y a los 6 meses de CPAP	20
<b>Figura 15:</b> Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial y la hipertensión arterial sistémica en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.	21

<b>Figura 16:</b> Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial y la hipertensión arterial sistémica en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño a 3 niveles: clínico, subclínico y a nivel de la investigación básica.	24
<b>Figura 17:</b> Registro del proyecto “Expresión de la subunidad $\beta_1$ del canal maxi- $k^+$ en leucocitos de sangre periférica, niveles de presión arterial y grado de disfunción endotelial en el Síndrome de apnea-hipopnea del sueño” en la base de datos de ClinicalTrials.gov.	27
<b>Figura 18:</b> Polígrafo respiratorio “Sibelhome plus” utilizado en el estudio	30
<b>Figura 19:</b> Registro de poligrafía respiratoria.	31
<b>Figura 20:</b> Registro nocturno con un equipo de autoCPAP “REMstar auto”.	32
<b>Figura 21:</b> Registro de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 horas.	35
<b>Figura 22:</b> Test de hiperemia reactivo a la isquemia por flujimetría laser-doppler	36
<b>Figura 23:</b> Curva de respuesta endotelial en flujimetría laser-doppler en paciente sano. Análisis ajustado	37
<b>Figura 24:</b> Curva de respuesta endotelial en flujimetría láser-doppler en paciente con coronariopatía. Análisis ajustado. En el gráfico se observan distintos parámetros utilizados para medir la función endotelial	37
<b>Figura 25:</b> Síntomas nocturnos de SAHS en la población general.	45
<b>Figura 26:</b> Correlación entre el Índice de apnea-hipopnea y la frecuencia cardíaca media diurna (lpm) en el grupo de pacientes con SAHS	49
<b>Figura 27:</b> Correlación entre el Índice de apnea-hipopnea y la frecuencia cardíaca media diurna (lpm) en el grupo control	51
<b>Figura 28:</b> Porcentaje de pacientes con SAHS y sujetos controles en la población de estudio	58
<b>Figura 29:</b> Sujetos de la población que realizaban tratamiento con CPAP. CPAP: presión continua en la vía aérea	64

<b>Figura 30:</b> Metabolismo glucídico y lipídico antes y después del tratamiento con CPAP	65
<b>Figura 31:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y el cambio de la subunidad $\beta 1$ tras tratamiento con CPAP. $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad $\beta 1$ del canal maxi-k+. $\beta 1b$ - $\beta 1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad $\beta 1$ cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad $\beta 1$ en situación basal.	70
<b>Figura 32:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la presión arterial diastólica media diurna basal	72
<b>Figura 33:</b> Estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad $\beta 1$ basal y la presión arterial diastólica media diurna basal	72
<b>Figura 34:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos SIN tratamiento antihipertensivo	73
<b>Figura 35:</b> Estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad $\beta 1$ basal y la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos SIN tratamiento antihipertensivo	73
<b>Figura 36:</b> Correlación entre la diferencia $\beta 1b$ - $\beta 1a$ y el area de hiperemia basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo	75
<b>Figura 37:</b> Estudio de concordancia de Bland y Altman entre la diferencia $\beta 1b$ - $\beta 1a$ y el área e hiperemia basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo	76
<b>Figura 38:</b> Correlación entre el cociente $\beta 1b / \beta 1a$ y el area bajo la curva basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo	76
<b>Figura 39:</b> Estudio de concordancia de Bland y Altman entre el cociente $\beta 1b / \beta 1a$ y el área bajo la curva basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo	77
<b>Figura 40:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la desviación estandar de la presión arterial sistólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo	79
<b>Figura 41:</b> Estudio de concordancia entre la subunidad $\beta 1$ basal y la desviación estandar de la presión arterial sistólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo. $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad $\beta 1$ del canal maxi-k+. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólicas.	80

<b>Figura 42:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la desviación estandar de la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo _____	80
<b>Figura 43:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la desviación estándar de la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo _____	80
<b>Figura 44:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la presión arterial diastólica diurna en sujetos con tratamiento antihipertensivo _____	81
<b>Figura 45:</b> Correlación entre la subunidad $\beta 1$ basal y la presión arterial diastólica diurna en sujetos con tratamiento antihipertensivo _____	81
<b>Figura 46:</b> Estudio de concordancia de Blant y Altman entre la subunidad $\beta 1$ basal y el tiempo de latencia de la flujimetría láser-doppler _____	82
<b>Figura 47:</b> Comparación de la frecuencia cardíaca antes y después del tratamiento con CPAP _____	97
<b>Figura 48:</b> Asociación entre el IAH y frecuencia cardíaca durante 24 horas (A), durante la vigilia (B) y durante el sueño (C) _____	97
<b>Figura 49:</b> Asociación entre la saturación arterial de O <sub>2</sub> mínima nocturna y frecuencia cardíaca durante 24 horas (A), durante la vigilia (B) y durante el sueño (C). Modificado de “Kawano et al 2010”. _____	98
<b>Figura 50:</b> Posible mecanismo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares producidas en el SAHS _____	105
<b>Figura 51 :</b> Expresión de la subunidad $\beta 1$ del canal maxi-k <sup>+</sup> y parámetros cardiovasculares en pacientes con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño tras 3 meses de tratamiento con CPAP en el estudio de Navarro-Antolín et al 2009. _____	119
<b>Figura 52:</b> Papel de la subunidad $\beta 1$ del canal maxi-k <sup>+</sup> en la regulación del tono vascular _____	121

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Parámetros analizados en la flujimetría láser-doppler</i>	38
<b>Tabla 2.</b> <i>Características antropométricas de la serie general</i>	44
<b>Tabla 3.</b> <i>Datos de la poligrafía respiratoria nocturna</i>	45
<b>Tabla 4.</b> <i>Características de la poligrafía respiratoria de la población con determinación de <math>\beta 1</math> basal</i>	46
<b>Tabla 5.</b> <i>Correlación entra la poligrafía respiratoria y el MAPA en la serie general</i>	47
<b>Tabla 6.</b> <i>Correlación entra la poligrafía respiratoria y el MAPA en el grupo SAHS</i>	48
<b>Tabla 7.</b> <i>Correlación entra la poligrafía respiratoria y el MAPA en el grupo control</i>	50
<b>Tabla 8.</b> <i>Parámetros analizados en la flujimetría láser-doppler</i>	51
<b>Tabla 9.</b> <i>Correlación entra la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler</i>	52
<b>Tabla 10.</b> <i>Correlación entra la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler en el grupo SAHS</i>	54
<b>Tabla 11.</b> <i>Correlación entra la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler en el grupo control</i>	54
<b>Tabla 12.</b> <i>Correlaciones entre la subunidad <math>\beta 1</math>-basal con los parámetros antropométricos</i>	55
<b>Tabla 13.</b> <i>Correlaciones entre la subunidad <math>\beta 1</math>-basal con los parámetros antropométricos en el grupo de pacientes con SAHS</i>	56
<b>Tabla 14.</b> <i>Correlaciones entre la subunidad <math>\beta 1</math>-basal con los parámetros antropométricos en el grupo de sujetos controles</i>	56
<b>Tabla 15.</b> <i>Correlaciones entre la subunidad <math>\beta 1</math>-basal con parámetros de poligrafía respiratoria</i>	57
<b>Tabla 16.</b> <i>Características antropométricas de los pacientes con SAHS</i>	59
<b>Tabla 17.</b> <i>Características antropométricas del grupo control</i>	59
<b>Tabla 18.</b> <i>Datos de la poligrafía respiratoria nocturna del grupo SAHS</i>	59
<b>Tabla 19.</b> <i>Datos de la poligrafía respiratoria nocturna del grupo control</i>	60

<b>Tabla 20.</b> Comparación de las características antropométricas, bioquímicas y la poligrafía entre pacientes SAHS y sujetos controles _____	61
<b>Tabla 21.</b> Diferencias en la Presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca media, diurna y nocturna entre grupo SAHS y control _____	62
<b>Tabla 22.</b> Diferencias en la flujimetría láser-doppler entre pacientes SAHS y sujetos control _____	63
<b>Tabla 23.</b> Diferencias en el género, edad, antropometría y datos de poligrafía entre pacientes cumplidores y no cumplidores _____	65
<b>Tabla 24.</b> Cifras del MAPA antes y después de tratamiento con CPAP _____	66
<b>Tabla 25.</b> Valores de la flujimetría en pacientes SAHS tras 3 meses de tratamiento con CPAP y de manera basal _____	67
<b>Tabla 26.</b> Valores de la subunidad $\beta 1$ tras 3 meses de tratamiento correcto con CPAP _____	68
<b>Tabla 27.</b> Correlaciones entre la subunidad $\beta 1$ basal y la subunidad $\beta 1$ tras tratamiento con CPAP, la diferencia entre ambos valores y el cociente _____	68
<b>Tabla 28.</b> Correlaciones entre la subunidad $\beta 1$ basal y la subunidad $\beta 1$ tras tratamiento con CPAP, la diferencia entre ambos valores y el cociente en el grupo de pacientes que no realizan tratamiento antihipertensivo _____	69
<b>Tabla 29.</b> Correlación entre los niveles de expresión de la subunidad $\beta 1$ basal con los valores obtenidos en la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) _____	71
<b>Tabla 30.</b> Correlación entre la subunidad y la flujimetría láser-doppler tras 3 meses de tratamiento con CPAP _____	75
<b>Tabla 31.</b> Correlaciones entre la subunidad $\beta 1$ basal y la subunidad $\beta 1$ tras tratamiento con CPAP, la diferencia entre ambos valores y el cociente en el grupo de pacientes que no realizan tratamiento antihipertensivo _____	77
<b>Tabla 32.</b> Correlación entre los niveles de expresión de la subunidad $\beta 1a$ con los valores obtenidos en la monitorización ambulatoria de la presión arterial basal (MAPA) _____	78
<b>Tabla 33.</b> Correlación entre la subunidad y la flujimetría laser-doppler _____	83

**Tabla 34.** *Resumen de estudios realizados para valorar el papel de la CPAP en la HTA en pacientes con SAHS*

---

## ABREVIATURAS

ACh: acetilcolina

ADMA: dimetilarginina asimétrica

autoCPAP: CPAP automática

AH: área de hiperemia

AO: área de oclusión.

ARNm: RN mensajero

AVC: accidente cerebrovascular

$\beta$ 1b /  $\beta$ 1a: Índice de la subunidad  $\beta$ 1

BR: Barroreceptores

Cf-DNA: DNA de células circulantes

CPAP: presión continua en la vía aérea

CT<sub>90</sub>: porcentaje del tiempo de registro con saturación de O<sub>2</sub> por debajo del 90%.

DAM dispositivos de avance mandibular

DM: diabetes mellitus

DS: desviación estándar

DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las presiones diastólica

DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólica

eNOS: oxido nítrico

Fc: Frecuencia cardiaca

FR: flujo en reposo,

FRO: especies reactivas de Oxígeno

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: colesterol ( unido a lipoproteínas) de alta densidad.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrogeno peroxidasa

HOMA: insulinemia en ayunas (uU/ml) x glucemia en ayunas (mmol/l).

HTA: hipertensión arterial sistémica

IAH: índice de apnea-hipopneas

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAR: índice de alteración respiratoria

IBIS: Instituto Investigación Biomédica.

IC: insuficiencia cardíaca

ICC: Índice cintura/cadera

ID: Índice de desaturaciones

IL: interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

LDL oxidada :Lipoproteína de baja densidad oxidada

MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial

MPs: micropartículas

MCP-1: monocitos que expresan proteína quimiotáctica

MMP: metaloproteinasa de la matriz extracelular.

NF- $\kappa$ B: factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B

ON: Óxido nítrico

OSA: síndrome de apneas-hipopnea del sueño

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica.

PAD: Presión arterial diastólica.

PCR: Proteína C reactiva

PF: pico flujo

PMN: Polimorfonucleares

PR: Poligrafía respiratoria

PSG: polisomnografía convencional nocturna

QR: quimiorreceptores

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

ROS: Especies reactivas de Oxígeno

SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

SaO<sub>2</sub>: saturación de la oxihemoglobina

SDE: somnolencia diurna excesiva

SHHS: Sleep Heart Health Study

SNS: Sistema nervioso simpático

SRAA: Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

TG: triglicéridos

TL: tiempo de latencia

TM: tiempo para alcanzar PF durante la oclusión

TNF: Factor de necrosis tumoral

UP: unidad de perfusión

UTRS: Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño

VAS: vía aérea superior

VEGF: factor de crecimiento endotelial.

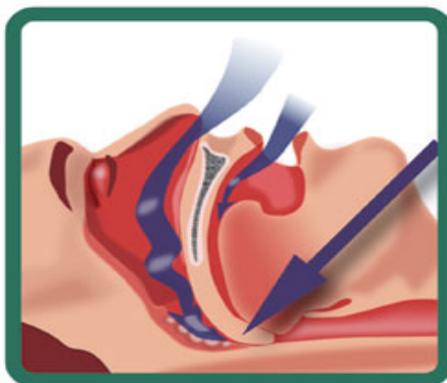
# Introducción



## **SÍNDROME DE APNEAS - HIPOPNEAS DEL SUEÑO**

### **1.- DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

El Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por la aparición de episodios recurrentes de limitación al flujo aéreo, provocados por alteraciones anatómico-funcionales de la vía aérea superior (VAS), que producen un colapso parcial o total de la misma durante el sueño (Fig. 1) dando lugar a descensos de la saturación de la oxihemoglobina ( $\text{SaO}_2$ ) y microdespertares, lo que provoca un sueño no reparador. El reciente Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía<sup>1</sup> define el SAHS como “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño”. Estos episodios se miden con el índice de alteración respiratoria (IAR), definido como el número de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares por hora de sueño. Un IAR > 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirma el diagnóstico.



**Figura 1: Colapso total de la vía aérea superior durante el sueño en un paciente con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.**

Desde la década de los 90 se sabe que el SAHS es una entidad muy prevalente y desde entonces se ha ido acumulando de forma progresiva una gran cantidad de información que confirma lo elevado de su prevalencia. Diversos estudios epidemiológicos realizados en población general adulta<sup>2,3</sup> han puesto de manifiesto que el 2-4% de las mujeres y el 4-6% de los hombres padecen la enfermedad, entendiendo por tal la coexistencia de un índice de apnea-hipopneas (IAH: número total de apneas + hipopnea / hora de registro en el estudio de sueño) > 5 junto con la presencia de síntomas, sobre todo somnolencia diurna excesiva. Con los datos del conjunto de los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha, puede afirmarse que 1 de cada 5 adultos tiene al menos un SAHS leve (IAH > 5) y 1 de cada 15 presenta al menos un SAHS moderado (IAH > 15)<sup>4</sup>. Teniendo en cuenta que la prevalencia

del SAHS aumenta claramente con la edad<sup>5</sup>, es de esperar que esta entidad se incrementará en los próximos años, debido al envejecimiento de la población, a lo que se sumará el aumento del sobrepeso y obesidad en la población general, lo que constituye un factor clave en el desarrollo del SAHS. Además de ser una enfermedad muy frecuente, se trata de una entidad infradiagnosticada, estimándose que en España habría entre 5-7 millones de personas con SAHS, de las cuales casi 2 millones tendrían enfermedad relevante (definida por la coexistencia de un IAH elevado y síntomas) y serían por tanto subsidiarias de tratamiento<sup>6</sup>. Sin embargo, datos obtenidos en 2008 reflejaban que en España había 210.000 equipos de dispositivos de presión continua en la vía aérea (CPAP) en activo<sup>7</sup> lo que evidencia que es una enfermedad infratratada<sup>8</sup>. Es de destacar que el nivel de infradiagnóstico y tratamiento que existe actualmente en el SAHS supone un problema de salud pública, ya que esta enfermedad disminuye la calidad de vida de los pacientes<sup>9</sup>, lleva aparejado un aumento en la siniestrabilidad de tráfico y laboral<sup>10</sup> y se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>11-13</sup>, cerebrovasculares<sup>14</sup> y con un aumento de la mortalidad de estos pacientes. Estudios observacionales en series clínicas han evidenciado que los pacientes con SAHS severo (IAH > 30) no tratado 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 dispositivos de CPAP<sup>15-17</sup>. Estos datos han sido confirmados recientemente en estudios prospectivos longitudinales llevados a cabo en la población general<sup>18,19</sup>. Además, es importante diagnosticar a los pacientes con SAHS porque se dispone de un tratamiento eficaz para el mismo, sobre todo la CPAP<sup>20</sup>, que ha demostrado su capacidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo la sintomatología<sup>21</sup>, y disminuyendo también la morbimortalidad cardiovascular asociada al síndrome<sup>15</sup>. Además, la CPAP permite reducir el coste socio-sanitario asociado al SAHS, y ha sido demostrado que no diagnosticar y no tratar a los pacientes con SAHS supone un consumo de recursos 2-3 veces mayor que el de la población sin SAHS<sup>22,23</sup>.

## **2.- SÍNTOMAS DEL SAHS.**

Aunque el paciente típico es un sujeto obeso, roncador, con apneas observadas durante el sueño y somnolencia diurna excesiva (SDE)<sup>24,6</sup>, el espectro clínico del SAHS es muy amplio, abarcando desde formas paucisintomáticas, como la de los pacientes que acuden a la consulta por los síntomas nocturnos referidos por su pareja, hasta casos con una expresión clínica muy florida, con ronquidos, apneas observadas durante el sueño, despertares asfícticos, astenia, somnolencia diurna excesiva y afectación de la esfera psicológica y cognitiva. Es importante tener en cuenta que, aunque en los casos con mucha repercusión

clínica los síntomas suelen ser muy característicos, no existe ningún síntoma específico del SAHS y los tres síntomas considerados “guía” (ronquidos, apneas y somnolencia excesiva diurna) son también frecuentes en la población general sana<sup>1</sup>. De todas formas, el Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS de 2005<sup>6</sup> considera que cuando un paciente refiere ronquidos entrecortados, acompañados de pausas asfícticas, hipersomnolencia diurna o sensación de sueño no reparador no atribuible a otras causas, se debe sospechar un SAHS.

Otros síntomas diurnos descritos en el SAHS son la disminución en la concentración y la atención, la astenia, la cefalea matutina, las alteraciones de la memoria y a nivel cognitivo, los cambios de personalidad y de los estados de ánimo<sup>25-27</sup>. Aunque estos síntomas son importantes a la hora de evaluar el impacto del SAHS en la calidad de vida, como se expone en el Documento de Consenso sobre el SAHS en Andalucía, son muy poco específicos y no se ha demostrado la capacidad de la anamnesis para predecir la presencia o ausencia de esta enfermedad<sup>1</sup>.

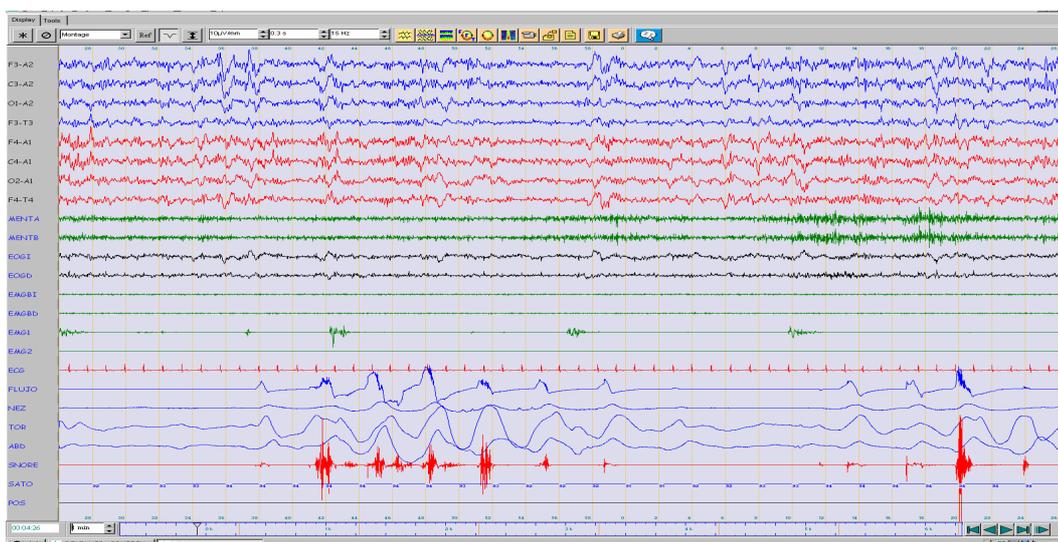
### **3.- DIAGNÓSTICO DEL SAHS.**

Dado que la fiabilidad diagnóstica basada exclusivamente en la historia clínica o en modelos predictivos que emplean una combinación de diferentes parámetros clínicos es muy escasa<sup>28</sup> actualmente se considera que ningún método diagnóstico basado exclusivamente en variables clínicas es suficiente para establecer el diagnóstico de SAHS con certeza. De todas formas, dentro de la anamnesis general debe incidirse especialmente en la valoración de la somnolencia diurna, que se trata de un síntoma muy complejo, multifactorial y difícil de cuantificar de forma objetiva. Además, hay que tener en cuenta la implicación de este síntoma en las actividades diarias del paciente, por lo que debemos conocer si dicho síntoma puede suponer un factor de riesgo para el ejercicio de su profesión (por ejemplo, en los casos de los conductores profesionales).

Además de la anamnesis, es imprescindible realizar una exploración física ya que, aunque no permite establecer el diagnóstico, sí ayuda a excluir otras enfermedades o detectar factores predisponentes que pudieran ser corregibles<sup>17,28</sup>. Dicha exploración debe incluir la medición de parámetros antropométricos, como el Índice de Masa Corporal (IMC), el perímetro del cuello, de la cintura (considerada un marcador de riesgo de síndrome metabólico) y de la cadera, calculando el Índice cintura/cadera (ICC), para la evaluación del patrón central o periférico del depósito graso corporal. También es importante valorar la existencia de alteraciones estructurales de la VAS (como retromicrognatia o malposición dentaria), y analizar la morfología de la orofaringe. Se recomienda hacer una medición de la presión

arterial (PA), por la estrecha relación que hay entre el SAHS y la hipertensión arterial.

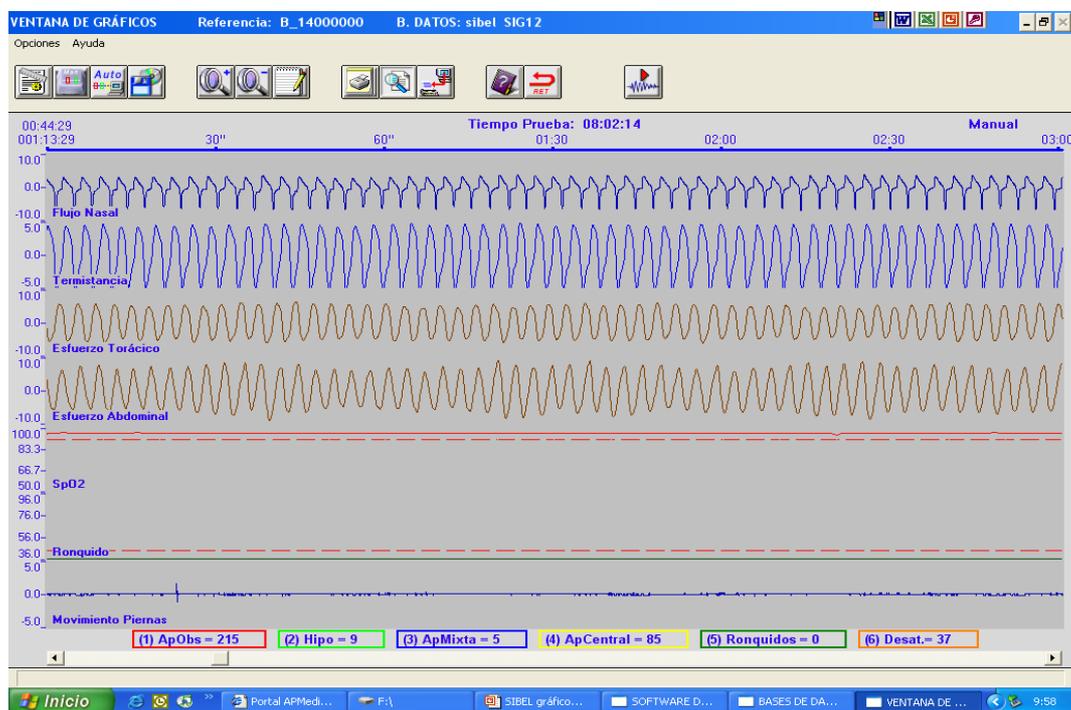
En lo que refiere a los métodos objetivos, la sistemática diagnóstica clásica del SAHS ha sido hasta hace unos años la realización de una polisomnografía convencional nocturna (PSG) en todos los casos de sospecha de la enfermedad, y una segunda polisomnografía para la titulación de CPAP en los pacientes en los que se confirmaba el diagnóstico. La polisomnografía convencional consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma, que permiten evaluar el tiempo y las fases de sueño y reconocer los microdespertares) y variables respiratorias (para cuantificar los trastornos respiratorios y sus repercusiones). Estas últimas se analizan mediante el registro del flujo nasobucal (con cánulas de presión nasal y termistor nasobucal), del esfuerzo respiratorio (con bandas toraco-abdominales) y la medición de la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) mediante pulsioxímetro (Fig. 2).



**Figura 2: Registro de polisomnografía convencional:** los canales superiores en azul, rojo, negro y verde son los correspondientes a las variables neurofisiológicas. Debajo se observan el registro del electrocardiograma, el flujo nasobucal (medido mediante cánula y termistor), las bandas abdominales y torácicas, el ronquido, la saturación de oxígeno y el registro de la posición corporal.

Aunque es la técnica diagnóstica que ofrece mayor información, su complejidad dificulta su uso como herramienta habitual en el manejo diagnóstico de estos pacientes. Por ello, y debido a la elevada prevalencia del SAHS, se requieren métodos diagnósticos más sencillos, de mayor accesibilidad y que permitan disminuir el nivel de infradiagnóstico que existe actualmente<sup>29</sup>. Entre dichos métodos destaca la poligrafía respiratoria (PR), que se ha convertido en el método diagnóstico de primera elección en la mayoría de los pacientes con SAHS debido a su sencillez y a que puede ser realizada en el domicilio del paciente<sup>30,1,6</sup>, analizando las variables respiratorias y cardíacas, aunque sin evaluar los parámetros

neurofisiológicos<sup>31</sup> (Fig. 3). La PSG sigue siendo una herramienta diagnóstica necesaria para aquellos casos en los que la PR no pueda establecer el diagnóstico definitivo.



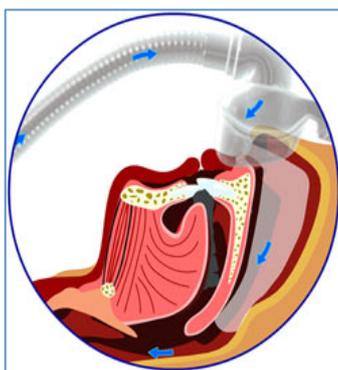
**Figura 3: Registro de poligrafía respiratoria:** monitorización de flujo oronasal (con sonda de presión y con termistor), esfuerzo torácico y abdominal (mediante dos bandas con sensores de esfuerzo), saturación arterial de oxígeno (mediante un pulsioxímetro digital) y ronquido (mediante micrófono laringotraqueal).

La PR puede llevarse a cabo tanto en una Unidad de Sueño como en el domicilio del paciente, siendo un método más simple, económico y accesible que la PSG. Es una herramienta aceptada como abordaje diagnóstico en el SAHS, está avalado por las diferentes sociedades científicas<sup>6,29,17</sup>, y ha mostrado su utilidad sobre todo en aquellos casos que presentan una probabilidad clínica *pretest* muy clara. En un paciente con alta sospecha clínica de SAHS, una poligrafía negativa no descarta con seguridad el diagnóstico, por lo que se debería completar el estudio con una polisomnografía convencional. En el Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía se recogen los conceptos más importantes respecto al uso de estos diferentes procedimientos diagnósticos, estableciéndose que las principales indicaciones de la polisomnografía son los casos más dudosos o difíciles, aquellos otros pacientes con enfermedades crónicas que cursan con hipoventilación o pacientes con somnolencia diurna en los que se sospecha una enfermedad de origen no respiratorio. La poligrafía respiratoria se considera el método diagnóstico de primera elección en pacientes con alta probabilidad clínica de SAHS, así como en casos con baja sospecha clínica en los que se puede descartar la enfermedad cuando el estudio es negativo<sup>1</sup>.

### 4.- TRATAMIENTO DEL SAHS.

El tratamiento del SAHS tiene como objetivo normalizar las alteraciones respiratorias y neurofisiológicas, mejorar la calidad del sueño, resolver los síntomas nocturnos y diurnos y minimizar las alteraciones sistémicas provocadas por el SAHS. En todos los pacientes se deben indicar una serie de medidas generales con el objetivo de corregir los factores que producen o empeoran el colapso de la VAS. La más importante de estas medidas es el control del peso porque, aunque la patogenia de la enfermedad es muy compleja, un alto porcentaje de pacientes con SAHS presentan sobrepeso u obesidad y se ha demostrado que la pérdida de un 10-15% del peso puede disminuir el IAH y mejorar la oxigenación nocturna, la arquitectura del sueño y la somnolencia diurna<sup>32</sup>. Otras medidas generales importantes son la corrección de la posición durante el sueño, evitando el decúbito supino, con cierta eficacia en los casos leves a corto-medio plazo<sup>33,34</sup>, así como evitar las sustancias con acción depresora sobre los músculos faríngeos, como el alcohol, las benzodiazepinas y los relajantes musculares.

Además de las medidas anteriores, en el SAHS se dispone de un tratamiento muy eficaz como es la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) que, aunque es relativamente invasivo, suele lograr el objetivo terapéutico en la mayoría de los pacientes. La CPAP fue desarrollada en el año 1981 por Colin Sullivan<sup>35</sup> y consiste en una turbina que transmite una presión determinada a través de una mascarilla, habitualmente adaptada a la cara del paciente (mascarilla nasal u oronasal) y fijada con un arnés, con lo que se cierra el circuito (Fig. 4).



**Figura 4:** Dispositivo de presión continua en la vía aérea (CPAP). (Imagen modificada de “www.resmed.com”)

La CPAP transmite una presión positiva en toda la VAS, impidiendo su colapso, con lo que se evita la aparición de eventos respiratorios, desaturaciones y despertares encefalográficos, normalizándose la arquitectura del sueño. Se sabe que la CPAP mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con SAHS moderado y severo<sup>24</sup>. Estudios prospectivos

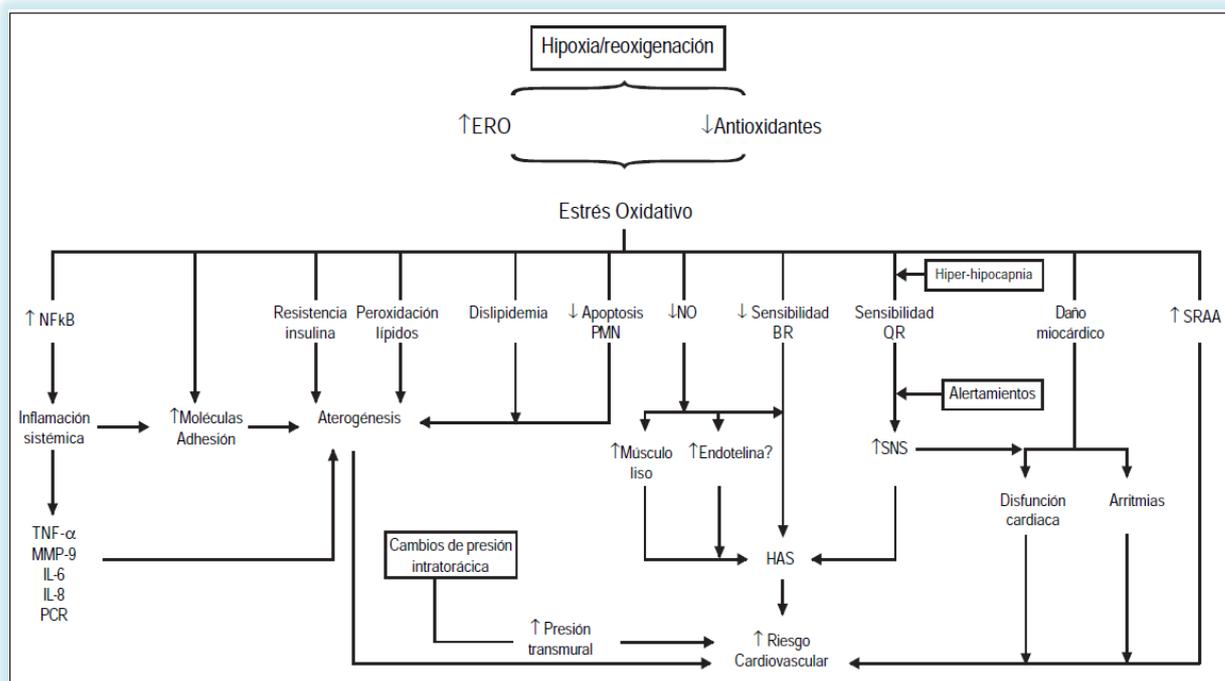
recientes han demostrado también que reduce las cifras de presión arterial<sup>36-38</sup> y otros estudios de tipo observacional sugieren que disminuye la tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad<sup>15</sup>, por lo que se acepta que está indicado tratar con CPAP a todos los pacientes con un IAH > 30, tengan o no somnolencia diurna excesiva, con la finalidad de reducir el riesgo cardiovascular<sup>6,17</sup>. En el Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño de Andalucía se indica que los pacientes con un IAH  $\geq$  30, sintomatología significativa y/o comorbilidad cardiovascular de base deben ser tratados con CPAP, y que en los pacientes con un IAH entre 5 y 15, hay que valorar el número de eventos respiratorios, la sintomatología, la comorbilidad cardiovascular y la profesión del paciente, de tal manera que el tratamiento se indicará de manera individualizada. Una aportación de este documento es que la presencia de hipertensión arterial refractaria en un paciente con SAHS moderado será también indicación de tratamiento con CPAP<sup>1</sup>.

Puesto que la CPAP no es un tratamiento curativo, su aplicación tiene que ser continuada, por lo que obtener un buen cumplimiento es clave, siendo la adherencia a largo plazo de este tratamiento uno de los principales problemas en estos pacientes<sup>39</sup>.

Una alternativa terapéutica a la CPAP en los adultos son los dispositivos de avance mandibular (DAM), que se introducen en la cavidad bucal y modifican la posición de la mandíbula, la lengua y otras estructuras de la VAS, mejorando la permeabilidad y estabilidad de la misma. Los DAM se consideran una alternativa en casos de SAHS leves-moderados y en pacientes que no toleran la CPAP<sup>40</sup>. La cirugía ORL y maxilofacial, en casos seleccionados, puede ser también una alternativa terapéutica en algunos pacientes con SAHS.

### **5.- REPERCUSIONES CARDIOVASCULARES DEL SAHS**

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, lo que lleva a un aumento de la presión negativa intratorácica, como consecuencia de lo cual se producen los 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 pueden facilitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Fig. 5)



**Figura 5: Esquema de los principales mecanismos de daño vascular en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.** Modificado de: "Torre-Bouscoulet et al. Daño vascular en apnea del sueño. Rev Invest Clin 2008".  
 FRO: especies reactivas de Oxígeno. NF-κβ: factor de transcripción nuclear Kβ. PMN: Polimorfonucleares. NO: Óxido nítrico. BR: Barroreceptores; QR: quimiorreceptores. SRAA: Sistema Renina-angiotensina-aldosterona. SNS: Sistema nervioso simpático. TNF-α: Factor de necrosis tumoral α. MMP-9: metaloproteinasas de la matriz extracelular tipo 9. IL-6: interleucina 6. PCR: Proteína C reactiva. HAS: Hipertensión arterial sistémica.

En establecer las consecuencias clínicas de esta relación han sido fundamentales los resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos más importantes llevados a cabo para conocer las repercusiones cardiovasculares del SAHS, como el estudio de cohortes de Wisconsin<sup>12</sup> y el Sleep Heart Health Study (SHHS)<sup>11</sup>. En base a la información aportada por estos y otros estudios, el SAHS se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares relevantes, como la hipertensión arterial sistémica (HTA), la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, los trastornos de ritmo cardíaco e, incluso, con un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular.

A continuación se describen las distintas alteraciones cardiovasculares producidas en el SAHS.

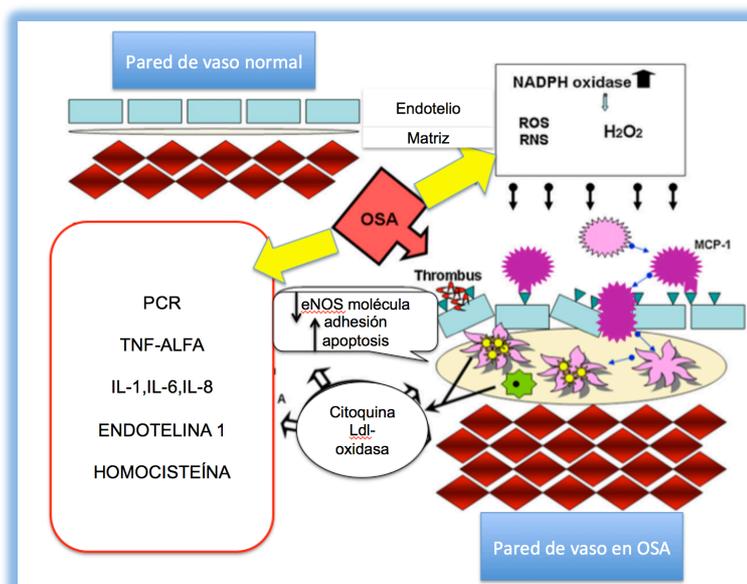
**Arritmias:** varios estudios han descrito que existe una asociación entre ambas entidades<sup>41,42</sup>, estimándose que alrededor de un 50% de los pacientes con SAHS presentan algún tipo de arritmia nocturna, mas frecuentemente durante los episodios de apnea, siendo las más comunes la bradicardia, pausas sinusales, bloqueo aurículo-ventricular de 2º grado y extrasístoles ventriculares. Además, se ha observado que la gravedad del SAHS se asocia

con una mayor frecuencia de arritmias, describiéndose que los pacientes con SAHS grave tienen 2-4 veces mayor riesgo de presentar arritmias complejas y fibrilación auricular que los sujetos sin SAHS. En el caso de que un paciente con fibrilación auricular presente un fracaso en la cardioversión eléctrica se debe sospechar un SAHS de base<sup>43</sup>.

Aunque los mecanismos de esta relación no son bien conocidos, los trastornos del ritmo cardíaco parecen estar asociados a un intenso reflejo vasovagal cardioinhibidor y a la hiperestimulación simpática crónica que padecen los sujetos con SAHS. Los eventos respiratorios obstructivos inducen hipoxemia e hipercapnia intermitente repetida durante el sueño, alterando la respuesta hemodinámica y autónoma durante el mismo. También se han implicado mecanismos de tipo central y varios reflejos (de origen pulmonar, cardíaco, de barorreceptores arteriales o quimiorreceptores sanguíneos) que desencadenan una activación simpática progresiva durante las apneas<sup>44</sup>.

**Cardiopatía isquémica:** Diversos estudios han descrito que los pacientes con enfermedad coronaria presentan una prevalencia de SAHS dos veces mayor que una población control. Además, existe una correlación entre la gravedad del SAHS y la aparición de enfermedad coronaria, y los pacientes con SAHS presentan una mayor frecuencia de enfermedad coronaria subclínica que la población control<sup>45</sup>, mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, infarto de miocardio y mayor mortalidad de origen cardiovascular<sup>46</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que el SAHS puede provocar cardiopatía isquémica son varios, entre los que cabe destacar el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, así como factores inflamatorios e inmunológicos, comenzando por la formación de una placa de ateroma (fig. 6) y desembocando, en algunos casos, en un episodio de infarto agudo de miocardio<sup>47</sup>.



**Figura 6: Desarrollo de la placa de ateroma en pacientes con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.** Modificado de: "Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea Oxidative Stress, Inflammation, and Much More. American Journal of Respiratory and Critical Care medicine vol. 177 2008". H2O2: hidrógeno peroxidasa. ROS: Especies reactivas de Oxígeno. RNS: Especies reactivas de nitrógeno. IL-1, IL-6, IL-8: interleuquina 1,6,8. TNF-a : factor de necrosis tumoral. PCR: proteína C reactiva y otros factores. MCP-1: monocitos que expresan proteína quimiotáctica, eNOS: óxido nítrico. OSA: Síndrome de apneas-hipopnea del sueño.

Respecto al tratamiento con CPAP en estos pacientes, diversos estudios observacionales han descrito que el tratamiento con CPAP reduce la mortalidad de causa cardiovascular, con una reducción en los eventos fatales y no fatales (infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular) en los pacientes en tratamiento con CPAP respecto a los no tratados<sup>15,48</sup>. Un estudio publicado en Enero de 2015 que analizó la influencia del SAHS en la gravedad y el pronóstico a corto plazo de pacientes ingresados por afectación coronaria ha descrito que el grupo de pacientes con SAHS presentaba niveles más elevados de troponina en sangre, un mayor número de vasos dañados y una estancia en el hospital más prolongada<sup>49</sup>.

**Insuficiencia cardíaca:** diversos estudios epidemiológicos, como el SHHS, demuestran que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC)<sup>50</sup> y que los pacientes con IC tienen *per se* una mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño. La IC también puede contribuir o desencadenar trastornos respiratorios del sueño, principalmente de tipo central como el patrón respiratorio del síndrome de Cheyne-Stokes, aunque también puede desencadenar eventos de tipo obstructivo por la reducción del diámetro de la VAS debido al edema.

Respecto al papel de la CPAP en pacientes con SAHS, dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados<sup>51,52</sup> demostraron que dicho tratamiento prevenía los efectos negativos hemodinámicos que produce el SAHS y que mejora la función del ventrículo izquierdo, aunque estos efectos no fueron suficientes para obtener una mejoría significativa en la mortalidad. Diversos estudios observacionales han descrito una mejoría en la supervivencia en pacientes con SAHS e IC que realizaban tratamiento con CPAP<sup>53</sup>. El estudio CANPAP publicado en 2005 describió que la CPAP producía una disminución de los eventos centrales, una mejoría de la oxigenación nocturna y una mejoría en la fracción de eyección y en el test de los 6 minutos, aunque esto no se asociaba a una mejoría en la supervivencia<sup>54</sup>. Dos años después, se publicó un análisis estratificado de este estudio, describiéndose que la CPAP mejoraba tanto la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como la supervivencia libre de trasplante cardíaco en los pacientes en los que se suprimían las apneas centrales de un modo precoz<sup>55</sup>.

**Enfermedad cerebrovascular:** La relación entre el SAHS y la enfermedad cerebrovascular se ha puesto de manifiesto en diversos estudios poblacionales. Por un lado, se acepta que el SAHS es un factor de riesgo para la aparición de un accidente cerebrovascular (AVC) independientemente de la edad, el IMC y otros factores de riesgo vascular, como la diabetes

mellitus (DM)<sup>56</sup>, sugiriéndose que los eventos obstructivos actúan como factor de riesgo para el desarrollo de eventos isquémicos cerebrales<sup>57</sup>. Por otro lado, parece que las apneas e hipopneas centrales pueden ser una consecuencia de un episodio cerebrovascular. También ha sido estudiado el papel de la CPAP en pacientes que padecían un SAHS moderado y severo y que presentaron un primer episodio de AVC, observándose que el grupo de pacientes tratado con CPAP presentaban mayor supervivencia a largo plazo<sup>58,59</sup>.

**Hipertensión arterial y disfunción endotelial:** De todas las enfermedades cardiovasculares con las que se relaciona el SAHS, con la que lo hace de forma más estrecha es, sin duda, con la hipertensión arterial sistémica (HTA). Esta asociación ha sido descrita en los dos estudios epidemiológicos mencionados anteriormente<sup>11,12</sup>, en los que en una cohorte de 709 y 6.132 sujetos respectivamente, se observó que existía una asociación epidemiológica entre el SAHS y la HTA, describiéndose que el SAHS es un factor de riesgo para desarrollar HTA independientemente de otros factores de comorbilidad asociados. Se han publicado múltiples estudios en los que se analiza la relación entre el SAHS y la HTA, observándose en la mayoría una estrecha relación entre ambas entidades, principalmente con la HTA nocturna y la HTA refractaria<sup>60-63</sup>.

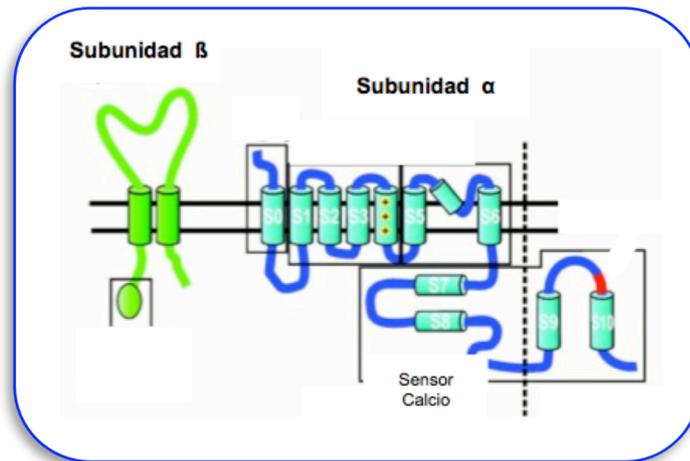
El papel de la CPAP en pacientes con SAHS e HTA ha sido minuciosamente estudiado. Un ensayo multicéntrico, paralelo y aleatorizado realizado por el Grupo Español de Sueño calculó la incidencia de HTA sistémica o de cualquier evento cardiovascular (Infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, hospitalización por angina o arritmia, insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular) en pacientes con SAHS sin hipersomnolencia, tratados y no tratados con CPAP. Tras 4 años de seguimiento no hubo diferencias en la incidencia de HTA o enfermedad cardiovascular entre ambos grupos, aunque en un análisis *post-hoc*, los pacientes con una adherencia a la CPAP  $\geq 4$  horas/noche, presentaron una menor incidencia de HTA y eventos cardiovasculares que el grupo control<sup>64</sup>. Otro estudio multicéntrico liderado por Durán-Cantolla y publicado en 2010, estudió 340 pacientes con diagnóstico reciente de HTA y SAHS (IAH >15). Del total de 340 pacientes, en 169 se inició tratamiento con CPAP durante 3 meses y en 171 se utilizó CPAP placebo. Tras los 3 meses se observó una disminución en distintos parámetros del MAPA (presión arterial media de 24 h, así como la presión arterial sistólica y diastólica de 24 horas y la presión arterial media durante las horas de sueño)<sup>38</sup>. El estudio HIPARCO, llevado a cabo también por el Grupo Español de Sueño, ha analizado el papel de la CPAP en pacientes con SAHS e HTA refractaria, describiendo que tras 3 meses de tratamiento con CPAP, en el grupo de pacientes tratados existía una disminución de la presión arterial media y diastólica

en 24 horas, así como una mejoría en el patrón nocturno de HTA respecto al grupo no tratado con CPAP<sup>65</sup>.

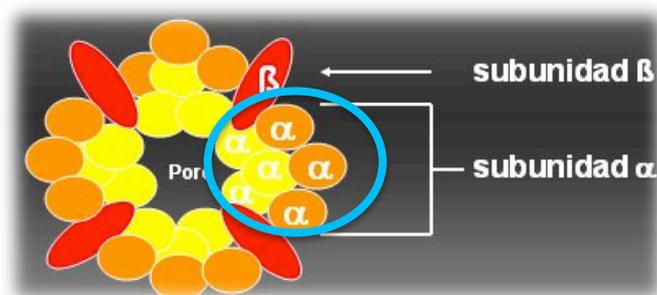
Existen otros estudios, como el realizado en la cohorte de Vitoria con 2.148 sujetos, en los que no se observó una asociación entre SAHS y una mayor incidencia de HTA<sup>66</sup>. En esta misma línea, un metaanálisis publicado recientemente en el que se analizaron 4 estudios realizados entre 2006 y 2014 en pacientes con SAHS sin hipersomnolencia concluyó que no existía una mejoría de la presión arterial en este perfil de sujetos con SAHS tras tratamiento con CPAP. Sin embargo, a la hora de interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que hay importantes diferencias metodológicas entre los estudios incluidos en dicho metaanálisis, siendo una de las limitaciones principales que no se tuvo en cuenta el cumplimiento del tratamiento con CPAP, la duración del tratamiento y que no en todos ellos se utilizó el MAPA para la valoración de la presión arterial<sup>67</sup>. Sin embargo, en sujetos adultos, la relación entre SAHS e HTA parece estar consolidada, y actualmente el campo de mayor interés en los estudios de investigación se centra en la asociación entre el SAHS y la hipertensión arterial refractaria al tratamiento<sup>68</sup>, el papel de la CPAP en el tratamiento de ésta y la fisiopatología de la relación entre ambas entidades<sup>69</sup>.

Respecto a este último punto, la aparición de HTA en pacientes con SAHS se produce por la presencia de una disregulación entre la vasoconstricción y la vasodilatación a nivel sistémico. Esta disregulación puede tener un origen multifactorial, como la existencia de aterosclerosis, inflamación y comorbilidades asociadas, como la DM o la obesidad. Además, en los últimos años se han identificado mutaciones que codifican sistemas de control de la presión arterial y, aunque el papel que juegan en el desarrollo de la HTA esencial no está claro, sí se sabe que pueden actuar provocando una disregulación entre la vasoconstricción y la vasodilatación, sentando las bases para el desarrollo de la HTA. En este sentido, se ha descrito que en esta disregulación parecen jugar un papel importante los canales de potasio ( $K^+$ ), habiéndose identificado más de 80 genes que codifican diversos canales de  $K^+$  en humanos, los cuales están formados por 6 segmentos transmembrana y 1 poro. A esta familia de canales de  $K^+$  pertenecen los **canales maxi- $K^+$**  (también denominados BK), que están localizados principalmente en la membrana plasmática y son activados mediante el voltaje y el calcio. Están constituidos por dos tipos de subunidades, una principal formadora del poro ( $\alpha$ ), y otra auxiliar ( $\beta$ )<sup>70</sup>. La subunidad  $\alpha$  es codificada por un solo gen (slo, KCNMA1) que forma una proteína de 1.236 aminoácidos, dispuestos en la membrana celular. Esta subunidad  $\alpha$  está formada por una proteína con seis segmentos que atraviesan la membrana, con el extremo amino y carboxi terminal hacia la célula, y un sensor de voltaje. Se ha evidenciado que cada uno de los dominios que forman la estructura de la subunidad  $\alpha$  cumplen una función

específica. El dominio aminoterminal y la hélice S0 participan en el acoplamiento funcional de la subunidad  $\alpha$  con las subunidades accesorias. El sensor de voltaje se localiza en el segmento transmembrana S4, que contiene residuos cargados positivamente que se mueven con cambios de voltaje. En estado de reposo, las cargas positivas del segmento S4 se atraen con las cargas negativas del interior celular, manteniendo el canal cerrado. Al cambiar el potencial de membrana, el segmento sensible al voltaje se desplaza hacia la superficie, produciendo un cambio conformacional que permite la apertura del canal. La subunidad  $\beta$ , a diferencia de la subunidad  $\alpha$ , está restringida a pocos tejidos. Se han identificado cuatro diferentes subunidades  $\beta$  ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  y  $\beta 4$ ), siendo la más frecuente la que se encuentra en el músculo liso, la subunidad  $\beta 1$ , que confiere a la subunidad  $\alpha$  la afinidad por el calcio. La subunidad  $\beta$  se une a sustancias intracelulares y regula el pasaje de  $K^+$  por el canal. Con el ensamble de cuatro subunidades  $\alpha$  y cuatro subunidades  $\beta$  se forma el poro del canal funcional (Fig. 7 y 8).



**Figura 7: Estructura del canal maxi-K<sup>+</sup> del músculo liso.** Modificado de "Actas de reuniones clínicas. Medwave 2005 Ago;5(7):e2312 doi:10.5867/medwave.2005.07.2312".



**Figura 8: Estructura de un canal de K regulado por voltaje, compuesto por subunidades alfa y beta.** Modificado de "The role of potassium channels in regulating blood pressure. *Medwave* 2005 Ago;5(7):e2312 doi: 10.5867/medwave.2005.07.2312."

Los canales maxi-K<sup>+</sup> son considerados actores clave en el mantenimiento normal del tono vasomotor porque regulan los procesos de acoplamiento entre la excitación-contracción. Es así como la presencia de las subunidades  $\beta 1$  y  $\alpha$  en el músculo liso vascular van a determinar el mantenimiento del tono vascular mediante un sistema de retroalimentación que regula el equilibrio dinámico entre la contracción y la relajación. Los canales maxi-K<sup>+</sup> se caracterizan porque al ser activados por un aumento en la concentración del ión de calcio se abren y permiten la salida de K<sup>+</sup> a través del canal. Esto es así porque una concentración aumentada de calcio global intracelular, como respuesta a la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de calcio de la misma, produce la contracción del músculo liso vascular y en este momento, por el mecanismo de retroalimentación, se activan los canales maxi-K<sup>+</sup>. Al activarse el canal maxi-K<sup>+</sup>, el potasio sale de la célula, con lo cual hay repolarización e hiperpolarización de la membrana, cierre de los canales de calcio y relajación del músculo liso arterial. La importancia de este fenómeno radica en que la contracción causa también la relajación, por un mecanismo de retroalimentación, ya que cuanto más tiempo estén abiertos los canales de potasio o mayor cantidad de ellos estén abiertos, la salida de potasio será mayor y, en consecuencia, la membrana se hiperpolarizará más, haciendo que los canales de calcio se cierren, que el calcio intracelular disminuya y se produzca la relajación muscular.

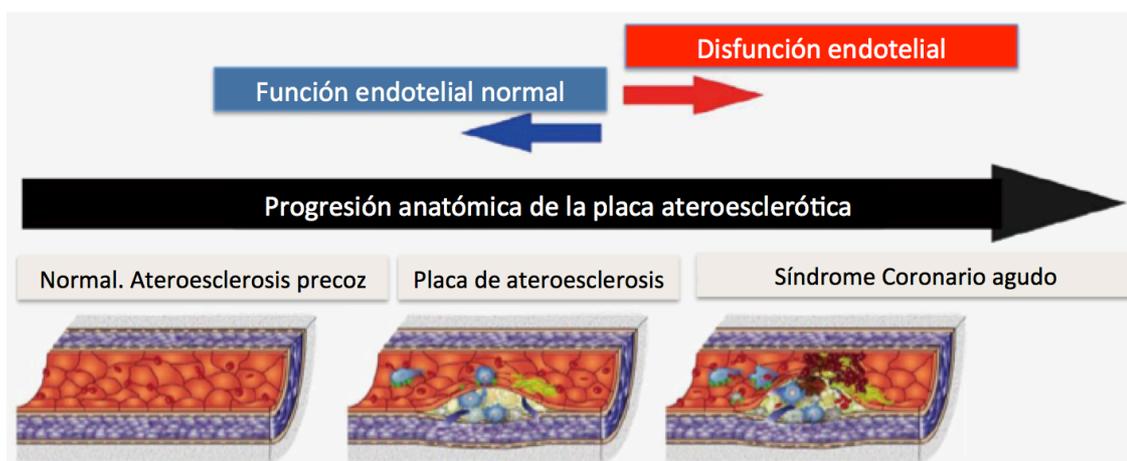
Por tanto, el papel de los canales maxi-k<sup>+</sup> es imprescindible para la regulación del tono vascular. En las células del músculo liso de la capa media de las arterias, si se expresan correctamente y si existe un acoplamiento físico y funcional adecuado entre la subunidad  $\beta 1$  y la subunidad  $\alpha$ , para formar un complejo funcional, el proceso de regulación en el tono vascular (vasodilatación y vasoconstricción) se llevará de forma adecuada, disminuyendo el riesgo de hipertensión.

En el año 2000 se describió por primera vez que existía una relación directa entre el canal maxi-k<sup>+</sup> y la presencia de HTA, y desde entonces diversos estudios han investigado esta relación, aunque todavía hay cierta controversia al respecto. Brenner y colaboradores observaron que en ratones *knockout* (ratones modificados por ingeniería genética para que uno o más de sus genes estén inactivados) para la subunidad  $\beta 1$ , a pesar de un aumento en el calcio intracelular, se producía una salida de K<sup>+</sup> de la célula menor que en ratones controles. Como consecuencia de esto, los ratones *knockout* presentaban una presión arterial media de 21 mmHg mayor que los animales controles<sup>71</sup>. En 2004 un grupo español estudió la correlación en seres humanos entre las alteraciones de los canales de potasio y la presión arterial, y observaron que una mutación que hace aumentar la función de la subunidad  $\beta$  se

asociaba con cifras más bajas de presión arterial<sup>72</sup>. En este mismo sentido, un estudio realizado también en humanos y publicado en 2005, describió que una mutación puntual (E65K) de la subunidad  $\beta 1$  se traduce en una ganancia en la función del canal, lo que ejerce un efecto protector para el desarrollo de hipertensión arterial diastólica<sup>73</sup>.

Otro factor que juega un papel importante en la regulación del tono vascular, mediante la síntesis de ciertas sustancias, como el óxido nítrico (ON), es el endotelio, que es una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, actuando como una barrera mecánica entre la sangre y el intersticio. Regula la interacción entre las células y las proteínas circulantes con las células de la pared vascular, protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través del control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Además, mediante la secreción de varias sustancias, regula el tono vascular, ejerce funciones antitrombóticas inhibiendo la adhesión plaquetaria y la coagulación, regula el sistema fibrinolítico, modula la adhesión de leucocitos a la pared arterial, y ejerce un papel antiinflamatorio, mediante la secreción de endotelina, así como un papel antiproliferativo.

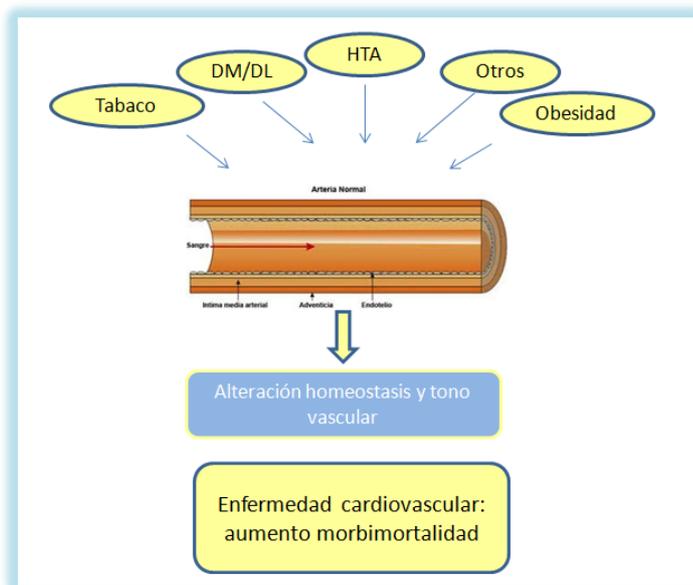
La **disfunción endotelial** es un proceso sistémico en el que el endotelio pierde su capacidad de mantener el equilibrio vascular, provocando un desequilibrio en la homeostasis, con vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular y un estado inflamatorio y protrombótico, pudiendo desarrollarse aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis<sup>74-76</sup>. En la actualidad, la disfunción endotelial se considera una de las primeras y más precoces manifestaciones de la enfermedad vascular y la arteriosclerosis (Fig. 9).



**Figura 9. Fases de la formación de la placa aterosclerótica y alteraciones en la función endotelial.** Modificado de "Matsuzawa et al. *Circ J* 2015; 79: 685 – 694".

Se ha demostrado que hay muchos factores de riesgo cardiovascular capaces de inducir el desarrollo de disfunción endotelial, como el tabaquismo, la HTA, la obesidad, la diabetes o la

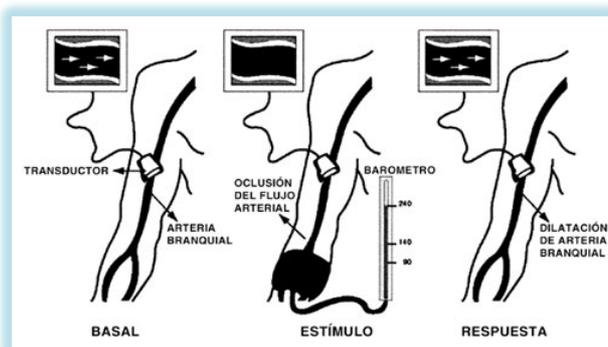
hiperhomocisteinemia<sup>77,78</sup> (Fig. 10). Los diferentes factores implicados en la disfunción endotelial provocan la inducción de genes que en condiciones normales no están expresados, así como la inhibición de otros que de manera habitual sí se expresan, modificando así, a través de receptores específicos, la activación de las células endoteliales. Uno de los factores de transcripción muy ligado al proceso de aterosclerosis en el endotelio es el factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) que regula una variedad de proteínas, como el factor de necrosis tumoral, algunas interleucinas y factores estimulantes de colonias.



**Figura 10. Factores que inducen disfunción endotelial.** DM: Diabetes Mellitus. DL: dislipemia. HTA: hipertensión arterial.

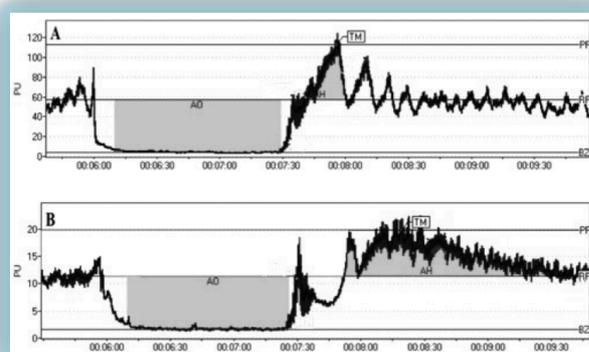
Debido a la estrecha relación entre disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular, es necesario el diagnóstico de dicha alteración en estadios tempranos de la enfermedad. Para el diagnóstico precoz de la alteración cardiovascular se debe intentar utilizar el método que sea más adecuado y costoefectivo. Por este motivo, en los últimos años han surgido múltiples métodos para valorar la función endotelial de un paciente, existiendo actualmente métodos invasivos, no invasivos y marcadores bioquímicos. Las técnicas invasivas fueron las primeras en desarrollarse y hasta hace relativamente poco tiempo han sido las más usadas para la medición de la disfunción endotelial. Estos métodos incluyen la evaluación de la función endotelial mediante la infusión de agentes vasoactivos, como acetilcolina (ACh), como la angiografía intracoronaria con infusión de ACh<sup>79-81</sup>. Dentro de los métodos no invasivos, destaca el test de hiperemia reactiva a la isquemia por técnica de flujimetría láser-doppler, una técnica basada en la manera fisiológica de regulación del flujo de los vasos sanguíneos mediada por el ON. La respuesta vasodilatadora secundaria a la liberación de ON refleja la capacidad del endotelio vascular para producir esta sustancia, existiendo una gran variedad

de factores que pueden influir sobre la dilatación mediada por el flujo, como el tabaquismo, la temperatura o el estrés<sup>82</sup>. Esta técnica ha sido utilizada en varios estudios para la medición de la función endotelial tanto en adultos<sup>83</sup> como en niños<sup>84,85</sup>, ya que es una técnica con un fundamento sencillo, está validada para la medición de la función endotelial y es reproducible (Fig. 11 y 12). Aún así tiene algunos inconvenientes, como que puede haber diferencias en los resultados obtenidos por la variabilidad inherente a la técnica, las características de los sujetos evaluados o al método empleado para incrementar el flujo, con mayor o menor grado de hiperemia e isquemia en la zona de medida.



**Figura 11: Técnica de evaluación de la función endotelial. Flujimetría láser-doppler.**

*Basal: el transductor localiza la arteria braquial y se mide su diámetro. Estímulo: obstrucción al flujo arterial por aplicación de presión a través del manguito de presión. Respuesta: registro del cambio de diámetro arterial después de liberar la presión. Modificado de "Rev. Méd. Chile v.132 n.4 abr. 2004"*



**Figura 12: Registro de función endotelial mediante flujimetría láser-doppler.** Modificado de Bhattacharjee et al. BMC Pediatrics 2010, 10:8. (A): Registro de flujimetría láser-doppler de un paciente con una función endotelial conservada. PU: unidad de perfusión; PF: pico flujo; FR: flujo en reposo, AO: área de oclusión, AH: área de hiperemia, TM: tiempo para alcanzar PF durante la oclusión. (B): Registro de flujimetría láser-doppler de un paciente obeso que presenta una función endotelial alterada. PU: unidad de perfusión; PF: pico flujo; FR: flujo en reposo, AO: área de oclusión, AH: área de hiperemia, TM: tiempo para alcanzar PF durante la oclusión.

Existen también parámetros bioquímicos que ayudan a evaluar la disfunción endotelial, basándose en una de las características importantes del endotelio, como es la secreción de sustancias como respuesta a ciertos estímulos. Algunas de estas sustancias que han sido

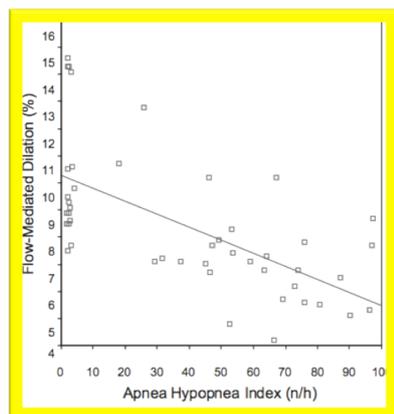
utilizadas para evaluar la función endotelial son la proteína C reactiva (PCR), la homocisteína, la LDL-oxidada, la microalbuminuria y la dimetilarginina asimétrica (ADMA), entre otros<sup>86,87</sup>.

Respecto a la relación entre disfunción endotelial y SAHS, diversos estudios han descrito que los pacientes con SAHS presentan un deterioro de la función endotelial<sup>86,88,89</sup>. Analizando la cohorte de adultos mayores de 68 años del SHHS se observó que la severidad de la hipoxemia se correlacionaba con el diámetro de la arteria braquial basal medido mediante flujimetria<sup>90</sup>. En este mismo sentido, un estudio publicado en 2013 que analizó la función endotelial en 267 individuos observó que cuanto más grave era la hipoxia intermitente producida en los pacientes con SAHS, mayor grado de disfunción endotelial presentaban<sup>91</sup>.

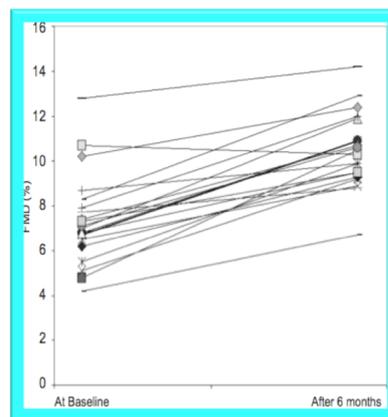
Varios estudios han analizado el papel de la CPAP en la mejoría de la función endotelial en pacientes con SAHS. Aunque algunos estudios no observaron una mejoría clara<sup>92</sup>, en la mayoría de ellos se observó una mejoría relevante de la función endotelial en pacientes con SAHS<sup>93</sup>. En esta línea, un estudio que analizó la disfunción endotelial medida por el flujo arterial en 29 pacientes con SAHS que todavía eran clínicamente normotensos, frente a un grupo control, describió que los pacientes con SAHS presentaban un menor flujo arterial, que dicho flujo se relacionaba de manera negativa con el IAH (Fig. 13) y que en estos pacientes, tras 6 meses de tratamiento correcto con CPAP, existía una mejoría en la función endotelial, reflejado en la mejoría del flujo arterial (Fig. 14)<sup>94</sup>. En otro estudio con 49 pacientes diagnosticados de SAHS que realizaban tratamiento correcto con CPAP, se valoró la disfunción endotelial mediante el “índice de aumento aórtico” y la “velocidad de onda de pulso”, sugiriéndose que el SAHS es un factor independiente para el desarrollo de disfunción endotelial y que tras tratamiento correcto con CPAP esta disfunción endotelial mejora<sup>95</sup>. Un artículo publicado recientemente por nuestro grupo junto con la Unidad de Experimentación Cardiovascular e HTA del Hospital Universitario Virgen del Rocío ha analizado 30 pacientes con SAHS grave que realizaron tratamiento con CPAP durante 3 meses. De manera basal y tras este periodo de tratamiento correcto se analizaron distintos parámetros de función endotelial mediante flujimetría láser-doppler, medición de DNA de células circulantes (Cf-DNA), micropartículas (MPs) y factor de crecimiento endotelial (VEGF). Tras el tratamiento con CPAP se ha encontrado una mejoría en algunos parámetros de la flujimetría junto con un descenso en los niveles de micropartículas y Cf-DNA y un aumento del VEGF<sup>86</sup>, lo que permite plantear que el tratamiento correcto con CPAP 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 endotelial.

En los pacientes con SAHS se puede producir una alteración subclínica del endotelio que puede ser precoz y asintomática, pero que si se mantiene en el tiempo termina provocando una alteración clínica a nivel sistémico, como es el desarrollo de HTA. En los pacientes con SAHS, este aumento de la presión arterial se produce inicialmente durante las horas de

sueño, produciéndose un patrón de presión arterial *non-dipper* en el MAPA , e incluso un patrón *raiser*, caracterizándose el primer patrón por una caída < 10% del valor promedio de presión arterial sistólica y/o diastólica, y el segundo por presentar una elevación nocturna de presión arterial sistólica y/o diastólica en relación al promedio de presión arterial diurna. Si esta alteración se mantiene, el paciente puede terminar desarrollando una HTA también en horas diurnas.

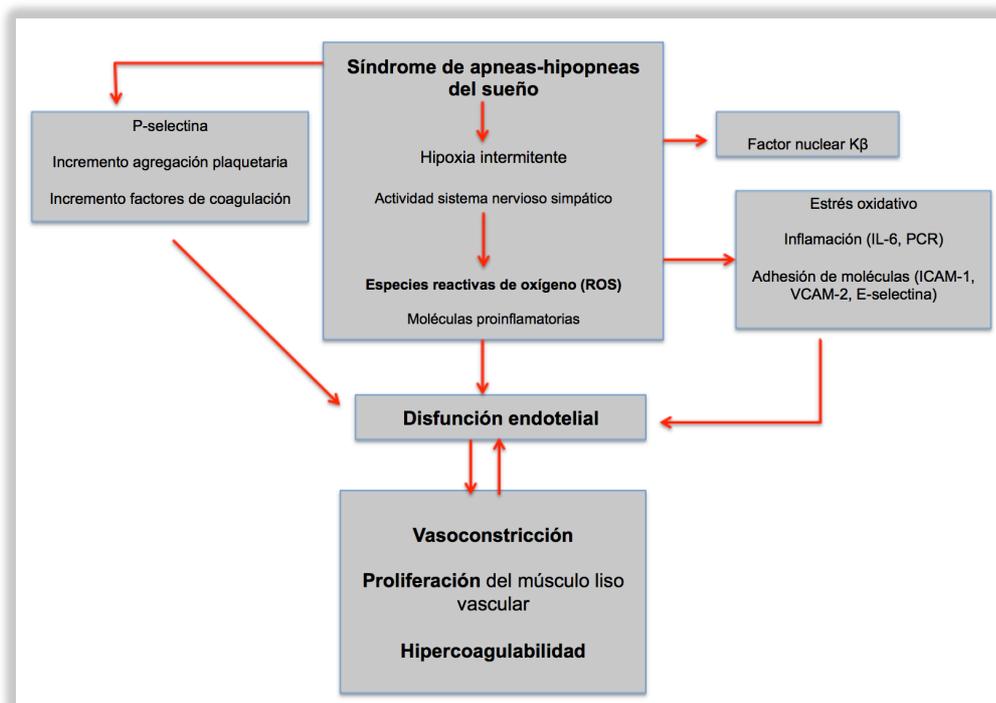


**Figura 13: Correlación entre el IAH y el flujo arterial en pacientes normotensos. Modificado de "Bayram Na et al. Sleep. 2009 Oct;32(10):1257-63**



**Figura 14: Medición del flujo arterial basalmente y a los 6 meses de CPAP. Modificado de "Bayram Na et al. Sleep. 2009 Oct;32(10):1257-63.**

Los mecanismos por los que el SAHS produce inicialmente disfunción endotelial y posteriormente HTA no están del todo aclarados. En el SAHS la obstrucción de la vía aérea superior provoca un patrón de hipoxia intermitente crónica (mecanismo de hipoxia-reoxigenación), generándose la producción de radicales libres y estimulándose una serie de factores de transcripción, entre los que destaca el factor de transcripción NF-Kb, que a su vez provoca un aumento de citoquinas (como las interleucinas IL-1 e IL-6) y del factor de necrosis tumoral (TNF), los cuales provocan una amplia respuesta inflamatoria (Fig. 15). Este mecanismo, asociado a una activación del sistema nervioso simpático, produce un daño endotelial de manera precoz, provocando disfunción del mismo y como consecuencia a mediano plazo, el desarrollo de HTA.



**Figura 15: Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial y la hipertensión arterial sistémica en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.**

Puesto que la CPAP ha demostrado que es capaz de mejorar la función endotelial en pacientes con SAHS previo al desarrollo de la HTA, sería importante detectar el daño endotelial de manera precoz en estos pacientes, de modo que se evitara la progresión de la enfermedad y la expresión clínica de dicha alteración endotelial. A un nivel de investigación básica, el papel de algunos de estos factores en la relación SAHS-HTA ha sido investigado ampliamente y está consolidado actualmente, como es el caso de TNF, IL6 o PCR. Sin embargo, un aspecto interesante y mucho menos estudiado es el papel que podría jugar la subunidad  $\beta 1$  del canal Maxi-k<sup>+</sup> en esta relación entre el SAHS y la HTA. En este sentido, la relación entre disfunción endotelial, HTA y SAHS ha sido extensamente estudiada a tres diferentes niveles: a nivel clínico, a nivel subclínico (estudio de disfunción endotelial) y a nivel de investigación básica.

Existen distintos trabajos que estudian la relación del **SAHS** con la **HTA** a **nivel clínico**. Como se ha comentado anteriormente, la HTA es una consecuencia cardiovascular del SAHS aceptada por la comunidad científica<sup>96,97</sup>. Además se ha descrito que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA y que la incidencia de la HTA aumenta conforme más grave es la apnea del sueño<sup>12</sup>. Estudios bien diseñados han demostrado que existe una asociación independiente entre SAHS y HTA,

estimándose que aproximadamente el 30% de los hipertensos presentan un número anormal de eventos respiratorios durante el sueño, y que un 50% de pacientes con SAHS presentan HTA<sup>11</sup>. Como se ha comentado al inicio de la introducción, en los últimos años varios estudios han analizado el papel de la CPAP en el control de la presión arterial. En el año 2012, el Grupo Español de Sueño observó en un estudio multicéntrico que no había diferencia en la incidencia de HTA y otras enfermedades cardiovasculares entre un grupo con SAHS tratado con CPAP durante 4 años y un grupo no tratado, aunque posteriormente observaron que los pacientes de este estudio que realizaban el tratamiento de manera correcta sí presentaban una incidencia menor de eventos cardiovasculares<sup>64</sup>. Otro punto importante de estudio ha sido el papel de la CPAP en la HTA refractaria. En este sentido el estudio HIPARCO describió que los sujetos que realizaron tratamiento con CPAP durante 3 meses presentaron una disminución de la presión arterial nocturna y diastólica diurna<sup>65</sup>.

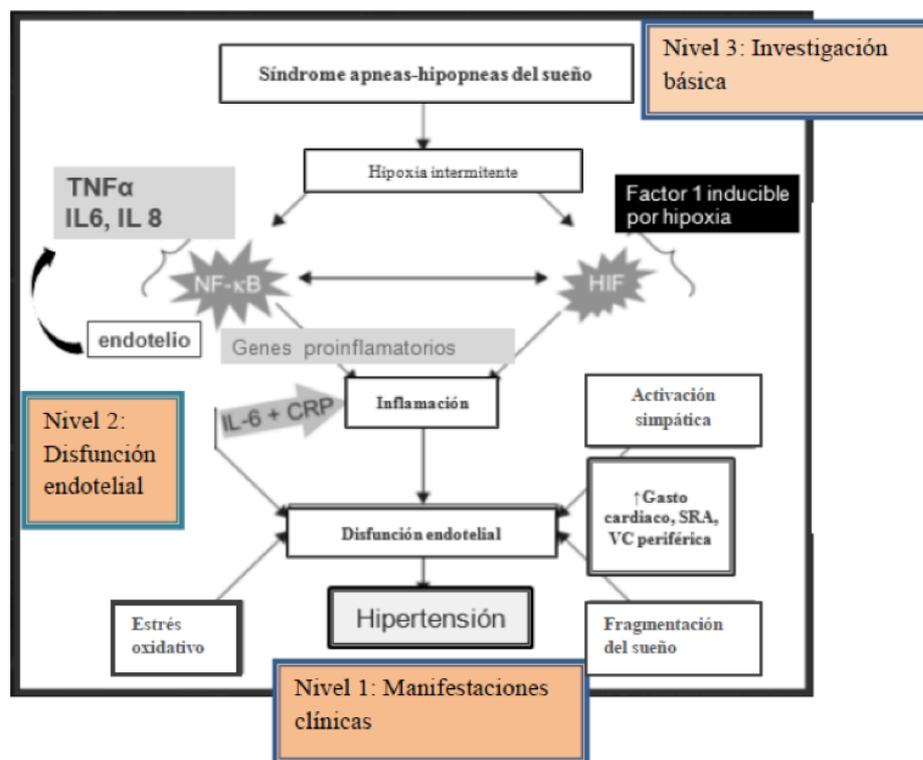
Como hemos comentado anteriormente hay otros que estudian la **disfunción endotelial** en pacientes con SAHS (es decir, a **nivel subclínico**). En este sentido, un estudio en el que se analizó la disfunción endotelial en 54 niños con y sin obesidad, así como con y sin diagnóstico de SAHS, medida por flujimetría láser-doppler, describió que tanto la obesidad como el SAHS de manera independiente aumentaban el riesgo de padecer disfunción endotelial<sup>98</sup>. En un estudio que analizó pacientes adultos con SAHS que todavía no habían desarrollado HTA se observó que a pesar de no tener hipertensión, estos sujetos presentaban una alteración de la función endotelial<sup>94</sup>, observándose en otro estudio que la severidad del patrón oximétrico se relaciona con el desarrollo de disfunción endotelial en sujetos con SAHS. Además, estudios realizados también en pacientes con SAHS han descrito que el tratamiento correcto con CPAP mejora la función endotelial<sup>86,93</sup>. Con todo esto se ha sugerido que el SAHS es un factor independiente para el desarrollo de disfunción endotelial y que tras tratamiento correcto con CPAP esta disfunción endotelial mejora.

Por último, existen otros estudios que han sido publicados en los últimos años que exploran la relación entre el SAHS y la HTA a nivel de **investigación básica**. A este nivel, un aspecto interesante y mucho menos estudiado es el papel que juega en esta relación entre el SAHS y la HTA la subunidad  $\beta_1$  del canal Maxi-k<sup>+</sup>, que como se ha descrito previamente, predomina en el músculo liso y juega un papel importante en la regulación del tono vascular. Un estudio publicado en 2005 describió que en células de músculo liso vascular la hipoxia crónica induce una disminución de los niveles de ARNm y proteína de la subunidad auxiliar  $\beta_1$  del canal maxi-K<sup>+</sup>. En estas condiciones, disminuye el componente vasodilatador mediado por los canales maxi-K<sup>+</sup>, aunque los mecanismos moleculares subyacentes son hasta la fecha

desconocidos<sup>99</sup>. En un estudio llevado a cabo por Navarro-Antolín et al en 2009<sup>100</sup> se encontró que la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-K<sup>+</sup> se expresa también en leucocitos de sangre periférica y que, al igual que ocurre en células musculares lisas, la hipoxia disminuye la expresión de esta subunidad. En este estudio, los 20 pacientes incluidos cumplían una serie de requisitos (tratarse exclusivamente de varones, tener un SAHS grave, ser poco hipertensos, no estar bajo tratamiento antihipertensivo, no ser portadores de enfermedad vascular previa y no tener una PaO<sub>2</sub> <70 mmHg). En estos pacientes seleccionados, se obtuvo que la cantidad de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  en leucocitos se correlacionaba con las cifras de presión arterial y la SaO<sub>2</sub> mínima nocturna. El tratamiento de la hipoxia nocturna con CPAP fue acompañado de un aumento de la expresión de la subunidad, acompañado de un descenso de las cifras de presión arterial<sup>100</sup>. Estos resultados sugerían que la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup> podía jugar un papel en la disregulación vascular en el SAHS, por lo que la expresión de dicha subunidad en leucocitos de sangre periférica podría utilizarse como un reflejo de la consecuencia de la hipoxemia en estos pacientes. También podría ser útil como marcador molecular para el diagnóstico precoz del desarrollo probable de hipertensión, así como para monitorizar la respuesta vascular a la CPAP en estos pacientes. Este último aspecto podría ser clínicamente importante en los casos con SAHS paucisintomáticos, en los que una simple prueba en sangre periférica podría identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo vascular, lo que ayudaría a mejorar la adherencia y la eficacia del tratamiento.

Cada uno de los estudios comentados anteriormente se ha centrado en una parte concreta del proceso fisiopatológico que une el SAHS y la HTA, bien sea en el área de los hallazgos clínicos (cuando el paciente ya ha desarrollado hipertensión reconocible con el MAPA, con un daño vascular ya establecido), o bien mediante la provocación activa de la respuesta endotelial frente a distintos agentes, para ver un daño endotelial en una fase más precoz que cuando ya se ha establecido una HTA clínicamente detectable. Esta mayor precocidad a la hora de reconocer el daño endotelial es muy interesante, pero plantea el problema de que no se puede asegurar cuál será el significado clínico real a mediano plazo de estos resultados, ya que no se puede concluir que los pacientes que presenten alteraciones endoteliales precoces vayan a desarrollar una HTA necesariamente. Y, por supuesto, los estudios que se centran sólo en el nivel de la investigación básica tienen la ventaja de que profundizan mucho en un aspecto concreto, pero suponen el problema de analizarlo de manera aislada, sin tener en cuenta el resto de mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar cuando el proceso se produce *in vivo* en un paciente con SAHS e HTA. Por esto es importante cubrir un vacío existente en este campo, ya que en la actualidad no hay ningún trabajo que estudie de manera simultánea la relación entre el SAHS y la HTA en los tres

niveles descritos, es decir, desde un punto de vista clínico, a nivel de disfunción endotelial y a nivel de investigación básica (fig. 16).



**Figura 16: Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial y la hipertensión arterial sistémica en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño a 3 niveles: clínico, subclínico y a nivel de la investigación básica.**

Por ello, hemos planteado este proyecto, con los siguientes **OBJETIVOS**:

(A) Describir las repercusiones de las alteraciones respiratorias y oximétricas del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) en el estado vascular de un grupo de pacientes en situación basal, en tres niveles simultáneamente:

- 1.- Nivel clínico: estudio de los parámetros de la presión arterial (mediante la realización de un registro de MAPA)
- 2.- Nivel subclínico: estudio del grado de disfunción endotelial (mediante la realización de una flujimetría láser-doppler)
- 3.- Nivel de investigación básica (mediante la determinación de la subunidad  $\beta$  1 del canal maxi-k+).

(B) Evaluar las diferencias que puedan existir entre las repercusiones vasculares de estos pacientes con SAHS y un grupo de sujetos sin este diagnóstico (grupo control)

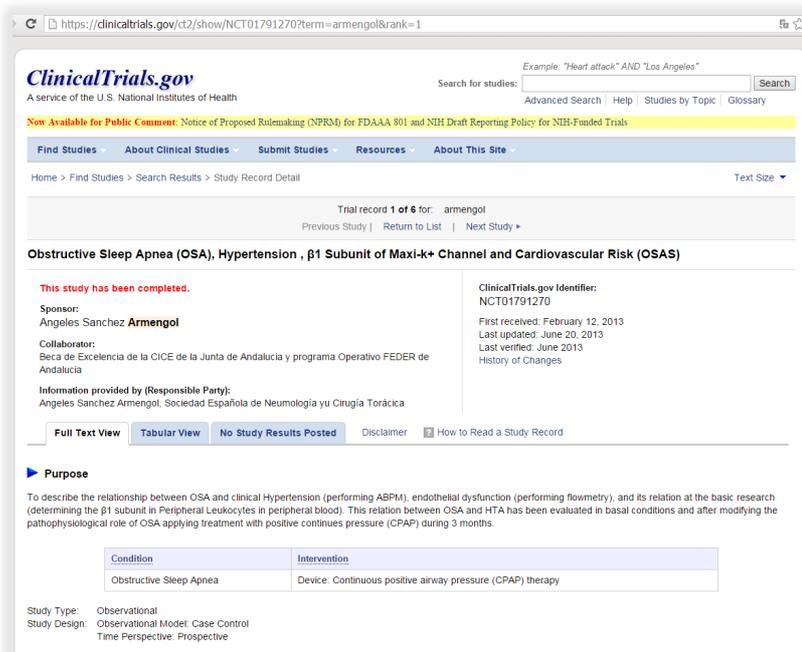
(C ) Analizar, en los tres niveles simultáneos descritos, los cambios producidos en el estado del endotelio vascular de los pacientes con SAHS, después de haber corregido las alteraciones fisiopatológicas del mismo aplicando tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) durante un periodo de 3 meses.

# Material y Métodos



## 1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Hemos realizado un estudio prospectivo de intervención en una población formada por 82 sujetos de ambos sexos, incluidos desde la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS) y la Unidad Clínica-Experimental de Riesgo Vascular (UCERV) del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Estos sujetos han sido incluidos y estudiados entre los años 2010 y 2013, en el contexto del proyecto “Expresión de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi- $k^+$  en leucocitos de sangre periférica, niveles de presión arterial y grado de disfunción endotelial en el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño” (P09 - CTS – 4971), que ha obtenido una beca de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, dentro del Programa de Incentivos a **Proyectos de Investigación de Excelencia** de las Universidades y Organismos de Investigación de Andalucía (Orden de 11 de diciembre de 2007. Convocatoria 2009). Este programa de incentivos está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional dentro del programa Operativo FEDER de Andalucía 2007-2013. En el desarrollo de este proyecto han participado la UTRS de la Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular del Hospital Universitario Virgen del Rocío, y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Este proyecto ha sido registrado en la base de datos **ClinicalTrials.gov** (U.S. National Institutes of Health) con el número de identificación NCT01791270 (Fig. 17).



The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. The URL in the browser is <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791270?term=armengol&rank=1>. The page title is "ClinicalTrials.gov" and it is identified as a service of the U.S. National Institutes of Health. A search bar is visible at the top right. Below the search bar, there is a navigation menu with options like "Find Studies", "About Clinical Studies", "Submit Studies", "Resources", and "About This Site". The main content area displays the study record for "Obstructive Sleep Apnea (OSA), Hypertension, beta1 Subunit of Maxi-k+ Channel and Cardiovascular Risk (OSAS)". The study is marked as "Completed". The sponsor is "Angeles Sanchez Armengol". The study design is "Observational", "Case Control", and "Prospective". The intervention is "Device: Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy".

**Figura 17:** Registro del proyecto “Expresión de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi- $k^+$  en leucocitos de sangre periférica, niveles de presión arterial y grado de disfunción endotelial en el Síndrome de apnea-hipopnea del sueño” en la base de datos de ClinicalTrials.gov.

Para la realización de este estudio se ha obtenido el informe favorable de la Subcomisión de Investigación Sanitaria y de la Subcomisión de Ética Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío (anexo 1), y en todos los casos se obtuvo el consentimiento informado oral y por escrito de cada participante (anexo 2).

### **2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:**

Los 82 sujetos integrantes del estudio se han dividido en dos grupos: pacientes diagnosticados de SAHS y sujetos controles, según los siguientes criterios:

#### **2.A) Criterios de inclusión:**

- ✓ **Sujetos controles:** sujetos sin síntomas de SAHS + índice de apneas-hipopneas (IAH) en la poligrafía respiratoria  $< 5$ .
- ✓ **Pacientes diagnosticados de SAHS:** pacientes con síntomas de SAHS + IAH en la poligrafía respiratoria  $\geq 15$ . Se han incluido pacientes con criterios de SAHS que tuvieran indicación de tratamiento con CPAP según las normativas actualmente vigentes<sup>1,6,17</sup>. Una vez diagnosticados de SAHS con la poligrafía, se ha llevado a cabo una titulación de la presión de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) con un dispositivo de CPAP automática (autoCPAP), mediante registro nocturno en el domicilio del paciente.

#### **2.B) Criterios de exclusión:**

- ✓ Hipoxemia en vigilia ( $pO_2$  en la gasometría arterial  $< 70$  mmHg) o Saturación arterial  $< 90\%$  en la pulsioximetría digital.
- ✓ 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.
- ✓ Presencia de algunas comorbilidades como proceso infeccioso agudo, neoplasia en estadio avanzado o enfermedad psiquiátrica.
- ✓ Incapacidad para comprender la hoja de información al paciente e incapacidad o disconformidad para participar en el programa o realizar alguna de las pruebas.

### 3.- MÉTODOS Y DETERMINACIONES

Todos los procedimientos llevados a cabo, que se describen a continuación, se han realizado en **situación basal en los 82 sujetos**, comparando los resultados obtenidos en el grupo control y en el grupo de los pacientes diagnosticados de SAHS antes de iniciar el tratamiento con CPAP. En el grupo de los pacientes con SAHS, además, se ha realizado una segunda determinación de todos los procedimientos después de llevar a cabo el tratamiento de forma correcta con CPAP durante 3 meses, comparando los resultados obtenidos en los parámetros analizados **antes y después de la CPAP**.

En la primera valoración realizada a cada sujeto en la Consulta externa de la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño se completaba un **cuestionario mediante un protocolo estandarizado** específicamente diseñado para el estudio de los trastornos respiratorios del sueño (anexo 3 ). El cuestionario estaba dividido en los siguientes apartados: datos demográficos; profesión y situación laboral; hábitos tóxicos; antecedentes de intervenciones quirúrgicas y enfermedades previamente diagnosticadas (especificando la existencia o no, entre otras, de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes); tratamiento realizado en el momento de la consulta; sintomatología sugestiva de SAHS (síntomas nocturnos y diurnos) y escala de somnolencia de Epworth (anexo 4).

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 ( $IMC = \text{peso en kilogramos} / \text{talla en metros}^2$ ) y se ha calculado el Índice cintura- cadera ( $ICC = \text{circunferencia de la cintura} / \text{circunferencia de la cadera}$ ). Tanto el cuestionario como la exploración física han sido llevados a cabo por facultativos especialistas de la UTRS.

Los procedimientos para el estudio que se han llevado a cabo han sido los siguientes:

- ✓ **Poligrafía respiratoria nocturna vigilada.**
- ✓ **Titulación de la presión de CPAP con dispositivo de AutoCPAP**
- ✓ **Determinaciones bioquímicas.**
- ✓ **Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).**
- ✓ **Determinación del grado de hiperemia reactiva a la isquemia por flujimetría láser-doppler.**

- ✓ **Expresión de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup> en leucocitos de sangre periférica.**

**3.1- POLIGRAFÍA RESPIRATORIA NOCTURNA VIGILADA:** se ha llevado a cabo en el Laboratorio de Sueño de la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño de la Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Se ha empleado un polígrafo respiratorio “Sibelhome plus” (Sibelmed, SIBEL S.A, Barcelona), que ha sido colocado por los técnicos del Laboratorio, quienes han realizado también las tareas de supervisión y control durante la noche del registro (Fig. 18).

El polígrafo monitoriza las siguientes variables:

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



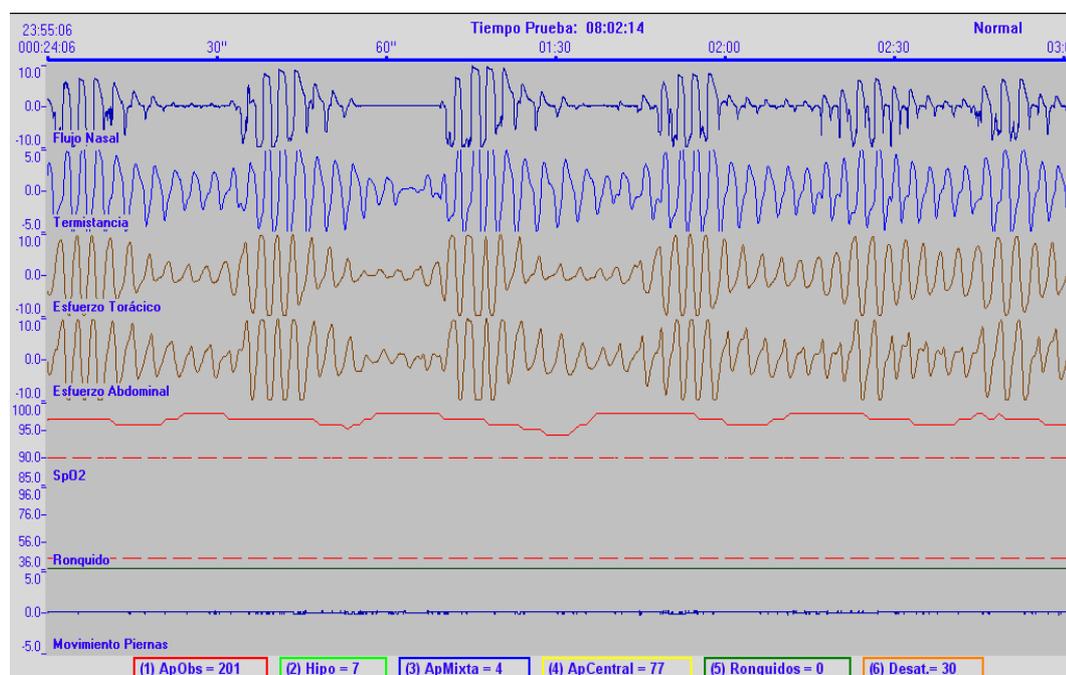
**Figura 18: Polígrafo respiratorio “Sibelhome plus” utilizado en el estudio**

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 (Fig. 19):

- ✓ Apnea: ausencia de flujo aéreo durante  $\geq 10$  segundos.
- ✓ Hipopnea: reducción discernible de la señal respiratoria ( $>30\%$  y  $<90\%$ ) durante  $\geq 10$  segundos de duración, acompañada de una desaturación
- ✓ Desaturación: descenso de la Saturación arterial de O<sub>2</sub>  $\geq 4\%$

Se han calculado los siguientes parámetros:

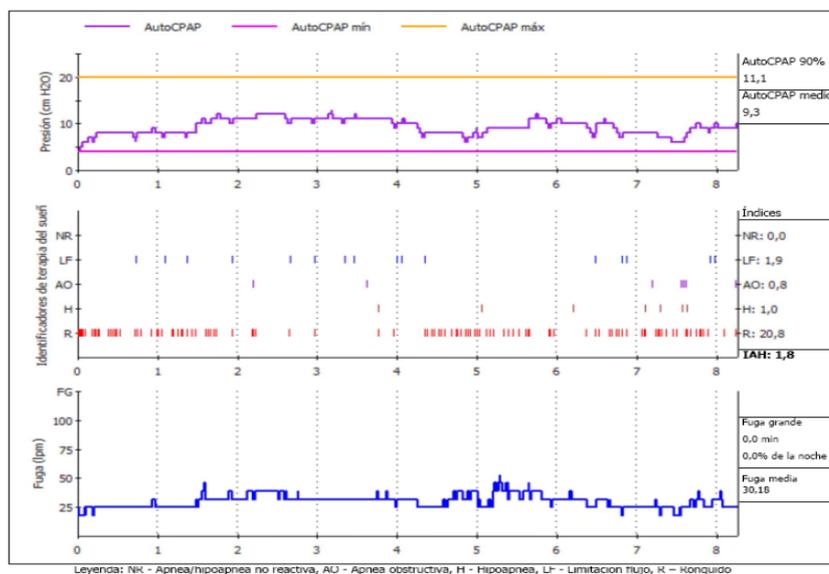
- ✓ Índice de apneas-hipopneas (IAH): número total de apneas + hipopnea / hora de registro. Un IAH  $<5$  se ha considerado negativo para SAHS y un IAH  $\geq 15$  diagnóstico de SAHS.
- ✓ Índice de desaturaciones (ID): número total de desaturaciones/hora de registro.
- ✓ SaO<sub>2</sub> basal: obtenida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



**Figura 19: Registro de poligrafía respiratoria:** El patrón respiratorio del paciente en este caso es característico de un SAHS. El primer canal (flujo nasal con sonda de presión) y el segundo (registro del flujo mediante termistor oronasal) muestran las interrupciones periódicas típicas de las apneas-hipopneas. El origen obstructivo de las mismas viene dado por la existencia de movimientos toracoabdominales registrados con las bandas.

**3.2- TITULACIÓN DE LA PRESIÓN DE CPAP CON DISPOSITIVO DE AUTOCPAP:** en los pacientes diagnosticados de SAHS, la titulación de la presión óptima del tratamiento con CPAP se ha llevado a cabo mediante un registro nocturno en el domicilio del paciente, con un equipo de autoCPAP “REMstar auto” (Respironics, Pennsylvania, USA). Este dispositivo almacena toda la información del registro en una tarjeta SmartCard Encore Pro, la cual se analiza en un programa específico (EncorePro). Con ello se puede obtener una información

completa sobre las necesidades de distintos niveles de presión positiva en la vía aérea a lo largo de la noche, para poder definir el nivel óptimo de presión que se establece como terapéutico (percentil 90). Además, también se obtiene información sobre las horas de uso de la CPAP y las fugas que pueda haber en el equipo, detallando aquellas consideradas relevantes (> 40 litros/minuto), (Fig. 20).



	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Presión (cm H2O)	2,0	1,5	17,0	37,5	139,0	72,5	75,5	120,5	29,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Minutos a una	0,4	0,3	3,4	7,5	29,1	14,6	15,2	24,3	5,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
% de la noche	0,0	0,0	7,1	6,4	0,9	2,3	3,2	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Limitación de flujo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ronquido	150,0	1800,0	52,9	30,4	26,3	18,2	13,5	6,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Apnea/hipoapnea no reactiva	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Apnea obstructiva	0,0	0,0	7,1	1,6	0,4	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hipoapnea	0,0	0,0	3,5	6,4	0,4	0,0	0,3	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
IAH:	0,0	0,0	10,6	8,0	0,9	0,0	1,6	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

IAH Total: 1,8

Figura 20: Registro nocturno con un equipo de autoCPAP "REMstar auto".

Los pacientes diagnosticados de SAHS han sido revisados de manera periódica 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 con CPAP cuando el paciente lo ha llevado a cabo un promedio de  $\geq 4$  horas/noche. Dicho dato se ha extraído mediante la lectura del contador horario incluido en el compresor de la CPAP.

**3.3- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS:** En todos los casos se ha llevado a cabo una determinación bioquímica sanguínea en ayunas, con medición de los niveles de:

- ✓ La glucemia se ha determinado por métodos convencionales, la hemoglobina glicada (Hba1c) por método inmunoturbidimétrico automatizado en Pentra 400 (Abx Diagnostics), y la insulinemia por método de electroquimioluminiscencia (ECLIA)

automatizado en Modular Analytics E-170 (Roche Diagnostics, GMBH). Se ha calculado el índice HOMA según la fórmula:  $HOMA-R = \text{Insulina en ayuna (mU/ml)} \times \text{glucosa en ayuna (mmol/l)} / 22.5$ .

- ✓ Se ha determinado el colesterol, subfracciones HDL y LDL y triglicéridos por método especto-fotométrico enzimático automatizado en Modular Analytics D-2400 (Roche Diagnostics, GMBH). Mediante analítica convencional se ha determinado la creatinina sérica y ácido úrico. La homocisteína se ha determinado mediante métodos inmunoenzimáticos.
- ✓ PCR ultrasensible por método inmunonefelométrico automatizado en BN-II (Dade Behring)
- ✓ ADMA (Di-Metil-Arginina Asimétrica) por enzimoimmunoensayo competitivo en microplaca de DLD (Diagnostika GmbH)
- ✓ LDL-oxidada por enzimoimmunoensayo basado en técnica directa con anticuerpos monoclonales frente a diferentes determinantes antigénicos en la molécula de Apo-B.

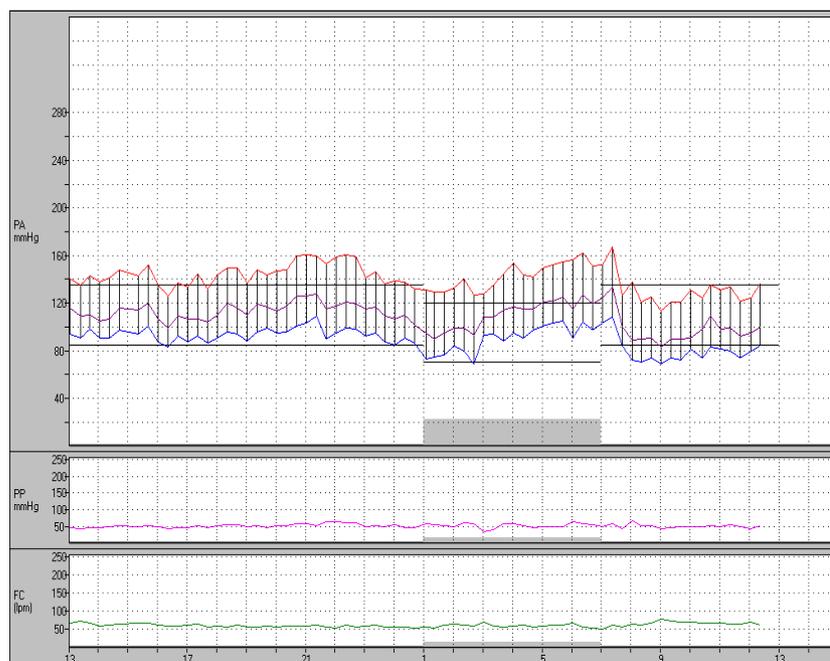
### **3.4- MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL DE 24 HORAS (MAPA):**

Se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2007<sup>102</sup>. La colocación y retirada del dispositivo (SpaceLabs 90207, Redmond, WA, USA) se ha llevado a cabo por personal de enfermería de la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular y los resultados han sido analizados por facultativos pertenecientes a dicha Unidad. El día de la colocación del MAPA se explicaba a todos los sujetos las precauciones a tener en cuenta para la obtención de medidas fiables y se les entregaba un diario para la recogida de eventos (horas de comida, de actividad física, de trabajo, de sueño, de toma de medicación, etc). El registro del MAPA se ha llevado a cabo un día laborable, indicándosele al sujeto que debía llevar a cabo sus actividades de forma habitual, con excepción de la realización de ejercicio o esfuerzos importantes. El manguito de presión se colocaba en el brazo del paciente y estaba conectado a un pequeño dispositivo automático que el paciente portaba en el cinturón. La presión arterial se tomaba cada 20 minutos durante 24 horas y los valores eran almacenados por el dispositivo. Tras su retirada, los datos eran exportados a un ordenador y analizados mediante un software específico. Se han considerado datos válidos aquellos registros que presentaban al menos un 80% de lecturas válidas.

Se han considerado como criterio diagnóstico de hipertensión arterial en el registro del MAPA de 24 horas la presencia de unas cifras medias de presión arterial sistólicas/diastólicas iguales o superiores a 130/80, 135/85 y/o 120/70 mmHg para los periodos de 24 horas, diurno y nocturno, respectivamente.

A partir del registro del MAPA de 24 horas se obtuvieron los siguientes parámetros, para cada uno de los periodos considerados (periodo completo de 24 horas, periodo diurno y periodo nocturno) (Fig. 21):

- ✓ Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) medias, medidas en mmHg.  $PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ .
- ✓ Cargas sistólica y diastólica, definidas como el porcentaje de lecturas para el periodo correspondiente por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión.
- ✓ Variabilidad tensional, determinada mediante la desviación estándar de la media de las presiones sistólica y diastólica (DS).
- ✓ Presión arterial (PA) sistólica, diastólica y media, tanto diurna y como nocturna. El patrón normal consiste en un descenso de la presión arterial durante el sueño de entre un 10% a un 20% respecto a la presión en el periodo diurno y se conoce como patrón *dipper*. Un descenso inferior al 10% constituye un patrón *non-dipper*. Cuando la presión media no sólo no desciende, sino que aumenta durante la noche en relación con las cifras diurna, se habla de patrón *riser*; y por último, un descenso excesivo, mayor del 20% se considera patrón *dipper extremo*.
- ✓ Frecuencia cardiaca diurna, nocturna y media, en latidos por minutos (lpm).



**Figura 21: Registro de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 horas.**

Registro gráfico que muestra en la parte superior cada una de las tomas de presión arterial (PA) a lo largo de los periodos diurno y nocturno (zona gris), junto con las líneas de referencia para los límites de la normalidad para cada periodo; PA sistólica: línea roja; PA diastólica: línea azul; y PA media: línea morada.

En este registro no se produce el normal descenso de los valores de PA durante la noche respecto al periodo diurno, comprobándose incluso un aumento de los mismos (patrón riser)

### **3.5- TEST DE HIPEREMIA REACTIVO A LA ISQUEMIA POR TÉCNICA DE FLUJIMETRÍA**

**LÁSER-DOPPLER:** Esta prueba ha sido realizada en una de las habitaciones de la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular, donde se mantiene un ambiente tranquilo y una temperatura estable de 22°C, y siempre por el mismo investigador para evitar variabilidad en el desarrollo y resultados de la técnica. Se ha utilizado un flujímetro láser-doppler Periflux system 5000 (Perimed, Järfalla, Suecia). El procedimiento que se ha seguido incluye la indicación de no fumar durante las 4-6 horas previas al estudio y la explicación detallada de la técnica a los participantes. 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 (Fig. 22). 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 hinchaba rápidamente 40 mmHg por encima de la presión arterial sistólica y permanecía así durante 5 minutos. Durante este periodo el monitor del sistema mostraba cómo las unidades de perfusión caían de forma uniforme hasta alcanzar el valor del cero biológico. 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 pre-isquemia. De esta forma, la técnica láser-doppler determina la magnitud de perfusión en reposo, durante la oclusión y en el pico alcanzado tras la oclusión. Esta técnica ha sido empleada en utilizada en varios estudios para la medición de la función endotelial tanto en adultos<sup>83,102</sup> como en niños<sup>84,85</sup>. Durante todo el estudio, 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 (Fig. 23 y 24):

- 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.

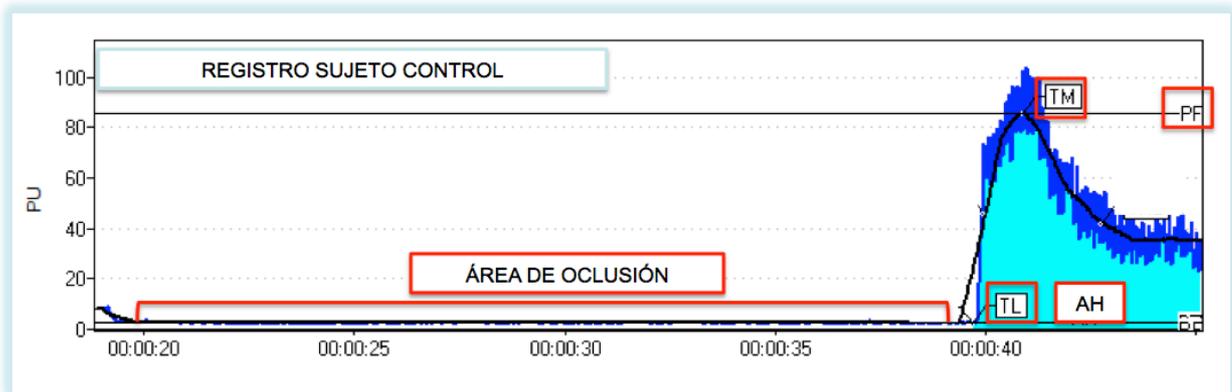
## Material y métodos

---

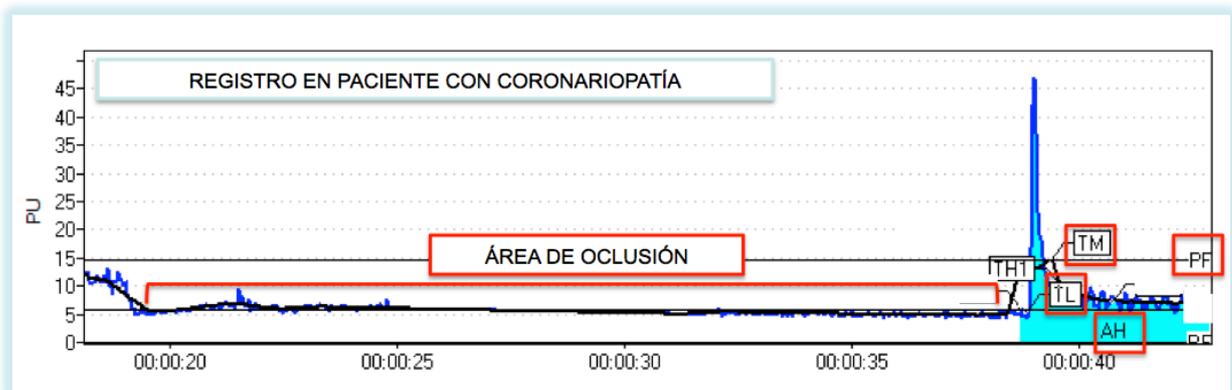
Los parámetros obtenidos en dicho análisis indican la rapidez, la intensidad y la duración de la respuesta. En la tabla 1 se muestran los diferentes parámetros medidos en este análisis y su significado.



**Figura 22:** Test de hiperemia reactivo a la isquemia por flujimetría láser-doppler. Observamos la colocación del manguito de presión colocado en el brazo y en antebrazo el dispositivo láser-doppler.



**Figura 23: Curva de respuesta endotelial en flujimetría láser-doppler en paciente sano. Análisis ajustado.** En el gráfico se observan distintos parámetros utilizados para medir la función endotelial. PF: Pico flujo. TM: tiempo máxima hiperemia. TL: tiempo de latencia AH: Área de hiperemia. Se observa un tiempo de respuesta corto y un área de hiperemia amplia.



**Figura 24: Curva de respuesta endotelial en flujimetría láser-doppler en paciente con coronariopatía. Análisis ajustado.** En el gráfico se observan distintos parámetros utilizados para medir la función endotelial. AH: Área de hiperemia. PF: Pico flujo. TM: tiempo máxima hiperemia. TH1: tiempo hasta alcanzar la máxima hiperemia. TL: tiempo de latencia. Se observa el tiempo de oclusión producido mediante el manguito durante 5 minutos. Posteriormente se observa el inicio de la respuesta de hiperemia al desinflar el manguito de manera brusca. Al comparar este registro con el anterior se aprecia que el área de hiperemia es menor.

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

*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. UP: unidades de perfusión. UP/S: unidades de perfusión / segundos*

### 3.6- DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE EXPRESIÓN DE LA SUBUNIDAD $\beta 1$ DEL CANAL MAXI-K+ EN LEUCOCITOS EN SANGRE PERIFÉRICA.

Los leucocitos circulantes han obtenido a partir de muestras de sangre periférica recién extraída a primera hora de la mañana, usando tubos CPT Cell Preparation Tubes (Becton Dickinson Vacutainer Systems) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. La extracción se ha realizado por personal entrenado de la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular.

Tras la extracción de la sangre se ha llevado a cabo la obtención de los leucocitos y se ha extraído el ARN total de estas células mediante el kit QIAamp RNA Blood Mini (Qiagen). Posteriormente se ha realizado la transcripción inversa del ARN utilizando el kit Superscript III First-strand Synthesis System (Invitrogen).

La determinación del ARNm (ARN mensajero) de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-K<sup>+</sup> se ha realizado mediante PCR cuantitativa. Para esta técnica se ha empleado el equipo ABI PRISM

7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems) y se han usado los reactivos Sybr Green PCR Master Mix o sondas TaqMan. Estas sondas han sido diseñadas a partir del DNA circulante de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta 1$  del canal maxi-K<sup>+</sup> (gen problema) y como control positivo se ha utilizado la Hemoxigenasa-1 (HO-1; gen control positivo).

Se han definido los siguientes parámetros:

- **$\beta 1a$** : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+.
- **$\beta 1b$** : determinación del nivel de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+ después de 3 meses de tratamiento con CPAP en el grupo de los pacientes diagnosticados de SAHS.
- **$\beta 1b - \beta 1a$** : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.
- **$\beta 1b / \beta 1a$**  (Índice de la subunidad  $\beta 1$ ): cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.

#### **4.- PLAN DE TRABAJO**

La inclusión de los pacientes con SAHS se ha llevado a cabo en las Consultas externas de la Unidad de Sueño de la Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión ya expuestos anteriormente. Una vez seleccionado en la Consulta el paciente que cumplía los criterios de inclusión, se les realizó el estudio de sueño mediante poligrafía cardiorrespiratoria nocturna, según se ha descrito previamente, en una de las camas del Laboratorio de Sueño. Una vez realizado el registro poligráfico, se llevó a cabo el análisis manual del mismo durante las siguientes 48 horas, para obtener un diagnóstico definitivo. En este punto, se derivaba a los pacientes diagnosticados de SAHS a la Unidad Clínica-Experimental de Riesgo Vascular para la realización de las pruebas pertinentes en situación basal, donde era valorado en un plazo de tiempo inferior a 1 semana.

En la primera visita en las Consultas y Unidad de día de la UCERV se extrajo sangre para cuantificación del nivel de expresión de la  $\beta 1$  del canal maxi-k+ en el laboratorio de Investigaciones Biomédicas (LIB) y para la determinación de los parámetros bioquímicos especificados. Se le colocó el registro de MAPA y se practicó un test de hiperemia post-oclusiva por técnica de flujimetría láser-doppler. Posteriormente, el paciente era valorado de nuevo a las Consultas externas de la Unidad de Sueño (en las siguientes 24 horas). Tras una semana de hacer tratamiento domiciliario se realizó autoCPAP como se ha comentado previamente. Tras 1 mes de tratamiento con la CPAP, el paciente era revisado en la Unidad de Sueño (para constatar la adherencia y tolerancia a la CPAP, así como la eficacia clínica de la misma) y en las consultas de la UCERV (para comprobar que no ha habido modificaciones

en el tratamiento farmacológico en los que lo estuvieran bajo tratamiento con fármacos). Finalmente, a los 3 meses de tratamiento con CPAP era revisado en las consultas de la UCERV para repetir todos los estudios practicados en la primera visita.

### **5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Hemos empleado un procesador estadístico SSPS versión 15.0 para WindowsXP (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  $p < 0.05$ .

Para realizar el estudio de concordancia entre variables correlacionadas entre sí hemos utilizado el estudio de concordancia de Bland y Altman.

# Resultados



**ÍNDICE:**

**RESULTADOS**

<b>1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE GENERAL</b>	<b>44</b>
1.1- GÉNERO, EDAD, ANTROPOMETRÍA :	44
1.2- ANTECEDENTES CLÍNICOS:	44
1.3- SÍNTOMAS DE SAHS:	44
1.4- DATOS POLIGRÁFICOS:	45
1.5- SUBUNIDAD $\beta_1$ DEL CANAL MAXI-K <sup>+</sup> :	45
<b>2) CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS EN LA SERIE GENERAL</b>	<b>47</b>
2.1- POLIGRAFÍA RESPIRATORIA	47
2.2- SUBUNIDAD $\beta_1$ DEL CANAL MAXI-K <sup>+</sup> :	55
<b>3) COMPARACIÓN DE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS CONTROLES.</b>	<b>58</b>
3.1- COMPARACIÓN DE LA ANTROPOMETRÍA, BIOQUÍMICA Y POLIGRAFÍA ENTRE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS CONTROLES:	60
3.2- COMPARACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL ENTRE PACIENTES SAHS Y SUJETOS CONTROLES:	62
3.3- COMPARACIÓN DE LA FLUJIMETRÍA LÁSER-DOPPLER ENTRE PACIENTES SAHS Y SUJETOS CONTROLES:	63
3.4- COMPARACIÓN DE LA SUBUNIDAD $\beta_1$ DEL CANAL MAXI-K <sup>+</sup> ENTRE SAHS Y CONTROLES:	63
<b>4) EFECTO TRATAMIENTO CON PRESIÓN CONTINUA EN LA VÍA AEREA.</b>	<b>63</b>
4.1- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS BASALES Y DESPUÉS DE 3 MESES DE TRATAMIENTO CON CPAP:	65
4.2- MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL BASAL Y DESPUÉS DE 3 MESES DE TRATAMIENTO CON CPAP:	66
4.3- FLUJIMETRÍA BASAL Y TRAS 3 MESES DE TRATAMIENTO CON CPAP.	67
4.4- SUBUNIDAD $\beta_1$ DEL CANAL MAXI-K <sup>+</sup> BASAL Y TRAS 3 MESES DE TRATAMIENTO CON CPAP.	67
<b>5) ANÁLISIS DE LA SUBUNIDAD <math>\beta_1</math> DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup></b>	<b>68</b>

<b>5.1- SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> EN SUJETOS QUE NO REALIZAN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO:</b>	<b>69</b>
<b>2.- SUBUNIDAD <math>\beta</math>1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> EN SUJETOS QUE SÍ REALIZAN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO:</b>	<b>77</b>

## 1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO de la SERIE GENERAL

### 1.1- GÉNERO, EDAD, ANTROPOMETRÍA :

La serie estudiada está compuesta por 82 sujetos, 51 (62%) hombres y 31 (38%) mujeres, con una edad media de  $52,62 \pm 12,4$  años (rango: 22 - 80). En la tabla 2 se muestran los parámetros antropométricos de la serie general:

Parámetros antropométricos serie general	Media $\pm$ DS	Mínimo – Máximo
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,20 $\pm$ 6,18	22,60 - 53,84
Perímetro cintura (cm)	108,95 $\pm$ 13,65	75,00 - 142,00
• Hombres	110,37 $\pm$ 11,1	87,00 - 139,00
• Mujeres	106,53 $\pm$ 17,08	75,00 - 142,00
Perímetro cuello (cm)	40,98 $\pm$ 4,25	30,00 - 51,00
ICC	0,95 $\pm$ 0,08	0,71 - 1,15

Tabla 2. Características antropométricas de la serie general. IMC: índice de masa corporal ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. DS: desviación estándar.

### 1.2- ANTECEDENTES CLÍNICOS:

Hábitos tóxicos: De los 82 sujetos estudiados, 41 (50%) nunca habían fumado, 9 (23,2%) eran exfumadores y 21 (25,6%) eran fumadores activos. De estos 82 sujetos, 45 (54,5%) no consumían alcohol de manera habitual, mientras que 34 (41,5%) sí lo hacían.

Factores de riesgo cardiovascular: De los 82 sujetos incluidos, 50 (61%) estaban diagnosticados de hipertensión arterial al inicio del estudio, 39 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo. El diagnóstico de diabetes mellitus estaba presente en 15 de los 82 sujetos (18,3%), el de dislipemia en 31 (37,8%), el de cardiopatía isquémica en 4 (4,9%) y 5 sujetos (6,1%) habían sufrido previamente un accidente cerebrovascular.

### 1.3- SÍNTOMAS DE SAHS:

Como se observa en la figura 25, la mayoría de los sujetos presentaban los síntomas nocturnos más característicos de SAHS (ronquidos y apneas). Respecto a la somnolencia diurna, la puntuación media obtenida en la Escala de Epworth fue de  $9,52 \pm 4,22$ .

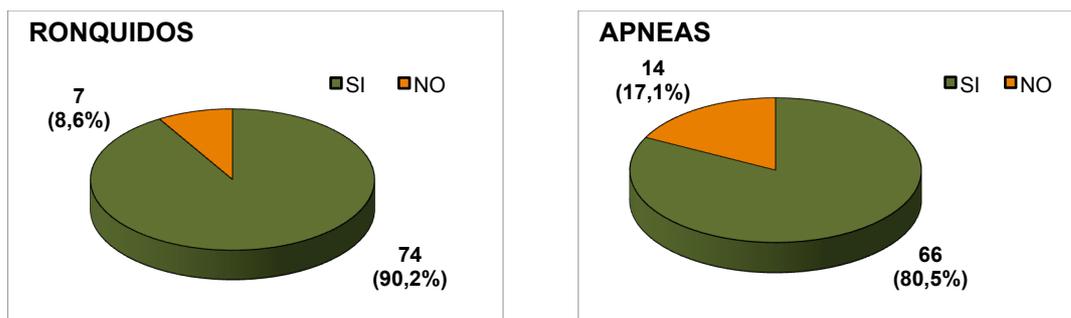


Figura 25: Síntomas nocturnos de SAHS en la población general.

## 1.4- DATOS POLIGRÁFICOS:

Los resultados obtenidos en la poligrafía respiratoria nocturna hospitalaria de la serie general se muestran en la tabla 3.

Poligrafía Respiratoria	Media ± DS	Mínimo - Máximo
IAH	42,34 ± 31,77	0,30 - 116,70
ID	40,70 ± 30,91	0,00 - 117,20
CT <sub>90</sub> (%)	20,93 ± 23,96	0,00 - 91,70
SaO <sub>2</sub> basal (%)	96,72 ± 1,56	90,00 - 99,00
SaO <sub>2</sub> media (%)	91,50 ± 4,89	69,10 - 97,70
SaO <sub>2</sub> mínima (%)	64,74 ± 22,50	25,00 - 95,00

Tabla 3 : Datos de la poligrafía respiratoria nocturna. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub>: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO<sub>2</sub> media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro. DS: desviación estándar.

## 1.5- SUBUNIDAD $\beta$ 1 DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> :

La determinación de la subunidad  $\beta$ 1 del canal maxi-K<sup>+</sup> en situación basal se ha llevado a cabo en 66 de los 82 sujetos estudiados (42 hombres y 24 mujeres). La edad media de este grupo era de 51,20 ± 12,46 años, el IMC de 33,45 ± 6,38 kg/m<sup>2</sup> y el ICC de 0,95 ± 0,08. Los datos de la poligrafía respiratoria de estos 66 sujetos se exponen en la tabla 4.

<b>Poligrafía Respiratoria</b> (sujetos con determinación de la subunidad $\beta 1$ )		
	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
<b>IAH</b>	43,52 $\pm$ 32,06	0,30 - 116,70
<b>ID</b>	42,19 $\pm$ 31,22	0,00 - 117,20
<b>CT<sub>90</sub> (%)</b>	22,47 $\pm$ 25,10	0,00 - 91,70
<b>SaO<sub>2</sub> basal (%)</b>	96,79 $\pm$ 1,54	90,00 - 99,00
<b>SaO<sub>2</sub> media (%)</b>	91,17 $\pm$ 5,18	69,10 - 97,70
<b>SaO<sub>2</sub> mínima (%)</b>	64,74 $\pm$ 22,50	25,00 - 95,00

**Tabla 4. Características de la poligrafía respiratoria de la población con determinación de  $\beta 1$  basal. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub>: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO<sub>2</sub> media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro. DS: desviación estándar.**

De los 66 sujetos con determinación de la subunidad  $\beta 1$ , 16 pertenecían al grupo control y 50 al de pacientes diagnosticados de SAHS. Respecto al antecedente de HTA, 26 de los 66 (39,4%) no eran hipertensos, mientras que los restantes 40 (60,6%) sí lo eran, 29 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo.

El valor medio de la subunidad  $\beta 1$  basal en los 66 sujetos era de  $1,20 \pm 1,19$  (rango: 0,10 - 8,09). No se han encontrado diferencias en los niveles de dicha subunidad entre los 40 pacientes diagnosticados de HTA y los 26 sujetos no hipertensos ( $1,36 \pm 1,44$  vs  $0,94 \pm 0,56$ ,  $p = 0,1$ ), pero sí se han encontrado unos niveles significativamente más altos en los sujetos que realizaban tratamiento antihipertensivo en comparación con aquellos otros sin tratamiento (sujetos normotensos y pacientes hipertensos no tratados):  $1,61 \pm 1,60$  vs  $0,87 \pm 0,54$  ( $p = 0,025$ ).

**2) CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS en la SERIE GENERAL**

**2.1- POLIGRAFÍA RESPIRATORIA**

Correlación entre la poligrafía respiratoria y el MAPA:

En la serie general, hemos observado que existe una estrecha relación entre el patrón oximétrico de la poligrafía respiratoria y la frecuencia cardíaca registrada en el MAPA, de forma que mejores valores en el patrón oximétrico se correlacionan con valores más bajos de la frecuencia cardíaca (diurna, nocturna y de 24 horas). El IAH y el ID se correlacionan con la frecuencia cardíaca diurna de forma positiva (un mayor número de eventos respiratorios y de desaturaciones se asocian a valores más elevados de la frecuencia cardíaca diurna), a un nivel que tiende a la significación estadística (tabla 5).

MAPA \ POLIGRAFÍA	IAH	ID	CT <sub>90</sub> (%)	SaO2 basal (%)	SaO2 media (%)
PA diurna (mmHg)					
PAS media diurna	R = - 0,068 p = 0,542	R = - 0,073 p = 0,513	R = - 0,186 p = 0,096	R = 0,038 p = 0,741	R = - 0,173 p = 0,120
PAD media diurna	R = - 0,080 p = 0,476	R = - 0,086 p = 0,441	R = - 0,205 p = 0,066	R = 0,095 p = 0,407	R = 0,169 p = 0,130
PA nocturna (mmHg)					
PAS media nocturna	R = 0,168 p = 0,133	R = 0,167 p = 0,137	R = 0,174 p = 0,123	R = - 0,124 p = 0,280	R = - 0,165 p = 0,140
PAD media nocturna	R = 0,111 p = 0,323	R = 0,104 p = 0,355	R = 0,059 p = 0,601	R = - 0,053 p = 0,046	R = - 0,033 p = 0,769
PAM 24h (mmHg)					
PAM 24h	R = - 0,037 p = 0,772	R = - 0,032 p = 0,801	R = - 0,154 p = 0,224	R = 0,022 p = 0,862	R = 0,139 p = 0,269
Frecuencia cardíaca (lpm)					
Fc media diurna	R = 0,200 p = 0,088	R = 0,216 p = 0,065	<b>R = 0,359 p = 0,002</b>	<b>R = - 0,310 p = 0,008</b>	<b>R = - 0,333 p = 0,004</b>
Fc media nocturna	R = 0,067 p = 0,572	R = 0,079 p = 0,505	R = - 0,209 p = 0,074	<b>R = - 0,257 p = 0,030</b>	R = - 0,146 p = 0,215
Fc media 24h	R = 0,159 p = 0,176	R = 0,135 p = 0,137	<b>R = 0,328 p = 0,044</b>	<b>R = - 0,297 p = 0,011</b>	<b>R = - 0,288 p = 0,013</b>

*Tabla 5: Correlación entre la poligrafía respiratoria y el MAPA en la serie general. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub>: 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. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial sistólica media nocturna. PAD media nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. PAM 24h = PAD 24h + 1/3 (PAS 24h – PAD 24h). Fc media diurna: frecuencia cardíaca media*

## Resultados

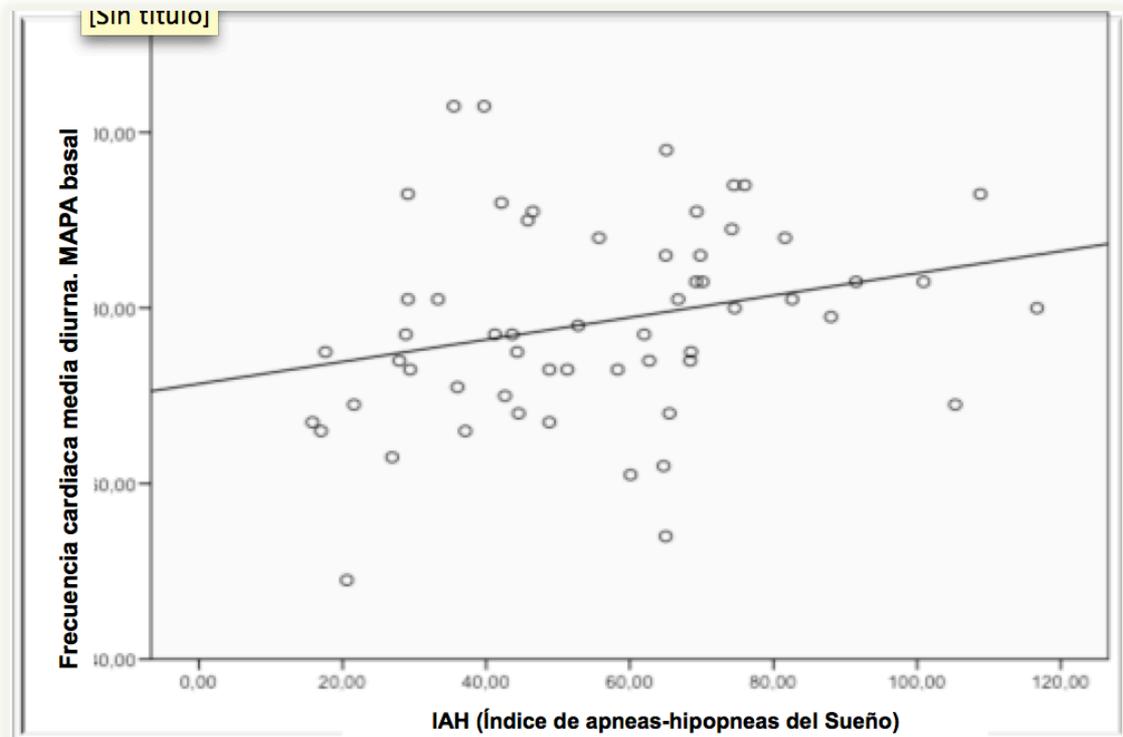
*diurna. Fc. media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna. Fc media 24 horas: frecuencia cardíaca media en 24 horas.*

Para analizar si estas mismas correlaciones se mantienen analizando el grupo de pacientes con SAHS y el grupo de sujetos control, hemos realizado el estudio de correlaciones entre la poligrafía y el MAPA en ambos grupos por separado. En el grupo SAHS hemos observado que existe una correlación entre los datos de la poligrafía respiratoria y la frecuencia cardíaca, de forma que cuanto peor patrón oximétrico presentan los pacientes, más elevada es la frecuencia cardíaca, tanto diurna como de 24 horas (tabla 6). En el grupo control hemos observado una correlación similar, de tal forma que cuanto más elevados son el IAH y el ID, más elevada es la frecuencia cardíaca diurna, nocturna y de 24 horas (tabla 7).

Poligrafía grupo SAHS	IAH	ID	CT <sub>90</sub> (%)	SaO <sub>2</sub> mínima (%)
MAPA grupo SAHS				
PA diurna (mmHg)				
PAS media diurna	R = - 0,116 p = 0,372	R = - 0,122 p = 0,349	R = - 0,211 p = 0,102	R = 0,067 p = 0,609
PAD media diurna	R = - 0,078 p = 0,552	R = - 0,086 p = 0,502	R = - 0,226 p = 0,80	R = 0,170 p = 0,19
PA nocturna (mmHg)				
PAS media nocturna	R = 0,091 p = 0,487	R = 0,089 p = 0,498	R = 0,166 p = 0,206	R = - 0,180 p = 0,170
PAD media nocturna	R = 0,151 p = 0,250	R = 0,141 p = 0,284	R = 0,070 p = 0,587	R = - 0,034 p = 0,797
PAM 24 h (mmHg)				
PAM 24 h	R = - 0,079 p = 0,598	R = - 0,069 p = 0,546	R = - 0,188 p = 0,205	R = 0,179 p = 0,228
Frecuencia cardíaca (lpm)				
Fc media diurna	<b>R = 0,267</b> <b>p = 0,045</b>	<b>R = 0,294</b> <b>p = 0,026</b>	<b>R = 0,463</b> <b>p = 0,000</b>	<b>R = - 0,324</b> <b>p = 0,014</b>
Fc media nocturna	R = 0,26 p = 0,848	R = 0,050 p = 0,714	R = 0,251 p = 0,059	R = - 0,139 p = 0,304
Fc media 24h	R = 0,199 p = 0,138	R = 0,226 p = 0,091	<b>R = 0,418</b> <b>p = 0,001</b>	<b>R = - 0,280</b> <b>P = 0,035</b>

**Tabla 6. Correlación entre la poligrafía respiratoria y el MAPA en el grupo SAHS. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub>: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido**

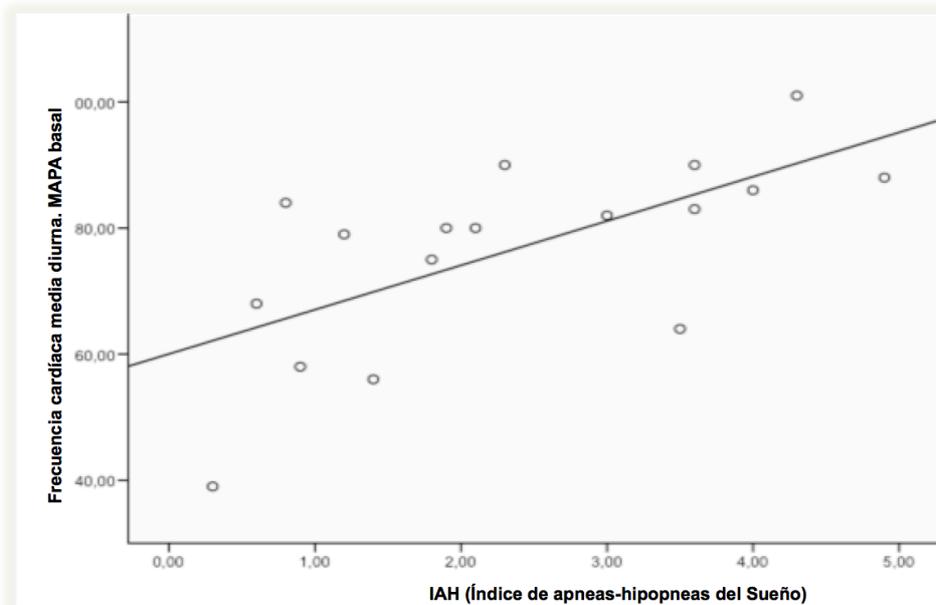
durante todo el registro. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial media nocturna. PAD media nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. PAM 24h = PAD 24h + 1/3 (PAS 24h – PAD 24h). Fc media diurna: frecuencia cardíaca media diurna. Fc. media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna. Fc media 24 horas: frecuencia cardíaca media en 24 horas. SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.



**Figura 26:** Correlación entre el Índice de apnea-hipopnea y la frecuencia cardíaca media diurna (lpm) en el grupo de pacientes con SAHS. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro.

Poligrafía grupo CONTROL	IAH	ID	CT 90 (%)	SatO2 mínima (%)
MAPA grupo CONTROL				
PA diurna (mmHg)				
PAS media diurna	R = 0,127 p = 0,584	R = 0,038 p = 0,870	R = 0,008 p = 0,984	R = 0,010 p = 0,967
PAD media diurna	R = - 0,095 p = 0,681	R = - 0,213 p = 0,353	R = - 0,120 p = 0,615	R = 0,277 p = 0,237
PA nocturna (mmHg)				
PAS media nocturna	R = 0,281 p = 0,217	R = 0,260 p = 0,256	R = 0,064 p = 0,789	R = - 0,324 p = 0,164
PAD media nocturna	R = - 0,133 p = 0,565	R = - 0,290 p = 0,202	R = - 0,252 p = 0,283	R = 0,116 p = 0,627
PAM 24h (mmHg)				
PAM 24 H	R = - 0,112 p = 0,628	R = - 0,186 p = 0,460	R = - 0,140 p = 0,591	R = 0,220 p = 0,395
Frecuencia cardíaca (lpm)				
Fc media diurna	<b>R = 0,654</b> <b>p = 0,004</b>	<b>R = 0,598</b> <b>p = 0,011</b>	R = 0,169 p = 0,587	R = - 0,053 p = 0,841
Fc media nocturna	<b>R = 0,639</b> <b>p = 0,006</b>	<b>R = 0,536</b> <b>p = 0,027</b>	R = 0,011 p = 0,965	R = - 0,036 p = 0,891
Fc media 24h	<b>R = 0,673</b> <b>p = 0,003</b>	<b>R = 0,602</b> <b>p = 0,011</b>	R = 0,144 p = 0,583	R = - 0,104 P = 0,699

**Tabla 7. Correlación entre la poligrafía respiratoria y el MAPA en el grupo control. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub>: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial media nocturna. PAD media nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. PAM 24h = PAD 24h + 1/3 (PAS 24h – PAD 24h). Fc media diurna: frecuencia cardíaca media diurna. Fc media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna. Fc media 24 horas: frecuencia cardíaca media en 24 horas.**



**Figura 27:** Correlación entre el Índice de apnea-hipopnea y la frecuencia cardiaca media diurna (lpm) en el grupo control. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro.

Correlación entre la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler:

Para exponer mejor los resultados de este apartado, en la tabla 8 se resume el significado y la interpretación de los parámetros de la flujimetría láser-doppler.

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

**Tabla 8:** Parámetros analizados en la flujimetría láser-doppler. En esta tabla se puede observar la interpretación de los distintos parámetros utilizados para valorar la función endotelial mediante flujimetría

## Resultados

*láser-doppler, tanto en el análisis general como en el análisis ajustado. UP: unidades de perfusión. UP/s: unidades de perfusión dividido por segundos.*

En la tabla 9 se observa que existe una correlación significativa entre los parámetros oximétricos de la poligrafía y algunos parámetros de la flujimetría, de forma que cuanto peor es el patrón oximétrico durante el sueño (medido con el CT<sub>90</sub> y la Saturación media de la poligrafía), más lenta es la respuesta de la arteria a la hiperemia en la flujimetría (lo que implica una mayor rigidez arterial), reflejada en los valores aumentados del tiempo de recuperación, del tiempo hasta mitad de hiperemia y de la pendiente. Estos mismos resultados se observan en la correlación tendiente a la significación que hemos encontrado entre el IAH e ID y el tiempo de latencia y la pendiente (a mayor gravedad del SAHS, más alargados son los tiempos de respuesta arterial a la isquemia).

POLIGRAFÍA	IAH	ID	CT 90 (%)	SaO2 Basal (%)	SaO2 media (%)
<b>FLUJIMETRÍA</b>					
Área de hiperemia (%)	r = 0,020 p = 0,858	r = 0,026 p = 0,821	r = 0,141 p = 0,215	r = - 0,043 p = 0,712	r = - 0,132 p = 0,243
Área bajo curva (UP/s)	r = - 0,049 p = 0,664	r = - 0,048 p = 0,673	r = - 0,016 p = 0,887	r = - 0,219 p = 0,054	r = 0,149 p = 0,184
Pendiente (UP/s)	r = 0,211 p = 0,061	r = 0,220 p = 0,050	<b>r = 0,345</b> <b>p = 0,002</b>	r = - 0,099 p = 0,390	<b>r = - 0,429</b> <b>p = 0,000</b>
Tiempo de latencia (s)	r = 0,267 p = 0,070	r = 0,265 p = 0,072	r = 0,039 p = 0,795	r = 0,034 p = 0,826	r = - 0,169 p = 0,255
Tiempo de recuperación (s)	r = 0,163 p = 0,163	r = 0,146 p = 0,210	r = 0,202 p = 0,084	r = - 0,029 p = 0,807	<b>r = - 0,311</b> <b>p = 0,007</b>
Tiempo hasta mitad hiperemia (s)	r = - 0,125 p = 0,273	r = - 0,132 p = 0,246	<b>r = 0,230</b> <b>p = 0,043</b>	r = 0,003 p = 0,982	<b>r = - 0,264</b> <b>p = 0,019</b>
Pico flujo (UP)	r = - 0,051 p = 0,651	r = - 0,049 p = 0,664	r = 0,038 p = 0,738	r = - 0,031 p = 0,790	r = 0,024 p = 0,829
Valor máximo (UP)	r = - 0,022 p = 0,846	r = - 0,017 p = 0,879	r = 0,047 p = 0,679	r = 0,063 p = 0,582	r = 0,220 p = 0,846

**Tabla 9: Correlación entra la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub> 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 (%): obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. UP: unidades de perfusión. s: segundos.**

Esta misma relación entre un peor patrón oximétrico nocturno y una mayor lentitud de respuesta a la hipoxia - lo que indica mayor rigidez arterial - se observa cuando dividimos la serie en el grupo de pacientes con SAHS y en el grupo control (tablas 10 y 11 respectivamente). En el grupo SAHS, cuanto más elevado es el IAH, el ID y el CT<sub>90</sub> y más baja es la saturación nocturna, más lenta es la capacidad de respuesta de la arteria

## Resultados

---

(expresado por un valor más elevado de la pendiente en la flujimetría). En el grupo control también hemos observado que cuanto más baja es la saturación durante el registro, más elevados son el tiempo de latencia y de recuperación, lo que indica una lentitud de la respuesta arterial a la isquemia secundaria a una mayor rigidez arterial. Además, cuanto más elevado son el IAH y ID, menor valor se obtiene en el pico flujo de la flujimetría, lo cual indica también una peor función endotelial

Poligrafía grupo SAHS / Flujimetría grupo SAHS	IAH	ID	CT 90 (%)	SaO <sub>2</sub> mínima (%)
Área de hiperemia (%)	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 bajo curva (UP/s)	R = - 0,156 p = 0,235	R = - 0,153 p = 0,243	R = - 0,062 p = 0,636	R = - 0,214 p = 0,100
Pendiente (UP/s)	<b>R = 0,236</b> <b>p = 0,007</b>	<b>R = 0,251</b> <b>p = 0,005</b>	<b>R = 0,384</b> <b>p = 0,003</b>	<b>R = - 0,438</b> <b>p = 0,001</b>
Tiempo de latencia (s)	R = 0,286 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 = 0,470

**Tabla 10: Correlación entre la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler en el grupo SAHS. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub> Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro. UP: unidades de perfusión. s: segundos.**

Poligrafía grupo CONTROL / Flujimetría grupo CONTROL	IAH	ID	CT 90 (%)	SaO <sub>2</sub> mínima (%)
Área de hiperemia (%)	r = - 0,159 p = 0,504	r = - 0,115 p = 0,629	r = 0,061 p = 0,803	r = 0,112 p = 0,649
Área bajo curva (UP/s)	r = 0,071 p = 0,760	r = 0,075 p = 0,779	r = 0,122 p = 0,609	r = - 0,199 p = 0,400
Pendiente (UP/s)	r = - 0,253 p = 0,268	r = 0,251 p = 0,272	r = - 0,117 p = 0,623	r = 0,397 p = 0,083
Tiempo de latencia (s)	r = - 0,118 p = 0,714	r = 0,031 p = 0,924	r = 0,475 p = 0,140	<b>r = - 0,644</b> <b>p = 0,033</b>
Tiempo de recuperación (s)	r = 0,014 p = 0,955	r = 0,086 p = 0,725	r = 0,314 p = 0,205	<b>r = - 0,541</b> <b>p = 0,021</b>
Pico flujo (UP)	<b>r = - 0,619</b> <b>p = 0,003</b>	<b>r = - 0,646</b> <b>p = 0,002</b>	r = 0,248 p = 0,491	r = 0,143 p = 0,546

**Tabla 11: Correlación entre la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler en el grupo control. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub> Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido**

del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro.  $SaO_2$  mínima: valor más bajo de la  $SaO_2$  obtenido durante todo el registro. UP: unidades de perfusión. s: segundos.

### 2.2- SUBUNIDAD $\beta 1$ DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup>:

Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  del canal Maxi-K<sup>+</sup> en situación basal y la antropometría.

No se han encontrado correlaciones entre los niveles de  $\beta 1$  basal y las características antropométricas de los 66 sujetos estudiados (tabla 12).

SUBUNIDAD $\beta 1$	$\beta 1a$
ANTROPOMETRÍA	
Edad	R = - 0,113 p = 0,366
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	R = - 0,097 p = 0,438
Perímetro cintura (cm)	R = - 0,081 p = 0,520
Perímetro cuello (cm)	R = 0,001 p = 0,994
ICC	R = - 0,033 p = 0,796

**Tabla 12. Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$ -basal con los parámetros antropométricos.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup>. IMC: índice de masa corporal. ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera.**

Como en el grupo de 66 sujetos se incluyen pacientes SAHS y controles y la antropometría difiere bastante entre ambos grupos (siendo los pacientes SAHS obesos y los sujetos controles no), hemos analizado la correlación entre la subunidad  $\beta 1$  y al antropometría del grupo SAHS y control por separado. Los resultados encontrados son similares que en el grupo de 66 sujetos, no hemos observado ninguna correlación en ninguno de los dos grupos (Tabla 13 y 14).

SUBUNIDAD $\beta 1$	$\beta 1a$
<b>ANTROPOMETRÍA</b> Grupo SAHS	
Edad	R = - 0,121 p = 0,403
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	R = - 0,100 p = 0,491
Perímetro cintura (cm)	R = - 0,108 p = 0,454
Perímetro cuello (cm)	R = 0,065 p = 0,652
ICC	R = 0,021 p = 0,885

**Tabla 13. Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$ -basal con los parámetros antropométricos en el grupo de pacientes con SAHS.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. IMC: índice de masa corporal. ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.**

SUBUNIDAD $\beta 1$	$\beta 1a$
<b>ANTROPOMETRÍA</b> Grupo control	
Edad	R = - 0,082 p = 0,764
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	R = - 0,089 p = 0,744
Perímetro cintura (cm)	R = 0,053 p = 0,852
Perímetro cuello (cm)	R = - 0,157 p = 0,616
ICC	R = - 0,119 p = 0,672

**Tabla 14. Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$ -basal con los parámetros antropométricos en el grupo de sujetos controles.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. IMC: índice de masa corporal. ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera.**

Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  del canal Maxi-K+ en situación basal y la poligrafía respiratoria:

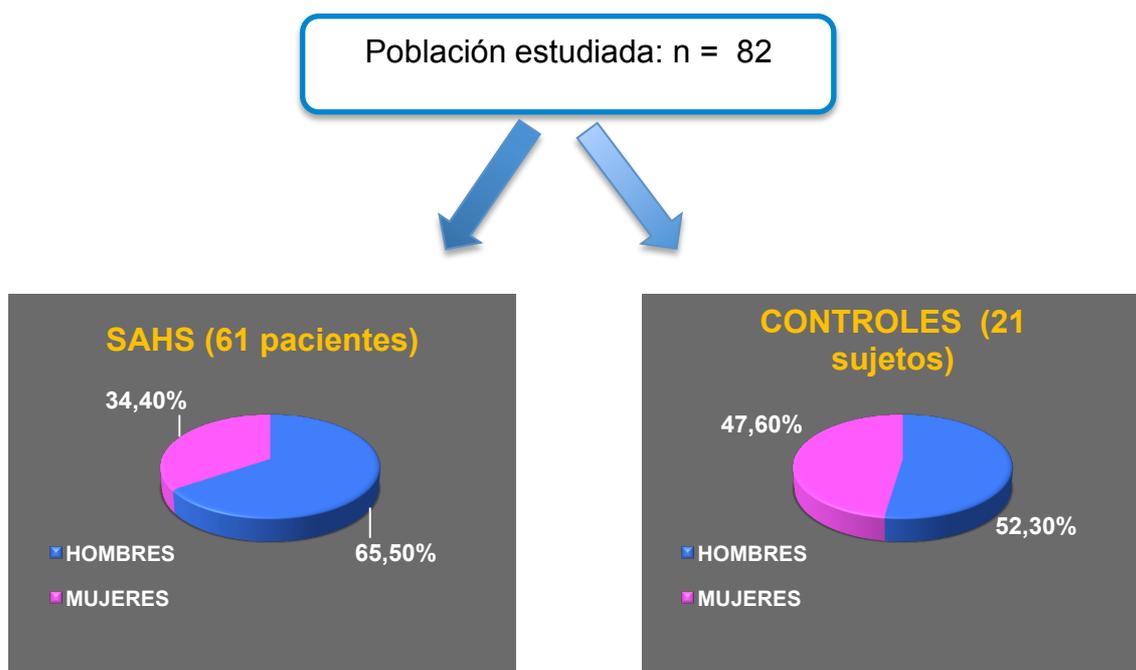
Tampoco se ha encontrado ninguna correlación significativa entre la subunidad  $\beta 1$  del canal Maxi-K+ y los datos de la poligrafía respiratoria (tabla 15).

POLIGRAFÍA \ SUBUNIDAD $\beta 1$	$\beta 1a$
IAH	R = 0,025 p = 0,845
ID (%)	R = 0,025 p = 0,843
CT <sub>90</sub> (%)	R = - 0,092 p = 0,464
SaO <sub>2</sub> media (%)	R = 0,133 p = 0,300
SaO <sub>2</sub> basal (%)	R = 0,137 p = 0,273
SaO <sub>2</sub> mínima (%)	R = 0,108 p = 0,390

**Tabla 15. Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$ -basal con parámetros de poligrafía respiratoria.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub>: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO<sub>2</sub> media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro.**

### 3) COMPARACIÓN DE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS CONTROLES.

De los 82 sujetos estudiados, 61 (74,4%) presentaban síntomas de SAHS y un IAH  $\geq 15$  (grupo SAHS), mientras que los restantes 21 (25,6%) no tenían síntomas relevantes que sugirieran la presencia de un SAHS y presentaban un IAH  $< 5$  (grupo control). Dentro del grupo SAHS, 40 eran hombres y 21 mujeres, mientras que el grupo control estaba compuesto por 11 hombres y 10 mujeres (figura 28).



**Figura 28: Porcentaje de pacientes con SAHS y sujetos controles en la población de estudio.** SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del Sueño.

Los pacientes diagnosticados de SAHS eran mayores que el grupo control ( $54,67 \pm 11,55$  vs  $46,67 \pm 13,11$  años,  $p = 0,01$ ).

Las características antropométricas del grupo de pacientes diagnosticados de SAHS y el grupo de sujetos controles se muestran en las tablas 16 y 17 respectivamente.

Parámetros antropométricos Grupo SAHS	Media $\pm$ DS	Mínimo – Máximo
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	35,05 $\pm$ 5,62	25,61 - 53,84
Perímetro cintura (cm)	113,2 $\pm$ 11,18	92,00 - 142,00
Perímetro cuello (cm)	42,17 $\pm$ 3,69	34,00 - 51,00
ICC	0,96 $\pm$ 0,07	0,75 - 1,15

**Tabla 16. Características antropométricas de los pacientes con SAHS. IMC: índice de masa corporal ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. DS: desviación estándar.**

<b>Parámetros antropométricos Grupo control</b>		
	<b>Media ± DS</b>	<b>Mínimo – Máximo</b>
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	27,81 ± 4,34	22,60 - 40,60
Perímetro cintura (cm)	95,97 ± 12,42	75,00 - 124,00
Perímetro cuello (cm)	37,15 ± 3,71	30,00 - 44,00
ICC	0,89 ± 0,09	0,71 - 1,03

**Tabla17: Características antropométricas del grupo control. IMC: índice de masa corporal ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. DS: desviación estándar.**

En las tablas 18 y 19 se observan los resultados obtenidos en la poligrafía respiratoria nocturna hospitalaria en el grupo de pacientes con SAHS y en grupo control por separado.

<b>Poligrafía Respiratoria Grupo SAHS</b>		
	<b>Media ± DS</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
IAH	56,06 ± 24,80	15,80 - 116,70
ID	53,96 ± 24,33	15,70 - 117,20
CT <sub>90</sub> (%)	27,66 ± 24,06	0,20 - 91,70
SaO <sub>2</sub> basal (%)	96,52 ± 1,65	90,00 - 99,00
SaO <sub>2</sub> media (%)	90,16 ± 4,93	69,10 - 96,10
SaO <sub>2</sub> mínima (%)	57,27 ± 20,87	25,00 - 86,00

**Tabla 18: Datos de la poligrafía respiratoria nocturna del grupo SAHS. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub> Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO<sub>2</sub> media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro. DS: desviación estándar.**

<b>Poligrafía Respiratoria Grupo control</b>		
	<b>Media ± DS</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
<b>IAH</b>	2,48 ± 1,33	0,30 – 4,90
<b>ID</b>	2,20 ± 1,36	0,00 - 4,90
<b>CT<sub>90</sub> (%)</b>	0,43 ± 1,02	0,00 – 4,20
<b>SaO<sub>2</sub> basal (%)</b>	97,30 ± 1,08	95,00 - 99,00
<b>SaO<sub>2</sub> media (%)</b>	95,40 ± 1,63	92,00 - 97,70
<b>SaO<sub>2</sub> mínima (%)</b>	87,50 ± 5,80	70,00 - 95,00

**Tabla 19: Datos de la poligrafía respiratoria nocturna del grupo control. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub> Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO<sub>2</sub> media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO<sub>2</sub> mínima: valor más bajo de la SaO<sub>2</sub> obtenido durante todo el registro. DS: desviación estándar.**

De los 61 pacientes del grupo SAHS, 23 no eran hipertensos, mientras que los restantes 38 (62,29%) estaban diagnosticados de hipertensión arterial (29 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo). El grupo control estaba compuesto por 16 (76,9%) sujetos hipertensos (10 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo) y 5 sujetos normotensos.

### **3.1- COMPARACIÓN DE LA ANTROPOMETRÍA, BIOQUÍMICA Y POLIGRAFÍA ENTRE pacientes con SAHS y sujetos CONTROLES:**

Los pacientes con SAHS presentan valores más elevados respecto al grupo control en las características antropométricas asociadas al SAHS. Además, hemos encontrado que los pacientes con SAHS presentaban niveles más elevados de glucemia en ayunas, índice HOMA y hemoglobina glicosilada (HbA1c) que el grupo control. En el perfil lipídico, los pacientes con SAHS también presentan cifras significativamente más elevadas de triglicéridos y cifras más bajas de HDL colesterol. Como es de esperar por la definición de ambos grupos, hay diferencias muy marcadas en todos los parámetros poligráficos entre los pacientes con SAHS y los sujetos controles (tabla 20).

	SAHS (MEDIA ± DS)	CONTROLES (MEDIA ± DS)	p
<b>Antropometría</b>			
• <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>35,05 ± 5,62</b>	<b>27,81 ± 4,34</b>	<b>p = 0,000</b>
• <b>ICC</b>	<b>0,96 ± 0,07</b>	<b>0,89 ± 0,09</b>	<b>p = 0,001</b>
<b>Bioquímica</b>			
• <b>Glucemia basal (mg/dl)</b>	<b>108,45 ± 24,68</b>	<b>93,47 ± 11,78</b>	<b>p = 0,009</b>
• <b>Insulinemia (µU/ml)</b>	20,70 ± 19,51	11,86 ± 10,50	p = 0,064
• <b>Índice HOMA</b>	<b>2,46 ± 1,71</b>	<b>1,55 ± 1,34</b>	<b>p = 0,04</b>
• <b>HbA1c (%)</b>	<b>6,07 ± 6,46</b>	<b>5,59 ± 0,26</b>	<b>p = 0,02</b>
• <b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	5,79 ± 1,31	5,14 ± 1,72	p = 0,14
• <b>Colesterol total (mg/dl)</b>	200,05 ± 39,23	200,57 ± 40,45	p = 0,95
• <b>HDL (mg/dl)</b>	<b>47,51 ± 10,23</b>	<b>57,33 ± 15,48</b>	<b>p = 0,02</b>
• <b>LDL (mg/dl)</b>	125,69 ± 34,32	127,94 ± 33,76	p = 0,80
• <b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	<b>147,31 ± 63,11</b>	<b>101,04 ± 47,47</b>	<b>p = 0,003</b>
• <b>LDL oxidasa (U/l)</b>	1027,63 ± 1528,26	882,5 ± 854,20	p = 0,68
• <b>ADMA (µmol/l)</b>	0,69 ± 0,09	0,67 ± 0,11	p = 0,37
• <b>Homocisteína (µmol/dl)</b>	12,65 ± 3,4	12,39 ± 2,75	p = 0,76
• <b>PCR (mg/L)</b>	6,55 ± 14,96	3,99 ± 4,7	p = 0,46
<b>Poligrafía</b>			
• <b>IAH</b>	<b>56,06 ± 24,80</b>	<b>2,48 ± 1,33</b>	<b>p = 0,000</b>
• <b>ID</b>	<b>53,96 ± 24,33</b>	<b>2,20 ± 1,36</b>	<b>p = 0,000</b>
• <b>CT<sub>90</sub> (%)</b>	<b>27,66 ± 24,04</b>	<b>0,43 ± 1,02</b>	<b>p = 0,000</b>

**Tabla 20. Comparación de las características antropométricas, bioquímicas y la poligrafía entre pacientes SAHS y sujetos controles. IMC: índice de masa corporal. ICC: circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. Índice HOMA: insulinemia en ayunas (uU/ml) x glucemia en ayunas (mmol/l). HbA1c: Hemoglobina glicosilada. HDL: colesterol (unido a lipoproteínas) de alta densidad. LDL: colesterol unido a lipoproteína de baja densidad. LDL oxidasa: Lipoproteína de baja densidad oxidada. ADMA:**

*Dimetilarginina asimétrica PCR: Proteína C reactiva. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT<sub>90</sub> Porcentaje del tiempo de registro con una SaO<sub>2</sub> <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el estudio. DS: desviación estándar.*

### 3.2- COMPARACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL ENTRE PACIENTES SAHS Y SUJETOS CONTROLES:

Respecto a los resultados del MAPA basal, no hemos encontrado diferencias en los registros de la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca entre ambos grupos (tabla 21).

MAPA	SAHS (MEDIA ± DS)	CONTROLES (MEDIA ± DS)	p
<b>PA 24 horas (mmHg)</b>			
PAS media 24h	122,88 ± 12,04	122,71 ± 9,37	p = 0,95
PAD media 24h	73,52 ± 9,20	74,28 ± 8,84	p = 0,74
<b>PA diurna (mmHg)</b>			
PAS media diurna	125,83 ± 12,68	125,76 ± 10,36	p = 0,98
PAD media diurna	76,44 ± 9,94	77,47 ± 10,08	p = 0,68
<b>PA nocturna (mmHg)</b>			
PAS media nocturna	115,88 ± 13,83	109,38 ± 24,71	p = 0,14
PAD media nocturna	66,80 ± 10,12	66,19 ± 8,12	p = 0,80
<b>Desviación típica de PA</b>			
DS PAS 24H	12,49 ± 3,24	11,95 ± 2,54	p = 0,48
DS-PAD 24h	10,77 ± 2,73	10,36 ± 2,19	p = 0,53
<b>Carga PA (%)</b>			
Carga PAS 24h	29,81 ± 26,01	27,86 ± 24,57	p = 0,77
Carga PAD 24h	26,62 ± 24,11	28,27 ± 27,14	p = 0,79
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>			
Fc media diurna	78,40 ± 11,37	76,64 ± 15,30	p = 0,66
Fc media nocturna	68,52 ± 10,30	66,94 ± 13,52	p = 0,60
Fc media 24h	75,52 ± 10,53	74,11 ± 13,49	p = 0,65

*Tabla 21. Diferencias en la Presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca media, diurna y nocturna entre grupo SAHS y control. PAS media 24h: presión arterial sistólica media en 24horas. PAD media 24h: presión arterial diastólica media en 24horas. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial media nocturna. PAD media nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólica. DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las*

*presiones diastólica. Carga PAS 24: porcentaje de lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Carga PAD 24h: porcentaje de lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Fc media diurna: frecuencia cardíaca media diurna. Fc. media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna. Fc media 24h: frecuencia cardíaca media en 24 horas. DS: desviación estándar.*

### 3.3- COMPARACIÓN DE LA FLUJIMETRÍA LÁSER-DOPPLER ENTRE PACIENTES

#### SAHS Y SUJETOS CONTROLES:

En la medición de la función endotelial tampoco hemos observado diferencias en ninguno de los parámetros de la flujimetría entre el grupo SAHS y grupo control (tabla 22).

Flujimetría	SAHS (MEDIA ± DS)	CONTROLES (MEDIA ± DS)	p
Área bajo curva (UP/s)	2.917,42 ± 2.583,40	2.570,64 ± 1.832,93	p = 0,57
Área de hiperemia (%)	1.278,71 ± 828,10	1.201,73 ± 563,15	p = 0,70
Pendiente (UP/s)	0,18 ± 0,26	0,13 ± 0,18	p = 0,43
Tiempo de latencia (s)	3,18 ± 8,69	1,13 ± 0,19	p = 0,42
Tiempo de recuperación (s)	2,37 ± 7,63	1,7 ± 0,94	p = 0,70
Tiempo hasta mitad hiperemia (s)	3,19 ± 1,57	3,16 ± 11,68	p = 0,95
Pico flujo (UP)	41,47 ± 17,26	46,57 ± 18,30	p = 0,94
Valor máximo (UP)	50,14 ± 20,15	53,39 ± 21,21	p = 0,53

**Tabla 22. Diferencias en la flujimetría láser-doppler entre pacientes SAHS y sujetos control. UP: unidades de perfusión. S: segundos.**

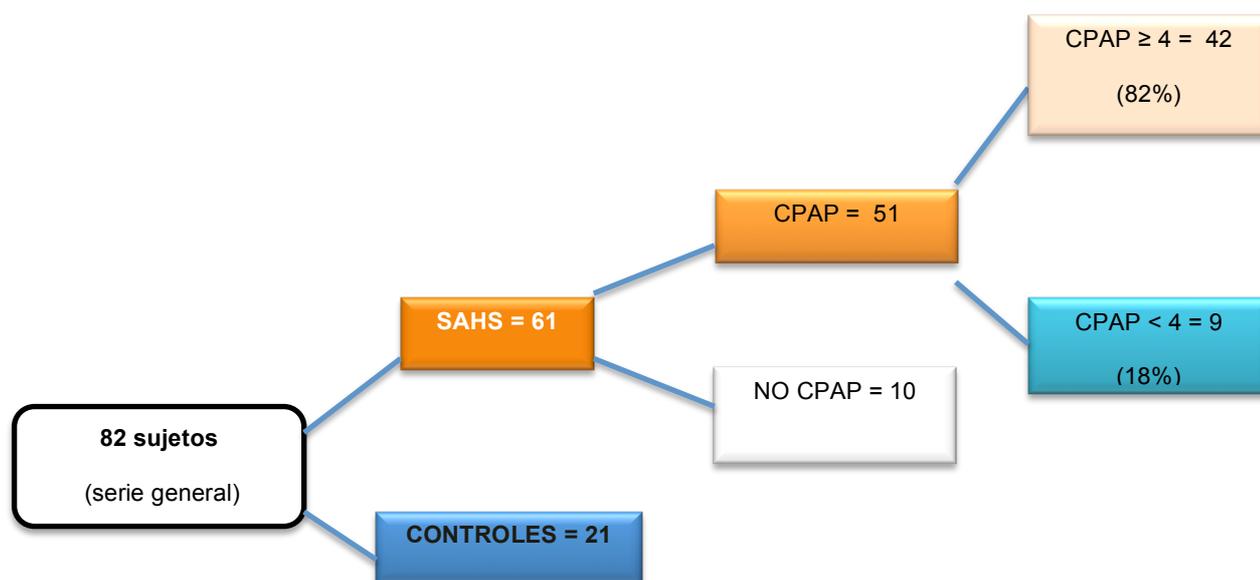
### 3.4- COMPARACIÓN DE LA SUBUNIDAD $\beta 1$ DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> ENTRE SAHS Y

#### CONTROLES:

No hemos observado diferencia en los valores basales de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup> entre el grupo SAHS y el grupo control (1,18 ± 1,20 vs 1,25 ± 1,20, p=0.82).

## 4) EFECTO TRATAMIENTO CON PRESIÓN CONTINUA EN LA VÍA AEREA.

Como se ha expuesto anteriormente, de los 82 sujetos incluidos en el estudio, 61 se incluyeron en el grupo de pacientes diagnosticados de SAHS y 21 sujetos en el grupo control. De los 61 pacientes con SAHS, 51 empezaron a realizar tratamiento con CPAP, mientras que los restantes 10 no aceptaron dicho tratamiento. De los 51 pacientes tratados, 42 llevaron a cabo correctamente el tratamiento ( $\geq 4$  horas diarias) (figura 29).



**Figura 29. Sujetos de la población que realizaban tratamiento con CPAP.** CPAP: presión continua en la vía aérea. SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

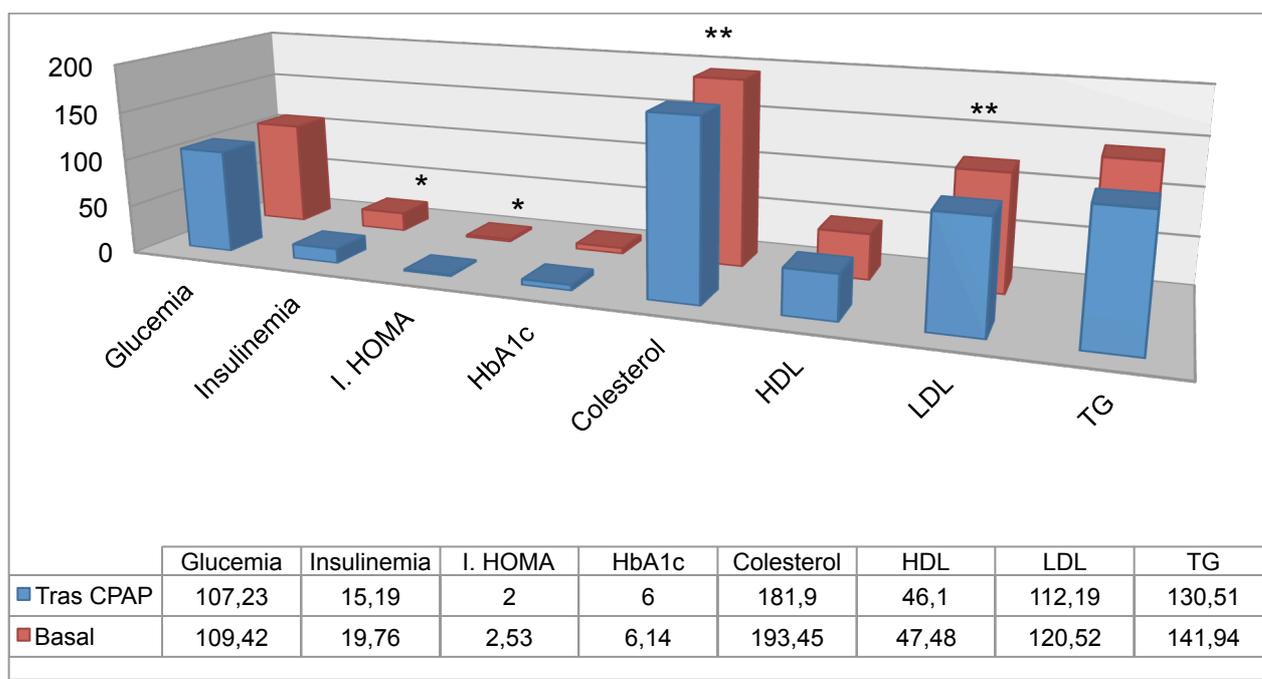
Los 42 pacientes que realizaban correctamente el tratamiento (“pacientes cumplidores”) utilizaban la CPAP un promedio de  $6,02 \pm 0,97$  horas/noche, mientras que los 9 pacientes no cumplidores la usaban un promedio de  $2,44 \pm 0,88$  horas/noche. Al comparar el grupo de pacientes cumplidores con el grupo de no cumplidores, no hemos observado diferencias en cuanto a la distribución por géneros, edad, parámetros antropométricos, ni parámetros oximétricos (tabla 23).

	CUMPLIDORES	NO CUMPLIDORES	p
<b>Género:</b>			
Hombre	27	6	p = 0,89
Mujer	15	3	
<b>Edad (años)</b>	$52,62 \pm 10,59$	$54,64 \pm 14,91$	p = 0,62
<b>IMC (<math>kg/m^2</math>)</b>	$35,06 \pm 6,33$	$35,58 \pm 3,79$	p = 0,81
<b>EPWORTH</b>	$11,04 \pm 2,87$	$11,55 \pm 3,78$	p = 0,65
<b>IAH</b>	$61,38 \pm 25,79$	$50,54 \pm 21,51$	p = 0,24
<b>ID</b>	$59,17 \pm 25,37$	$48,30 \pm 21,33$	p = 0,23

**Tabla 23. Diferencias en el género, edad, antropometría y datos de poligrafía entre pacientes cumplidores y no cumplidores. IMC: Índice de masa corporal: kg/m<sup>2</sup> IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro.**

## 4.1- Parámetros bioquímicos basales y después de 3 meses de tratamiento con CPAP:

Hemos analizado los resultados obtenidos en distintos parámetros a nivel basal y después de tres meses de tratamiento correcto con CPAP en el grupo de los 42 pacientes cumplidores, y hemos observado una mejoría en el metabolismo glucémico y una tendencia a la mejoría en los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol (figura 30). En cambio, no hemos encontrado cambios significativos en los niveles de PCR ( $5,03 \pm 7,5$  vs  $4,07 \pm 3,37$ ,  $p=0,39$ ), ácido úrico ( $5,82 \pm 1,3$  vs  $5,9 \pm 1,32$ ,  $p=0,5$ ) ni homocisteína ( $12,44 \pm 3,7$  vs  $11,99 \pm 2,87$ ,  $p=0,24$ ) después de 3 meses de tratamiento con CPAP.



**Figura 30. Metabolismo glucídico y lipídico antes y después del tratamiento con CPAP. Glucemia (mg/dl). Insulinemia ( $\mu$ U/ml) Índice HOMA: insulinemia en ayunas (uU/ml) x glucemia en ayunas (mmol/l). HbA1c: Hemoglobina glicosilada. Colesterol, HDL, LDL y TG (triglicéridos) (mg/dl).**

(\*) =  $p < 0,05$ .

(\*\*) =  $p = 0,08$ .

## 4.2- Monitorización ambulatoria de presión arterial basal y después de 3 meses de tratamiento con CPAP:

En los 42 pacientes cumplidores hemos encontrado un descenso significativo en varios parámetros del MAPA que evalúan la presión arterial y la frecuencia cardíaca (de 24 horas, diurna y nocturna) después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP (tabla 24).

MAPA	BASAL (MEDIA ± DS)	TRAS CPAP (MEDIA ± DS)	p
<b><i>PA media 24h (mmHg)</i></b>			
PAS media 24	125,29 ± 11,27	121,80 ± 11,76	p = 0,007
PAD media 24	75,26 ± 9,70	72,43 ± 10,20	p = 0,005
<b><i>PA diurna (mmHg)</i></b>			
PAS media diurna	127,90 ± 12,42	126,19 ± 12,83	p = 0,14
PAD media diurna	77,85 ± 10,73	75,92 ± 11,53	p = 0,034
<b><i>PA nocturna (mmHg)</i></b>			
PAS media nocturna	119,04 ± 13,20	111,29 ± 11,79	p = 0,00
PAD media nocturna	69,41 ± 10,68	64,26 ± 9,44	p = 0,01
<b><i>Desviación típica de PA</i></b>			
DS PAS 24h	12,47 ± 3,34	13,07 ± 3,43	p = 0,16
DS-PAD 24h	10,72 ± 3,12	10,55 ± 2,5	p = 0,61
<b><i>Carga PA (%)</i></b>			
Carga PAS 24h	35,32 ± 25,58	27,84 ± 24,25	p = 0,02
Carga PAD 24h	31,91 ± 26,24	24,93 ± 25,96	p = 0,02
<b><i>Frecuencia cardíaca (lpm)</i></b>			
Fc media diurna	80,10 ± 11,53	76,65 ± 10,78	p = 0,00
Fc media nocturna	69,50 ± 10,55	64,21 ± 9,51	p = 0,00
Fc media 24h	77,15 ± 10,82	72,23 ± 10,26	p = 0,00

**Tabla 24. Cifras del MAPA antes y después de tratamiento con CPAP. PAS media 24h: presión arterial sistólica media en 24 horas. PAD media 24h: presión arterial diastólica media en 24 horas. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial media nocturna. PAD media nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólicas. DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las presiones diastólicas. Carga PAS 24h: porcentaje de lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Carga PAD 24h: porcentaje de lecturas de PAD para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Fc media diurna: frecuencia cardíaca media diurna. Fc media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna. Fc media 24 h: frecuencia cardíaca media en 24 horas. DS: desviación estándar.**

### 4.3- Flujiometría basal y tras 3 meses de tratamiento con CPAP.

Después del tratamiento con CPAP, hemos encontrado un aumento significativo en el valor del área bajo la curva y un descenso en el valor de la pendiente en la flujimetría láser-doppler (tabla 25). 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 más bajo 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).

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	<b>p = 0,01</b>
Área de hiperemia (%)	1.302,06 ± 604,24	1.606,33 ± 921,31	p = 0,12
Pendiente (UP/s)	<b>0,19 ± 0,21</b>	<b>0,13 ± 0,18</b>	<b>p = 0,03</b>
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

Tabla 25. Valores de la flujimetría en pacientes SAHS tras 3 meses de tratamiento con CPAP y de manera basal. UP: unidades de perfusión. s: segundos.

### 4.4- Subunidad β1 del canal maxi-k+ basal y tras 3 meses de tratamiento con CPAP.

Después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP, la subunidad β1 del canal maxi-k+ muestra una tendencia a aumentar sus niveles, sobre todo en el subgrupo de pacientes que no realizan tratamiento antihipertensivo, aunque este aumento no llega a alcanzar la significación estadística (tabla 26).

Subunidad β1	β1a (MEDIA ± DS)	β1 b (MEDIA ± DS)	p
Subunidad β1 (resultados globales)	1,33 ± 1,35	1,36 ± 0,95	p = 0,88
Subunidad β1 (pacientes sin tto antiHTA)	0,97 ± 0,69	1,13 ± 0,68	p = 0,31
Subunidad β1 (pacientes con tto antiHTA)	1,55 ± 1,61	1,44 ± 1,10	p = 0,74

**Tabla 26. Valores de la subunidad  $\beta 1$  tras 3 meses de tratamiento correcto con CPAP.  $\beta 1a$ : determinación basal del nivel de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+.  $\beta 1b$ : determinación del nivel de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+ tras 3 meses de tratamiento con CPAP.**

Al calcular el “fold change” o índice de cambio de la subunidad  $\beta 1$  tras 3 meses de tratamiento con CPAP en el total de los pacientes con determinación de la subunidad hemos observado un índice de cambio ( $\beta 1b/ \beta 1a$ ) de  $1,5 \pm 1,31$  (media  $\pm$  DS). Cuando hemos analizado pro separado el grupo de pacientes con tratamiento antihipertensivo y sin este, los valores del  $\beta 1b/ \beta 1a$  fueron de  $1,39 \pm 1,58$  y  $1,63 \pm 1,03$  (media  $\pm$  DS) respectivamente.

### 5) ANÁLISIS de la SUBUNIDAD $\beta 1$ DEL CANAL MAXI-K+

Analizando el grupo de los pacientes diagnosticados de SAHS en tratamiento con CPAP, hemos observado una correlación significativa de signo negativo entre la subunidad  $\beta 1$  basal y los cambios de expresión de dicha subunidad después de 3 meses de tratamiento con CPAP, que sugiere un “efecto techo”, de forma que cuanto más altos son los niveles de la subunidad en situación basal, menor es el aumento obtenido tras el tratamiento (expresado mediante los parámetros  $\beta 1b - \beta 1a$  y  $\beta 1b / \beta 1a$ ) (tabla 27).

Subunidad $\beta 1a$ (basal)	
$\beta 1b - \beta 1a$	R = - 0,712 p = 0,00
$\beta 1b / \beta 1a$	R = - 0,437 p = 0,00

**Tabla 27: Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la subunidad  $\beta 1$  tras tratamiento con CPAP, la diferencia entre ambos valores y el cociente.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+.  $\beta 1b - \beta 1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.  $\beta 1b / \beta 1a$ : Índice de la subunidad  $\beta 1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.**

Como se ha expuesto anteriormente en el apartado de descripción de la serie general, de los 66 sujetos en los que se ha realizado la determinación de la subunidad  $\beta 1$ , 26 no eran hipertensos, mientras que los restantes 40 sí lo eran (29 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo). Hemos encontrado que los niveles de la subunidad  $\beta 1$  basal en los sujetos con tratamiento antihipertensivo eran prácticamente el doble que en el grupo de pacientes sin este tipo de tratamiento ( $1,61 \pm 1,6$  vs  $0,87 \pm 0,54$ ;  $p = 0,025$ ), por lo que hemos estudiado el comportamiento de la subunidad  $\beta 1$  dividiendo la serie de los 66 sujetos según realizaran o no tratamiento hipertensivo, independientemente de que fueran pacientes diagnosticados de SAHS o sujetos controles.

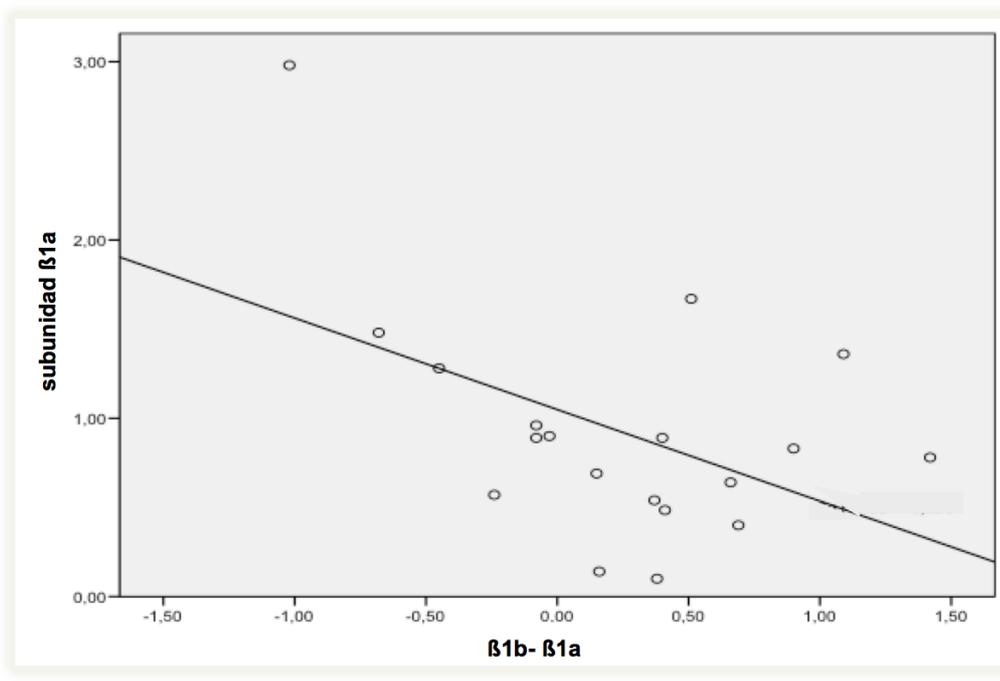
### 5.1- Subunidad $\beta 1$ del canal maxi-k+ en sujetos que NO realizan tratamiento antihipertensivo:

Del total de 66 sujetos en los que se ha determinado la subunidad  $\beta 1a$ , 31 no realizaban tratamiento antihipertensivo (26 normotensos y 5 hipertensos que no realizaban tratamiento) y 29 si lo tomaban. En 6 de los 66 sujetos no hemos podido obtener los datos de tratamiento, por lo que son datos perdidos. De los 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo, 8 pertenecían al grupo control y 23 al grupo de pacientes con SAHS.

Al igual que lo descrito en la serie de 66 sujetos, en este subgrupo de 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo, hay una correlación de signo inverso entre la subunidad  $\beta 1$  basal y los cambios de expresión de dicha subunidad tras 3 meses de tratamiento con CPAP, sugiriendo el mismo “efecto techo” descrito previamente, de forma que cuanto más altos son los niveles de esta subunidad en situación basal, menor es el aumento obtenido tras tratamiento con la CPAP (expresado mediante  $\beta 1b - \beta 1a$  y  $\beta 1b / \beta 1a$ ) (tabla 28 y figura 31).

Subunidad $\beta 1a$	
$\beta 1b - \beta 1a$	R = - 0,475 p = 0,04
$\beta 1b / \beta 1a$	R = - 0,549 p = 0,01

**Tabla 28:** Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la subunidad  $\beta 1$  tras tratamiento con CPAP, la diferencia entre ambos valores y el cociente en el grupo de pacientes que no realizan tratamiento antihipertensivo.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+.  $\beta 1b - \beta 1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.  $\beta 1b / \beta 1a$ : Índice de la subunidad  $\beta 1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.



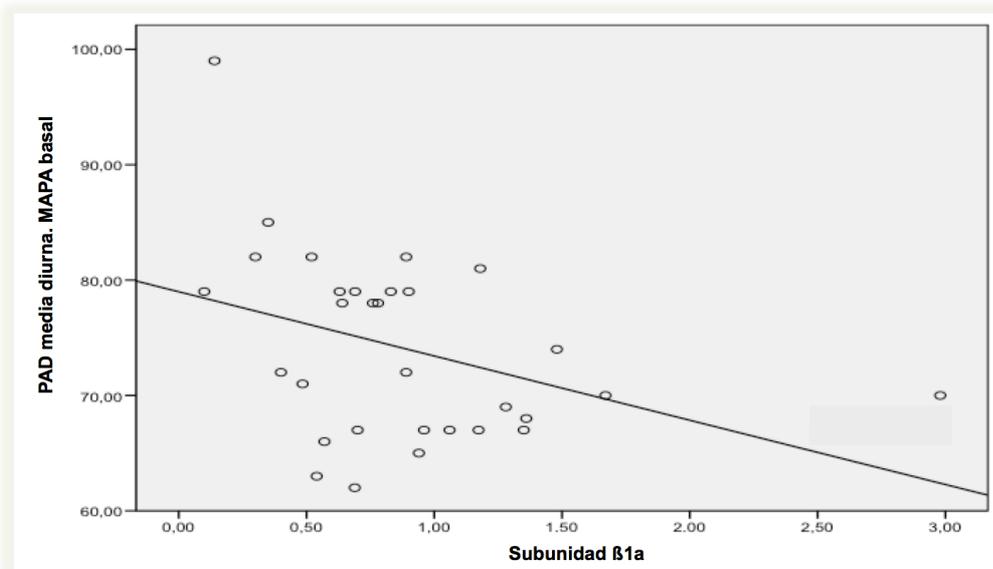
**Figura 31: Correlación entre la subunidad  $\beta1$  basal y el cambio de la subunidad  $\beta1$  tras tratamiento con CPAP.**  $\beta1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta1$  del canal maxi-k+.  $\beta1b - \beta1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta1$  en situación basal.

### **Correlaciones entre la subunidad $\beta1$ y los datos de la monitorización ambulatoria de presión arterial basal:**

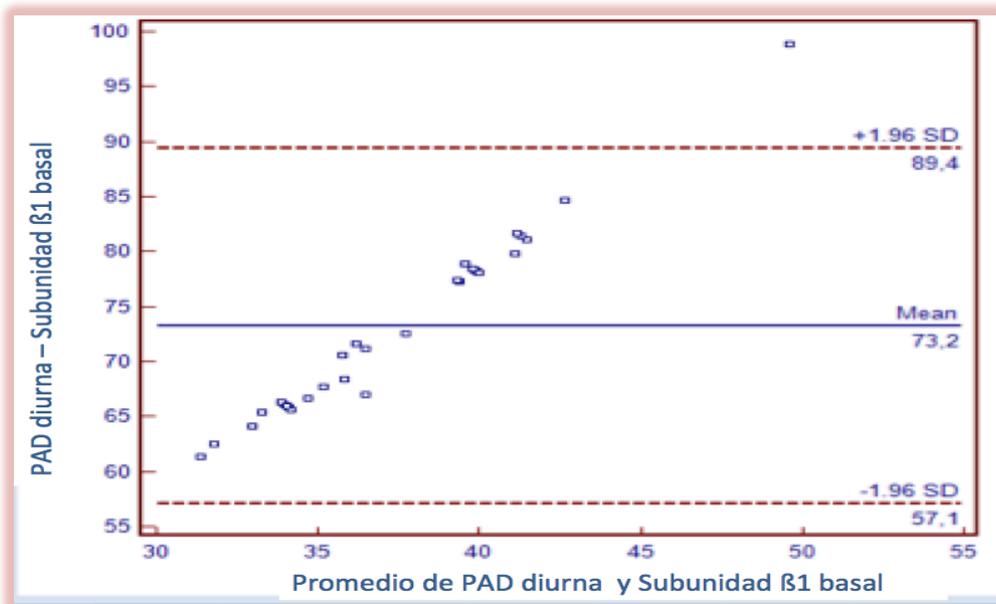
En este subgrupo de 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo, hemos encontrado una correlación significativa de signo negativo entre los niveles de la subunidad  $\beta1$  en situación basal y algunos de los parámetros registrados en el MAPA, de forma que cuanto más elevados son los niveles basales de la subunidad  $\beta1$ , menores son las cifras de presión arterial registradas en el MAPA (tabla 29 y fig. 32 y 34). Además hemos realizado el estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta1$  y la PAD media diurna, PAD media 24 h, observando buena concordancia entre estos parámetros (Fig. 33,35).

MAPA basal	SUBUNIDAD $\beta$ 1a
<b>PA media 24 horas (mmHg)</b>	
PAS media 24h	R = -0,158 p = 0,395
PAD media 24h	<b>R = - 0,340</b> <b>p = 0,06</b>
<b>PA diurna (mmHg)</b>	
PAS media diurna	R = - 0,176 p = 0,344
PAD media diurna	<b>R = - 0,380</b> <b>p = 0,035</b>
<b>PA nocturna (mmHg)</b>	
PAS media nocturna	R = - 0,181 p = 0,34
PAD media nocturna	R = - 0,96 p = 0,61
<b>DS</b>	
DS PAS 24h	R = - 0,101 p = 0,58
DS PAD 24h	<b>R = - 0,402</b> <b>p = 0,02</b>
<b>Carga de PA (%)</b>	
Carga PAS 24h	R = 0,007 p = 0,92
Carga PAD 24h	<b>R = - 0,35</b> <b>p = 0,054</b>
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	
Fc. media 24h	R = - 0,130 p = 0,537
Fc. media diurna	R = - 0,114 p = 0,588
Fc. media nocturna	R = - 0,156 p = 0,45

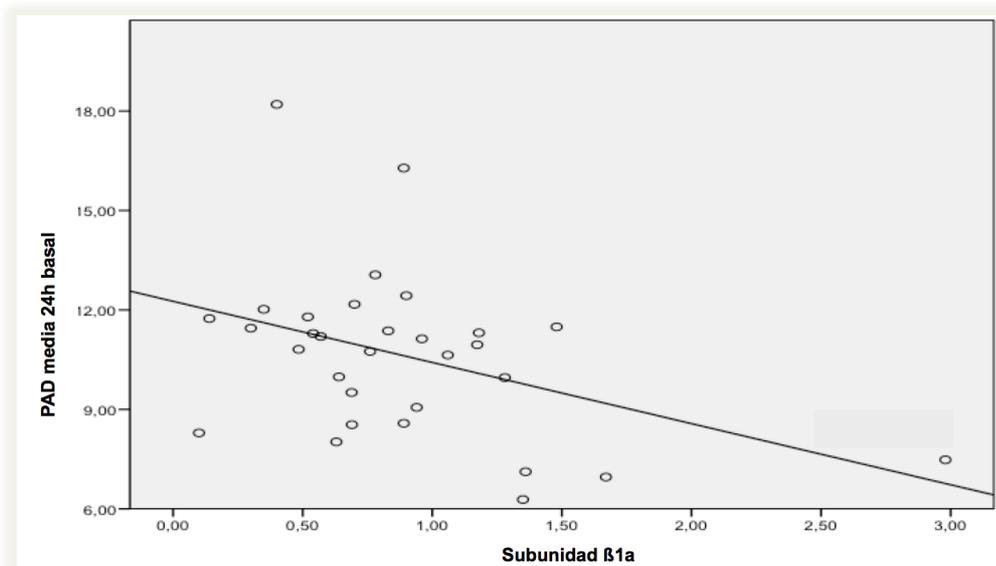
*Tabla 29. Correlación entre los niveles de expresión de la subunidad  $\beta$ 1 basal con los valores obtenidos en la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).  $\beta$ 1a: determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta$ 1 del canal maxi-k+. PAS media 24h: presión arterial sistólica media en 24horas. PAD media 24h: presión arterial diastólica media en 24horas. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial media nocturna. PAD media nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólica. DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las presiones diastólica. Carga PAS 24: porcentaje de lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Carga PAD 24h: porcentaje de lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Fc media 24h: frecuencia cardíaca media en 24 horas. Fc media diurna: frecuencia cardíaca media diurna. Fc. media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna.*



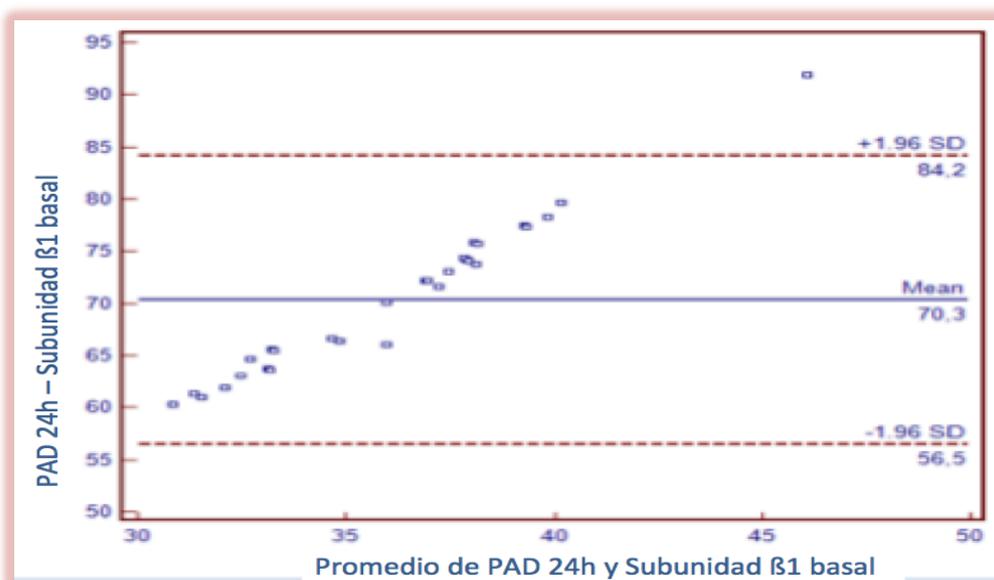
**Figura 32: Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la presión arterial diastólica media diurna basal.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $k^+$ . PAD media diurna (mmHg): presión arterial diastólica media diurna



**Figura 33: Estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la presión arterial diastólica media diurna basal.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $k^+$ . PAD media diurna (mmHg): presión arterial diastólica media diurna



**Figura 34: Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos SIN tratamiento antihipertensivo.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. PAD media 24h: presiones diastólicas medias de 24 h.



**Figura 35: Estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos SIN tratamiento antihipertensivo.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. PAD media 24h: presiones diastólicas medias de 24 h  
**Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$  y los datos de la flujimetría láser-doppler.**

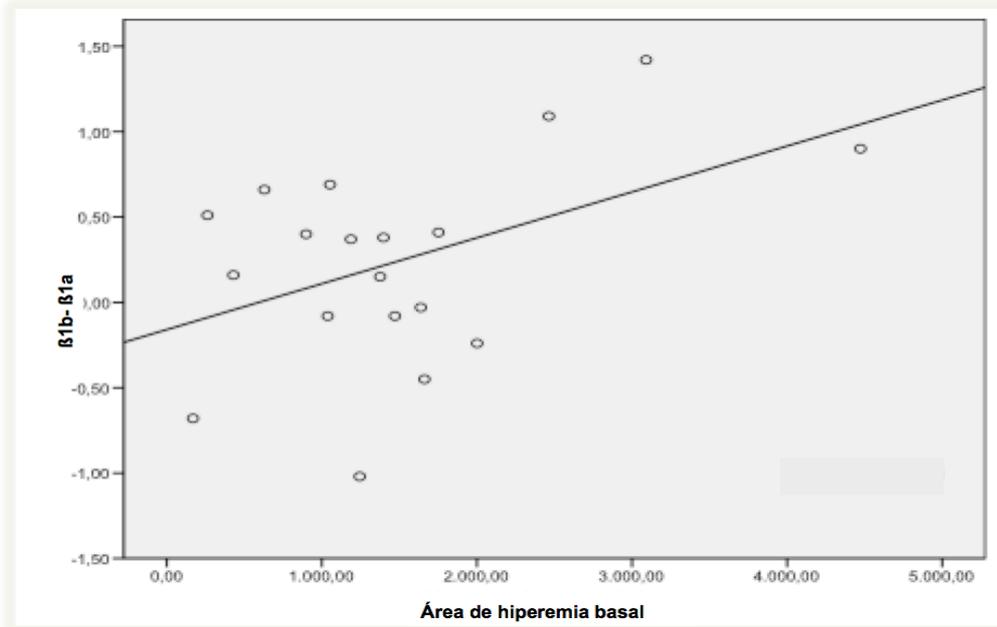
No hemos observado ninguna correlación entre los niveles de expresión de la subunidad  $\beta 1$  basal ( $\beta 1a$ ) y la flujimetría realizada en situación basal en estos 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con SAHS, después de 3 meses de tratamiento con CPAP, hemos encontrado una correlación significativa entre algunos

## Resultados

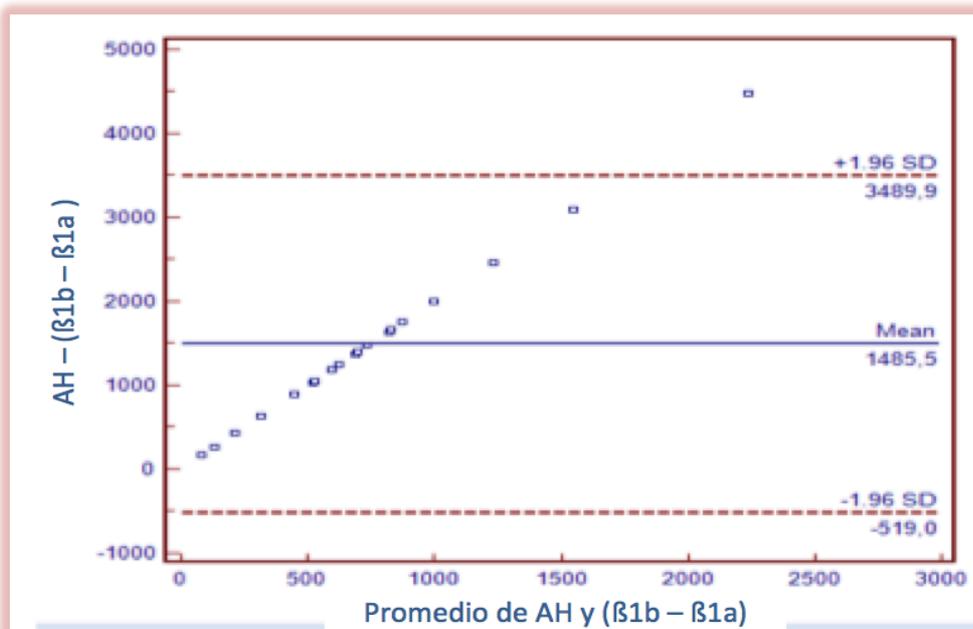
parámetros de la flujimetría basal que reflejan una mejor situación endotelial (valores más elevados del área de hiperemia, así como valores más bajos del tiempo de latencia y del tiempo hasta mitad de hiperemia) y niveles más altos obtenidos en la expresión de la subunidad  $\beta 1$  después del tratamiento con la CPAP (expresados mediante  $\beta 1b - \beta 1a$  y  $\beta 1b / \beta 1a$ ) (tabla 30, figuras 36 y 38). Además hemos realizado el estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta 1$  tras 3 meses de tratamiento con CPAP y parámetros de la flujimetría como el área de hiperemia y el área bajo la curva, observando buena concordancia entre estos parámetros (Fig. 37,39)

Subunidad $\beta 1$ Flujimetría BASAL	Subunidad $\beta 1a$	Subunidad $\beta 1b$	$\beta 1b - \beta 1a$	$\beta 1b / \beta 1a$
Área de hiperemia (%)	R = - 0,14 p = 0,45	R = 0,359 p = 0,2	R = 0,457 p = 0,04	R = 0,18 p = 0,44
Área bajo curva (UP/s)	R = 0,02 p = 0,91	R = - 0,286 p = 0,22	R = - 0,142 p = 0,563	R = 0,46 p = 0,04
Pendiente (UP/s)	R = - 0,91 p = 0,63	R = 0,48 p = 0,03	R = 0,462 p = 0,054	R = 0,03 p = 0,88
Tiempo de latencia (s)	R = 0,37 p = 0,59	R = - 0,124 p = 0,732	R = - 0,680 p = 0,044	R = - 0,318 p = 0,404
Tiempo de recuperación (s)	R = 0,203 p = 0,30	R = - 0,125 p = 0,62	R = - 0,409 p = 0,10	R = - 0,240 p = 0,35
Tiempo hasta mitad hiperemia (s)	R = - 0,088 p = 0,63	R = - 0,464 p = 0,039	R = - 0,179 p = 0,46	R = 0,279 p = 0,24
Pico flujo (UP)	R = - 0,056 p = 0,764	R = 0,188 p = 0,42	R = 0,135 p = 0,58	R = 0,121 p = 0,62
Valor máximo (UP)	R = - 0,141 p = 0,44	R = 0,110 p = 0,64	R = 0,179 p = 0,465	R = 0,426 p = 0,06

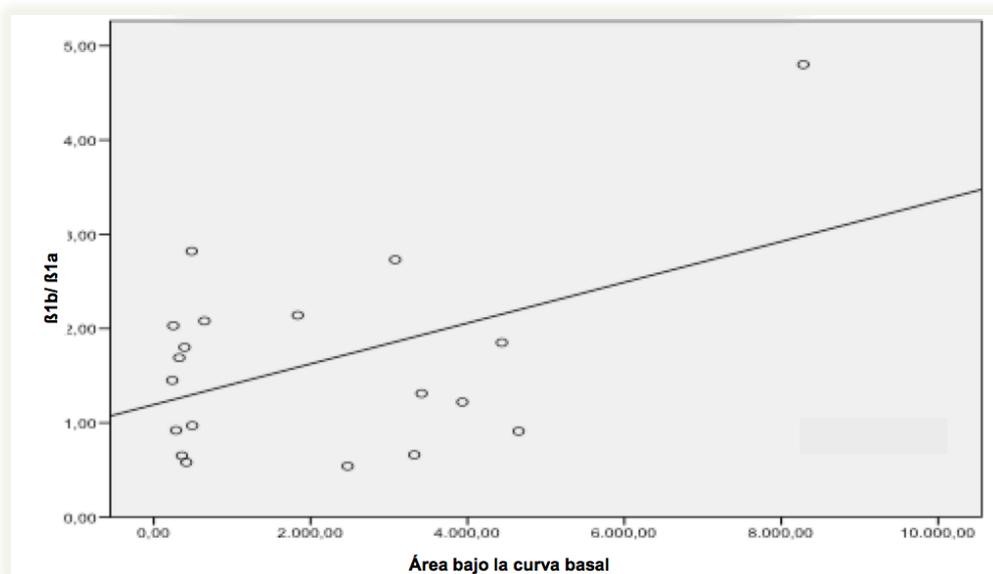
**Tabla 30: Correlación entre la subunidad y la flujimetría láser-doppler tras 3 meses de tratamiento con CPAP.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+.  $\beta 1b$ : determinación del nivel de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+ después de 3 meses de tratamiento con CPAP.  $\beta 1b - \beta 1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.  $\beta 1b / \beta 1a$ : Índice de la subunidad  $\beta 1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal. P: unidades de perfusión. s: segundos.**



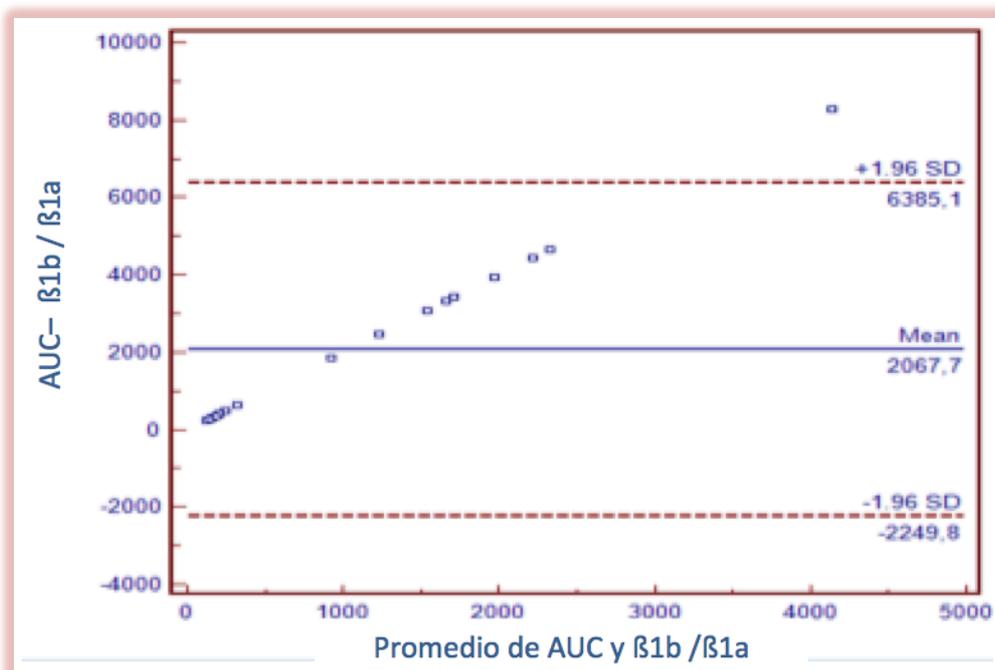
**Figura 36: Correlación entre la diferencia  $\beta 1b - \beta 1a$  y el área de hiperemia basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo.  $\beta 1b - \beta 1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.**



**Figura 37: Estudio de concordancia de Bland y Altman entre la diferencia  $\beta_{1b} - \beta_{1a}$  y el área e hiperemia basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_{1b} - \beta_{1a}$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta_1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal. AH: área de hiperemia.



**Figura 38: Correlación entre el cociente  $\beta_{1b} / \beta_{1a}$  y el area bajo la curva basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_{1b} / \beta_{1a}$ : Índice de la subunidad  $\beta_1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal



**Figura 39: Estudio de concordancia de Bland y Altman entre el cociente  $\beta_{1b} / \beta_{1a}$  y el área bajo la curva basal en sujetos sin tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_{1b} / \beta_{1a}$ : Índice de la subunidad  $\beta_1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal. AUC: área bajo la curva.

### 2.- Subunidad $\beta_1$ del canal maxi-k<sup>+</sup> en sujetos que SI realizan tratamiento antihipertensivo:

Como se ha expuesto anteriormente, de los 66 sujetos en los que se ha realizado la determinación de la subunidad  $\beta_1$ , 40 sujetos eran hipertensos, de los cuales 29 realizaban tratamiento antihipertensivo. De estos 29, 23 eran pacientes del grupo SAHS y 6 sujetos del grupo control.

En este subgrupo de 29 pacientes que realizaban tratamiento antihipertensivo, hemos encontrado unos resultados similares a los descritos en el subgrupo sin tratamiento antihipertensivo, es decir, una correlación de signo inverso entre los niveles de la  $\beta_1$  basal y el aumento de dichos niveles tras tratamiento con CPAP, que sugiere el “efecto techo”, descrito previamente (tabla 31).

Subunidad $\beta_{1a}$	
$\beta_{1b} - \beta_{1a}$	R = - 0,733 p = 0,00
$\beta_{1b} / \beta_{1a}$	R = - 0,348 p = 0,12

**Tabla 31: Correlaciones entre la subunidad  $\beta_1$  basal y la subunidad  $\beta_1$  tras tratamiento con CPAP, la diferencia entre ambos valores y el cociente en el grupo de pacientes que no realizan tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_{1a}$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi-k<sup>+</sup>.  $\beta_{1b} - \beta_{1a}$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta_1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal.  $\beta_{1b} / \beta_{1a}$ : Índice de la subunidad  $\beta_1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal.

### Correlaciones entre la subunidad $\beta_1$ y los datos de la monitorización ambulatoria de presión arterial basal.

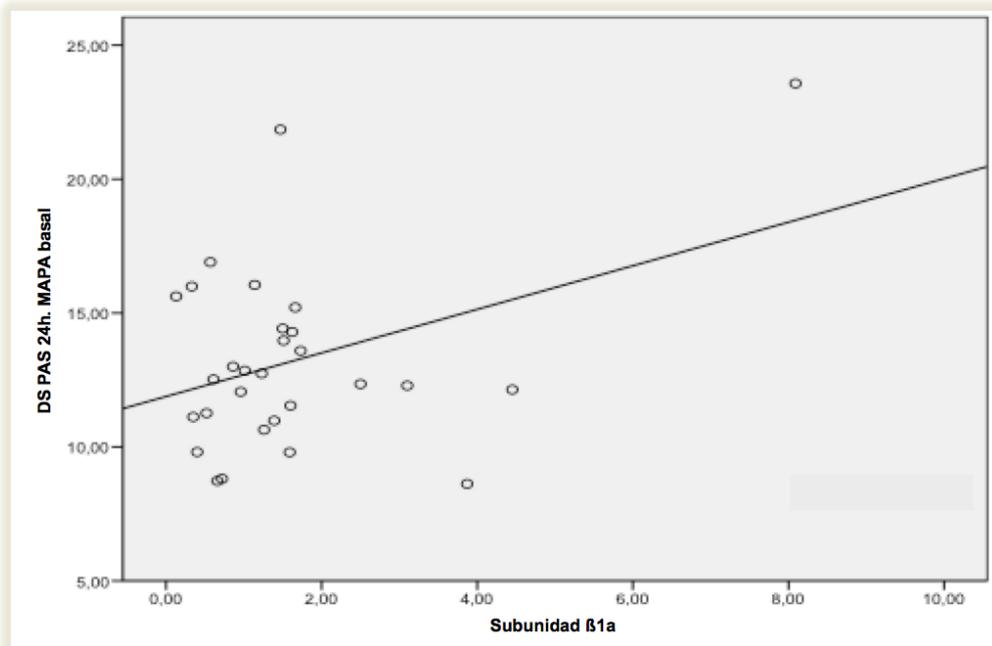
Al contrario de lo descrito en el grupo de los 31 pacientes sin tratamiento antihipertensivo, en estos 29 pacientes con tratamiento para la HTA hemos encontrado una correlación significativa de signo positivo entre los niveles de  $\beta_1$  en situación basal y algunos de los parámetros de presión arterial registradas en el MAPA (tabla 32 y figuras 40,42,44).

También hemos realizado el estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta_1$  y parámetros del MAPA (PAD diurna, DS PAS y DS PAD) observando buena concordancia entre estos parámetros (Fig. 41,43,45).

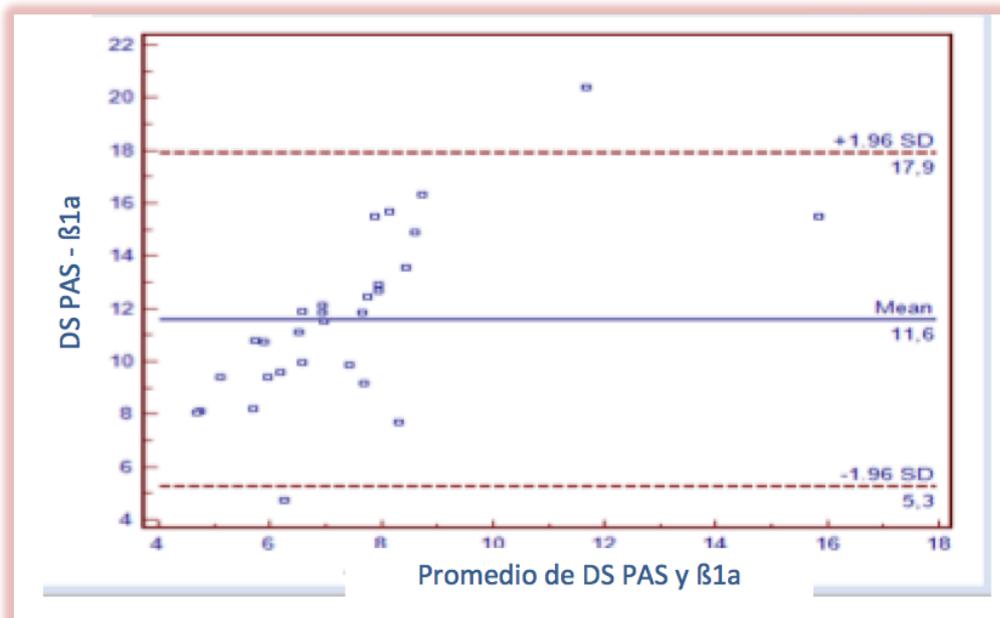
MAPA basal	SUBUNIDAD $\beta$ 1a
<b>PA de 24 horas (mmHg)</b>	
PAS media 24h	R = 0,201 p = 0,29
PAD media 24h	R = 0,320 p = 0,09
<b>PA diurna (mmHg)</b>	
PAS media diurna	R = 0,265 p = 0,164
PAD media diurna	<b>R = 0,402</b> <b>p = 0,03</b>
<b>PA nocturna (mmHg)</b>	
PAS media nocturna	R = - 0,010 p = 0,95
PAD media nocturna	R = - 0,39 p = 0,84
<b>PAM 24 H</b>	
PAM 24h	R = 0,307 p = 0,11
PAM día	<b>R = 0,38</b> <b>p = 0,04</b>
<b>Carga de PA (%)</b>	
Carga PAS 24h	R = 0,160 p = 0,40
Carga PAD 24h	R = 0,331 p = 0,07
<b>DS</b>	
DS PAS 24h	<b>R = 0,377</b> <b>p = 0,04</b>
DS PAD 24h	<b>R = 0,561</b> <b>p = 0,02</b>
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	
Fc. media 24h	R = 0,14 p = 0,94
Fc. media diurna	R = - 0,04 p = 0,80
Fc. media nocturna	R = 0,126 p = 0,52

**Tabla 32. Correlación entre los niveles de expresión de la subunidad  $\beta$ 1a con los valores obtenidos en la monitorización ambulatoria de la presión arterial basal (MAPA).  $\beta$ 1a: determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta$ 1 del canal maxi-k+. PAS media 24h: presión arterial sistólica media en 24horas. PAD media 24h: presión arterial diastólica media en 24horas. PAS media diurna: presión arterial sistólica media diurna. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna. PAS media nocturna: presión arterial media nocturna. PAD nocturna: presión arterial diastólica media nocturna. PAM 24h = PAD 24h + 1/3 (PAS 24h – PAD 24h). PAM día= PAD día + 1/3 (PAS día – PAD día). Carga PAS 24: porcentaje de**

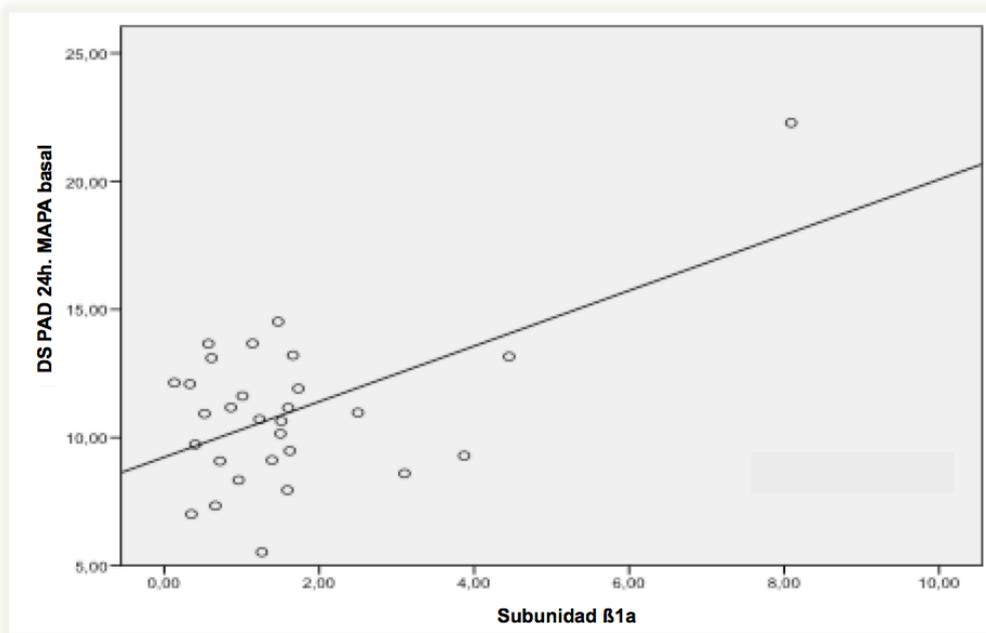
lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. Carga PAD 24h: porcentaje de lecturas de PAS para el periodo de 24 h por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólicas. DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las presiones diastólicas. Fc media 24h: frecuencia cardíaca media en 24 horas. Fc media diurna: frecuencia cardíaca media diurna. Fc. media nocturna: frecuencia cardíaca media nocturna.



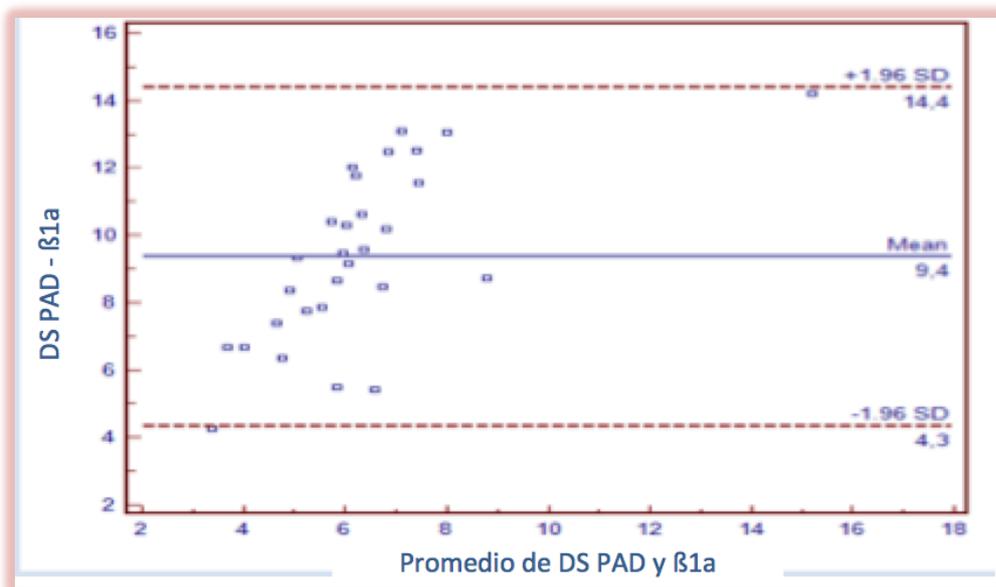
**Figura 40: Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la desviación estándar de la presión arterial sistólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólicas.



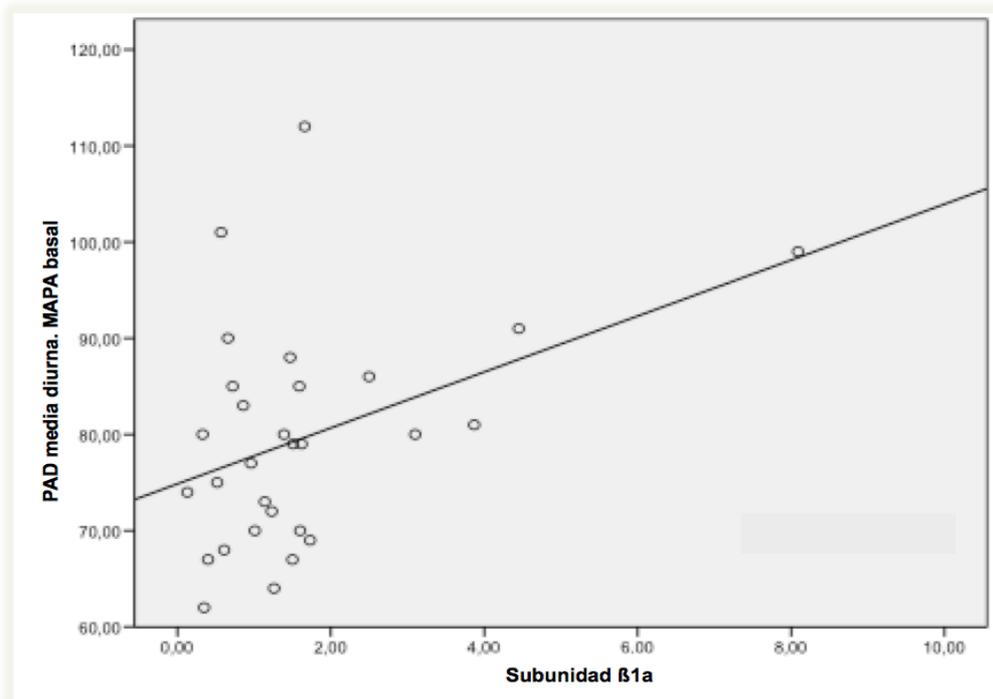
**Figura 41: Estudio de concordancia entre la subunidad  $\beta_1$  basal y la desviación estandar de la presión arterial sistólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi-k+. DS PAS 24h: desviación estándar de la media de las presiones sistólicas.



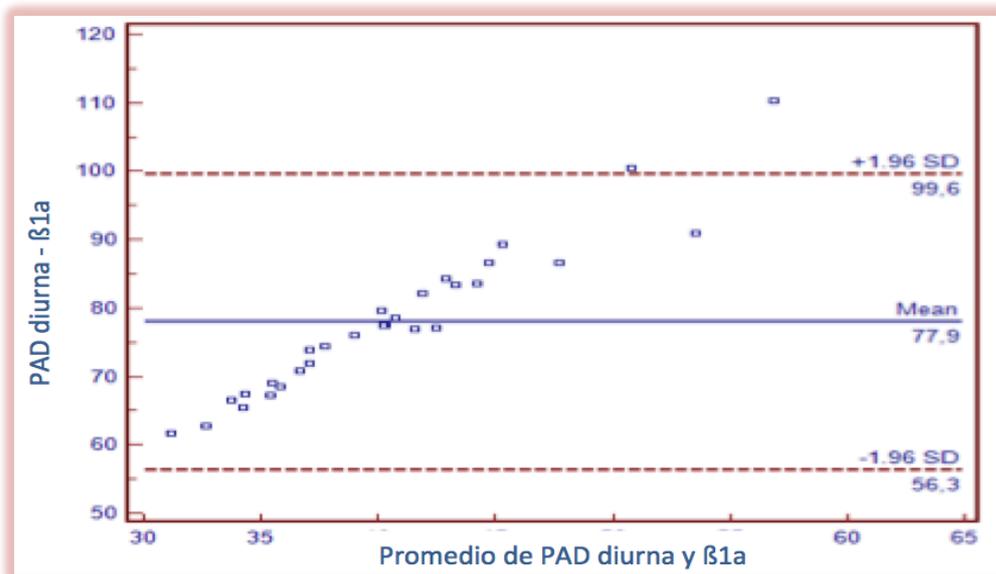
**Figura 42: Correlación entre la subunidad  $\beta_1$  basal y la desviación estandar de la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi-k+. DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las presiones diastólicas.



**Figura 43: Correlación entre la subunidad  $\beta_1$  basal y la desviación estándar de la presión arterial diastólica de 24 horas en sujetos con tratamiento antihipertensivo.**  $\beta_1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi-k+. DS PAD 24h: desviación estándar de la media de las presiones diastólicas.



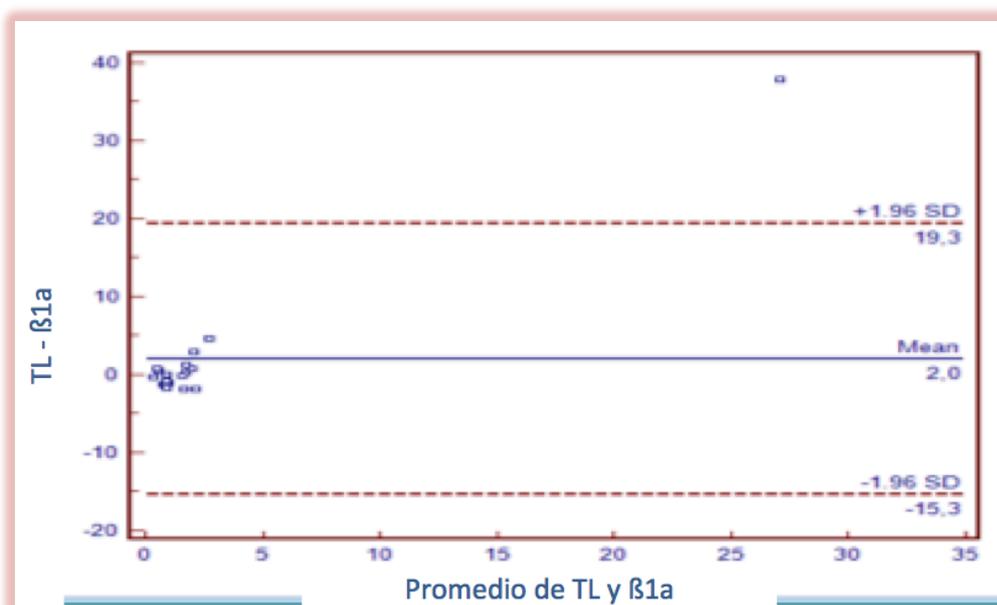
**Figura 44: Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la presión arterial diastólica diurna en sujetos con tratamiento antihipertensivo.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna



**Figura 45: Correlación entre la subunidad  $\beta 1$  basal y la presión arterial diastólica diurna en sujetos con tratamiento antihipertensivo.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+. PAD media diurna: presión arterial diastólica media diurna

**Correlaciones entre la subunidad  $\beta 1$  y los datos de la flujimetría láser-doppler.** Hemos encontrado una correlación significativa de signo positivo entre los niveles basales de la subunidad beta 1 ( $\beta 1a$ ), y el tiempo de latencia de la flujimetría (dado que este parámetro refleja un mejor estado endotelial cuanto menor es su valor, en este subgrupo de sujetos con tratamiento antihipertensivo, los niveles más elevados de  $\beta 1a$  se asocian a un peor estado endotelial de la arteria). Por otro lado, en el subgrupo de pacientes con SAHS, cuanto más corto es el tiempo de latencia de la flujimetría en situación basal, mayor es el aumento obtenido en la subunidad beta 1 después de 3 meses de tratamiento con la CPAP ( $\beta 1b - \beta 1a$ ). En el mismo sentido, menores valores del tiempo hasta mitad de hiperemia (parámetro que también refleja un mejor estado endotelial cuanto más bajo es su valor) se correlacionan de forma significativa con mayores niveles de la subunidad  $\beta 1$  obtenidos después de 3 meses de tratamiento con CPAP ( $\beta 1b$ ) (tabla 33).

También hemos realizado el estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta 1$  y el tiempo de latencia de la flujimetría láser-doppler (observando buena concordancia entre estos parámetros (Fig. 46)



**Figura 46: Estudio de concordancia de Blant y Altman entre la subunidad  $\beta 1$  basal y el tiempo de latencia de la flujimetría láser-doppler.**  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal max- $k+$ . TL: tiempo de latencia.

## Resultados

Subunidad $\beta 1$	Subunidad $\beta 1a$	Subunidad $\beta 1b$	$\beta 1b - \beta 1a$	$\beta 1b / \beta 1a$
Flujimetría basal				
Área de hiperemia (%)	R = 0,073 p = 0,70	R = 0,023 p = 0,91	R = - 0,081 p = 0,71	R = - 0,215 p = 0,34
Área bajo curva (UP/s)	R = 0,256 p = 0,181	R = 0,500 p = 0,5	R = - 0,204 p = 0,361	R = 0,088 p = 0,70
Pendiente (UP/s)	R = - 0,303 p = 0,11	R = - 0,143 p = 0,51	R = 0,137 p = 0,54	R = - 0,074 p = 0,75
Tiempo de latencia (s)	<b>R = 0,885</b> <b>p = 0,00</b>	R = 0,348 p = 0,186	<b>R = - 0,807</b> <b>p = 0,00</b>	R = - 0,110 p = 0,69
Tiempo de recuperación (s)	R = - 0,094 p = 0,636	R = - 0,264 p = 0,235	R = - 0,127 p = 0,582	R = - 0,031 p = 0,89
Tiempo hasta mitad hiperemia (s)	R = - 0,088 p = 0,63	<b>R = - 0,464</b> <b>p = 0,039</b>	R = - 0,179 p = 0,46	R = 0,279 p = 0,24
Pico flujo (UP)	R = - 0,056 p = 0,764	R = 0,188 p = 0,42	R = 0,135 p = 0,58	R = 0,121 p = 0,62
Valor máximo (UP)	R = - 0,141 p = 0,44	R = 0,110 p = 0,64	R = 0,179 p = 0,465	R = 0,426 p = 0,06

**Tabla 33: Correlación entre la subunidad y la flujimetría laser-doppler.  $\beta 1a$ : determinación del nivel basal de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $k^+$ .  $\beta 1b$ : determinación del nivel de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $k^+$  después de 3 meses de tratamiento con CPAP.  $\beta 1b - \beta 1a$ : diferencia entre los niveles de ARNm subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal.  $\beta 1b / \beta 1a$ : Índice de la subunidad  $\beta 1$  = cociente entre los niveles de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  cuantificada después de 3 meses de tratamiento con CPAP y la subunidad  $\beta 1$  en situación basal. P: unidades de perfusión. S: segundos.**

# Discusión

**ÍNDICE:**

<b>DISCUSIÓN</b>	<b>84</b>
<b>1.- SERIE GENERAL: ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b>	<b>91</b>
<b>2.- SERIE GENERAL : CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS</b>	<b>96</b>
<b>3.- COMPARACIONES ENTRE PACIENTES CON SAHS Y SUJETOS CONTROLES</b>	<b>101</b>
<b>4.- EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON CPAP</b>	<b>109</b>
<b>5.- ANÁLISIS DE LA SUBUNIDAD R1 DEL CANAL MAXI-K+</b>	<b>113</b>

## Discusión

---

El Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) supone un problema de salud pública por su elevada prevalencia en la población general, el deterioro de la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, el aumento en las tasas de accidentes de tráfico y laborales, por estar considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares relevantes, y por ser causa de un aumento en la mortalidad cardiovascular. A todo ello se suma el hecho de que la prevalencia del SAHS se incrementa con la edad y la obesidad, por lo que se estima que el número de pacientes con esta patología aumentará en el futuro, debido al envejecimiento de la población, al aumento del sobrepeso y obesidad en la población general y al incremento en la esperanza de vida de la población de nuestro medio<sup>1</sup>. El diagnóstico del SAHS resulta prioritario porque se dispone de un tratamiento eficaz, la CPAP, que mejora los síntomas y la calidad de vida de la mayoría de los pacientes. Estudios previos han demostrado que no diagnosticar y no tratar a los pacientes con SAHS conlleva un incremento en el consumo de recursos sanitarios que puede llegar a ser hasta 2-3 veces mayor que el de la población general<sup>23</sup>. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto los costes relacionados con este síndrome, resultando que tanto los costes directos (relacionados con la salud), como los indirectos (derivados de la productividad laboral en sentido amplio) son muy elevados<sup>22</sup>. En lo que respecta a la asociación entre el SAHS y las enfermedades cardiovasculares, este punto es tan importante a nivel clínico que las últimas normativas publicadas en nuestro medio establecen que el criterio de iniciar tratamiento con CPAP viene dado, por un lado, por la presencia de un SAHS grave (IAH  $\geq$  30), debido al incremento de riesgo vascular que presentan estos pacientes, pero también se tienen en cuenta otros factores, de forma que en pacientes con un IAH entre 5 y 30 con sintomatología importante (somnolencia excesiva diurna o despertares con sensación asfíctica no esporádicos) y/o una serie de *end points* clínicos que reflejan un estado de comorbilidad cardiovascular, como la presencia de HTA refractaria, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular previo, se indicará tratamiento con CPAP<sup>1</sup>. Este planteamiento está originando que cada vez con más frecuencia surja en la práctica clínica el problema que suponen los pacientes con un IAH elevado en los estudios de sueño, sin manifestaciones clínicas relevantes, pero que están diagnosticados de enfermedades cardiovasculares de base, por lo que se plantea la indicación de tratamiento con CPAP como forma de controlar su evolución cardiovascular. Pero este planteamiento se ve dificultado por el hecho de que la eficacia de la CPAP depende de su uso, necesitándose un cumplimiento de al menos 4 horas/noche y la CPAP suele ser peor tolerada en estos casos paucisintomáticos, con lo que la eficacia del tratamiento puede no llegar a lograrse, sobre todo a largo

## Discusión

---

plazo<sup>103</sup>. A esta dificultad se suma el hecho de que si bien se ha descrito que la relación coste-efectividad de la CPAP, en términos de calidad y esperanza de vida, justifica claramente su indicación, es importante tener en cuenta la carga económica creciente que representa para los Servicios Sanitarios de nuestro país el mantenimiento de estas terapias, que puede llegar a plantear incluso un problema de capacidad del Sistema para soportar por esta situación a largo plazo. De todas las enfermedades cardiovasculares con las que se relaciona el SAHS, con la que lo hace de forma más estrecha es con la HTA. En establecer esta relación han sido fundamentales resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos poblaciones más importantes, el estudio de cohortes de Wisconsin y el Sleep Heart Health Study, diseñados y llevados a cabo para conocer las repercusiones cardiovasculares del SAHS, en los que en una cohorte de 709 y 6.132 sujetos, respectivamente, se demostró que existía una asociación epidemiológica entre el SAHS y la HTA, en pacientes de mediana y avanzada edad<sup>11,12</sup>. Del resultado de estos estudios se estableció que el SAHS es un factor de riesgo para desarrollar HTA *de novo*, independientemente de otros factores de comorbilidad asociados, incluso a partir de niveles muy leves de alteraciones poligráficas, ya que valores del “Índice de alteraciones respiratorias (IAR)” (definido como la suma del IAH más los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares) por encima de 5 ya eran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA. Aunque estos dos estudios epidemiológicos han sido fundamentales en el conocimiento de las repercusiones cardiovasculares del SAHS, posteriormente otros estudios han obtenido resultados que matizan los anteriormente mencionados, como el de O'Connor *et al*<sup>104</sup>, quienes describieron que en el riesgo elevado de desarrollar HTA influían también otros factores, como el IMC de los pacientes. En nuestro país, el estudio llevado a cabo en la cohorte de pacientes de Vitoria describió también una relación entre el IAR y el desarrollo de HTA, pero al igual que el anterior, ésta dejaba de ser significativa al ajustarla por factores confundentes como la edad, el IMC, el tabaquismo o el consumo de alcohol<sup>66</sup>.

Tan importante como la asociación entre ambas entidades puede resultar el papel que juega el tratamiento con CPAP en el control de la HTA de estos pacientes, y en este sentido, en los últimos años se han llevado a cabo múltiples estudios, muchos de los cuales han demostrado que la CPAP, en determinadas condiciones y cumpliendo ciertos requisitos, actúa mejorando el control de la HTA en los pacientes con SAHS. En otro orden de cosas, muchos de los pacientes que se diagnostican de SAHS ya han desarrollado una HTA reconocible a nivel clínico, diagnosticada habitualmente en

## Discusión

---

el ámbito de la Atención primaria, al igual que sucede con otras enfermedades crónicas prevalentes en la población general, como la diabetes o la dislipemia. Pero en la HTA asociada al SAHS hay que tener en cuenta que, dadas las características del comportamiento nocturno de la HTA en estos pacientes, puede haber alteraciones previas que pueden pasar desapercibidas durante un tiempo, siendo necesario la monitorización de la presión arterial durante las horas de sueño para reconocerlas. Para esto se suelen utilizar los dispositivos de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), que proporcionan el registro durante 24 horas tanto de la presión arterial como de la frecuencia cardíaca del paciente. El MAPA se utiliza en el proceso diagnóstico y terapéutico de muchos pacientes hipertensos, y no sólo permite conocer con precisión el grado de hipertensión en un individuo durante 24 horas, sino que aporta variables que tienen valor pronóstico en términos de afectación de órganos diana y de morbilidad cardiovascular, como son el comportamiento del patrón circadiano de la presión arterial durante 24 horas, es decir, si se produce el descenso de la presión arterial al pasar de periodo diurno a nocturno (patrón *dipper*), o si existe hipertensión nocturna, con patrones *non-dipper* o *riser* (caracterizándose el primero por una caída < 10% del valor promedio de presión arterial sistólica y/o diastólica, y el segundo por presentar una elevación nocturna de presión arterial sistólica y/o diastólica en relación al promedio de presión arterial diurna)<sup>105,106</sup>. Si bien el MAPA permite conocer alteraciones en el estado vascular antes de que la HTA sea clínicamente manifiesta, sería preferible incluso poder detectar indicios de rigidez arterial y disfunción endotelial antes de que se hayan producido ciertos cambios vasculares que serán irreversibles en la pared arterial y que marcarán el futuro desarrollo de una HTA establecida. Es decir, sería deseable detectar el potencial desarrollo de la HTA a un nivel anterior a su etapa clínica, para poder establecer el perfil de riesgo cardiovascular de un determinado paciente de manera más precoz. En este sentido, en los últimos años se está dando cada vez más importancia al estudio de la función endotelial como forma de detección precoz de la rigidez arterial que puede desembocar, en muchos casos, en el desarrollo de enfermedad vascular a largo plazo. La alteración de la función endotelial puede valorarse mediante diferentes técnicas, que pueden ser invasivas, no invasivas y basadas en la determinación de una serie de parámetros bioquímicos obtenidos en sangre periférica<sup>107</sup>. Los métodos invasivos fueron los primeros en desarrollarse y hasta hace relativamente poco tiempo han sido los más utilizados para la medición de la función endotelial. Estos métodos incluyen la evaluación de la función endotelial tanto a nivel de las arterias coronarias como a nivel de vasos periféricos, como la arteria braquial, mediante la infusión de ciertos agentes

## Discusión

---

vasoactivos, como la acetilcolina, que provoca la dilatación de las arterias que conservan un endotelio íntegro. De manera inversa, en vasos que presentan un endotelio dañado, la acetilcolina produce una vasoconstricción por efecto directo sobre las células de músculo liso. Esta técnica ha sido una de las más usadas hasta hace pocos años, en los que han aparecido otras técnicas menos invasivas que permiten un estudio más sencillo del endotelio. Dentro de estas técnicas no invasivas destacan la resonancia magnética, que permite valorar de manera simultánea la función endotelial de vasos centrales y periféricos, pero tiene la desventaja de su elevado coste y de necesitar una infraestructura compleja para su realización. Una técnica mucho más sencilla y también validada para el estudio de la función endotelial es la realización del test de hiperemia reactiva a la isquemia por técnica de flujimetría láser-doppler. El fundamento fisiológico de esta técnica radica en la activación de receptores endoteliales que intervienen en la síntesis y liberación del óxido nítrico (ON), que participa en la regulación fisiológica del flujo de los vasos sanguíneos arteriales, de forma que la respuesta vasodilatadora secundaria a la liberación del ON refleja la capacidad que tiene el endotelio vascular para producirlo y liberarlo, lo cual indica un estado endotelial conservado. A pesar de ser una técnica con un fundamento sencillo, estar validada para la medición de la función endotelial y ser reproducible, tiene algunas limitaciones metodológicas, como que existen una gran variedad de factores que pueden influir sobre la dilatación obtenida con la misma, como pueden ser el tabaquismo, el tipo de alimentación, la temperatura o el estrés. Además, los porcentajes de dilatación pueden oscilar debido a la variabilidad inherente a la técnica, las características de los sujetos evaluados o al método empleado para incrementar el flujo, con mayor o menor grado de hiperemia e isquemia en la zona de medida. Por todo esto, es muy importante observar ciertas consideraciones metodológicas antes y durante la realización de la técnica. La técnica láser-doppler determina la magnitud de la perfusión arterial durante el reposo, durante la oclusión y en el pico alcanzado tras la oclusión. Esta técnica ha sido utilizada en varios estudios para la medición de la función endotelial tanto en adultos como en niños, pero su uso a nivel de la práctica clínica es aún muy limitado debido a que, por un lado, es una técnica con un consumo considerable de tiempo, necesita una infraestructura específica para su realización y, además, debe ser realizada siempre por la misma persona, dada la variabilidad interobservador inherente a la técnica<sup>82,102</sup>. En nuestro caso, se han cumplido todos los requisitos que exige la realización de esta prueba, que se ha llevado a cabo por personal experto de la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular y los resultados han sido analizados por facultativos pertenecientes a dicha Unidad. En pacientes con SAHS diversos estudios han descrito que puede existir una rigidez

## Discusión

---

arterial mayor que en sujetos sanos, así como que esta alteración endotelial mejora tras el tratamiento correcto con CPAP<sup>89</sup>. Sin embargo, hoy en día no se puede asegurar que todos los pacientes en los que se encuentra un aumento de la rigidez arterial detectada de manera subclínica mediante los métodos antes mencionados, vayan a desarrollar una enfermedad cardiovascular clínicamente relevante en el futuro, ni predecir cuales podrían ser los factores determinantes para que esto se produjera. Por este motivo, sería importante realizar una evaluación global de la función endotelial y del perfil cardiovascular del paciente de la manera más completa posible, para tratar de determinar si existe un perfil de pacientes con un mayor riesgo de desarrollar las enfermedades cardiovasculares que se han asociado al SAHS a nivel clínico, así como valorar si existe un grupo concreto de pacientes con SAHS que pudieran beneficiarse a nivel en su evolución cardiovascular de un tratamiento más precoz del mismo. En este sentido, en los últimos años han aparecido líneas de investigación novedosas que intentan aportar nuevas herramientas para la evaluación precoz del paciente con alteración cardiovascular. Una de las aportaciones importantes en los últimos años ha sido la descripción del papel que juegan los canales maxi-K<sup>+</sup> en la regulación del equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción arterial, equilibrio que se distorsiona cuando se desarrolla una hipertensión arterial. La descripción de estos canales y sus subunidades son motivo de discusión detallada en uno de los siguientes apartados de este documento. A pesar de que el número de trabajos que se han centrado en valorar las alteraciones y repercusiones cardiovasculares del SAHS es muy elevado, ninguno de ellos ha abordado este aspecto desde un punto de vista tan completo como el presente estudio. Muchos de los estudios previos se han situado en un nivel clínico para valorar la asociación entre el SAHS y distintas enfermedades cardiovasculares, cuando el paciente ya ha desarrollado, por ejemplo, una hipertensión arterial manifiesta, reconocible con los métodos diagnósticos habituales y con un daño vascular ya establecido. En otros casos, se han situado a un nivel subclínico, valorando el daño endotelial producido en una fase más precoz mediante la provocación activa de la respuesta endotelial frente a distintos agentes. Esta mayor precocidad a la hora de reconocer el daño endotelial es muy interesante, pero plantea el problema de que no se puede asegurar cuál será el significado clínico real a mediano plazo de estos resultados, ya que no se puede concluir que los pacientes que presenten alteraciones endoteliales precoces vayan a desarrollar necesariamente una HTA clínica. Y, por supuesto, los estudios que se centran en el nivel de la investigación básica tienen la ventaja de que pueden profundizar mucho en un aspecto biológico concreto, pero suponen el problema de que al analizarlo de manera aislada, no se tienen en cuenta el

## Discusión

---

resto de mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que actúan cuando el proceso se produce *in vivo*, en un paciente con SAHS e HTA. Por esto es importante cubrir un vacío existente en este campo, ya que en la actualidad no hay ningún trabajo que estudie de manera simultánea la relación entre el SAHS y la HTA en los tres niveles comentados, es decir, desde un punto de vista clínico, a nivel de la función endotelial y a nivel de investigación básica. En el presente estudio, esta relación entre daño vascular y SAHS se ha valorado tanto en situación basal, como después de haber modificado el papel causal y fisiopatológico del mismo aplicando tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), para profundizar en el conocimiento del proceso de la alteración endotelial en estos pacientes e intentar mejorar el manejo de dichas alteraciones.

### **1.- SERIE GENERAL: ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Hemos incluido una población de 82 sujetos estudiados en la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño de la Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias y en la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular del Hospital Universitario Virgen del Rocío, con una edad media de la serie de  $52,62 \pm 12,4$  años, lo que está en concordancia con el pico de incidencia de los trastornos respiratorios del sueño en los adultos, que se sitúa entre los 50 y 55 años<sup>1</sup>. Además, dado que el SAHS puede afectar a todos los grupos etarios de la población general, desde etapas muy tempranas de la vida hasta la población anciana, es de destacar que hemos incluido en nuestro estudio una serie que comprende prácticamente todo el espectro de la edad adulta, con un rango que se sitúa entre los 22 y los 80 años. Esto es importante porque las consecuencias cardiovasculares del SAHS son diferentes en jóvenes y ancianos, siendo considerada una enfermedad con mayor repercusión sistémica en los primeros. En un estudio publicado recientemente por nuestro grupo hemos analizado una población de 1.744 pacientes derivados a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño del Hospital Virgen del Rocío por sospecha de SAHS, para evaluar si los niveles de gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) están aumentados en estos pacientes, ya que el SAHS se caracteriza por suponer un estado inflamatorio sistémico de bajo grado y provocar estrés oxidativo crónico<sup>108</sup>. En este estudio hemos encontrado que la edad más avanzada disminuye las probabilidades de tener una GGT elevada en el test de regresión logística multivariante, lo que se puede considerar como un marcador de un menor riesgo vascular en los pacientes con SAHS de mayor edad. Estos resultados van en la misma línea que los resultados obtenidos

## Discusión

---

en el Sleep Heart Health Study, que confirman que el SAHS es un factor de riesgo para el ictus, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, con la puntualización de que el segmento de población con mayor riesgo es el de los hombres menores de 70 años<sup>2</sup>. Este estudio ha aportado otros datos que van en la misma línea, como que el SAHS se relaciona con la HTA sólo en la población menor de 60 años y que entre los pacientes con SAHS libre de antecedentes de enfermedad vascular, la presencia de otros marcadores de riesgo vascular como el aumento del índice cintura-cadera, la diabetes o la dislipemia eran más prevalentes entre los pacientes jóvenes. Otra consideración metodológica importante a tener en cuenta es que los resultados de los estudios 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, por lo que en un estudio de este tipo resulta imprescindible estudiar pacientes de ambos géneros, como ha sido nuestro caso, ya que la serie de 82 sujetos está formada por 51 (62%) hombres y 31 (38%) mujeres, con un *ratio* hombres / mujeres de 1,6 en la serie general. En el mencionado artículo de nuestro grupo sobre el papel de la GGT en el SAHS, la población de 1.744 pacientes estaba formada por 1.360 hombres (77%) y 384 (22%) mujeres, porcentajes similares a los del presente estudio. Esta proporción de hombres / mujeres de nuestra serie reproduce la encontrada en otros estudios previos llevados a cabo también por nuestro grupo. Estos datos sobre las proporciones entre hombres y mujeres se mantienen cuando analizamos solo los 61 pacientes con SAHS, ya que 40 eran hombres y 21 mujeres (*ratio* hombres/mujeres de 1,9). Estos resultados están en consonancia con el hecho de que las mujeres son derivadas en una proporción menor 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 hombres<sup>109</sup>. Por otro lado, es importante haber incluido sujetos de ambos géneros 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, habiéndose descrito que el deterioro de la función endotelial se retrasa unos 10 años en las mujeres respecto de los hombres<sup>110</sup>, 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 mujeres<sup>1</sup>. También cabe destacar que un estudio publicado recientemente<sup>111</sup> 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

## Discusión

---

que relacionaban dichas patologías pueden ser fisiopatológicamente diferentes en hombres y mujeres. En este sentido, el grupo de pacientes diagnosticados con SAHS a los que hemos tratado con CPAP incluye tanto hombres como mujeres, por lo que estas diferencias entre géneros seguramente han contribuido a enriquecer nuestro estudio y sus resultados. Otro punto relevante de la serie general de nuestro estudio tiene que ver con los parámetros antropométricos, ya que un factor estrechamente relacionado con el SAHS es la obesidad, sobre todo en la población adulta. La obesidad constituye uno de los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar un SAHS, habiéndose encontrado un IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  en un elevado porcentaje de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, y que un aumento de peso del 10% respecto del basal está asociado a un riesgo mayor de desarrollar SAHS en los siguientes 4 años<sup>1</sup>. Comparando nuestros datos con los obtenidos en el estudio epidemiológico "Predimerc"<sup>112</sup>, llevado a cabo con 2.268 sujetos de ambos sexos (entre 30 y 74 años) de la población general de nuestro país, en el cual el IMC promedio de esta población era  $27 \text{ kg/m}^2$ , hemos encontrado en nuestros pacientes unos parámetros antropométricos más cercanos a los que se describen asociados al SAHS, con un valor promedio del IMC de nuestro estudio de  $33,20 \pm 6,18 \text{ kg/m}^2$ , lo cual define a nuestra serie general como obesa, atendiendo a la Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC. Pero más que el nivel de sobrepeso u obesidad se considera actualmente importante cual es el patrón de disposición de la grasa corporal, siendo la obesidad presente en los pacientes con SAHS, principalmente en los hombres, habitualmente de tipo central, con un predominio del depósito graso en el cuello y el abdomen. Ciertos parámetros antropométricos, como la circunferencia del cuello o el índice cintura/cadera se relacionan mejor con el valor del IAH que el propio IMC<sup>113</sup>. Actualmente está aceptado que la obesidad central es un factor predisponente para el desarrollo de estrés oxidativo, y actualmente el tejido adiposo es considerado un órgano endocrino muy activo, productor de múltiples sustancias con acciones proinflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, capaces de provocar un aumento del estrés oxidativo y alteraciones en la función endotelial<sup>114,115</sup>. A este respecto, según los criterios de este consenso, para la población europea de nuestro medio, la circunferencia de la cintura que marca el punto de obesidad abdominal es de  $\geq 102 \text{ cm}$  hombres y  $\geq 88 \text{ cm}$  en las mujeres, por lo que los valores obtenidos en nuestra serie ( $110,3 \pm 11,1 \text{ cms}$  en los hombres y  $106,5 \pm 17 \text{ cms}$  en las mujeres) hacen que nuestros sujetos se definan como obesos con un patrón central del depósito de la grasa corporal, con las implicaciones sistémicas que ello supone<sup>116</sup>. En este sentido, en el estudio sobre la GGT recientemente publicado por nuestro grupo al que se ha

## Discusión

hecho referencia, en la población de 1.744 pacientes analizada hemos encontrado que los niveles de GGT se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta relación parece ser debida a la coexistencia de otros factores asociados, fundamentalmente la obesidad central, más que a las alteraciones respiratorias durante el sueño del SAHS<sup>108</sup>. Un aspecto a tener en cuenta sobre el método que hemos empleado en el presente estudio es que los datos obtenidos sobre los antecedentes personales de enfermedades previas de los sujetos estudiados, como HTA, diabetes o dislipemia, fueron obtenidos de la historia clínica informatizada, que permite hacer una revisión rápida de los antecedentes del paciente en la consulta, así como directamente de la información aportada por el propio paciente. Esto puede suponer un cierto riesgo en la fiabilidad de estos datos, aunque esta limitación es inherente a los estudios llevados a cabo a partir de procedimientos empleados en la asistencia clínica, donde suele ser el paciente quien refiere sus antecedentes. De todas formas, los antecedentes de mayor interés en este estudio (como dislipemia y diabetes) suponen algunos de los procesos crónicos que mejor se diagnostican y controlan en el ámbito de Atención primaria en nuestro medio, por lo que su grado de infradiagnóstico o desconocimiento debe ser poco relevante. Además, el antecedente clínico más importante a tener en cuenta en este estudio es la HTA, la cual era evaluada con la realización del MAPA de 24 horas, de forma que en todos los casos el diagnóstico de ser o no hipertenso no planteaba dudas. Respecto a los factores de riesgo cardiovascular de los 82 sujetos incluidos, 50 (61%) estaban diagnosticados de hipertensión arterial al inicio del estudio, siendo este porcentaje más elevado que la prevalencia de HTA en la población general, que se estima en torno al 35%, aunque esta cifra se eleva al 40% en edades medias y a más del 60% a partir de los 60 años<sup>117</sup>. La frecuencia más elevada de HTA en nuestra serie se justifica porque 61 (74,4%) de los 82 sujetos pertenecen al grupo SAHS, lo cual ya supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA<sup>1,99</sup>. Además, los restantes 21 (25,6%) sujetos del grupo control fueron reclutados en Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular, lo cual ha llevado también a tener un porcentaje de hipertensos más elevado. En el antecedente de otros diagnósticos previos, como el de diabetes mellitus (18,3%), o dislipemia (37,8%), hemos encontrado cifras muy similares a las que hemos obtenido en poblaciones mucho más amplias de nuestro medio<sup>108</sup>, con un 12,1% de pacientes diabéticos y 39,4% diagnosticados de dislipemia. y comparables a las encontradas en el mencionado estudio epidemiológico "Predimerc", en el que el porcentaje de HTA en la población de nuestro país se estimaba en 29,3%, el de dislipemia en 23,3% y el de diabetes en 8,1%<sup>112</sup>.

## Discusión

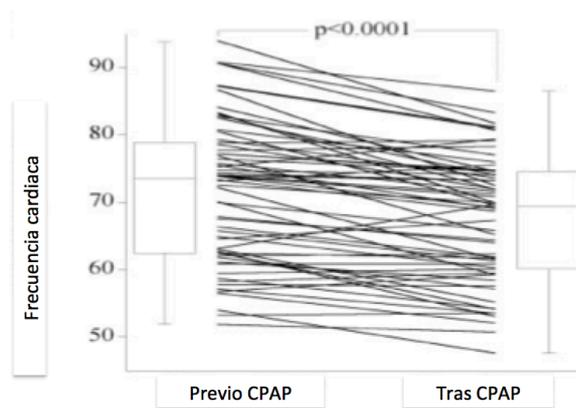
En lo que se refiere a los síntomas de SAHS, como se observa en la figura 25 el porcentaje de nuestra serie que presentaba síntomas típicos, como ronquidos y apneas observadas durante el sueño es muy elevado (90,2% y 80,5% respectivamente). Estas cifras son algo más elevadas de lo que cabría esperar por la distribución de los 82 sujetos de la serie (74,4% en el grupo SAHS y 25,6% en el grupo control), pero esto es debido en parte a la dificultad que hemos encontrado a la hora de reclutar sujetos sanos para el grupo control, puesto que la inclusión en el estudio suponía la realización de múltiples pruebas (MAPA de 24 horas, flujimetría láser-doppler y poligrafía respiratoria), con un consumo de tiempo y una serie de inconvenientes no despreciables, lo cual ha dificultado el proceso de captación de voluntarios. Por este motivo, parte de los sujetos controles se han incluido tras haber sido derivados a la Unidad de Trastornos respiratorios del sueño por síntomas poco relevantes, como roncopatía aislada. Es importante destacar que los ronquidos simples, definidos por la Academia Americana de Medicina del Sueño como los ronquidos percibidos por una segunda persona, sin insomnio, hipersomnolencia o alteraciones en la arquitectura del sueño asociados, no tienen validez diagnóstica para el SAHS, y esta patología tiene que ser confirmada mediante la realización de un estudio de sueño<sup>118</sup>. En este sentido, en los sujetos de nuestro grupo control se ha descartado la existencia de un trastorno respiratorio del sueño ya que se ha exigido un resultado estrictamente normal (IAH <5) en la poligrafía respiratoria nocturna. Respecto a los datos de la poligrafía respiratoria, la serie general presenta un IAH medio de  $42,3 \pm 31,7$ , con una importante afectación oximétrica (ID promedio de  $40,70 \pm 30,9$ ), resultados lógicos ya que el 74,4% de los participantes están incluidos en el grupo SAHS y el 25,6% en el grupo control (siendo este segundo grupo el responsable de la DS tan amplia en los valores del IAH y del ID). Como se discutirá más adelante, los 61 pacientes con SAHS han tenido un IAH promedio de  $56,06 \pm 24,8$ , y un ID promedio de  $53,96 \pm 24,3$ , lo cual los cataloga como SAHS grave según las normativas actuales, lo cual está en consonancia con el hecho de que una parte fundamental de este estudio es evaluar el papel del tratamiento con CPAP, y según las normativas actuales<sup>1,6,17</sup> la indicación de CPAP se establece sobre todo a partir de IAH > 30, incluso si la expresión clínica del síndrome no es muy relevante. Por nuestra parte, además, hemos evitado incluir pacientes con IAH entre 5-15 (que pueden ser diagnosticados de SAHS en grado leve), para evitar infraestimar la importancia de las alteraciones del patrón oximétrico durante el sueño, fundamentales en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares asociadas al SAHS.

### 2.- SERIE GENERAL : CORRELACIONES entre PARÁMETROS

Al analizar las alteraciones respiratorias del sueño y sus consecuencias oximétricas (evaluadas con la poligrafía respiratoria) y el perfil de la presión arterial durante 24 horas (mediante el registro del MAPA), hemos encontrado una correlación entre el patrón oximétrico nocturno y la frecuencia cardíaca, de forma que cuanto más baja es la saturación de oxígeno basal y media, y mayor el valor del  $CT_{90}$ , más elevada es la frecuencia cardíaca, tanto diurna como nocturna. Desde hace décadas es conocido que las alteraciones en la frecuencia cardíaca en la población general juegan un papel relevante en la aparición de eventos cardíacos, y estudios como el CASTEL<sup>119</sup> y el Framingham<sup>120</sup> demostraron que existía una correlación positiva entre una frecuencia cardíaca elevada y la aparición de eventos cardiovasculares adversos. Uno de los mecanismos por los cuales una frecuencia cardíaca más elevada puede suponer un factor de riesgo para las alteraciones cardiovasculares es mediante su relación con la presión arterial. La determinación del gasto cardíaco se hace mediante la fórmula “gasto cardíaco = volumen sistólico de eyección x frecuencia cardíaca”, mientras que la de la presión arterial media (PAM) es  $= (GC \times RVS) + PVC$  (GC: Gasto cardíaco; RVS: Resistencia vascular sistémica; PVC: Presión venosa central). Por tanto, un aumento en la frecuencia cardíaca provocará una elevación en el gasto cardíaco, y esto a su vez influirá en que la PAM sea más alta. En este sentido, un estudio publicado en 2011 analizó la relación entre la gravedad del SAHS, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, encontrando una correlación de signo positivo entre la frecuencia cardíaca nocturna y la HTA, concluyendo que la frecuencia cardíaca media y nocturna se correlaciona con la gravedad del SAHS y con la HTA, sugiriendo que los pacientes con SAHS presentan un estrés fisiológico durante el sueño, acompañado de una caída en los niveles de oxígeno que provoca una activación en el sistema nervioso simpático<sup>121</sup>. El control autonómico de la función cardíaca determina la frecuencia de los latidos y su variación en condiciones de reposo, o como respuesta a diferentes estímulos, como a la hiperestimulación del sistema nervioso simpático que presentan los pacientes con SAHS por los ciclos de hipoxia-renormoxia, que provocan una activación a nivel del cuerpo carotídeo, uno de los sensores de oxígeno más importantes del organismo<sup>122,123</sup>. La mayoría de los estudios que analizan las alteraciones de la frecuencia cardíaca lo hacen utilizando el parámetro de “variabilidad de frecuencia cardíaca”, y se ha demostrado que el SAHS tiene un impacto negativo sobre este parámetro<sup>124</sup>. Resultados similares a los que hemos encontrado en nuestra serie son los descritos por *Sumi et al*<sup>125</sup>, quienes estudiaron una serie de 62 pacientes comparable a la nuestra, tanto por el tamaño muestral, como porque eran pacientes

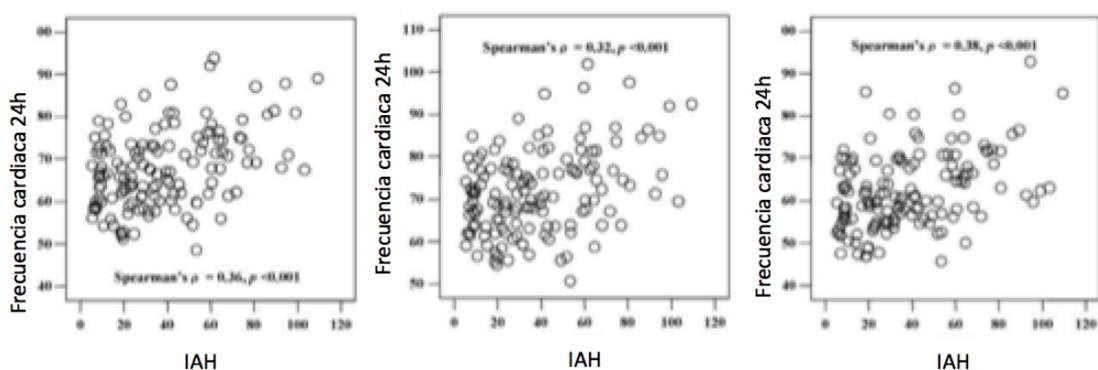
## Discusión

con sobrepeso, con SAHS grave y con una edad media similar a la de nuestros pacientes. En este estudio se le realizó un MAPA de 24 horas de manera basal y tras 3-4 días de tratamiento con CPAP, describiéndose que la frecuencia cardíaca media durante 24 horas se correlacionaba de manera positiva con el IAH, y además disminuían con el tratamiento con CPAP (ver figura 47).



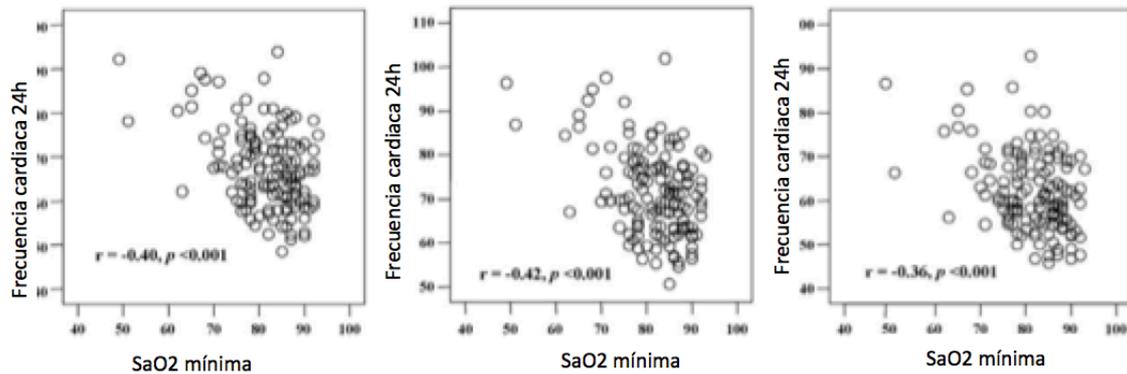
**Figura 47: Comparación de la frecuencia cardíaca antes y después del tratamiento con CPAP.** “Modificado de Sumi et al 2006”

Otros autores han encontrado iguales resultados en este sentido, como Kawano et al<sup>126</sup>, quienes describieron en 136 pacientes diagnosticados de SAHS que tanto la severidad del mismo como el patrón oximétrico se asociaba de forma independiente con la frecuencia cardíaca de 24 horas, y que después de 6 meses de tratamiento con CPAP disminuía de forma significativa.



**Figura 48: Asociación entre el IAH y frecuencia cardíaca durante 24 horas (A), durante la vigilia (B) y durante el sueño (C).** Modificado de “Kawano et al 2010”.

## Discusión



**Figura 49: Asociación entre la saturación arterial de O<sub>2</sub> mínima nocturna y frecuencia cardíaca durante 24 horas (A), durante la vigilia (B) y durante el sueño (C).** Modificado de "Kawano et al 2010".

Es de destacar que esta correlación entre IAH e ID y la frecuencia cardíaca no sólo la hemos encontrado en los pacientes con SAHS, sino también en los sujetos del grupo control, por lo que un mayor número de eventos respiratorios y desaturaciones durante el sueño, aún manteniéndose dentro de los límites de la normalidad, son capaces de influir en una mayor frecuencia cardíaca de estos sujetos sanos. Este concepto de que las alteraciones en la frecuencia cardíaca pueden ser una expresión precoz de las alteraciones fisiopatológicas secundarias a los trastornos respiratorios durante el sueño es concordante con los resultados de un estudio publicado por nuestro grupo<sup>127</sup> en una población de adolescentes, llevado a cabo para analizar la evolución clínica y poligráfica de los trastornos respiratorios del sueño. En este estudio encontramos que el número de eventos cardíacos (definidos como los cambios en la frecuencia cardíaca en más de 10 latidos/minuto durante > 10 segundos, asociados a una apnea, hipopnea o desaturación), disminuía después de cuatro años de seguimiento en estos adolescentes, lo que podría deberse al papel que se les da a estos eventos como marcadores de la activación autonómica, que es más típica en niños más pequeños<sup>128</sup> pero que en los adultos con SAHS podrían ser equivalentes a los despertares (*arousals*) con los que finalizan las apneas. Al analizar la poligrafía respiratoria y las variables de la presión arterial en el MAPA, a diferencia de lo que sucede con la frecuencia cardíaca, no hemos encontrado ninguna correlación entre ellos, ni analizando el grupo de pacientes con SAHS y el grupo de sujetos control por separado. Estos resultados difieren de otros estudios publicados hasta el momento, en los que se ha descrito que la gravedad del patrón oximétrico y del IAH está asociada con el grado de la hipertensión arterial, como el observacional longitudinal realizado en la cohorte de pacientes de Wisconsin<sup>18</sup>, que demostró que a partir de niveles del

## Discusión

---

“Índice de alteraciones respiratorias”  $> 5$ , el SAHS suponía ya un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA. En esta misma línea, O'Connor *et al*<sup>19</sup> describieron en 2009 en la población del estudio SHHS un riesgo elevado de HTA en sujetos con un IAR  $>30$ , aunque al ajustar esta asociación por el IMC se perdía la significación estadística, como ya se discutió previamente. Dado que la asociación entre SAHS e HTA es tan compleja e intervienen tantos factores distintos, no es de extrañar que los resultados de los estudios sean a veces contradictorios y, en este sentido, un artículo recientemente publicado en “Journal of American Society of Hypertension” ha analizado los factores de riesgo asociados a la HTA en pacientes con SAHS, y ha encontrado que la gravedad del mismo, definida por el del IAH, se asociaba de manera independiente al desarrollo de HTA, pero en este caso manteniéndose la asociación estadística independientemente de otros factores confundentes, como el grado de obesidad. Estas diferencias entre los distintos estudios publicados y los resultados de nuestra serie probablemente sean debidas, en gran parte, a diferencias metodológicas y entre las poblaciones estudiadas. En primer lugar, la edad media del estudio SHHS (60 años) es mayor que la de nuestro estudio y existen diferencias importantes en cuanto a las variables antropométricas, siendo el IMC promedio más elevado en nuestra serie ( $33,2 \text{ kg/m}^2$ ) que en el estudio de la cohorte de Vitoria ( $26 \text{ kg/m}^2$ ). En segundo lugar, un aspecto que puede influir mucho en estas diferencias es el porcentaje de pacientes con HTA incluidos en cada estudio, ya que en el estudio de la cohorte de Vitoria era del 24% mientras que, tanto en nuestro estudio como en el estudio SHHS estas cifras eran superiores (61% y 50% respectivamente). Otro punto importante es que se han empleado diferentes estudios de sueño en cada caso y, así, en el estudio SHHS se utilizó la polisomnografía domiciliaria, en el estudio de cohorte de Wisconsin se realizó polisomnografía convencional en un laboratorio de sueño, en el estudio de la cohorte de Vitoria realizaron el diagnóstico mediante poligrafía respiratoria domiciliaria no vigilada, y en nuestro estudio hemos llevado a cabo una poligrafía respiratoria nocturna vigilada. Por tanto, aunque hoy en día parece claro que existe una relación entre el SAHS y la HTA, la diferencia metodológica y la variabilidad de las poblaciones incluidas en los distintos estudios hacen que hayan una gran variabilidad en los resultados a este nivel. De todas formas, en el mismo sentido que nuestros resultados negativos, en el reciente artículo publicado por nuestro grupo<sup>108</sup> también encontramos que ninguna de las variables poligráficas analizadas (ni el número de eventos respiratorios ni los parámetros oximétricos), resultó ser un factor de riesgo independiente para tener un nivel más elevado de la GGT sérica, parámetro bioquímico que puede reflejar una situación de estrés oxidativo sistémico más importante, como ya se ha discutido. Otros

## Discusión

---

autores también han obtenido resultados en la misma línea que los nuestros, como un estudio reciente<sup>130</sup> donde se han analizado los marcadores de estrés oxidativo en 53 pacientes con SAHS, encontrando que no había correlación entre los parámetros de la poligrafía y estos marcadores, los cuales sí se correlacionaban con el grado de obesidad central, expresada mediante el índice cintura/cadera, planteando que en el estrés oxidativo de los pacientes con SAHS intervienen de forma determinante otros factores distintos a la hipoxia intermitente o los eventos respiratorios propios del síndrome, como el patrón central de la obesidad. En lo que se refiere a la correlación entre los parámetros de la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler, las alteraciones oximétricas durante el sueño se asocian a daño vascular porque hemos encontrado que peores perfiles oximétricos se correlacionan con peores parámetros de función endotelial, con una respuesta más lenta del endotelio a la hiperemia provocada en la flujimetría (tabla 9). Esto se deduce de la correlación de signo negativo entre la SaO<sub>2</sub> media con parámetros de la flujimetría láser-doppler que miden la capacidad de respuesta del endotelio (tiempo de latencia, tiempo hasta mitad de hiperemia y pendiente), de forma que cuanto más baja es la saturación arterial, más elevados son estos parámetros, lo cual significa que más lenta es la respuesta endotelial y mayor es la rigidez de la arteria. Este mismo concepto se sostiene en la correlación de signo positivo existente entre el CT<sub>90</sub>, la pendiente y el tiempo de latencia de la flujimetría, es decir, que cuanto más tiempo se mantiene la SaO<sub>2</sub> por debajo del 90%, más lenta es la respuesta endotelial. En este sentido también hemos encontrado una correlación que casi alcanza la significación entre la gravedad del SAHS, definida por el IAH y el ID, con mayores valores de la pendiente y del tiempo de latencia, lo que también traduce una respuesta arterial más lenta a la hiperemia y una mayor rigidez arterial. Estos resultados concuerdan con los de otros autores<sup>131</sup>, que compararon la función endotelial en pacientes con SAHS y sujetos obesos sin SAHS, y encontraron que los primeros presentaban una peor función endotelial que los segundos, y además observaron que el grado de disfunción endotelial se correlacionaba con el grado de severidad del SAHS. En una publicación muy reciente de nuestro grupo, junto con la Unidad Clínico- Experimental de Riesgo Vascular<sup>86</sup> hemos evaluado la función endotelial mediante diferentes técnicas 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 previos<sup>132</sup>. Estudiamos la función endotelial mediante la técnica de flujimetría láser-doppler y mediante otros marcadores de daño endotelial, como el DNA circulante (cf-DNA) y la cuantificación de micropartículas circulantes (Mps), y hemos encontrado que después de 3 meses de tratamiento con CPAP se produce una mejoría en la función endotelial

y sí como una disminución de los marcadores de daño endotelial como el cf-DNA y Mps, siendo estos cambios más marcados en pacientes con SAHS más severo (IAH  $\geq$  30). En este artículo sólo incluimos pacientes con SAHS, y para ver si los resultados son superponibles a los del presente estudio, hemos realizado en éste un análisis por separado del grupo control y el grupo de pacientes con SAHS, observando que los resultados arriba expuestos se mantienen, es decir, que mayor severidad del IAH y de las alteraciones en la oximetría durante el sueño, se asocian a un mayor grado de disfunción endotelial en la flujimetría láser-doppler. El hecho de que en el grupo control haya un porcentaje elevado de sujetos hipertensos podría influir en estos resultados, pero dado que la asociación entre poligrafía y flujimetría se ha valorado mediante un test de correlación, más que los valores absolutos, se evalúan si hay un comportamiento en paralelo de las variables poligráficas y flujimétricas, independientemente de que el valor del IAH llegue a establecer un diagnóstico de SAHS o se sitúe en los límites estrictos de la normalidad. En la misma línea que nuestros resultados, 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 detectada, y que la severidad del patrón oximétrico se relaciona con el desarrollo de disfunción endotelial en sujetos con SAHS<sup>94</sup>.

### **3.- COMPARACIONES entre PACIENTES CON SAHS y SUJETOS**

#### **CONTROLES**

De los 82 sujetos estudiados, 61 (74,4%) pertenecían al grupo SAHS y 21 (25,6%) al grupo control. Si bien hubiera sido mejor que el número de sujetos en ambos grupos fuera similar, las dificultades adicionales que hemos encontrado para completar el grupo de sujetos controles ya se han expuesto más arriba. Si consideramos sólo el grupo de 61 pacientes diagnosticados de SAHS, 40 eran hombres y 21 mujeres (ratio hombres/mujeres de 1,9), similar a lo descrito en otros estudios<sup>3,133</sup>. Respecto al grupo control, estaba compuesto por una proporción más similar de sujetos de ambos géneros, con 11 hombres y 10 mujeres (ratio de 1,1), y una edad menor que la del grupo SAHS, lo que puede explicarse en parte a las dificultades encontradas para el reclutamiento de estos sujetos controles, habiendo tenido que recurrir a incluir en este grupo a personas de nuestro entorno.

Para describir las características antropométricas, hemos empleado el IMC, ampliamente utilizado para el diagnóstico y estratificación de la obesidad, y otros

parámetros cada vez más tenidos en cuenta, como la circunferencia de la cintura y el índice cintura- cadera (ICC), que reflejan el depósito de grasa abdominal y se consideran predictores de riesgo relacionados con la obesidad. La circunferencia de la cintura, junto con IMC, predice mejor el riesgo de salud que el IMC aislado<sup>113,108</sup>. En las tablas 16 y 17 se exponen las características antropométricas del grupo de pacientes diagnosticados de SAHS y del grupo de sujetos controles, presentando en ellas unas diferencias fácilmente apreciables. En su conjunto, los pacientes del grupo SAHS son sujetos con obesidad central, mientras que los sujetos del grupo control tienen un IMC por debajo del valor que establece sobrepeso<sup>134</sup> y un ICC promedio de 0,89, valor que está dentro del rango esperable para una serie formada por 11 eran hombres y 10 mujeres sin SAHS. Ya se ha comentado que hubiera sido preferible que ambos grupos fueran comparables respecto a estos parámetros antropométricos, para minimizar el papel de la obesidad como factor confundente en las repercusiones cardiovasculares del SAHS, aunque ello no ha resultado así por las dificultades descritas para el reclutamiento de sujetos control es por lo que, al recurrir a personas de nuestro entorno, las características antropométricas se acercan más a la población más joven y sana que a la conformada por los pacientes con SAHS. En lo que respecta a los resultados de la poligrafía respiratoria, como es lógico por la definición de ambos grupos, son completamente diferentes en los dos grupos, por lo que las consideraciones más importantes tienen que ver con otros aspectos. En primer lugar, los criterios que hemos utilizados para definir ambos grupos, exigiendo para el grupo control un IAH < 5 en la poligrafía respiratoria nocturna vigilada. Esto es un aspecto a destacar, porque en otros trabajos publicados para valorar la relación entre SAHS y enfermedad cardiovascular, e incluso el efecto de la CPAP sobre la misma, se han tenido en cuenta valores de corte más elevados para la definición del grupo control (IAH < 10)<sup>135,136</sup>, lo cual facilita la inclusión de participantes en este grupo, pero puede influir en los resultados. Como ya se ha expuesto, el Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía establece en la definición de SAHS que un valor del índice de alteración respiratoria (definido como el número de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares por hora de sueño) > 5, asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirma el diagnóstico<sup>1</sup>. Por lo tanto, en sujetos con un IAH (parámetro menos sensible incluso que el IAR, puesto que no tiene en cuenta los microdespertares) entre 5 y 10, estas alteraciones respiratorias más leves pueden estar produciendo ya algunas consecuencias que pueden sentar las bases de futuras complicaciones cardiovasculares clínicamente reconocibles. En la misma línea, hemos definido el SAHS por la coexistencia de síntomas sugestivos con un IAH > 15, para no

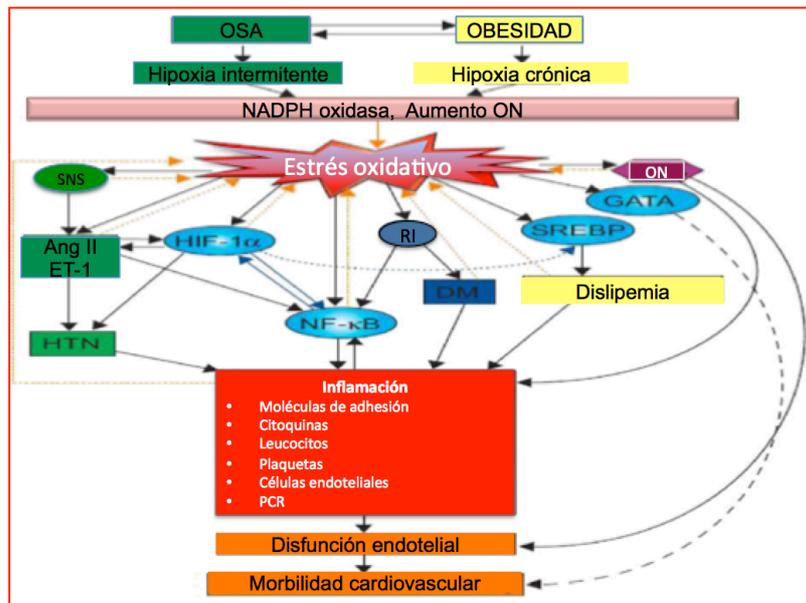
incluir a estos pacientes con SAHS poligráficamente muy leve (IAH entre 5 y 15) porque en estos casos las repercusiones en la oximetría pueden ser menos relevantes.

Por otro lado, el 62% de los pacientes con SAHS eran hipertensos, porcentaje esperable y similar al descrito en la literatura<sup>137</sup>. Pero, además, también hemos encontrado un porcentaje elevado de hipertensos en el grupo control, lo cual se explica en parte porque, como se ha discutido previamente, parte de estos sujetos se reclutaban desde la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular de nuestro hospital. De todas formas, aunque esto supone una limitación metodológica, uno de los aspectos más importantes de nuestro trabajo ha sido valorar el papel del tratamiento con CPAP en los niveles de la presión arterial, de la función endotelial y de la expresión de la subunidad  $\beta_1$ , aspecto en el que el porcentaje de pacientes con hipertensión no es tan relevante, ya que al tratarse de pacientes estables y con el mismo tratamiento antihipertensivo, el único factor de cambio a tener en cuenta en los cambios que se hubieran producido durante los 3 meses de seguimiento del estudio es el efecto del tratamiento con CPAP.

Desde hace unos años se le está dando una relevancia creciente a las consecuencias metabólicas del SAHS, de forma que actualmente en la definición del síndrome se incluyen estas alteraciones, siendo el SAHS considerado “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño”<sup>1</sup>. Hay múltiples estudios que han demostrado la relación entre el SAHS y enfermedades metabólicas relevantes clínicamente, como la dislipemia o las alteraciones del metabolismo glucídico. Así, varios estudios transversales<sup>138,139,140</sup> han demostrado que el SAHS está relacionado con la intolerancia a la glucosa y / o la resistencia a la insulina, incluso después de tener en cuenta otros factores confundentes, como el IMC. Otros hallazgos en la misma línea son los aportados por otros estudios que ha encontrado que la prevalencia de “prediabetes”, definida como intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, fue mayor en pacientes con SAHS que en un grupo control, y que la severidad de la hipoxia nocturna en pacientes con SAHS no obesos se asociaba a la resistencia a la insulina. Otros estudios longitudinales tan importantes como el estudio de cohortes de Wisconsin<sup>141</sup> o el de cohortes de Busselton<sup>142</sup> han relacionado al SAHS con un estado prediabético y con una prevalencia más elevada de diabetes tipo 2, lo cual ha sido confirmado en un metaanálisis de estudios prospectivos. Las causas de estas alteraciones en el metabolismo glucémico en pacientes con SAHS son varias y no están del todo

aclaradas, aunque al ser el SAHS una enfermedad caracterizada por mantener un estado inflamatorio sistémico de bajo grado y provocar estrés oxidativo crónico, facilita la activación de los sistemas xantino-oxidasa, NADPH-oxidasa y fosfolipasa A, formando especies reactivas de oxígeno, oxidación lipídica en las membranas celulares, oxidación proteica y daño del ADN celular. Otros factores importantes son la obesidad y la “sobreactivación” del sistema nervioso autónomo secundaria a los ciclos de hipoxia-reoxigenación y a la fragmentación del sueño. Por otro lado, independientemente de la activación del SNS autónomo, en modelos animales se ha descrito que la hipoxia intermitente contribuye a la disminución del uso de glucosa por las fibras musculares y provoca estrés oxidativo, el cual influye en la proliferación y mortalidad celular de las células beta pancreáticas<sup>143</sup>. En consonancia con todo lo anterior, en nuestro estudio hemos encontrado que tanto la glucemia basal en ayunas, como la HbA1, parámetro más estable que mide el control de la glucemia en un periodo más largo de tiempo, son significativamente más elevadas en el grupo de pacientes con SAHS que en el grupo control. También, en relación al estado “prediabético” y la resistencia a la insulina descritos previamente, hemos observado que los pacientes con SAHS presentan niveles más elevados de índice HOMA que el grupo control.

Otra de las repercusiones metabólicas descritas en el SAHS tiene que ver con el perfil de los lípidos y, aunque no hay una relación causal tan clara entre la dislipemia y el SAHS como entre éste y las alteraciones glucémicas, en los últimos años se postula que la hipoxia intermitente crónica juega un papel importante de disregulación del sistema adrenérgico, lo que promueve la formación de esteroil-coenzima A desaturasa, de especies reactivas de oxígeno y una mayor peroxidación de los lípidos<sup>144</sup>. A nivel clínico, es frecuente encontrar en los pacientes con SAHS una alteración del perfil lipídico, con un aumento del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, así como una disminución en los niveles de HDL (Fig.50). Al igual que en las alteraciones glucídicas, nuestros resultados son superponibles a lo descrito en la literatura, y también en este caso hemos encontrado que los pacientes con SAHS tiene niveles más elevados de triglicéridos y más bajos de HDL-colesterol que el grupo control.



**Figura 50: Posible mecanismo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares producidas en el SAHS.** “Modificado de European Respiratory Society. Eur Respir J June 2009 33:1467-1484”. PCR: proteína C reactiva. ON: óxido nítrico. RI: resistencia a la insulina. OSA: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. SNS: sistema nervioso simpático. Ang II: angiotensina II. ET-1: endotelina 1. HTN hipertensión. NF: factor nuclear.

Todos estos parámetros bioquímicos descritos son marcadores que se determinan de manera rutinaria a nivel asistencial. Sin embargo, a nivel de investigación clínica se pueden analizar otros marcadores de inflamación y disfunción endotelial, que se han asociado a un mayor riesgo cardiovascular y también se han asociado al SAHS. Algunos de estos parámetros, incluidos en nuestro estudio, son la proteína C reactiva sensible (PCR), la homocisteína, la LDL-oxidasa, y dimetilarginina asimétrica (ADMA). Diversos estudios han demostrado que la elevación de PCR es un predictor de enfermedades vasculares en adultos aparentemente sanos, porque es un marcador de aterogénesis y activación de células endoteliales. En pacientes con SAHS los resultados han sido contradictorios y algunos estudios han descrito que estos pacientes presentan niveles más elevados de PCR que el grupo control y que además se correlacionaban la severidad del SAHS, pero otros autores mantienen que no existe ninguna correlación entre el IAH y los niveles de PCR tras ajustar esta asociación por la edad, el género y el IMC<sup>145,146</sup>. La homocisteína es un aminoácido que se ha asociado al desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se ha sugerido que los cambios cíclicos en la saturación de oxihemoglobina y el fenómeno de hipoxia-reoxigenación típicos del SAHS producen un exceso de superóxido y un aumento de los niveles de homocisteína, pero al igual que sucede con la PCR, los resultados llevados a cabo con pacientes con SAHS han encontrado resultados desiguales, cuando no contrapuestos<sup>147,148</sup>. La LDL-oxidasa es la forma

oxidada de una lipoproteína de baja densidad (LDL) que induce y participa en una variedad de procesos inflamatorios en el endotelio vascular, y estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), activando algunos mecanismos responsables de la disfunción endotelial. Respecto a la asociación de la LDL-oxidada y el SAHS, al igual que con otros de los marcadores de estrés oxidativo comentados previamente, hay controversia, ya que algunos estudios han asociado niveles elevados de LDL-oxidada con las alteraciones del SAHS pero otros solo lo han hecho con la obesidad central<sup>149</sup>. Por último, la dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor de la ON sintetasa, enzima responsable de la síntesis del óxido nítrico en el endotelio vascular. Algunos autores coinciden en que la ADMA puede desempeñar un papel importante en la patogenia y en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, habiéndola relacionado con la aterosclerosis, la dislipemia, la hipertensión arterial esencial, otras formas de hipertensión transitoria como la hipertensión gestacional o el síndrome preeclampsia-eclampsia<sup>150-153</sup>. A diferencia de los resultados obtenidos en nuestro estudio entre los parámetros bioquímicos del metabolismo glucémico y lipídico entre el grupo SAHS y control, no hemos observado diferencias entre ambos grupos en estos parámetros de disfunción endotelial antes expuestos, lo cual es concordante en parte con los resultados tan heterogéneos que se han encontrado en los estudios ya comentados que también han analizado su comportamiento en los pacientes con SAHS.

En lo que se refiere al registro de la presión arterial, el hecho de haber empleado un MAPA de 24 horas es especialmente importante puesto que permite realizar una evaluación más completa del patrón circadiano de esta parámetro. De manera fisiológica, la presión arterial disminuye por la noche en torno un 10 -20 % respecto del valor diurno (patrón “*dipper*”). Esta reducción de la presión coincide con la disminución del tono del sistema nervioso simpático y el predominio del parasimpático y, de hecho, todas las medidas de actividad cardiovascular muestran variaciones entre los periodos diurno y nocturno, con niveles más elevados durante el día, coincidiendo con la actividad del sujeto. En comparación con la vigilia, durante el sueño también se produce una disminución de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica. El uso de registro de 24 horas con el MAPA permite el reconocimiento del ritmo circadiano mencionado, pudiendo detectar los perfiles “*non dipper*” (pérdida del descenso fisiológico de la presión durante el sueño) y “*raiser*” (elevación de la presión nocturna por encima de los valores del periodo diurno), que se han descrito en los pacientes con SAHS y que se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular. Un estudio realizado en 2007<sup>153</sup> describió que la medición de la

presión arterial durante la noche fue el mejor predictor de un riesgo cardiovascular más elevado, ya que un aumento de 10 mmHg durante el periodo nocturno estaba asociado con un aumento del 21% del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular. Algunos de los trabajos llevados a cabo por autores del Grupo Español de Sueño, entre los que se encuentran los integrantes de nuestra Unidad, y que se consideran referencia obligada en el estudio de la relación entre el SAHS, la CPAP y la HTA, muestran algunas diferencias metodológicas entre sí. Así, en el estudio HIPARCO<sup>65</sup> en el que se estudiaron 194 pacientes con hipertensión arterial refractaria en el que se inició tratamiento con CPAP de manera randomizada, se describe que la CPAP durante 12 semanas disminuyó la presión arterial sistólica de 24 horas y además produjo una mejoría del patrón nocturno de la hipertensión en comparación con el grupo control. En este caso, el registro de la presión arterial se llevó a cabo mediante MAPA de 24 horas, al igual que se hizo en el estudio de Campos-Rodríguez *et al*, en el que se incluyeron 55 pacientes hipertensos en los que se inició tratamiento con CPAP, observándose que este tratamiento mantenido a largo plazo redujo ligeramente los niveles de presión arterial, sobre el subgrupo de pacientes con un cumplimiento más adecuado del tratamiento<sup>154</sup>. Caso distinto es el trabajo multicéntrico español, publicado por Barbé *et al*<sup>37</sup>, en el que se analizó el efecto del tratamiento durante un año con CPAP sobre la presión arterial en sujetos con SAHS sin somnolencia diurna. En este estudio se incluyó un grupo SAHS con CPAP (n= 178) y un grupo control de SAHS sin CPAP (n= 178). Para la medición de la presión arterial no se utilizó el MAPA, siendo la presión arterial valorada de manera puntual en la consulta con un esfigmomanómetro, en situación basal, y a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con CPAP. Este estudio demostró que en pacientes con un SAHS severo asintomático, tras 1 año de tratamiento con CPAP, la presión arterial disminuía ligeramente, aunque la mejoría se incrementaba en el subgrupo de pacientes que utilizaron la CPAP un número de horas igual o mayor a 5.6 por noche. Sin embargo, puede considerarse una limitación de este trabajo el hecho de no haber contado con un registro de la presión arterial durante las 24 horas, siendo especialmente importante que la ausencia de información sobre el comportamiento nocturno de la HTA puede haber infraestimado los resultados obtenidos. En lo que respecta a nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias en los registros de la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca del MAPA entre los pacientes con SAHS y los sujetos controles. Los pacientes con SAHS presentan valores más elevados respecto al grupo control en las características antropométricas más importantes, niveles más alterados en el perfil glucémico y de los lipídicos y, por supuesto, tiene valores patológicos en los parámetros poligráficos, todo lo cual debería condicionar una mayor relevancia de la hipertensión arterial en

este grupo, aunque esta falta de diferencias puede enmarcarse, como otras que se han expuesto y discutido previamente, en el contexto del alto porcentaje de pacientes hipertensos existente en ambos grupos. A pesar de ello, como hemos expuesto anteriormente, aunque esto supone una limitación metodológica, uno de los aspectos centrales del presente estudio ha sido valorar el papel del tratamiento con CPAP en los niveles de la presión arterial, de la función endotelial y de la expresión de la subunidad  $\beta_1$ , y al tratarse de pacientes hipertensos estables, el único factor de cambio que puede haber jugado un papel en los cambios que se hubieran producido durante los 3 meses de seguimiento en el estado vascular de estos pacientes, y que son motivo del siguiente apartado de esta discusión, es el tratamiento con CPAP, lo cual puede ayudar, al menos en parte, a minimizar esta limitación. Para analizar la posible afectación endotelial en una fase más subclínica, hemos empleado la técnica de flujimetría láser-doppler, cuyas características y fundamentos se han detallado en otros apartados del presente documento. El estudio de la disfunción endotelial como pródromo del desarrollo de una enfermedad vascular clínicamente evidente en pacientes con SAHS es motivo de interés creciente en los últimos años. Un artículo muy reciente publicado por nuestro grupo y la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular en el que se evalúa la función endotelial en los pacientes con SAHS basalmente y después de tres meses con CPAP. En este estudio hemos valorado el estado del endotelio vascular mediante la determinación de varios biomarcadores (ADN de células circulantes y micropartículas), pero también mediante la flujimetría láser-doppler, ya que actualmente sigue siendo considerada, a pesar de las limitaciones metodológicas que se le reconocen, como una de las técnicas de elección para el estudio de la función del endotelio vascular<sup>102</sup>. En dicho estudio<sup>86</sup>, las características de los participantes eran muy similares a las de nuestra serie en lo que respecta a la edad, la gravedad del SAHS y el patrón de obesidad central, pero como no se ha incluido grupo control, no tenemos otras referencias para comparar los resultados que hemos obtenido en el presente trabajo. En este sentido, al igual que ha sucedido con los resultados del MAPA, no hemos encontrado diferencias en los parámetros de disfunción endotelial entre pacientes con SAHS y sujetos controles, para lo cual cabe hacer las mismas consideraciones que se han realizado al discutir los resultados del MAPA, además de que en este caso el nivel de alteraciones que se buscan en el endotelio vascular se producen a un nivel subclínico, y pueden ser tan precoces que los métodos objetivos que las evalúan puedan ser menos capaces de reconocerlas.

### 4.- EFECTOS del TRATAMIENTO CON CPAP

De los 82 sujetos incluidos en el estudio, 61 se incluyeron en el grupo de pacientes diagnosticados de SAHS, de los cuales 51 (84%) empezaron a realizar tratamiento con CPAP, mientras que los restantes 10 (16%) no aceptaron dicho tratamiento. Una revisión realizada por la Cochrane describió que la tasa de cumplimiento de los tratamiento que los médicos prescriben a sus pacientes está en torno al 50%, aunque en el caso concreto de los pacientes con SAHS, de un 5 a un 50% de los pacientes rechazan el tratamiento o lo interrumpen en la primera semana, aunque el abandono total a largo plazo puede alcanzar unos porcentajes que oscilan entre 5 y 46% de la población. Puesto que el tratamiento con CPAP no es una medida curativa, precisa de su aplicación continuada, por lo que es muy importante que la adherencia al tratamiento sea la adecuada, para que resulte plenamente efectivo. Es conocido desde hace muchos años que el patrón de adherencia a la CPAP suele establecerse entre las primeras semanas o meses del inicio de la CPAP<sup>39,155</sup> y no hay forma precisa de establecer *a priori* qué pacientes cumplirán adecuadamente el tratamiento. En esta línea, como se observa en la tabla 23 en nuestra serie no hemos observado diferencias entre los sujetos cumplidores y no cumplidores en varios parámetros. Otro punto importante es el criterio que se elige para definir al paciente como cumplidor, ya que hay controversia respecto al número de horas mínimas necesarias para definir al paciente como tal. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha demuestran que un cumplimiento de 4 horas de manera regular (alrededor del 70% de las noches de la semana) tiene un impacto significativo en la disminución de los eventos cardiovasculares secundarios al SAHS<sup>103</sup> y, de hecho, los Consensos sobre el SAHS publicados a nivel nacional y en nuestro medio<sup>1,6,17</sup> 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/noche. En este sentido, en nuestro estudio hemos definido un uso correcto como aquel  $\geq 4$  horas diarias (“pacientes cumplidores”). 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 Unidad, donde se realiza un seguimiento muy estrecho de los pacientes en las Consultas monográficas por parte de los facultativos, con el apoyo también de las Consultas a cargo de personal de enfermería especializado en este tipo de pacientes y terapias. En los últimos años se han llevado acabo estudios para analizar si este punto de corte de 4 horas es el más apropiado, encontrado algunos de ellos que este mínimo número de horas puede ser

más elevado, como el llevado a cabo en nuestro medio<sup>37</sup> ha descrito que la CPAP reduce significativamente las cifras de presión arterial cuando el paciente realiza el tratamiento con CPAP al menos 5 horas cada noche. En la figura 30 se observa que, en el grupo de los 42 pacientes cumplidores, no hemos encontrado cambios significativos en los parámetros analizados como marcadores de inflamación y disfunción endotelial (PCR, homocisteína, LDL-oxidasa y ADMA), basalmente y después de tres meses de tratamiento con CPAP. Por el contrario, hemos obtenido una mejoría significativa en el metabolismo glucémico, así como una tendencia a la mejoría en los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol. Otros autores, como Lam *et al*<sup>156</sup>, han descrito también una mejoría en la resistencia a la insulina en pacientes SAHS y obesidad al realizar tratamiento con CPAP durante 1 semana, efecto que se mantuvo tras 3 meses de tratamiento. De todas formas, en la literatura, el impacto de la CPAP sobre el metabolismo de la glucosa no está del todo establecido y hay ciertas controversias porque no siempre se han obtenido resultados en el mismo sentido. Así, mientras algunos estudios no randomizados han obtenido resultados prometedores respecto al papel de la CPAP en la mejoría perfil de la glucemia, de la insulinemia o de la resistencia a la insulina, otros estudios randomizados han encontrado resultados menos favorables. En 2014 se publicó una revisión sobre 9 ensayos clínicos, randomizados y controlados, que se realizaron en pacientes tratados con CPAP y CPAP-placebo, encontrando datos muy dispares en los mismos, por lo que los resultados no fueron concluyentes<sup>157,158</sup>. Como se ha expuesto en el apartado anterior, en nuestro estudio hemos encontrado que tanto la glucemia basal, la HbA1 como los niveles de insulina en sangre y el índice HOMA, uno de los parámetros más utilizados para la medición de la resistencia a la insulina, eran más elevados entre los pacientes con SAHS que en el grupo control. Pero hay que tener en cuenta que, a su vez, los pacientes con SAHS también tenían un nivel de obesidad central más acentuado que los controles, lo cual es un factor confundente que no puede ser dejado de tener en cuenta. Sin embargo, el hecho de que en los pacientes con CPAP estos mismos parámetros mejoren de forma significativa con el tratamiento con CPAP permite asignarle al SAHS un papel causal, al menos parcial, en estas alteraciones metabólicas basales. También cabría plantear que esta mejoría fuera ligada a la corrección de la obesidad durante los 3 meses de seguimiento pero, en este sentido, los controles clínicos tan estrechos realizados durante este tiempo, después de haber llevado a cabo el registro de autoCPAP, hacen que sea muy improbable que una pérdida de peso significativa no se hubiera tenido en cuenta, ya que la situación clínica del paciente era exhaustivamente recogida en la historia clínica en cada revisión. Además, un dato indirecto de que los hábitos dietéticos no han cambiado

durante el periodo de seguimiento, es que los niveles séricos de triglicéridos (más asociados a las grasas ingeridas con los alimentos) no ha cambiado significativamente durante este tiempo con CPAP. Un metaanálisis retrospectivo publicado hace unos meses<sup>159</sup> que incluyó 29 estudios que evaluaban el papel de la CPAP en el metabolismo lipídico concluyó que ésta mejoraba el metabolismo lipídico en los pacientes con SAHS, con una disminución en los niveles de colesterol total y LDL-colesterol (lo que concuerda con el descenso, tendiente a la significación estadística, de estos mismos parámetros en nuestra serie), y con un aumento del HDL-colesterol. Sin embargo, en estudios controlados y aleatorizados que han utilizado CPAP y CPAP-placebo no se han encontrado estos mismos resultados, si bien hay que destacar la gran variabilidad metodológica en los diferentes estudios analizados, como en el tiempo de tratamiento con la CPAP, la adherencia a la misma o el grado de obesidad de los pacientes incluidos<sup>156,161</sup>. Como se observa en la tabla 24, en los 42 pacientes cumplidores hemos encontrado un descenso significativo en la mayoría de los parámetros del MAPA que evalúan la presión arterial, así como en la frecuencia cardíaca, después de 3 meses de tratamiento. Uno de los aspectos más importantes estudiados en los últimos años en el contexto del SAHS y las enfermedades cardiovasculares es el efecto de la CPAP sobre las mismas, fundamentalmente sobre la HTA, habiendo numerosos estudios llevados a cabo al respecto, con una gran variabilidad metodológica, algunos de los cuales se exponen en la siguiente tabla:

Revista Autor	Diseño	Criterios inclusión	MAPA Si/no	Varón (V) Mujer (M)	Meses CPAP	CPAP placebo	Parámetros PA	n
<b>BMJ 2010 Durán et al</b> <sup>38</sup>	MC	IAH≥15 HTA	Sí	V: 81% M:19%	6	Sí	PAS 24h PAM nocturna	340
<b>Am J Resp Crit Care 2010. Barbé et al</b> <sup>37</sup>	MC	IAH≥19 HTA no HSD	No	V: 85% M:15%	12	No	PAD 24h	390
<b>Chest 2007 Campos et al</b> <sup>154</sup>	-	IAH≥10 HTA	Sí	V: 63% M:37%	24	No	PAD 24h	55
<b>JAMA 2013 Martínez et al</b> <sup>65</sup>	MC	IAH≥15 HTA refractaria	Sí	V: 68% M:32%	3	No	PAM 24h PAD 24h	194

**Tabla 34: Resumen de estudios realizados para valorar el papel de la CPAP en la HTA en pacientes con SAHS. PAS 24h: presión arterial sistólica de 24 horas. PAM nocturna: presión arterial media nocturna. PAD 24 h: Presión arterial diastólica 24h. PAM 24h: presión arterial media 24h. MC: multicéntrico. HSD: hipersomnolencia.**

Nuestros resultados van en esta misma línea, ya que hemos encontrado que después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP existe un descenso de las cifras de la

presión arterial media de 24 horas, de la nocturna y de la carga de presión arterial (en todos los casos, tanto de la presión sistólica como de la diastólica). Un aspecto muy importante es la clara mejoría que hemos observado en el patrón de presión arterial nocturna, con una disminución de hasta 8 mmHg en los valores sistólicos y casi 5 mmHg en los diastólicos, pues como se ha comentado con anterioridad, la mayoría de los sujetos con SAHS que desarrollan HTA presentan durante las horas de sueño un patrón “*non-dipper*” e incluso “*riser*” reconocible en el MAPA, los cuales están asociados a una peor evolución cardiovascular. Este descenso tan evidente en las cifras de presión arterial nocturna que hemos encontrado en nuestros pacientes apoya en gran medida el importante papel que se asigna a la CPAP en el control de la HTA en pacientes con SAHS. En nuestro caso, las condiciones en las cuales se han encontrado estos resultados son las que se han descrito como más adecuadas para que la presión arterial responda más al tratamiento con CPAP, es decir, SAHS con IAH elevado y una adherencia óptima al tratamiento con CPAP<sup>37,15</sup>. El mismo significado tiene el descenso encontrado en la carga de presión arterial sistólica y diastólica, ya que refleja el porcentaje del tiempo durante el cual la presión arterial está por encima del límite para el diagnóstico de hipertensión y está asociada al daño vascular de órganos diana secundario a la HTA. En lo que se refiere a la presión arterial durante el día, hemos encontrado una mejoría en la presión diastólica, pero no en la sistólica, lo que puede estar relacionado con que este parámetro es el que más se ve influido por el estrés habitual de la vida cotidiana. Como ya se ha discutido, la frecuencia cardíaca y la HTA están estrechamente relacionadas, y en este sentido, es de destacar la disminución tan marcada de este parámetro que se ha producido en nuestros pacientes con la CPAP. El descenso de la frecuencia cardíaca, tanto media de 24 horas, como durante los periodos nocturno y diurno, representa una mejoría en el estado del sistema cardiovascular de nuestros pacientes con SAHS. En lo que se refiere a la evaluación a nivel subclínico, hemos analizado la función endotelial mediante la flujimetría láser-doppler y, como se expone en la tabla 25, después del tratamiento con CPAP, hemos encontrado una mejoría en la misma, con un aumento significativo en el área bajo la curva, parámetro que refleja la intensidad y la duración de la respuesta endotelial, siendo el estado vascular mejor cuanto más elevado es su valor. Esta misma mejoría en la función endotelial se refleja en el descenso que hemos encontrado en la pendiente, ya que este parámetro 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, es decir, que el SAHS produce un deterioro de la función endotelial, la cual parece estar asociada a la hipoxia intermitente, y que el tratamiento con CPAP produce una mejoría en la función endotelial<sup>161,162,163</sup>. Dentro de este contexto pueden englobarse también los resultados de un estudio publicado recientemente por nuestro grupo y la Unidad Clínico-Experimental de Riesgo vascular<sup>88</sup>, en el que hemos estudiado 30 pacientes con SAHS grave (IAH= 56.28 ± 25.53) sometidos también a tratamiento con CPAP durante 3 meses, con un cumplimiento medio de CPAP de 5.26 ± 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 y macropartículas (cf-DNA y MPs) así como el análisis del factor de crecimiento endotelial (VEGF) como marcador de restauración del endotelio. Tras 3 meses de tratamiento con CPAP, se produjo un aumento en el área de hiperemia en la flujimetría, que pasó de 1072.26 ± 483.21 a 1604.38 ± 915.69 PU, valores prácticamente superponibles a los obtenidos en los pacientes del presente estudio. Además, los niveles de cf-DNA y MPs disminuyeron de manera significativa y hubo un aumento en los niveles de VEGF, lo cual sugiere que el tratamiento con CPAP produce una restauración del endotelio y una disminución del daño endotelial.

### **5.- ANÁLISIS de la SUBUNIDAD $\beta 1$ del CANAL MAXI-K+**

El tono vascular y la presión arterial dependen del equilibrio entre los mecanismos que facilitan la contracción y los que favorecen la relajación en las células del músculo liso de la capa media arterial. En los pacientes con SAHS, este equilibrio puede estar alterado por factores sistémicos, como la existencia de la aterosclerosis, el estado inflamatorio crónico de bajo grado y las comorbilidades frecuentemente asociadas, como la diabetes o la obesidad. Además de estos factores, en los últimos años se han identificado mutaciones que codifican sistemas de control de la presión arterial, cuyo papel en el desarrollo de la HTA no está del todo dilucidado actualmente. En este sentido, se han identificado más de 80 genes que codifican diversos canales de potasio en humanos, los cuales parecen tener un papel relevante en la disregulación del tono vascular. Dentro de la familia de estos canales de potasio se encuentran los canales maxi-K<sup>+</sup> (también denominados BK), que están localizados principalmente en la membrana plasmática, donde se encuentran fisiológicamente acoplados a los canales de calcio, y que se pueden activar mediante el voltaje y el calcio, es decir, por la despolarización de la membrana y por el aumento en los niveles de calcio. Cuando

aumenta el nivel de calcio intracelular debido a su entrada desde el exterior, se activan los canales maxi-K<sup>+</sup>, los cuales generan corrientes transitorias de potasio que hiperpolarizan la membrana. Esta hiperpolarización tiene como consecuencia el cierre de los canales de calcio, estableciéndose un mecanismo de retroalimentación negativa que regula los niveles de calcio intracelular y el estado de contracción vascular. Como ya se ha descrito anteriormente, los canales maxi-K<sup>+</sup> están constituidos por dos tipos de subunidades, una principal formadora del poro ( $\alpha$ ), y otra auxiliar ( $\beta$ ). La subunidad  $\alpha$  está codificada por un solo gen y está formada por una proteína con seis segmentos que atraviesan la membrana y un sensor de voltaje. De la subunidad  $\beta$  se han identificado cuatro diferentes tipos ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  y  $\beta 4$ ), que confieren a la subunidad  $\alpha$  la afinidad por el calcio, siendo la más frecuente la subunidad  $\beta 1$ , que se encuentra sobre todo en el músculo liso vascular. Esta subunidad  $\beta 1$  regula el funcionamiento de un canal que saca potasio del interior de la célula, lo que facilita el proceso de la relajación muscular del vaso. Si la salida de potasio del interior de estas células se ve disminuida, se induce un estado de vasoconstricción, con el consiguiente aumento de la presión arterial. En los últimos años han aparecido en la literatura varios estudios en los que se ha puesto de manifiesto la relación existente entre la expresión de la subunidad  $\beta 1$  y el desarrollo de hipertensión arterial. En ratones manipulados (*knock-out*) para esta subunidad se ha observado que se pierde el acoplamiento entre los sistemas que regulan los niveles de calcio y la activación de los canales maxi-K<sup>+</sup>, y como consecuencia, desarrollan hipertensión sistémica e hipertrofia cardíaca<sup>71,164</sup>. Por otro lado, se ha descrito también que una mutación en esta subunidad se asocia con una baja prevalencia de hipertensión diastólica en humanos<sup>72</sup>. En 2005, un grupo español<sup>99</sup> realizó un estudio en cultivos celulares provenientes del músculo liso aórtico de ratas y de humanos sometidos a by-pass vascular. Estos cultivos celulares de miocitos fueron sometidos a hipoxia con el objetivo de valorar el papel de la misma en la regulación de la subunidad  $\beta 1$ , utilizando las técnicas de citometría de flujo y de PCR cuantitativa para confirmar la expresión de esta subunidad. Además, se utilizó la técnica de “*patch-clamp*” (fijación de membranas) para analizar si se producían anomalías en la actividad del canal, como expresión funcional en la expresión de esta subunidad. En este estudio se observó que tras pocas horas de hipoxia la expresión de la subunidad  $\beta 1$  disminuía tanto en miocitos de roedores como de humanos, que este efecto era “tiempo-dependiente” y que era mayor en los cultivos sometidos a ciclos de “hipoxia-reoxigenación” que en aquellos sometidos a hipoxia mantenida. Por el contrario, la expresión de la subunidad  $\alpha$  no se modificaba con la hipoxia, hecho que fue confirmado a nivel histológico mediante técnicas de inmunohistoquímica.

El SAHS reproduce *in vivo* un modelo de exposición crónica a hipoxia intermitente, la cual induce profundas modificaciones en los patrones de expresión génica celular que originan, a su vez, cambios a nivel celular y tisular, destinados a reducir las necesidades de oxígeno y mejorar la adaptación del organismo a esta situación de menor disponibilidad crónica de oxígeno. En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de las bases moleculares que están involucradas en la regulación de la expresión génica como respuesta a la hipoxia crónica. En un estudio llevado a cabo por Navarro-Antolín *et al* en 2009<sup>100</sup>, se encontró que la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $K^+$  se expresa también en leucocitos de sangre periférica y que, al igual que ocurre en células musculares lisas, la hipoxia disminuye la expresión de esta subunidad. Esto resulta una ventaja porque simplifica el estudio de la expresión de la subunidad, pues se puede realizar mediante la extracción de una analítica rutinaria y no es necesaria la realización de una biopsia del músculo liso vascular. En este estudio, los 20 pacientes incluidos cumplían una serie de requisitos muy selectivos, como tratarse exclusivamente de varones, tener un SAHS grave (IAH promedio = 65.5), ser poco hipertensos (en el MAPA la presión arterial sistólica y diastólica media era <140 y <90 mm Hg, respectivamente), no estar bajo tratamiento antihipertensivo, no ser portadores de enfermedad vascular previa y no tener una  $PaO_2 < 70$  mmHg. En estos pacientes así seleccionados, se obtuvo que la cantidad de ARNm de la subunidad  $\beta 1$  en leucocitos se correlacionaba con las cifras de presión arterial y la  $SaO_2$  mínima nocturna. El tratamiento de la hipoxia nocturna con CPAP fue acompañado de un aumento de la expresión de la subunidad, valorado mediante el “*fold change*” (“índice de cambio”), que se definió como “post-CPAP  $\beta 1$  ARNm / pre-CPAP  $\beta 1$  ARNm”, acompañado de un descenso de las cifras de presión arterial. Estos resultados sugerían que la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $k^+$  podía jugar un papel en la disregulación vascular en el SAHS, por lo que la expresión de dicha subunidad en leucocitos de sangre periférica podría utilizarse como un reflejo de la consecuencia de la hipoxemia en estos pacientes. También podría ser útil como marcador molecular para el diagnóstico precoz del desarrollo probable de hipertensión, así como para monitorizar la respuesta vascular a la CPAP en estos pacientes. Este último aspecto podría ser clínicamente importante en los casos con SAHS paucisintomáticos, en los que una simple prueba en sangre periférica podría identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo vascular, lo que ayudaría a mejorar la adherencia y la eficacia del tratamiento. Se han valorado otras aplicaciones de los canales Maxi- $k^+$ , como su utilización como dianas farmacológicas para el tratamiento de varios trastornos, incluyendo los accidentes cerebrovasculares, la vejiga hiperactiva, la disfunción eréctil e incluso la revascularización tras la isquemia provocada en el infarto de miocardio. A

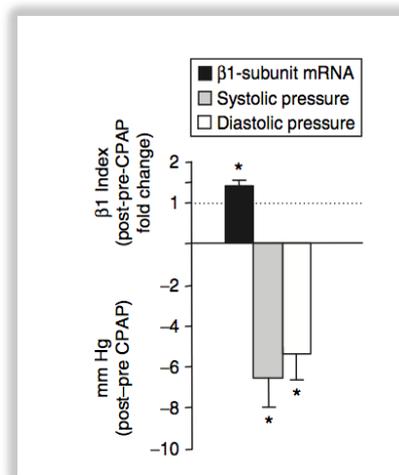
pesar de que las compañías farmacéuticas han intentado desarrollar moléculas sintéticas dirigidas a estos canales, llegando algunos de ellos hasta la fase 3 de los ensayos clínicos, ninguno ha conseguido resultados prometedores por la baja eficacia que han demostrado hasta la fecha<sup>165</sup>.

En nuestro estudio, la determinación de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $K^+$  en situación basal se ha llevado a cabo en 66 de los 82 sujetos incluidos. La razón por la cual no se ha realizado en todos los casos es porque, aunque la obtención de la muestra de sangre periférica para obtener los leucocitos se hace según la práctica de rutina de las extracciones de sangre para bioquímica, la determinación de la expresión de la subunidad  $\beta 1$  se trata de una técnica muy compleja, con numerosas dificultades metodológicas y que depende de personal específicamente entrenado en su ejecución. Una vez obtenidos los leucocitos, hay que extraer el ARN total de estas células y realizar posteriormente la transcripción inversa del ARN, utilizando la técnica de la PCR cuantitativa para la determinación del ARN mensajero de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $K^+$ . Además de esta dificultad en el procesamiento de las muestras, hay que sumar el hecho de que no existen estudios previos que permitan establecer unos valores de referencia, ya que no hay datos de normalidad y anormalidad para los niveles de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi- $K^+$  en la población general. Por ello, para asegurar un nivel de fiabilidad adecuado en estos resultados, hemos procedido a la determinación de los niveles por duplicado en cada caso, para comprobar que los resultados obtenidos eran reproducibles en un mismo sujeto. En algunos de los casos esta medida de corroboración no se ha podido llevar a cabo por no contar con una muestra de sangre con suficiente cantidad o en las condiciones necesarias para el procesamiento correcto de la misma. Aunque no se dispone de valores normativos de la subunidad  $\beta 1$  ni en sujetos sanos ni en pacientes con SAHS, a la hora de valorar los cambios de esta subunidad en un mismo paciente, después de haber modificado su patrón respiratorio durante el sueño con la CPAP, esta falta de valores de referencia se hace menos importante. Nuestro estudio es el primero hasta la fecha que compara los niveles de la subunidad  $\beta 1$  entre pacientes SAHS y sujetos controles, y aunque no hemos podido determinarla en los 82 participantes, la pérdida no parece haber supuesto un sesgo relevante, ya que se han incluido un porcentaje similar al de la serie general en lo que respecta a la proporción entre el grupo SAHS y el control (de los 66 casos analizados, 16 pertenecían al grupo control y 50 al de pacientes con SAHS), por lo que podemos decir que la muestra obtenida finalmente es representativa de nuestra población. Además, las características de los 66 sujetos en los que sí se ha determinado la subunidad son muy similares a las de la serie general,

con un predominio de hombres (42 hombres / 24 mujeres), una edad media de 51,20 años, una obesidad de predominio central (IMC = 33,45, con ICC = 0,95) y con un SAHS con IAH elevado (IAH promedio = 43, con un ID = 42). Al igual que en la serie general, existe un porcentaje más elevado de sujetos hipertensos, ya que 40 sí lo eran, de los cuales 29 realizaban tratamiento antihipertensivo, mientras que los restantes 26 no eran hipertensos. En el análisis de las correlaciones de la subunidad  $\beta_1$  basal con los parámetros antropométricos, como se observa en las tablas 12,13 y 14, no hemos encontrado ninguna correlación entre ellos. Para corroborar que no parece haber relación entre los niveles de la subunidad  $\beta_1$  y la obesidad, hemos realizado este mismo estudio de correlaciones en el grupo SAHS (pacientes obesos) y en el grupo control (sujetos no obesos) por separado, encontrando los mismos resultados, por lo que se puede plantear que la obesidad *per se* no parece ser un factor relevante en los niveles de la subunidad  $\beta_1$ . Si observamos la tabla 15, tampoco hemos encontrado ninguna correlación entre los parámetros de la poligrafía y la subunidad  $\beta_1$ , al contrario de lo que se describe en el estudio ya discutido de Navarro-Antolín *et al*<sup>100</sup>, en el que describen una asociación entre la SaO<sub>2</sub> mínima y los valores de esta subunidad. En esta diferencia hay que tener en cuenta varios aspectos: en primer lugar, los pacientes estudiados en ambos trabajos son distintos, ya que los criterios de inclusión del citado estudio eran muy restrictivos, como ya se ha discutido anteriormente, siendo especialmente importante el hecho de haber excluido a pacientes hipertensos que realizaran tratamiento antihipertensivo. Además, en nuestro estudio no hemos excluido a los pacientes con SAHS que estuvieran diagnosticados de enfermedad vascular previa, ya que nos interesa evaluar el papel del SAHS en una muestra representativa de estos pacientes, los cuales suelen tener otros factores de riesgo y otras comorbilidades asociadas de base, por lo que al excluirlos se está estableciendo un sesgo de selección al elegir a pacientes que por alguna razón puedan estar más protegidos del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, en el estudio de Navarro-Antolín *et al*, describen una relación entre la subunidad  $\beta_1$  y la SaO<sub>2</sub> mínima, parámetros que puede reflejar un valor en un momento puntual del registro poligráfico pero, en cambio, no la encuentran con los otros parámetros oximétricos que reflejan de forma más estable y consistente el patrón oximétrico durante el sueño, como los valores del ID y el CT<sub>90</sub>, así como tampoco la encuentran con el IAH, como sucede en nuestro estudio. En lo que refiere a las diferencias en los niveles basales de la subunidad  $\beta_1$  del canal maxi-k+ entre el grupo SAHS y el control, no hemos encontrado que las haya, dato que no podemos poner en el contexto de la bibliografía, ya que no hay ningún estudio

llevado a cabo anterior al nuestro. Entre ambos grupos tampoco hemos encontrado que hubiera diferencias en el estado vascular evaluado mediante el registro de MAPA ni con la flujimetría láser-doppler, lo cual hemos puesto en relación en el contexto del alto porcentaje de pacientes hipertensos existente en ambos grupos, como se ha discutido anteriormente. Si consideramos, dentro de los 66 sujetos, sólo el grupo de pacientes diagnosticados de SAHS en tratamiento con CPAP, hemos seleccionado aquellos pacientes que cumplían adecuadamente ( $\geq 4$  horas/día). Esto es así porque para obtener cambios en las cifras de presión arterial detectadas clínicamente se considera necesario un número de horas de, al menos 4 por noche, e incluso, varios autores han sugerido la necesidad de un número mayor<sup>37,103</sup>, por lo que este cumplimiento del tratamiento es un factor más importante cuando se evalúan cambios en alteraciones vasculares más sutiles y precoces, como es la expresión de la subunidad  $\beta 1$ .

Después de 3 meses de tratamiento con CPAP no hemos observado un aumento significativo en los valores absolutos de la subunidad ( $\beta 1b$ ) con respecto a los basales ( $\beta 1a$ ) pero, en la misma línea que el estudio de referencia de Navarro-Antolín *et al* (Fig. 51)<sup>100</sup>, sí hemos encontrado que el Índice de la subunidad  $\beta 1$  (cociente " $\beta 1b / \beta 1a$ ") es  $> 1$ , lo que indica que los niveles de la subunidad aumentan con la CPAP, aunque no lleguen a alcanzar la significación estadística. Este aumento parece producirse de forma más clara en el subgrupo de pacientes con SAHS que no realizan tratamiento antihipertensivo. Cuando hemos analizado por separado el grupo de pacientes con tratamiento antihipertensivo y sin este, los valores del Índice  $\beta 1b / \beta 1a$  fueron de  $1,39 \pm 1,58$  y  $1,63 \pm 1,03$ , respectivamente, por lo que este aumento de la subunidad parece producirse sobre todo en el subgrupo de pacientes que no realizan tratamiento antihipertensivo (tabla 28).

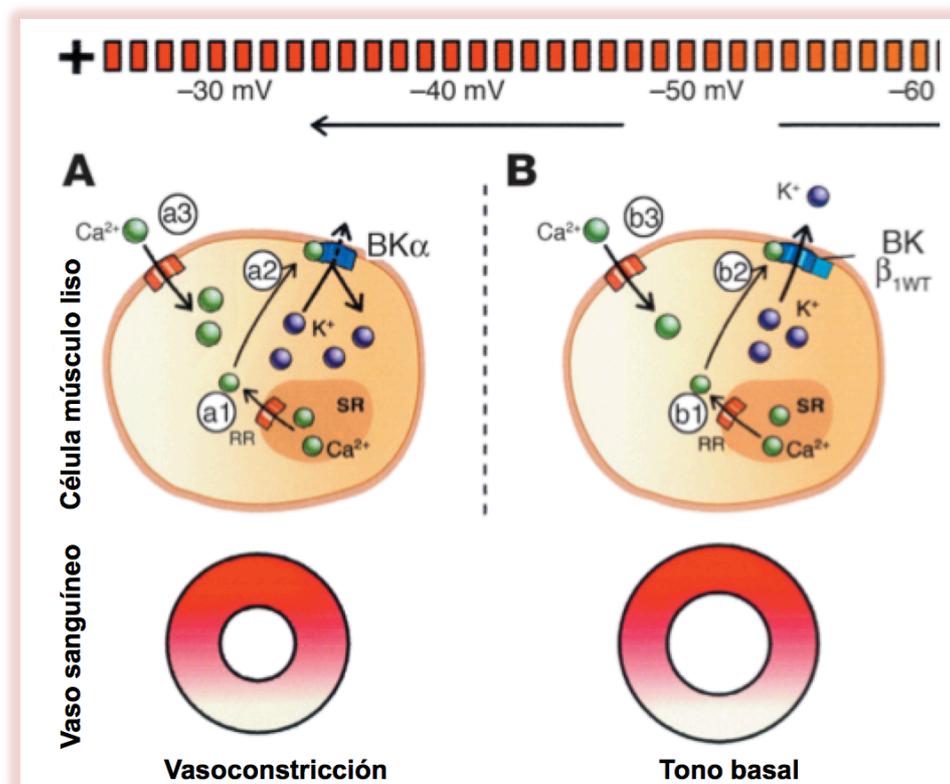


**Figura 51 : Expresión de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup> y parámetros cardiovasculares en pacientes con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño tras 3 meses de tratamiento con CPAP en el estudio de Navarro-Antolín et al 2009. Se observan cambios paralelos en la expresión de la subunidad  $\beta 1$  y la presión arterial sistólica y diastólica tras el tratamiento con CPAP.  $\beta 1$  Index: post-CPAP  $\beta 1$  ARNm / pre-CPAP  $\beta 1$  ARNm.  $\beta 1$  subunit: subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup>.**

En la tabla 26 puede observarse la correlación significativa y de signo negativo que hemos encontrado entre la subunidad  $\beta 1$  basal y los cambios de expresión de la misma después de 3 meses de tratamiento con CPAP, lo que sugiere un “efecto techo”, de forma que cuanto más altos son los niveles basales de la subunidad, menor es el aumento obtenido tras el tratamiento (expresado mediante los parámetros  $\beta 1b - \beta 1a$  y  $\beta 1b / \beta 1a$ ). Por el contrario, si los niveles de la subunidad son más bajos, aumentarán más al realizar tratamiento con CPAP de manera correcta. Entre los 66 sujetos en los que se ha determinado la subunidad  $\beta 1$ , 40 eran hipertensos, 29 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo. Todos los participantes de nuestro estudio han sido valorados en la Unidad de Riesgo Vascular, por lo que los hipertensos que no realizaban tratamiento farmacológico eran portadores de una HTA leve, sin indicación de fármacos. Como se ha expuesto en otro apartado, no se han encontrado diferencias en los niveles de la subunidad entre los 40 pacientes diagnosticados de HTA y los 26 sujetos no hipertensos, pero sí se han encontrado unos niveles significativamente más altos en los sujetos que realizaban tratamiento antihipertensivo en comparación con aquellos sin tratamiento (sujetos normotensos y pacientes hipertensos no tratados):  $1.61 \pm 1,60$  vs  $0,87 \pm 0,54$  ( $p = 0,025$ ).

Un dato a destacar es que hemos obtenido algunas diferencias en los niveles de la subunidad  $\beta 1$  al tener en cuenta el factor “tratamiento antihipertensivo”, mientras que hemos obtenido resultados negativos cuando hemos analizado las correlaciones entre los niveles de la subunidad  $\beta 1$  y parámetros que resultan muy relevantes a la hora de evaluar a nuestros pacientes con SAHS, como son los de la antropometría, los del MAPA, los de la flujimetría láser-doppler o los de la poligrafía respiratoria. Por todo ello, además de porque el único estudio que podemos usar como referencia previa<sup>100</sup> se ha llevado a cabo con pacientes que no realizaban tratamiento antihipertensivo, hemos analizado el comportamiento de la subunidad  $\beta 1$  dividiendo nuestra serie de 66 sujetos, según realizaran o no este tipo de tratamiento, y hemos encontrado unos niveles significativamente más altos en los sujetos que realizaban tratamiento antihipertensivo en comparación con aquellos no lo hacían. En este sentido, de los 66 sujetos en los que se ha determinado la subunidad  $\beta 1$  basal, 31 no realizaban tratamiento antihipertensivo (26 eran normotensos y 5 eran hipertensos que no

realizaban tratamiento). Como podemos observar en la tabla 31, en este grupo de sujetos sin tratamiento observamos el mismo “efecto techo” descrito antes, de forma que cuanto más elevados son los niveles de la subunidad  $\beta 1$  en situación basal, menor es el aumento obtenido con la CPAP (expresado con la diferencia  $\beta 1b - \beta 1a$ ), lo que sugiere la posibilidad de que la subunidad tenga unos mecanismos de autoregulación, y responda a diferentes factores, ajustando sus niveles a las necesidades de regulación del tono vascular (Fig. 52). Analizando la relación entre la subunidad  $\beta 1$  y el MAPA en este subgrupo de 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo, hemos encontrado que existe una correlación de signo negativo entre distintos parámetros del MAPA y la subunidad en situación basal (tabla 29, fig. 32, 34), datos concordantes con los de Navarro-Antolín *et al*<sup>100</sup> y que expresan que cuanto más bajos son los niveles de la subunidad  $\beta 1$ , mayores son las cifras de presión arterial obtenidas en el MAPA (expresado en nuestro estudio como un aumento de PAD media de 24 horas y durante el día, así como la desviación estándar y la carga de la PAD). Estos resultados están en la línea de lo que se ha descrito anteriormente sobre el papel que juega la subunidad  $\beta 1$  sobre el funcionamiento del canal maxi- $K^+$  y el tono vascular y, así, cuando sus niveles están bajos se produce una disminución en la sensibilidad al calcio, y como consecuencia, se puede desarrollar vasoconstricción e hipertensión arterial.



**Figura 52: Papel de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+ en la regulación del tono vascular.** Representación del funcionamiento de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k en situación basal (B), situación de disminución de la expresión de la subunidad  $\beta 1$  del canal (A). BK: canal maxi-k+. Modificado de "Fernández-Fernández et al. J Clin Invest. 2004".

Hemos completado el estudio de correlaciones entre los parámetros del MAPA y los niveles de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k+ con un estudio de concordancia de Bland y Altman, procedimiento que consiste en representar gráficamente las diferencias entre dos mediciones frente a su media. Este método de representación adquiere importancia cuando se desea conocer si con un método o instrumento nuevo se obtienen resultados equivalentes de medida. Como se observa en las figuras 31 y 32, los resultados del estudio de concordancia entre la subunidad  $\beta 1$  y la PAD (diurna y de 24 horas) indican que se están midiendo los mismos parámetros biológicos y que ambas técnica evalúan partes equivalentes del mismo proceso fisiopatológico, lo que le da más solidez a las correlaciones encontradas entre ellos. En la tabla 30 se expone el estudio de las correlaciones entre los niveles basales de la subunidad  $\beta 1$  ( $\beta 1a$ ) y los parámetros de la flujimetría, observándose que no hay ninguna relación entre ellos. Podría parecer que estos resultados van en contra de los anteriormente expuestos sobre el MAPA, pero hay que tener en cuenta que la HTA es una expresión clínica consolidada que se produce tras un periodo prolongado de rigidez arterial y, dado que la flujimetría detecta cambios precoces y más sutiles de disfunción endotelial, es posible que las alteraciones subclínicas de la arteria no estén lo suficientemente desarrolladas como para que sea fácil detectarlas. Por otro lado, de los 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo, 23 eran pacientes del grupo SAHS, en tratamiento con CPAP. En estos casos hemos encontrado que los que presentaban una mejor función endotelial a nivel basal han mostrado una mayor capacidad para elevar los niveles de expresión de la subunidad  $\beta 1$  después de 3 meses de tratamiento con CPAP. Esto sugiere que cuanto más conservado está el endotelio y más íntegra está la arteria a nivel basal, más capacidad tiene de aumentar los niveles de la subunidad con el tratamiento con CPAP. Esto se puede deducir de correlación significativa que hemos encontrado entre algunos parámetros de la flujimetría basal que reflejan una mejor situación endotelial (valores más elevados del área de hiperemia y del área bajo la curva, así como valores más bajos del tiempo de latencia y del tiempo hasta mitad de hiperemia) y niveles más altos obtenidos en la expresión de la subunidad  $\beta 1$  después del tratamiento con la CPAP (expresados mediante la diferencia  $\beta 1b - \beta 1a$  y el cociente  $\beta 1b / \beta 1a$ ) (tabla 30, Fig. 36,38). En este caso, el estudio de concordancia de Bland y Altman entre la subunidad  $\beta 1$  (mediante los parámetros  $\beta 1b - \beta 1a$  y  $\beta 1b / \beta 1a$ ) y algunos parámetros de la flujimetría

arterial, como el área de hiperemia y el área bajo la curva, indican también en este caso, que se están midiendo los mismos parámetros biológicos, lo que le da más solidez a las correlaciones encontradas entre ellos. De los 66 sujetos en los que se ha determinado la subunidad  $\beta_1$ , 40 eran hipertensos, 29 de los cuales realizaban tratamiento antihipertensivo. En estos 29 sujetos hemos encontrado el mismo “efecto techo” que se ha descrito tanto en la serie de los 66 sujetos como en los 31 pacientes del subgrupo sin tratamiento antihipertensivo, de forma que cuanto más elevados son los niveles de la subunidad  $\beta_1$  en situación basal, menor es el aumento obtenido con la CPAP y al contrario. Al realizar el estudio de correlaciones entre la subunidad  $\beta_1$  y los distintos niveles (clínico y subclínico) de expresión de daño vascular, hemos encontrado unos resultados en sentido opuesto a lo que hemos expuesto en el grupo sin tratamiento antihipertensivo. Así, en estos 29 pacientes con tratamiento para la HTA hemos encontrado una correlación significativa y de signo positivo entre los niveles de  $\beta_1$  en situación basal y algunos de los parámetros de presión arterial registradas en el MAPA (tabla 32, Fig. 40,42,44) es decir, que cuanto más elevados son los niveles de la subunidad, mayores datos de hipertensión presentaban los sujetos en el registro del MAPA. Además, hemos encontrado que la subunidad  $\beta_1$  se correlaciona de manera positiva con el tiempo de latencia de la flujimetría láser-doppler, lo que indica que niveles más elevados de la misma se asocian a una mayor lentitud de la respuesta endotelial, lo que puede indicar un cierto grado de rigidez arterial. Al realizar el estudio de concordancia de Bland y Altman hemos observado que la subunidad  $\beta_1$  del canal presenta buena concordancia con varios parámetros que miden la presión arterial en el MAPA (PAD de 24 horas, DS PAS, DS PAD) y el tiempo de latencia de la flujimetría, lo cual tiene el mismo significado expuesto anteriormente, es decir, que se la determinación de la subunidad y el MAPA están evaluando los mismos parámetros y procesos biológicos, lo que le da solidez a las correlaciones encontradas entre ellos.

Dado que no hay ningún trabajo publicado hasta la fecha que haya estudiado la subunidad  $\beta_1$  pacientes con SAHS que estén realizando tratamiento antihipertensivo, no hay un marco de referencia bibliográfica para comparar nuestros resultados en este subgrupo, por lo que la interpretación de los mismos se enmarcan en el terreno de las hipótesis. En primer lugar, se puede plantear que los pacientes que necesitan tratamiento antihipertensivo tengan una alteración del endotelio más acentuada que aquellos hipertensos que no lo necesitan, con un daño vascular más estructural y mantenido durante más tiempo. En este contexto, podría plantearse que la subunidad  $\beta_1$  haya aumentado de forma endógena, como un mecanismo compensador para

tratar de disminuir la presión arterial, algo parecido a los que sucede con la frecuencia cardíaca en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca, que aumenta como forma de conseguir un efecto inotrópico positivo endógeno. En este sentido, el aumento en los niveles de la subunidad  $\beta_1$  no sería la causa, sino el reflejo y la consecuencia de una afectación vascular mantenida por una hipertensión más relevante. Esta hipótesis sería concordante con el hecho de que los sujetos con tratamiento antihipertensivo presentan niveles basales de expresión de la subunidad  $\beta_1$  dos veces más elevados que los sujetos sin tratamiento. Además, también sería concordante con el hecho de que después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP haya una tendencia a aumentar los niveles de la subunidad  $\beta_1$  más acentuada en el grupo de pacientes sin tratamiento antihipertensivo. Esto último, a su vez, sugiere que los sujetos con tratamiento para la HTA han aumentado ya sus niveles de la subunidad  $\beta_1$  de manera basal como mecanismo compensador, por lo que después de la CPAP su capacidad de elevarla más aún está limitada por el “efecto techo” que hemos descrito. Por último, también hay que tener en cuenta el papel que podrían tener los fármacos antihipertensivos sobre los niveles de esta subunidad, aspecto sobre el que tampoco hay ningún estudio publicado específicamente sobre este tema. Otros autores<sup>166</sup>, al evaluar la función endotelial mediante flujimetría mediada por flujo, excluyeron a los pacientes que estuvieran realizando tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y nitratos, por su capacidad de influir en los resultados. Como hemos mencionado antes, no hay ningún estudio publicado sobre el papel que podrían tener los diferentes fármacos antihipertensivos sobre la función del canal maxi-K y, mas aún, aunque se han intentado desarrollar moléculas dirigidas a actuar sobre estos canales, hasta la fecha no se han conseguido resultados prometedores, por la baja eficacia que han demostrado, por lo que parece que este factor no resulta ser muy relevante en la regulación de los niveles de la subunidad  $\beta_1$ .

## **Puntos clave**

---

1.- En la muestra que hemos estudiado, al analizar las alteraciones respiratorias del sueño y sus consecuencias oximétricas (evaluadas con la poligrafía respiratoria) y el perfil de la presión arterial durante 24 horas (mediante el registro del MAPA), hemos encontrado una correlación entre las alteraciones respiratorias y la frecuencia cardíaca registrada en el MAPA, de forma que peores resultados en los parámetros oximétricos (como SaO<sub>2</sub> media más baja o mayores valores del CT90) se asocian a una elevación en la frecuencia cardíaca, tanto la registrada durante el día como la nocturna.

Es de destacar que la correlación entre estos parámetros no sólo la hemos encontrado en los pacientes diagnosticados de SAHS, sino también en los sujetos del grupo control, lo que implica que un mayor número de eventos respiratorios y desaturaciones durante el sueño - aún manteniéndose dentro de los límites de la normalidad - son capaces de influir en la frecuencia cardíaca. Estos resultados son concordantes con el concepto de que las alteraciones en la frecuencia cardíaca pueden ser una expresión precoz de las alteraciones fisiopatológicas secundarias a los trastornos respiratorios durante el sueño.

2.- Al analizar la poligrafía respiratoria y las variables de la presión arterial en el MAPA, a diferencia de lo que sucede con la frecuencia cardíaca, no hemos encontrado ninguna correlación entre estos parámetros, ni analizando por separado el grupo de pacientes con SAHS y el grupo de sujetos control. Estos resultados difieren de otros estudios publicados hasta el momento, en los que se ha descrito que la gravedad del SAHS está asociada con el grado de la hipertensión arterial, pero debido a que la asociación entre SAHS e HTA es multifactorial y muy compleja, no es de extrañar que se obtengan distintos resultados, debido, en parte a diferencias metodológicas y entre las poblaciones estudiadas.

3.- En la muestra que hemos estudiado, las alteraciones respiratorias y oximétricas durante el sueño se asocian a daño vascular ya que, al analizar los parámetros de la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler, hemos encontrado que peores perfiles oximétricos se correlacionan con peores valores en los parámetros que miden la función endotelial, reflejando una respuesta más lenta del endotelio a la hiperemia. También se establece una relación en el mismo sentido entre la gravedad del SAHS (definida por el IAH y el ID) y valores más elevados de otros parámetros flujimétricos, como la pendiente y el tiempo de latencia, lo que traduce igualmente una respuesta más lenta del endotelio a la hiperemia y una mayor rigidez arterial.

4.- Los pacientes diagnosticados de SAHS son más obesos, presentan un patrón más centralizado del depósito de la grasa corporal y peores resultados en la

bioquímica, sobre todo en el perfil glucémico y de los lípidos que los sujetos incluidos en el grupo control.

Sin embargo, no hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en los niveles de la presión arterial, de la función endotelial y de la expresión de la subunidad  $\beta 1$ , lo cual se puede poner en relación con las limitaciones metodológicas que hemos encontrado en la conformación del grupo control.

5.- Los pacientes del grupo SAHS que han llevado a cabo de forma correcta el tratamiento con CPAP ( $\geq 4$  horas/día) han obtenido una mejoría significativa en el metabolismo glucémico y una tendencia a la mejoría en los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol.

Después de 3 meses de tratamiento con CPAP, hemos encontrado también en estos 42 pacientes un descenso significativo en la mayoría de parámetros del MAPA, como la presión arterial media de 24 horas, la nocturna y la carga de presión arterial (en todos los casos, tanto de la presión sistólica como de la diastólica), así como en la frecuencia cardíaca. Un resultado destacable es la marcada mejoría que hemos obtenido en el patrón de presión arterial nocturna, con una disminución de hasta 8 mmHg en los valores sistólicos y casi 5 mmHg en los diastólicos, pues en los pacientes con SAHS el desarrollo de HTA durante las horas de sueño están asociado a una peor evolución cardiovascular.

6.- En lo que se refiere a la evaluación vascular a nivel subclínico, después del tratamiento con CPAP hemos encontrado una mejoría en la función endotelial, con un aumento significativo en el área bajo la curva (parámetro que refleja la intensidad y la duración de la respuesta endotelial, siendo indicativo de un mejor estado vascular mejor cuanto más elevado es su valor) y un descenso en la pendiente (este parámetro indica el tiempo que tarda en responder la arteria a la isquemia, siendo más favorable cuanto más bajo es).

7.- En el estudio de las alteraciones del estado vascular a nivel de investigación básica, nuestro estudio es el primero hasta la fecha que compara los niveles de la subunidad  $\beta 1$  del canal maxi-k<sup>+</sup> entre pacientes diagnosticados de SAHS y sujetos controles. Por lo tanto, aunque no hemos encontrado diferencias entre los niveles de ambos grupos en situación basal, no podemos enmarcar este resultado en el contexto de la bibliografía, ya que no hay ningún estudio llevado a cabo sobre ello.

8.- La subunidad  $\beta 1$  en situación basal no establece ninguna correlación con los parámetros antropométricos, ni en la serie general ni considerando el grupo SAHS

(pacientes obesos) y el grupo control (sujetos no obesos) por separado. Por lo tanto, se puede plantear que la obesidad per se no parece ser un factor relevante en los niveles de la subunidad  $\beta 1$ .

9.- Después de 3 meses de tratamiento con CPAP no hemos observado un aumento significativo en los valores absolutos de la subunidad ( $\beta 1b$ ) con respecto a los basales ( $\beta 1a$ ) pero, en la misma línea que el estudio de referencia de Navarro-Antolín et al (ref 2009), sí hemos encontrado que el Índice de la subunidad  $\beta 1$  (cociente " $\beta 1b / \beta 1a$ ") es  $> 1$ , lo que indica que los niveles de la subunidad aumentan con la CPAP, aunque no lleguen a alcanzar la significación estadística. Este aumento parece producirse de forma más clara en el subgrupo de pacientes con SAHS que no realizan tratamiento antihipertensivo.

10.- En los cambios que se producen en los niveles de la subunidad  $\beta 1$  después de 3 meses de tratamiento con CPAP parece producirse un "efecto techo", de forma que cuanto más altos son estos niveles basalmente, menor es el aumento obtenido tras el tratamiento (expresado mediante los parámetros " $\beta 1b - \beta 1a$ " y " $\beta 1b / \beta 1a$ "). Por el contrario, si los niveles de la subunidad son más bajos, aumentarán más al realizar tratamiento con CPAP de manera correcta.

11.- Un dato a destacar es que hemos obtenido algunas diferencias en los niveles de la subunidad  $\beta 1$  al tener en cuenta el factor "tratamiento antihipertensivo: si / no", mientras que hemos obtenido resultados negativos cuando hemos analizado las correlaciones entre los niveles de la subunidad  $\beta 1$  y otros parámetros que resultan relevantes a la hora de evaluar a los pacientes con SAHS, como son los de la antropometría, los del MAPA, los de la flujimetría láser-doppler o los de la poligrafía respiratoria. Por todo ello, además de porque el único estudio que podemos usar como referencia previa (ref Navarro Antolín 2009) se ha llevado a cabo con pacientes que no realizaban tratamiento antihipertensivo, hemos analizado el comportamiento de la subunidad  $\beta 1$  dividiendo la serie de 66 sujetos según realizaran o no este tipo de tratamiento, y hemos encontrado unos niveles significativamente más altos en los sujetos que realizaban tratamiento antihipertensivo en comparación con aquellos no lo hacían.

12.- En el subgrupo de 31 sujetos que no realizaban tratamiento antihipertensivo hemos encontrado el mismo "efecto techo" descrito antes, de forma que cuanto más elevados son los niveles de la subunidad  $\beta 1$  en situación basal, menor es el aumento obtenido con la CPAP, lo que sugiere la posibilidad de que la subunidad tenga unos

mecanismos de autoregulación, y responda a diferentes factores ajustando sus niveles a las necesidades de regulación del tono vascular.

**13.-** En este subgrupo, hemos encontrado una correlación de signo negativo entre distintos parámetros del MAPA y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal, es decir, cuanto más bajos son los niveles de la misma, mayores son las cifras de presión arterial. Estos resultados están en la línea de lo que se ha descrito sobre el papel de la subunidad  $\beta_1$  sobre el funcionamiento del canal  $\text{maxi-K}^+$  y el tono vascular, ya que cuando sus niveles están bajos se produce una disminución en la sensibilidad al calcio, y como consecuencia, se puede desarrollar vasoconstricción e hipertensión arterial. Los resultados del estudio de concordancia Blant y Altman, entre la subunidad  $\beta_1$  y la presión arterial diastólica (diurna y de 24 horas) indican que se están midiendo los mismos parámetros biológicos y que ambas técnica evalúan partes equivalentes del mismo proceso fisiopatológico, lo que le da más solidez a las correlaciones encontradas entre ellos.

**14.-** De este subgrupo de 31 sujetos sin tratamiento antihipertensivo, 23 eran pacientes con SAHS en tratamiento con CPAP, y en estos casos hemos encontrado que los que presentaban una mejor función endotelial a nivel basal han mostrado una mayor capacidad para elevar los niveles de expresión de la subunidad  $\beta_1$  después de 3 meses de tratamiento con CPAP. Esto sugiere que cuanto más conservado está el endotelio y más íntegra está la arteria a nivel basal, más capacidad tiene de aumentar los niveles de la subunidad  $\beta_1$  con el tratamiento con CPAP.

**15.-** En el subgrupo de 29 sujetos que sí realizaban tratamiento antihipertensivo, hemos encontrado el mismo “efecto techo” que se ha descrito tanto en los 66 sujetos en conjunto como en los 31 sujetos del subgrupo sin tratamiento antihipertensivo.

**16.-** En este caso, al analizar los distintos parámetros del MAPA y la subunidad  $\beta_1$  en situación basal, hemos encontrado unos resultados en sentido opuesto a los del grupo sin tratamiento antihipertensivo, ya que cuanto más elevados son los niveles de la subunidad, mayores datos de hipertensión presentaban los sujetos en el registro del MAPA. Además, hemos encontrado que la subunidad  $\beta_1$  se correlaciona de manera positiva con el tiempo de latencia de la flujimetría láser-doppler, lo que indica que niveles más elevados de la misma se asocian a una mayor lentitud de la respuesta endotelial, lo que puede indicar un cierto grado de rigidez arterial.

**17.-** No hay ningún trabajo publicado hasta la fecha que haya estudiado la subunidad  $\beta_1$  en pacientes con SAHS que estén realizando tratamiento antihipertensivo, por lo

que no hay un marco de referencia bibliográfica para comparar nuestros resultados en este subgrupo, pero se puede plantear que los pacientes que necesitan tratamiento antihipertensivo tengan una alteración del endotelio más acentuada que aquellos hipertensos que no lo necesitan, con un daño vascular más estructural y mantenido durante más tiempo. En este contexto, podría pensarse que la subunidad  $\beta 1$  haya aumentado de forma endógena, como un mecanismo compensador para tratar de disminuir la presión arterial, algo parecido a lo que sucede con la frecuencia cardíaca en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca. En este sentido, el aumento en los niveles de la subunidad  $\beta 1$  no sería la causa, sino el reflejo y la consecuencia de una afectación vascular mantenida por una hipertensión más relevante. Esta hipótesis sería concordante con el hecho de que los sujetos con tratamiento antihipertensivo presentan niveles basales de expresión de la subunidad  $\beta 1$  dos veces más elevados que los sujetos sin tratamiento. Además, también sería concordante con el hecho de que después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP haya una tendencia más acentuada a aumentar los niveles de la subunidad  $\beta 1$  en el grupo de pacientes que no hacen tratamiento antihipertensivo. Esto último, a su vez, sugiere que los sujetos con tratamiento para la HTA han aumentado ya sus niveles de la subunidad  $\beta 1$  de manera basal como mecanismo compensador, por lo que después de la CPAP su capacidad de elevarla más aún está limitada por el “efecto techo” que hemos encontrado. Por último, también hay que tener en cuenta el papel que podrían tener los fármacos para la HTA sobre los niveles de esta subunidad, aunque no hay ningún estudio publicado específicamente sobre el papel que podrían tener los diferentes fármacos antihipertensivos sobre la función del canal maxi-K. De todas formas, aunque se han intentado desarrollar moléculas dirigidas a actuar sobre estos canales, hasta la fecha no se han conseguido resultados prometedores, por lo que parece que este factor no resulta ser muy relevante en la regulación de los niveles de la subunidad  $\beta 1$ .

# Anexos



## ANEXO 1. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO.



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

### INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE INVESTIGACIÓN SANITARIA

La Subcomisión de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta en el acta nº 2/2009, ha valorado el proyecto de investigación presentado por **Dña. Ángeles Sánchez Armengol** titulado

**“EXPRESIÓN DE LA SUBUNIDAD  $\beta_1$  DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> EN LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA, NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL Y GRADO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO”**

Cód. 010470

Se emite **INFORME FAVORABLE**.

En Sevilla, a 6 de febrero de 2009

EL PRESIDENTE



Fdo. José Miguel Cisneros Herrero

Hospitales Universitarios VIRGEN DEL ROCÍO  
AVDA. MANUEL SIUROT S/N - 41013 - SEVILLA



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

### INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE ÉTICA SANITARIA

La Subcomisión de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta en el acta nº 2/2009, ha valorado el proyecto de investigación presentado por **Dña. Ángeles Sánchez Armengol** titulado

**“EXPRESIÓN DE LA SUBUNIDAD  $\beta_1$  DEL CANAL MAXI-K<sup>+</sup> EN LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA, NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL Y GRADO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO”**

Se emite **INFORME FAVORABLE**.

En Sevilla, a 10 de febrero de 2009

EL PRESIDENTE



Fdo. José Miguel Cisneros Herrero

## ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

**Título del estudio: Papel de la subunidad b1 del canal maxi-K+ en la hipertensión y daño endotelial que acompañan al síndrome de apnea-hipopnea del sueño.**

1º) Objetivo: Vd. tiene una enfermedad llamada “síndrome de apnea del sueño” y el tratamiento de dicha enfermedad es con una mascarilla especial llamada CPAP.

Muchos pacientes como Vd., además son hipertensos y tienen un mayor riesgo de tener enfermedades vasculares. Con este estudio pretendemos saber si un simple análisis de sangre puede ayudar a distinguir que pacientes con su enfermedad tiene mas riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones.

2º) Metodología: Se le extraerá sangre en dos ocasiones, antes de iniciar el tratamiento con CPAP y a los tres meses de tratamiento. En ambas situaciones se le pondrá un aparato que permite medir la presión arterial ambulatoria durante 24 horas y se le realizara una prueba llamada test de isquemia arterial por flujimetría Láser-Doppler. Básicamente, dicha prueba consiste en hinchar un “manguito” de presión en su antebrazo y mantenerlo hinchado 4 minutos. Durante ese período Vd. puede notar molestias en el brazo consistentes en “hormiguillas”, sensación de calor, etc.

3º) Tratamiento: Su tratamiento es la mascarilla de CPAP. Dicho tratamiento se le aplicaría tanto si acepta participar en este estudio como si no acepta.

4º) Incomodidades y riesgos: No existen riesgos salvo un eventual hematoma (cardenal) en el lugar de punción y las molestias reseñadas durante la prueba de flujimetría.

5º) Posibles acontecimientos adversos: No procede.

6º) Tratamientos alternativos: No procede

7º) Su participación es voluntaria, además Vd. puede retirarse del estudio cuando quiera sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca ningún perjuicio en su tratamiento.

8º) Confidencialidad: Sus datos son confidenciales, solo los investigadores y las personas que contempla la legislación española podrán tener derecho a acceder a sus datos.

Los investigadores responsables (en la parte clínica) de este proyecto son los Dres Stiefel y Villar (de la unidad de Riesgo Vascular) y Sánchez Armengol y Capote (de la unidad de sueño del S. Neumología). A ellos puede consultarles cualquier duda sobre este estudio.

### MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

TITULO DEL ESTUDIO: Papel de la subunidad b1 del canal maxi-K+ en la hipertensión y daño endotelial que acompañan al síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Yo (nombre y apellidos)

.....  
.....  
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.  
He hablado con el Dr. Pablo Stiefel o con el Dr. José Villar Ortiz (Tfno 955-013095/97)  
Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:  
1º) Cuando quiera  
2º) Sin tener que dar explicaciones  
3º) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.  
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante

## MODELO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

TITULO DEL ESTUDIO: Papel de la subunidad b1 del canal maxi-K+ en la hipertensión y daño endotelial que acompañan al síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Yo (nombre y apellidos)

.....

.....

declaro bajo mi responsabilidad que : (nombre del participante en el estudio)

.....

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.  
Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.  
Ha recibido suficiente información sobre el estudio.  
Ha sido informado por el Dr. Pablo Stiefel o con el Dr. José Villar Ortiz (Tfno 955-013095/97)  
Comprende que su participación es voluntaria.  
Comprende que puede retirarse del estudio:  
1º) Cuando quiera  
2º) Sin tener que dar explicaciones  
3º) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.  
Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del testigo

### ANEXO 3: CUESTIONARIO ESPECÍFICO REALIZADO EN LA PRIMERA VISITA DEL PACIENTE.

#### Datos de la Hoja

<b>Zona Básica de Salud:</b>	<input type="text"/>	<b>Area Hosp.:</b>	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>
<b>Médico:</b>	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>	<b>Consulta:</b>	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>
<b>Fecha:</b>	<input type="text"/> <input type="button" value="c"/>	<b>Identificación:</b>	<input type="text"/>
<b>Procedencia petición:</b>	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>		

#### Antecedentes Familiares

Antecedentes de cardiopatía/AVC

SAHS diagnosticado

Otros

#### Antecedentes Personales

**Situación Laboral**

Profesión

Situación Laboral

Accidentes laborales por HS  Sí  No

¿Conduce?

Otra profesión de riesgo

#### Tabaquismo y Alcohol

- Tabaquismo
- Alcohol

#### Antecedentes quirúrgicos

Intervenciones quirúrgicas  Sí  No

## Antecedentes cardiovasculares

- HTA  Sí  No
- AVC  Sí  No
- Cardiopatía  Sí  No

## Antecedentes Misceláneos

- Dislipemia  Sí  No
- Hiperuricemia  Sí  No
- Diabetes  Sí  No
- Alergia a Fármacos  Sí  No
- Menopausia  Sí  No
- Depresión  Sí  No
- Otros

## Antecedentes Respiratorios

Antecedentes Respiratorios  Sí  No

## Obesidad

- Obesidad  Sí  No
- ¿Ha oscilado el peso en los últimos cinco años?  Sí  No

## Tratamiento Actual

Tratamientos previos  Sí  No

## Síntomas Actuales

¿Tiene pareja estable?  Sí  No

Acude a la consulta

Motivo de consulta

### Nocturnos

Ronquidos

Pausas respir. observadas

Despertares con asfixia  Sí  No

Despertares con reflujo  Sí  No

Despertares frecuentes  Sí  No

Nicturia  Sí  No

Insomnio

Mov. Period. brazos/piernas

Otros  Sí  No

Comentarios

### Diurnos

Hipersomnolencia

EPWORTH

Nº horas sueño/día laborable  festivo

Nº horas siesta/día

Nº siestas/semana

Horario de Sueño

Cefaleas matutinas/nocturnas

Comentarios

## Anexos

---

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Dism. capacidad de concent.          | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Dism. de la memoria                  | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Cambios de carácter                  | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Irritabilidad                        | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Cansancio al levantarse              | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Astenia durante el día               | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Disminución impulso sexual           | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Impotencia                           | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Piernas Inquietas                    | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Dificultad para la respiración nasal | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Otros Síntomas Diurnos               | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
- 

### Síntomas de narcolepsia

Síntomas de narcolepsia  Sí  No

### Otros síntomas

## Exploración física

Talla (m)

Peso (kg)

### General

TAS

TAD

Circunf. del cuello  cm

Circunf. de la cintura  cm

Circunf. de la cadera  cm

Rel. cintura/cadera

Saturación de Oxígeno  %

IMC(BMI)

Retrognatia  Sí  No

Micrognatia  Sí  No

Ángulo cervicofacial obtuso  Sí  No

Malocusión Dentaria  Sí  No

Exploración ORL  Sí  No

## AR

## AC

## Otros datos

## Exploraciones solicitadas

Estudio del Sueño

Sí  No

### Peticiones

#### Peticiones posibles

- Analítica General
- Radiografía Torax
- Hoja de Consulta a ORL
- Hoja de Consulta a Endocrino
- Hoja de Consulta a Neurofisiología
- Espirometría
- Gasometría Arterial
- Rx Senos Paranasales

+ agregar todos

## Diagnósticos

#### Diagnósticos posibles

- Alta probabilidad SAHS
- Media probabilidad SAHS
- Baja probabilidad SAHS
- Obesidad
- EPOC
- Sind. Hipovent- obesid.
- Tabaquismo

+ agregar todos

## Tratamiento indicado

CPAP

Sí  No

Medida higiénico-dietética

Sí  No

Otros

Sí  No

**ANEXO 4: ESCALA DE EPWORTH.**

**PREGUNTA**

¿Con qué frecuencia se queda Vd. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

<u>Situación</u>	<b>Puntuación</b>
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En coche, como copiloto de un viaje de una hora	
• Tumbado a media tarde	
• Sentado y charlando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

# Bibliografía

---

1. Alcázar Ramírez J. D, Bujalance Zafra J, F. Campos Rodríguez, F. Capote Gil, C. Carmona Bernal, P. Cordero Montero et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac* 2012; 24 (3): 214-254.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
3. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-68.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
5. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. *European Respiratory J* 2000;16 (supl 31):167S.
6. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.*2005; 41(Supl 4):3-110.
7. Alfageme Michavila I, Ancochea Bermúdez J, Calle Rubio M, Capote Gil F, Durán Cantolla J, Gimeno Peribáñez M, et al. Terapias respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45:3-27.
8. Durán-Cantolla J, Mar J, De La Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del estado español. *Arch Bronconeumol* 2004;40:259-267.
9. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
10. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5:573-81.
11. Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
12. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med* 2000;342:1378-1384.
13. Newman AB, Nieto J, Guirdry U, Lind BK, Redline S, Sharar E et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. *The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol* 2001;154:50-59.
14. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
15. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. 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.
16. Marín JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169-2176.
17. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño *Arch Bronconeumol.* 2011;47(3):143-156.
18. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.

19. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009 Aug;6(8):e1000132. Epub 2009 Aug 18.
20. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD001106).
21. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:608-13.
22. Masa Jiménez JF, Rubio Fernández M. El SAHS: Un problema de salud pública. Situación en España. En: Martínez García MA y Durán-Cantolla J, editores. *Apnea del sueño en atención primaria. Puntos clave*. Barcelona: Editorial Respira;2009.p. 41-5.
23. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011; 6:560-6.
24. Eguía VM, Cascante JA. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Concepto, diagnóstico y tratamiento médico. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30 (Suppl 1):53-74.
25. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 279-89.
26. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-37.
27. Vaessen TJ, Overeem S, Sitskoorn MM. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2015 Feb;19:51-8.
28. Puertas FJ, Segures F, Dauvilliers Y, Carlander B, Biliard M. Reliability of clinical impresión in the differential diagnosis of disorders of excessive daytime sleepiness (EDS). *Sleep* 2003; 26:A365.
29. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:263-76.
30. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:737-47.
31. García-Díaz E, Quintana-Gallego E, Ruiz-García A, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol A, Botbol-Benhamou G, et al. Respiratory polygraphy whit actigraphy in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007;131:725-732.
32. Capote Gil F, Molina París J, Carmona Bernal C. Historia clínica y exploración física. Criterios de derivación. En: Martínez García MA, Durán-Cantolla J, editores. *Apnea del sueño en atención primaria. Puntos clave*. Respira. 2009: 73-9
33. Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep* 2001; 24: 90-5.
34. Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, Tarasiuk A. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe non-positional obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000; 118:1018-24.
35. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressured applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-4.

36. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD001106.
37. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:718-726;
38. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Nov 24;341:c5991.
39. Matthews EMark, Aloia M. Continuous Positive Airway Pressure Treatment and Adherence in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics* 12/2009; 4(4):473–485.
40. Chan ASL, Cistulli PA. Oral appliance treatment of obstructive sleep apnea: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 591-6.
41. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbance during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983; 52:490-4.
42. Díaz Baquero A, Sánchez Armengol A, Caballero Eraso C, Luz Romero R. Trastornos del Ritmo Cardíaco y sospecha de Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. *Rev Clin Med Fam* 2011; 4 (2): 170-173.
43. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:910-6.
44. Leung RS. Sleep-Disordered Breathing: Autonomic Mechanisms and Arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51(4):324-38.
45. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia- Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133:927-33
46. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006; 28:596–602.
47. Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, López-de-Sá E, López-Sendon JL. Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications, *Pulmonary medicine* 04/2013; 2013:768064.
48. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 15;176(12):1274-80.
49. Barbé F, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O et al. Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):419-27.
50. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, 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.
51. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348: 1233–41. 5
52. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):361-6.

53. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1625-1631.
54. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sérès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2025-33
55. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007 Jun 26;115(25):3173-80.
56. Basseti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
57. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, 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.)
58. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2011 May;37(5):1128-36.
59. Parra O, Sánchez-Armengol A, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res.* 2015 Feb;24(1):47-53.
60. Hla KM; Young T; Finn L; Peppard PE; Szklo-Coxe M; Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *SLEEP* 2008;31(6):795-800.
61. Stradling JR, Pepperell JCT, Davies RJO. Sleep apnoea and hypertension: Prof. At Last? *Thorax.* 2001;56 Suppl II:ii45-9.
62. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19:2271-7.
63. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea, oxidative stress, inflammation, and much more. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177, 369–375.
64. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in non sleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(20):2161-2168.
65. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. *The HIPARCO Randomized Clinical Trial. JAMA.* 2013;310(22):2407-2415.
66. Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R2, Martínez-Null C et al. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension Longitudinal Study in the General Population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Dec 1;184(11):1299-304
67. Bratton J, Stradling J, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014;69:1128–1135
68. Muxfeldt Es, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Randomized Controlled Trials.

- Hypertension*. 2015 Apr;65(4):736-42.
69. Del Rio R, Moya EA, Iturriaga R. Carotid body potentiation during chronic intermittent hypoxia: implication for hypertension. *Frontiers of Physiology*. 2014 Nov 12;5:434.
  70. Jiang Z, Wallner M, Meera P, Toro L. Human and rodent MaxiK channel beta-subunit genes: cloning and characterization. *Genomics* 55:57-67, 1999.
  71. Brenner R, Perez GJ, Bonev AD, Eckman DM, Kosek JC, Wiler SW, et al. Vasoregulation by the  $\beta_1$  subunit of the calcium-activated potassium channel. *Nature* 407:870-6, 2000.
  72. Fernández-Fernández JM, Tomás M, Vázquez E, Orio P, Latorre R, Sentí M et al. Gain-of-function mutation in the KCNMB1 potassium channel subunit is associated with low prevalence of diastolic hypertension. *J. Clin. Invest.* 113:1032–1039 (2004).
  73. Senti M, Fernandez-Fernandez JM, Tomas M, Vazquez E, Elosua R, Marrugat J, Valverde MA. Protective effect of the KCNMB1 E65K genetic polymorphism against diastolic hypertension in aging women and its relevance to cardiovascular risk. *Circ Res*. 2005; 97(12):1360-5.
  74. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004;109:2507-10.
  75. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Rodríguez C, Padro T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. 2006 Aug;6(5):439-56.
  76. Badimon L, Martínez-Gonzalez J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:21A-30A.
  77. Badimon L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:S17-26
  78. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol*. 2015 Feb;31(2):177-83.
  79. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: A guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553-558.
  80. Yukihito Higashi. Assessment of Endothelial Function History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives. *Int Heart J* 2015; 56: 125-134.
  81. Matsuzawa Y, Guddeti R, Kwon TG, Lerman L, Lerman A. Secondary Prevention Strategy of Cardiovascular Disease Using Endothelial Function Testing. *Circ J* 2015; 79: 685 – 694
  82. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2854-61.
  83. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lorenzo S%5Bauth%5DLorenzo S, Minson C. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. J Physiol. Nov 15, 2007; 585\(Pt 1\): 295–303.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lorenzo+S%5Bauth%5DLorenzo+S,+Minson+C.+Human+cutaneous+reactive+hyperaemia:+role+of+BKCa+channels+and+sensory+nerves.+J+Physiol.+Nov+15,+2007;+585(Pt+1):+295-303.)
  84. Kheirandish-Gozal L, Wang Y, Duggan RC, Harshan Vardhan S, Tan HL et al. Nitric oxide production by monocytes in children with OSA and endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Sep;127(5):323-30.
  85. Bhattacharjee R, Alotaibi W, Kheirandish-Gozal L, Capdevila S, Gozal D. Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing. *BMC Pediatrics* 2010, 10:8 .
  86. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC et al. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Endothelial Function and Markers of Endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3).
  87. Sibal L, Agarwal SC, Schwedhelm E, Lüneburg N, Böger RH, Home PD. A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:27.

88. Budhiraja R; Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3(4):409-415.
89. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Capote F. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Vascular Pathology, Endothelial Function and Endothelial Cells and Circulating Microparticles. *Arch Med Res.* 2013 Aug;44(6):409-14.
90. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:354–36.
91. Seif F, Patel S, Walia H, Rueschman M, Bhatt L, Gottlieb D et al. Association Between Obstructive Sleep Apnea Severity and Endothelial Dysfunction. *J Sleep Res.* 2013 August ; 22(4): 443–451.
92. Seetho IW, Asher R, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ et al. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea . *Sleep Breath.* 2015 Feb 6. [Epub ahead of print].
93. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:348–353.
94. Bayram NA, Ciftci B, Keles T, Durmaz T, Turhan S, Bozkurt E, et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep.* 2009 Oct;32(10):1257-63.
95. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath.* 2011 Jan 7.
96. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357
97. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2008; 51:1403-19.
98. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest.* 2012 Mar;141(3):682-91.
99. Navarro-Antolín J, Levitsky KL, Calderón E, Ordóñez A, López-Barneo J. Decreased expression of maxi-K+ channel beta1-subunit and altered vasoregulation in hypoxia. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9):1309-15.
100. Navarro-Antolín J, Carmona-Bernal C, Rivero-Valdenebro V, Villar J, Capote F, López-Barneo J. Maxi-K+ channel beta1 expression in sleep apnea patients and its modulation by CPAP treatment. *Am J Hypertens.* 2009 Feb;22(2):197-202.
101. Mancia G , Backer G, Dominiczak A , Cifkova R , Fagard R , Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2007) 28, 1462–1536.
102. Stiefel P, Moreno-Luna R, Vallejo-Vaz AJ, Beltrán LM, Costa A, Gómez L, et al. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry?. *Artery Dis.* 2012 Jan;23(1):57-61
103. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients

- with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006; 129:1459-67.
104. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159–1164.
105. Donic V, Donicová V, Lesko R, Tomori Z. Blood pressure and heart rate monitoring as a method of detection of sleep apnea. *Sb Lek.* 2002;103 (1):85-90.
106. Robles Pérez-Monteoliva N, Cancho Castellano R. Descenso nocturno de la presión arterial e hipertensión arterial secundaria. *Hipertensión* 2002;19(5):215-21.
107. Flammer A, Anderson T, Celermajer D, Creager M, Deanfield J, Ganz P. The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice. *Circulation.* 2012 Aug 7; 126(6): 753–767.
108. Sánchez-Armengol A, Villalobos-López P, Caballero-Eraso C, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz M, Barbé F et al. Gamma glutamyl transferase and oxidative stress in obstructive sleep apnea: a study in 1744 patients. *Sleep Breath.* 2015 Jan 27. [Epub ahead of print].
109. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98:984-989.
110. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
111. Qiang Yu, Guizhi Yin, Peng Zhang, Zhiping Song, Yueguang Chen, Dadong Zhang, et al. Distinct Associations between Hypertension and Obstructive Sleep Apnea in Male and Female Patients. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113076.
112. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P et al. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): the PREDIMERC study. *Gac Sanit.* 2010 May-Jun;24(3):233-40.
113. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter R, Hodge 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". *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 61(5):553–560.
114. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation.* 2004;114(12):1752–1761.
115. Rodríguez-Rodríguez E, Perea J.M, López-Sobaler A.M, Ortega R.M. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp.* 2009;24(4):415-42.
116. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P, Cleeman J, Donato K 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. 120:1640–1645.
117. Banegasa J.R, Villara F, Graciana A, Rodríguez-Artalejoa F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6(G):3-12.
118. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2 - International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Illinois: Westchester, American Academy of Sleep Medicine 2005.

119. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853-62.
120. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993 Apr;125(4):1148-54.
121. Özeke O, Güngör M, Hizel S, Aydın D, Ertürk O, Çelenk M et al. Influence of the severity of obstructive sleep apnea on nocturnal heart rate indices and its association with hypertension. *Anatol J Cardiol* 2011; 11: 509-514.
122. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6. 15
123. Iturriaga R, Andrade DC, Del Rio R. Enhanced carotid body chemosensory activity and the cardiovascular alterations induced by intermittent hypoxia. *Front Physiol.* 2014 Dec 2;5:468.
124. Trimer R, Mendes R.G, Costa F.S.M, Sampaio L.M, Delfino A, Arena et al. Is there a chronic sleep stage-dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea?. *Sleep Breath.* 2014 May;18(2):403-9.
125. Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A et al. Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Med* 2006; 99:545–553.
126. Kawano Y, Tamura A, Watanabe, Kadota J. Influence of the severity of obstructive sleep apnea on heart rate . *Journal of Cardiology* 2010. 56: 27-34.
127. Clinical and polygraphic evolution of sleep-related breathing disorders in adolescents A. Sánchez-Armengol, A. Ruiz-García, C. Carmona-Bernal, G. Botebol-Benhamou, E. García-Díaz, J. Polo-Padillo, J.L. López-Campos and F. Capote. *Eur Respir J* 2008; 32: 1016–1022.
128. Pépin JL1, Delavie N, Pin I, Deschaux C, Argod J, Bost M et al. Pulse transit time improves detection of sleep respiratory events and microarousals in children. *Chest.* 2005 Mar;127(3):722-30.
129. Hu W, Jin X, Gu J, Zhang P, Yu Q, Yin G, et al. Risk factor panels associated with hypertension in obstructive sleep apnea patients with different body mass. *J Am Soc Hypertens.* 2015 Feb 12. Epub ahead of print.
130. Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, Orsucci D, Maestri M, Chico L et al .Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome *Sleep Med.* 2012 Jun;13(6):632-6
131. Seetho IW, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is associated with increased arterial stiffness in severe obesity. *J Sleep Res.* 2014 Dec;23(6):700-8
132. Yim-Yeh S, Rahangdale S, Nguyen AT, Jordan AS, Novack V, Veves A, et al. Obstructive sleep apnea and aging effects on macrovascular and microcirculatory function. *Sleep.* 2010; 33: 1177–83.
133. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
134. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074–9.
135. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nuñez N, Caballero-Martinez I, Catalan-Serra P, Almeida-Gonzalez CV. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1544-50.
136. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat M. Cardiovascular Mortality in Women With Obstructive Sleep Apnea With or Without Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Cohort Study.. *Ann Intern Med.* 2012;156:115-122
137. Chahal A, Somers V. American Society of Hypertension Self-Assessment Guide Secondary

- hypertension Obstructive sleep apnea. *Journal of the American Society of Hypertension* 2015. 9,3: 244-247.
138. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Resnick H, Sanders M, et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normalweight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2008;31:1001–6.
139. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:190-5.
140. Sánchez-de-la-Torre M., Barceló A., Piérola J, de la Peña M, Valls J, Barbé F. Impact of obstructive sleep apnea on the 24-h metabolic hormone profile. *Sleep Medicine*. 2014;15:625-630.
141. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122:1122–7.
142. Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knudman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med*. 2009;5:15–20.
143. Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009;46:783e90.
144. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath* 2014;18:13-8.
145. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27(8):1507-1511.
146. Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto FJ, Young T, Mignot E. Correlates of serum C-reactive protein (CRP) -no association with sleep duration or sleep disordered breathing-. *Sleep* 2007;30(8):991-996.
147. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2006;100(3):536–541.
148. Andaku DK, D'Almeida V, Carneiro G, Hix S, Tufik S, Togeiro SM. Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2015 Jan 14;16(1):3.
149. Lee SD, Ju G, Choi JA, Kim JW, Yoon IY. The association of oxidative stress with central obesity in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16:511–517.
150. Zoccali C, Bode-boger SM, Mallamaci F. Plasma concentration of symmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-83.
151. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol*. 2001; 88: 1201-1203;
152. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez D, Torres-Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia, *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70(1):53-66.
153. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235–1241
154. Campos-Rodríguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvarez J, Benitez M.A, Almeida-Gonzalez C. Long-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure on BP in Patients With Hypertension and Sleep Apnea. *Chest* 2007; 132:1847–1852.
155. Sánchez Armengol A, Capote Gil F, Carmona Bernal C, Cano Gómez S, García Díaz E, Soto Campos. Análisis del cumplimiento del tratamiento con dispositivos de presión positiva en pacientes con Síndrome de apnea del sueño. *Neumosur* 1996; 8,2:82-86.
156. Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal

- continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J* 2010;35:138e45.
157. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M., Tamisier R., Launois S, Borel L, Levy P. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: A systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015 ;21:23-38.
158. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaoussoglou M et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middleaged males and females. *Eur Respir J* 2014;43:145e55.
159. Nadeem R, Singh M, Nida M, Kwon S, Sajid H, Witkowski J et al. Effect of CPAP treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med.* 2014;15;10(12):1295-302.
160. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:355e61.
161. Xu H, Wang Y, Guan J, Yi H, Yin S. Effect of CPAP on Endothelial Function in Subjects With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Respir Care.* 2015 May;60(5):749-755.
162. Kartali N, Daskalopoulou E, Geleris P, Chatzipantazi S, Tziomalos K, Vlachogiannis E, et al. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2014 Sep;18(3):635-40.
163. Vlachantoni I, Dikaiakou E, Antonopoulos C, Stefanadis C, Daskalopoulou S, Petridou E. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis *Sleep Med Rev.* 2013 Feb;17(1):19-28
164. Amberg G, Santana F. Downregulation of the BK Channel  $\beta$ 1 Subunit in Genetic Hypertension. *Circ Res.* 2003;93:965-971.
165. Bentzen BH, Olesen SP, Rønn LC, Grunnet M. BK channel activators and their therapeutic perspectives. *Front Physiol.* 2014 Oct 9;5:389.
166. Dalli E, Segarra L, Ruvira J, Esteban E, Cabrera A, Lliso A et al. Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo en varones sanos, con factores de riesgo e infarto agudo de miocardio. Importancia de la posición del manguito oclusor. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:928-35