

Trabajo Fin de Grado



CARGA HIPÓXICA NOCTURNA Y SU RELACIÓN CON LA ARTERIOESCLEROSIS SUBCLINICA EN APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

*Nocturnal hypoxic load and its relationship
with subclinical atherosclerosis in
obstructive sleep apnea*

Autor

D. Adrián Palacios Olaechea

Tutor

D. José M^a Marín Trigo

Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría

Facultad de Medicina

Año 2019



**Universidad
Zaragoza**

ÍNDICE

Resumen.....	Pág. 3
Resumen en inglés (abstract).....	Pág. 4
Antecedentes/introducción.....	Pág. 5
Hipótesis.....	Pág. 8
Objetivos.....	Pág. 8
Material y métodos.....	Pág. 9
Diseño del estudio.....	Pág. 9
Recogida de datos y mediciones.....	Pág. 9
Tamaño muestral.....	Pág. 10
Métodos estadísticos.....	Pág. 12
Resultados.....	Pág. 14
Datos descriptivos.....	Pág. 14
Relación entre AOS y presencia de arterioesclerosis subclínica.....	Pág. 18
Resultados principales.....	Pág. 21
Otros resultados.....	Pág. 22
Discusión y conclusiones.....	Pág. 24
Bibliografía.....	Pág. 26

Página de resumen

ANTECEDENTES E INTRODUCCIÓN: la apnea obstructiva del sueño (AOS) es la ausencia de flujo aéreo más de 10 segundos durante el sueño. Está asociada a mayor morbi-mortalidad cardiovascular. Los mecanismos que explican esta asociación son aún desconocidos.

HIPÓTESIS: la carga hipóxica nocturna está independientemente relacionada con la arterioesclerosis subclínica.

OBJETIVOS: Establecer la prevalencia de arterioesclerosis subclínica (AS) en pacientes con AOS y su relación con los parámetros de severidad de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS: realizamos un estudio de casos y controles anidado en la cohorte del estudio EPIOSA. Utilizamos los resultados de las analíticas, ecografías y espirometrías hechas al reclutamiento. De los 4500 pacientes potencialmente reclutables, tras excluir a sujetos con comorbilidades, 299 fueron analizados, 108 fueron casos y 191 controles. Asimismo, revisamos la historia clínica de nuestros pacientes para ver si durante su seguimiento habían padecido patología cardiovascular o cáncer. Se analizó estadísticamente con SPSS: estadística descriptiva e inferencial según la presencia de AOS o no y AS o no, y regresión univariante y multivariante para comprobar la correlación de las variables más relevantes con la arterioesclerosis.

RESULTADOS: Un 18% de pacientes con AOS y un 10% sanos presentaron AS. Los casos poseen mayor edad, índice de masa corporal (IMC) y proporción de varones. La edad, el IMC y el consumo de tabaco son mayores en el grupo con AS. La edad, el IMC, la tensión arterial, los paquetes/año y los parámetros de severidad de la hipoxia mostraron asociación con AS en la regresión univariante. En los modelos de regresión multivariantes, sólo edad y TA se relacionaron con la presencia de placas de ateroma. Mientras que la edad, sexo e IMC, se relacionaron independientemente con el grosor de la capa intima-media de la carótida. No existieron diferencias en la proporción de pacientes que desarrollaron patología cardiovascular en los 2 años de seguimiento medio de la cohorte.

CONCLUSIONES: La AS es más prevalente AOS respecto a controles. Con el tamaño muestral de este estudio, no se demostró una asociación independiente entre los parámetros que reflejan la severidad de la AOS, incluida la carga hipóxica, y la presencia de AS.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño, carga hipóxica nocturna, arterioesclerosis subclínica, CT90, IAH, saturación media de O₂.

Página de resumen en inglés (ABSTRACT)

BACKGROUND AND INTRODUCTION: Obstructive sleep apnea (OSA) is the absence of airflow more than 10 seconds during sleep. It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The mechanisms that explain this association are still unknown.

HYPOTHESIS: the nocturnal hypoxic load is independently related to subclinical arteriosclerosis.

OBJECTIVES: To establish the prevalence of subclinical arteriosclerosis (AS) in patients with OSA and its relationship with the severity parameters of the disease.

MATERIAL AND METHODS: we conducted a nested case-control study in the EPIOSA study cohort. We use the results of the analytics, ultrasound and spirometry made to the recruitment. Of the 4500 potentially recruitable patients, after excluding subjects with comorbidities, 299 were analyzed, 108 were cases and 191 controls. Likewise, we reviewed the clinical history of our patients to see if during their follow-up they had suffered from cardiovascular disease or cancer. We analyzed statistically with SPSS: descriptive and inferential statistics according to the presence of OSA or not and AS or not, and univariate and multivariate regression to check the correlation of the most relevant variables with arteriosclerosis.

RESULTS: 18% of patients with OSA and 10% healthy patients presented AS. The cases have greater age, body mass index (BMI) and proportion of males. Age, BMI and tobacco consumption are higher in the group with AS. Age, BMI, blood pressure, packets / year and hypoxia severity parameters showed association with AS in the univariate regression. In the multivariate regression models, only age and TA were related to the presence of atheromatous plaques. While age, sex and BMI, were independently related to the thickness of the intima-media layer of the carotid. There were no differences in the proportion of patients who developed cardiovascular pathology in the 2 years of mean follow-up of the cohort.

CONCLUSIONS: AS is more prevalent than OSA controls. With the sample size of this study, no independent association was shown between the parameters that reflect the severity of OSA, including the hypoxic load, and the presence of AS.

Key words: obstructive sleep apnea, nocturnal hypoxic load, subclinical atherosclerosis, CT90, AHI, O₂ mean saturation.

Antecedentes/introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio del sueño consistente en la ausencia (apnea) o reducción (hipopnea) del flujo aéreo por más de 10 segundos. Estos eventos son causados por el colapso completo o parcial de la faringe y se asocian a caídas del nivel de SaO₂, estrés oxidativo, aumento de la actividad simpática y microdespertares (“arousals”) que desestructuran la calidad del sueño. Los pacientes por la mañana suelen presentar cansancio, cefalea y somnolencia diurna; siendo el ronquido y las apneas visualizadas por el compañero de cama los síntomas nocturnos más frecuentes. A largo plazo la AOS se ha asociado a un exceso de morbi-mortalidad cardiovascular (1) e hipertensión arterial (2). La AOS afecta entre un 10 y un 25% de la población adulta española (3).

El mecanismo bioquímico por el que la AOS provoca daño cardiovascular está todavía por dilucidar. Un mecanismo intermedio puede ser la inflamación sistémica inducida por la hipoxia. Sin embargo a día de hoy el mecanismo por el que se produce dicha inflamación aún no está claro, habiéndose hecho muchos estudios sobre los posibles mediadores implicados. Estudios recientes realizados en ratas parecen relacionarla con la vía del TLR-4(4,5), por lo que sería de esperar estudios con humanos en el futuro para comprobar dicha hipótesis. El TLR-4 forma parte de la vía de activación inflamatoria NF- κ B, de forma que su exceso a nivel intranuclear sobre-expresaría la actividad de los genes proinflamatorios. . Un estudio relaciona la AOS con un aumento de la PCR en plasma que actúa impidiendo la reparación endotelial e influye en la migración de monocitos, y con ello, en la formación de la placa de ateroma(6). Ese estudio también refleja un aumento del VEGF (que tiene efecto protector) en un intento de compensar ese aumento de la actividad proinflamatoria. También se postula que el estrés oxidativo pueda tener un papel en esa inflamación, disminuyendo la expresión de eNOS y haciendo que el NO se una a los radicales libres de O₂, produciendo peroxinitrato (7,8). También se sugiere que los leucotrienos puedan ser activados por la hipoxia intermitente, siendo los responsables, o participando al menos, en la génesis de las placas de ateroma en los sujetos con AOS (9). Concretamente el B4 podría tener un papel importante, causando un aumento de la transcripción de mRNA de la proteína FLAP (proteína activadora de la 5-Lipooxigenasa). El aumento de este mRNA estaría relacionado con un aumento de grosor de la capa intima-media de las arterias (IMT) (10). La activación

de la vía de la COX-1 del proceso inflamatorio arterial, ha sido estudiada tanto en humanos como en ratones (11). En dicho estudio los pacientes con AOS sin factores de riesgo cardiovascular no mostraron diferencia en activación de la vía de la COX-1 con respecto a los controles, pero sí con respecto al grupo de AOS con otros factores de riesgo cardiovascular, en los cuales estaba COX-1 significativamente más elevada, y se asociaba a $IMT > 0.8$. También otro estudio, mostró una relación entre la quimiokina RANTES/CCL5 y la inflamación y remodelado vascular asociado en ratones sometidos a un modelo de hipoxia intermitente (12). También se plantea que el receptor para los productos finales de la glicación avanzada (RAGE) estaría activando la vía de señalización NF- κ B en los monocitos THP-1, lo que favorece la adhesión al endotelio y la migración al interior de la placa por parte de éstos, así como un aumento de la expresión de CCR2, que favorece la quimiotaxis para esos monocitos (13). Eso fue corroborado en otro estudio mostrando un aumento de la producción MCP-1 (la molécula inflamatoria que se une como ligando a CCR2) por parte de esos monocitos como parte de los mecanismos inflamatorios en muestras in vitro de pacientes sometidos a la acción de la hipoxia intermitente (14). Dicha vía NF- κ B provocaría también un aumento de IL-6, que además de hacer de quimiokina para los monocitos aumentaría la expresión de epirregulina (EREG), que favorece también la progresión inflamatoria (15).

Sin embargo podría haber otros factores importantes a tener en cuenta. En una revisión efectuada por Lavie se sugiere que el riesgo de desarrollo de complicaciones cardiovasculares podría verse influenciado por la genética, y que determinados patrones podrían estar relacionados con una respuesta adaptativa a la hipoxia de forma que el desarrollo de circulación colateral disminuyera el riesgo de accidentes isquémicos (16). También es posible que existan diferencias histológicas entre las placas de ateroma inducidas por hipoxia intermitente y aquellas inducidas por el método tradicional por una dieta con elevada cantidad de colesterol de forma que las placas formadas por exposición a hipoxia intermitente estarían estimuladas por la vía de la inflamación NF- κ B, no así las inducidas por dieta rica en colesterol (17).

Independientemente de los mecanismos intermedios que han relacionado el posible factor etiopatogénico de la hipoxia en el desarrollo de aterosclerosis en modelos de animales, en pacientes con AOS sin comorbilidades asociadas, esta relación no ha sido establecida hasta

la fecha. La literatura científica disponible hasta ahora parece orientar a que dicha asociación existe, no obstante un metaanálisis realizado en 2013, aunque afirma que los resultados que obtiene comparando diversos estudios en los que se contraponía el IMT de OSA con respecto a los NO OSA son estadísticamente significativos (teniendo una $p < 0,0001$), lo cierto es que la diferencia estandarizada de ambos grupos en la agrupación de estudios fue de 1,4 con un IC de 0,996 a 1,803, lo que haría que dicha significación estadística no fuera tal (18). También esta revisión de diversos estudios en animales y humanos llegaba a la misma conclusión (asociación entre OSA y arterioesclerosis) destacando además la utilización de la IMT como marcador de aterosclerosis subclínica (el mismo marcador que hemos utilizado en este estudio), incluso en uno de los estudios que se consultaron los resultados son estadísticamente significativos en pacientes que además no tenían ningún otro factor de riesgo cardiovascular (19).

Szabóova et al. Obtuvieron en un estudio la misma conclusión (20). El problema radica en que utilizaron una muestra insuficiente ($N=45$) y formada sólo por varones, de manera que se requieren más estudios con muestras mayores y en el que se incluyan también a mujeres para otorgar una mayor validez externa a los resultados.

En esta revisión se incluyen varios estudios que muestran asociación estadísticamente significativa (y uno que no) entre el SAOS y la aparición de enfermedad de la arteria coronaria, aunque uno de ellos sólo habla de dicha asociación en hombres de <70 años (que es la edad de los pacientes de nuestro estudio aunque en nuestro estudio incluimos mujeres) y otro de ellos dice que la asociación en las mujeres existe, pero es menor que en varones (21).

En esta revisión se concluye, no sólo que la hipoxia intermitente propia del SAOS es factor de riesgo independiente de aterosclerosis, sino también que acelera la progresión de las placas de ateroma inducidas por vía de una dieta rica en colesterol (17). Sin embargo, la hipoxia intermitente parece ser un factor de riesgo de menor potencia.

Para obviar estas limitaciones, el grupo con el que he realizado este TFG viene desarrollando un estudio de cohorte prospectivo en el que se evalúa la relación entre la severidad de la AOS y el riesgo de padecer aterosclerosis subclínica (AS), es decir presentar aterosclerosis

que todavía no se ha manifestado en forma de un accidente isquémico (22). Mi trabajo ha sido realizar un análisis de la base de datos de este estudio con la siguiente hipótesis:

Hipótesis

La carga de hipoxia, es decir el tiempo y la severidad de la hipoxemia nocturna en los pacientes con AOS tiene una relación independiente con la arterioesclerosis subclínica.

Objetivos

1. Establecer la prevalencia de AS en pacientes con AOS y sujetos sin AOS
2. Evaluar si existe relación entre los parámetros que reflejan severidad de AOS y la presencia de AS
3. Determinar la incidencia de morbi-mortalidad en pacientes con y sin AOS en función de la presencia o ausencia de AS

Material y métodos

Diseño del estudio.

El presente estudio representa un subestudio anidado del estudio EPIOSA. La metodología de ese estudio ha sido previamente descrita (22):

EPIOSA es un estudio observacional prospectivo longitudinal con un seguimiento de 5 años realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet, en Zaragoza (España). Después de una primera visita, los pacientes eran seguidos a los 3 años y luego cada año. Sin embargo, nosotros sólo hemos necesitado tener en cuenta los datos de primera visita y los del momento de realizar este trabajo. Durante el tiempo que dure el estudio, todos los pacientes seguirán siendo tratados por su médico de cabecera como era usual y por un especialista en sueño. El tratamiento con CPAP correrá por cuenta del sistema nacional de salud.

Recogida de datos y mediciones

Se desarrolló un cuestionario para la recolección de datos. Esto incluyó una evaluación de los datos sociodemográficos, peso, talla, cintura, cadera y circunferencias del cuello, comportamientos saludables, hábitos de ejercicio, historial de tabaquismo, consumo de alcohol u otros hábitos tóxicos, diagnóstico médico previo, presencia de comorbilidades, historial personal y familiar de la enfermedad, y el uso de medicamentos. La somnolencia diurna se evalúa con la escala de Epworth. La presión arterial se mide de acuerdo a los criterios internacionales por enfermeras cegadas a la presencia o ausencia de AOS. La espirometría se realiza según los criterios estándar.

En nuestro centro, la polisomnografía completa se usa para pacientes con sospecha de trastornos del sueño diferentes del SAOS. Para los pacientes de nuestro estudio, se hizo una poligrafía simple. El estudio del sueño incluye el registro continuo del flujo de aire de una cánula de presión nasal, movimiento torácico-abdominal, saturación de oxígeno, ronquidos y posición del cuerpo. Una apnea se define como una ausencia de flujo de aire de 10 segundos o más; una hipopnea como una reducción del flujo de aire (> 50%) que dura ≥ 10 segundos con una disminución de la saturación de oxígeno por encima del 4%. Las apneas obstructivas se definen como la ausencia de flujo de aire en presencia de movimiento torácico-abdominal. El IAH se calcula en función de la media de episodios de apnea más hipopnea por

hora de grabación. La titulación óptima de CPAP se obtiene mediante el uso de auto-CPAP de acuerdo con los procedimientos de validación anteriores realizados por el Grupo Español de Respiración y Sueño. Las máquinas de CPAP incluyen un dispositivo para evaluar la adherencia del paciente al tratamiento. El estudio del sueño se repetía anualmente.

Al inicio del estudio y cada año, se extraen muestras de sangre completa en un gel de suero, EDTA y fluoruro de sodio. La glucosa sérica, los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol HDL se medirán por espectrofotometría, y las apolipoproteínas séricas A y B, se miden por nefelometría. La proteína C reactiva (CRP) se mide mediante inmunoensayo turbidimétrico en las dos primeras horas posteriores a la recogida de la muestra.

Al inicio, se obtuvo sangre fresca completa con EDTA para citometría de flujo. Las muestras se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se analizaron mediante citometría de flujo.

Al inicio del estudio y todos los años, se debe evaluar el IMT en todos los pacientes con un ecógrafo. La placa carotídea se define un engrosamiento de la arteria carótida en un punto concreto de al menos 0,5 mm o $\geq 50\%$ más gruesa que la circundante. Para nuestro estudio medimos dicha presencia de placas en las arterias carótidas comunes, en los bulbos carotídeos, en las arterias carótidas externas y en las porciones cervicales de las arterias carótidas internas de ambos lados. El valor considerado como del IMT será la media el promedio de las 6 lecturas.

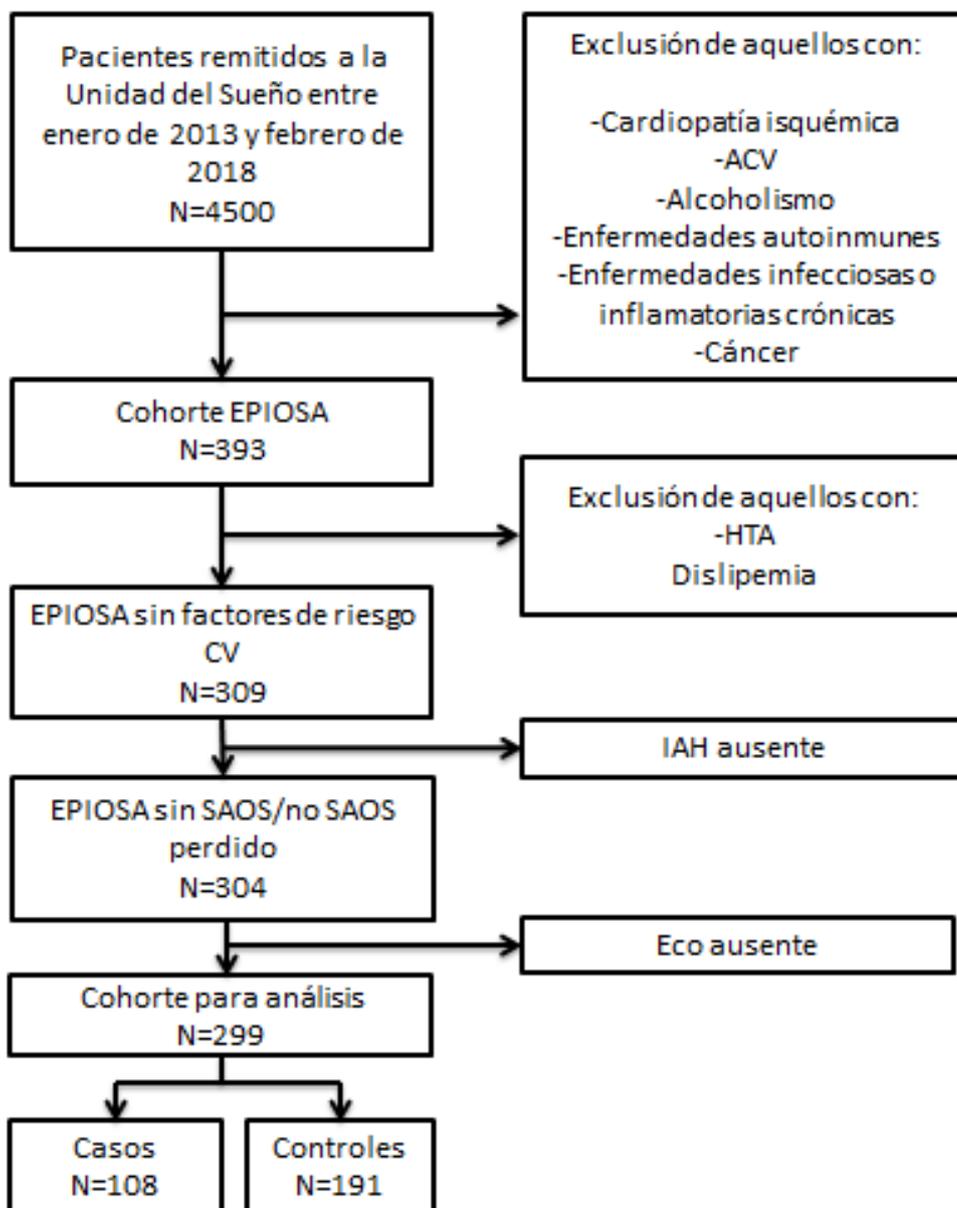
En este TFG se han realizado los siguientes procedimientos:

1. Revisión y actualización de la cohorte.
2. Evaluación de los resultados de salud
3. Análisis estadístico.

Tamaño muestral

Llevamos a cabo un estudio de cohortes observacional utilizando la cohorte del estudio EPIOSA (22), de 4500 pacientes inicialmente, de los cuales fueron excluidos aquellos con enfermedades inflamatorias, infecciosas o respiratorias (aparte del SAOS) crónicas, alcoholismo, otras enfermedades del sueño distintas del SAOS, enfermedades autoinmunes, cáncer previo al estudio y eventos coronarios o cerebrovasculares previos al reclutamiento.

Quedaron 393 pacientes, de los cuales hicimos una nueva criba descartando aquellos **diagnosticados previamente** de hipertensión o dislipemia, quedando 309. Categorizamos la variable IAH en SAOS si >10 y no SAOS si ≤ 10 y la ponderamos para hacer con ello dos grupos, uno de pacientes con SAOS (casos) y otro de pacientes sin SAOS (controles). Hubo 5 pacientes que al no tener calculado su IAH, los consideramos como perdidos, quedando pues 304. A su vez a 6 pacientes les faltaba a ecografía por hacer, quedando finalmente 299. De ellos, 108 fueron asignados como controles y 191 como casos con SAOS.



Por otra parte, al tratarse de un estudio de cohortes, hemos seguido la evolución de los pacientes en el tiempo, desde que comenzaron a verse los pacientes y recogerse los datos para realizar el estudio hasta la actualidad. Esto se hizo revisando la historia clínica de los pacientes, de manera que se anotó si presentaron o no eventos cardiovasculares y/o tumores, así como el tipo de éstos, y el tiempo de evolución en el caso de los eventos cardiovasculares (ya que como el cáncer es un proceso insidioso es difícil saber cuándo comenzó a formarse el tumor).

Métodos estadísticos

Para el análisis estadístico de los datos utilizamos el programa SPSS (v.21). Previo a cualquier análisis inferencial se describió la población en número y porcentaje para las variables cualitativas (p.e. sexo) y como media y desviación estándar para variables cuantitativas.

Para el análisis del objetivo 1 (establecer la prevalencia de AS en pacientes con AOS y sujetos sin AOS) se agruparon primero los participantes en dos grupos en función de la presencia o no de AOS definida por el IAH $>$ o $<$ 10 eventos/hora. En cada uno de estos dos grupos (AOS y control), se calculó la prevalencia (% de pacientes afectados) de AS. Se definió presencia de aterosclerosis subclínica cuando existía placa de ateroma en cualquier localización de las referidas previamente y/o un IMT en la carótida común derecha $>$ 0.8. Consideramos sólo dicha localización por ser la más fácilmente accesible, y, en la mayoría de los casos, en la que se forman precozmente las placas. Las diferencias entre grupos (sin/con AOS) y (con/sin AS) se analizaron con pruebas de χ^2 en las variables cualitativas y de t de Student o de Mann-Whitney para las variables cuantitativas en función de la normalidad o no de la muestra. Se consideró significativa una diferencia de $p < 0.05$. La exploración de la distribución de normalidad se evaluó previamente mediante la prueba de Komolgorov-Smirnoff.

Para evaluar el objetivo nº 2 (Evaluar si existe relación entre los parámetros que reflejan severidad de AOS y la presencia de AS), procedimos a realizar la regresión, logística con la variable dependiente aterosclerosis subclínica sí/no (por ser ésta una variable cualitativa), y lineal con la variable dependiente IMT (por ser esa una variable cuantitativa). Para dicha regresión escogimos aquellas variables que creímos pudieran tener significado clínico. Dichas variables fueron la edad, el sexo, la TAS, el IMC, el tabaco (teniendo en cuenta la cantidad de paquetes/año para describirlo de forma cuantitativa y objetiva), el índice de Epworth, la Proteína C Reactiva, el IAH, la saturación media de O_2 durante el sueño y el CT90.

Como estas 3 últimas variables son colineales (miden lo mismo, la severidad del SAOS), el análisis multivariante (de varias variables para ver cuáles siguen teniendo significación estadística y por lo tanto una mayor asociación con la variable dependiente, al combinarlas) se realizó construyendo 3 modelos diferentes con IAH, SaO2 media y CT90 y con las demás variables que resultaran también estadísticamente significativas en el análisis univariante. No incluimos de entrada en el análisis univariante otras variables como por ejemplo el perfil lipídico por no considerarlo clínicamente relevante al haber sido eliminados previamente todos los sujetos dislipémicos.

Para obtener el objetivo nº 3 (incidencia de morbi-mortalidad en pacientes con y sin AOS en función de la presencia o ausencia de AS), se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos se calcularon mediante la prueba de rangos lógicos (log-Rank Test).

Resultados

Datos descriptivos

La cohorte analizada incluye 299 sujetos. En la tabla 1 se reflejan las características de la población estudiada agrupada en los pacientes con AOS y sin AOS (controles). Podemos observar que el grupo de casos respecto a los controles, mostró una diferencia estadísticamente significativa en el momento de reclutarse para el estudio en el sexo; de tal forma que un 56% y un 83% eran hombres ($p < 0.001$). La edad media de los participantes fue de 42 y 45 años en los grupos control y con AOS respectivamente ($P = 0.007$). Así pues se trata de una población preferentemente de hombres adultos jóvenes. Los pacientes con AOS incluían a un porcentaje de fumadores activos algo mayor ($p = 0.045$) respecto a los sujetos sin AOS. Sin embargo no hubo diferencias en el consumo de tabaco del total de los grupos (medido en paquetes/año). Como era previsible los pacientes con AOS tenían un peso mayor (como se deduce de las diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas). El porcentaje de masa visceral fue significativamente mayor en los pacientes con AOS que sin ella, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa grasa ni en el de masa muscular. Pese a excluirse a priori los sujetos diagnosticados de HTA, también había diferencias estadísticamente significativas en las presiones arteriales sistólica y diastólica de ambos grupos. El nivel de somnolencia medido por el índice de Epworth no mostró diferencias entre grupos. Entre los dos grupos había diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos que reflejan el estado metabólico (p.e. glucosa) y el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL), pero no en urea y APOA. El nivel medio de PCR fue mayor en pacientes con AOS (0.5 ± 0.8) respecto al grupo sin AOS (0.2 ± 0.2 , $p < 0.001$). Teniendo en cuenta que en el laboratorio de bioquímica del HUMS, el rango normal de PCR es de 0 a 0.5 mg/dl, la mitad de los pacientes con AOS presentaban inflamación sistémica de bajo grado. La función pulmonar medida por espirometría fue similar en ambos grupos.

Tabla 1. Características de la población agrupadas por la presencia o ausencia de apnea obstructiva del sueño (AOS)*			
	No AOS	AOS	P valor
Número	108	191	
Hombres, n (%)	61 (56.5)	159 (83.2)	<0.001
Edad, años,	41.9 (10.1)	44.8 (9.6)	0.007
Fumadores activos, n (%)	14 (13)	41 (21.5)	0.046
Exfumadores \geq 20 paq/año, n (%)	8 (7.4)	28 (14.7)	0.045
Consumo tabaco paq/año	8 (13.5)	10.9 (15.3)	0.083
IMC, Kg/m ²	27.5 (4.6)	31.5 (4.8)	<0.001
Diámetro cintura, cms	93.3 (12)	104.6 (12.2)	<0.001
Diámetro cuello, cms	36.7 (3.5)	40.4 (3.5)	<0.001
Diámetro cadera, cms	103.3 (13.6)	109.5 (10.6)	<0.001
TAS, mmHg	122.3 (13.7)	129.8 (13.2)	<0.001
TAD	75.4 (10.5)	82.7 (10.8)	<0.001
Masa grasa, %	32.1 (9.6)	33.8 (8.8)	0.148
Masa visceral, %	9.7 (4.4)	14.3 (4.9)	<0.001
Masa muscular, %	30.3 (6.2)	29.7 (5.4)	0.407
Índice de Epworth, (0 a 24)	9.1 (4.6)	9.7 (4.9)	0.309
IAH, eventos/h	4.5 (3.2)	39.7 (22.5)	<0.001
Saturación O ₂ media, %	94.6 (1.3)	92.1 (3.4)	<0.001
CT90, % SaO ₂ < 90%	2.5 (6.2)	19.4 (20.6)	<0.001
Hb, g/dl	14.5 (1.2)	14.9 (1.2)	0.003
Hto, %	44 (5.1)	45.1 (3.4)	<0.001
Glucosa, mg/dl	89.9 (10.1)	97.2 (32)	0.009
Colesterol total, mg/dl	197.5 (32.8)	208.6 (35.7)	0.007
HDL, mg/dl	52.4 (11.3)	47.7 (10.4)	<0.001
LDL, mg/dl	123.6 (27.8)	131.9 (29.6)	0.017
Ácido úrico, mg/dl	5.2 (1.1)	6.1 (1.7)	<0.001
Triglicéridos, mg/dl	107.5 (42.7)	146.1 (85.9)	<0.001
Creatinina, mg/dl	0.8 (0.2)	0.9 (0.2)	0.043
Urea, mg/dl	34.1 (6.6)	33.5 (7.5)	0.499
APOA, mg/dl	150.5 (30.3)	146.8 (24.9)	0.286
APOB, mg/dl	96.7 (23.2)	109.9 (26.1)	<0.001
PCR, mg/dl	0.2 (0.2)	0.5 (0.8)	<0.001
FVCPRE	98.7 (12.9)	97.3 (14.1)	0.51
FEV1PRE	98.3 (13.2)	96.5 (12.9)	0.402
IMTCCDcha, mm	0.555 (0.099)	0.607 (0.117)	<0.001
Placas de ateroma (\geq 1), n(%)	11 (10.2)	35 (18.3)	0.041

*Los datos expresan medias (desviación estándar), excepto donde se indica otra cosa. Los valores de p se han obtenido mediante Chi-cuadrado para variables categóricas o mediante t Student o Mann-Whitney para variables cuantitativas según su distribución.
Abreviaciones: IMC=Índice de Masa Corporal. TAS=Tensión Arterial Sistólica. TAd=Tensión Arterial Diastólica. IAH=Índice Apnea Hipopnea. CT90=porcentaje del tiempo de registro con una saturación de O₂<90. Hb=hemoglobina. Hto=hematocrito. HDL=lipoproteína de alta densidad. LDL=lipoproteína de baja densidad. APOA=apolipoproteína A. APOB=apolipoproteína B. PCR=Proteína C Reactiva.
FVCPRE=porcentaje de capacidad vital forzada con respecto a lo esperado. FEV1PRE=porcentaje del volumen en espiración forzada en un segundo con respecto a lo esperado. IMTCCDcha=grosor de la íntima y la media en la arteria carótida común derecha.

Obviamente y por definición, las variables que reflejan el grado de trastorno respiratorio del sueño fueron diferentes. El IAH medio de los pacientes con AOS fue de 39.7 ± 22.5 , indicando que este grupo estaba formado por una población con AOS severo. Por último, y lo más interesante de todo, ambos grupos demostraron diferencias estadísticamente significativas, tanto en la presencia o ausencia de placas (sin tener en cuenta el IMT), como en el valor del IMT (sin tener en cuenta la presencia o ausencia de placas). La tabla refleja que un 18% de pacientes con AOS presentan aterosclerosis subclínica frente a un 10.2% de sujetos sin AOS ($p = 0.041$), dato que constituye el objetivo nº 1 de este trabajo.

En la tabla 2 hemos agrupado a los pacientes en función de la presencia o no de AS. Un total de 56 sujetos presentó AS. La proporción entre hombres y mujeres es parecida entre los pacientes con aterosclerosis subclínica y en aquellos sin ella. Sí que se observó sin embargo que la edad es significativamente mayor en pacientes con aterosclerosis subclínica, como era esperable (50.7 ± 8.7 , vs 42.2 ± 9.5 , $p < 0.001$). No hubo una proporción significativamente mayor de fumadores en uno de los dos grupos, pero sí la hubo en el número de exfumadores que habían fumado más de 20 paquetes/año y en el número total de paquetes año (ambas variables mayores en el grupo con AS). Hubo diferencias estadísticamente significativas en el IMC (32.1 ± 5.5 , vs 29.6 ± 4.9 , $p = 0.002$ y el diámetro de la cintura y el cuello pero no en el de la cadera. También de nuevo había diferencias estadísticamente significativas en las presiones arteriales de ambos grupos tanto para la TAS (134.3 ± 14.6 , vs 125.4 ± 13.2 , $p < 0.001$) como para la diastólica (82.9 ± 12.9 , vs 79.3 ± 10.7 , $p = 0.017$). El porcentaje de masa visceral era significativamente mayor en el grupo con AS, mientras que el de masa muscular era significativamente mayor en el grupo sin AS, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el porcentaje de masa grasa corporal. Una vez más no había diferencias significativas en el índice de Epworth en ambos grupos, pero sí las había en los parámetros que miden la severidad de la AOS. El IAH de los pacientes con y sin AS fue diferente (36.9 ± 26.2 , vs 24.7 ± 23.9 , $p < 0.001$). Estos últimos datos indican que no hay asociación entre la clínica de somnolencia diurna y la formación de placas, pero que sí que podría haberla entre la severidad de la AOS y la aterosclerosis subclínica. En cambio, a diferencia de la clasificación anterior, en la división de los pacientes por la ausencia o presencia de aterosclerosis subclínica no había diferencias

estadísticamente significativas en los parámetros analíticos (salvo en la glucosa, el LDL y la APOB). Tampoco la hubo en los parámetros espirométricos (al igual que en la anterior).

Tabla 2. Características de la población agrupadas por la presencia o ausencia de aterosclerosis subclínica (AS)*			
	No AS	AS	P valor
Número	243	56	
Hombres, n (%)	176 (72.4)	44 (78.6)	0.222
Edad, años,	42.2 (9.5)	50.7 (8.7)	<0.001
Fumadores activos, n (%)	44 (18.1)	11 (19.6)	0.46
Exfumadores >=20paq/año, n (%)	19 (7.8)	17 (30.4)	<0.001
Consumo tabaco, paq/año	7.9 (12.1)	18.5 (20.8)	<0.001
IMC, Kg/m ²	29.6 (4.9)	32.1 (5.5)	0.002
Diámetro cintura, cms	99.2 (13)	106.4 (12.8)	<0.001
Diámetro cuello, cms	38.7 (3.8)	40.7 (3.9)	0.001
Diámetro cadera, cms	106.7 (12.6)	109.6 (9.7)	0.119
TAS, mmHg	125.4 (13.2)	134.3 (14.6)	<0.001
TAD	79.3 (10.7)	82.9 (12.9)	0.017
Masa grasa, %	32.9 (9.1)	34.2 (9.5)	0.342
Masa visceral, %	12 (4.7)	15.5 (6.1)	<0.001
Masa muscular, %	30.2 (5.7)	28.4 (5.6)	0.033
Índice de Epworth, (0 a 24)	9.6 (4.8)	9.2 (4.9)	0.371
IAH, eventos/h	24.7 (23.9)	36.9 (26.2)	<0.001
Saturación O ₂ media, %	93.2 (3.1)	92.1 (2.8)	0.001
CT90, % SaO ₂ < 90%	11.9 (17.8)	19.3 (21.6)	0.002
Hb, g/dl	14.7 (1.2)	15 (1.3)	0.055
Hto, %	44.6 (4.2)	45.3 (3.8)	0.097
Glucosa, mg/dl	94.2 (28.4)	96.2 (15.5)	0.022
Colesterol total, mg/dl	203 (34.7)	211.2 (36.1)	0.126
HDL, mg/dl	49.7 (10.9)	48.1 (11.1)	0.239
LDL, mg/dl	126.9 (28.7)	136.8 (30.1)	0.033
Ácido úrico, mg/dl	5.8 (1.7)	6 (1.2)	0.261
Triglicéridos, mg/dl	131.5 (77)	134.5 (69.1)	0.595
Creatinina, mg/dl	0.8 (0.2)	0.9 (0.2)	0.577
Urea, mg/dl	33.8 (7.1)	33.7 (7.6)	0.937
APOA, mg/dl	148.4 (27.2)	147.3 (26.6)	0.799
APOB, mg/dl	103.5 (26)	111.7 (24.2)	0.029
PCR, mg/dl	0.3 (0.5)	0.6 (1.2)	0.068
FVCPRE	98.4 (13.6)	96.2 §(13.7)	0.422
FEV1PRE	97.9 (13.4)	95 (11.6)	0.223

*Los datos expresan medias (desviación estándar), salvo otra indicación. P valor se obtuvo usando Chi² en variables categóricas o con t Student o Mann-Whitney en cuantitativas según su distribución.
Abreviaciones: IMC=Índice de Masa Corporal. TAS=Tensión Arterial Sistólica. TAD=Tensión Arterial Diastólica. IAH=Índice Apnea Hipopnea. CT90=porcentaje del tiempo de registro con una saturación de O₂<90. Hb=hemoglobina. Hto=hematocrito. HDL=lipoproteína de alta densidad. LDL=lipoproteína de baja densidad. APOA=apolipoproteína A. APOB=apolipoproteína B. PCR=Proteína C Reactiva. FVCPRE=porcentaje de capacidad vital forzada con respecto a lo esperado. FEV1PRE=porcentaje del volumen en espiración forzada en un segundo con respecto a lo esperado.

Relación entre AOS y presencia de aterosclerosis subclínica

Para confirmar la relación independiente entre las variables que mostraban diferencias significativas entre pacientes con/sin AS se realizó en primer lugar un análisis univariante. Este análisis se realizó mediante regresión logística para comprobar la relación de la presencia o ausencia de placas y/o $IMT > 0.8$ (los criterios que establecimos como presencia de aterosclerosis subclínica) con cada una de las variables que creímos que podían tener relevancia clínica en los objetivos de nuestro estudio por separado (tabla 3). Existe asociación estadísticamente significativa con la edad, el IMC, la TAS, el consumo de tabaco (medido en paquetes/año), el IAH, la saturación media de O_2 durante el sueño y el CT90. Dichas variables fueron utilizadas para hacer un análisis multivariante con cada una de las variables que miden la severidad de la AOS, cuyos resultados expresan la tabla 3. En esta tabla se han construido 3 modelos diferentes, incluyendo en cada modelo una sola de las 3 variables que expresan la severidad de AOS (IAH, SaO₂ media y CT90). En los 3 modelos, la edad se mantuvo como la principal variable predictora independiente de la presencia de placas de ateroma ($p < 0.001$). El consumo de tabaco cuantificado en término de paquetes año, también resultó ser una variable asociada de forma independiente a la presencia de placas en los 3 modelos. Por el contrario, IMC y las variables que reflejaban la severidad de AOS, no se mostraron asociadas a AS. La TAS se mantuvo como variable predictora en los modelos que incluían IAH y SaO₂ media, pero salió del modelo en los modelos que incluyeron CT90.

En un análisis adicional exploratorio de la relación entre variables clínicas y el espesor de la capa intima-media (IMT) de la arteria carótida común derecha (ACCD) como expresión del inicio/progresión de la ASA, realizamos un análisis de regresión lineal simple para comprobar la relación con el valor de IMT, de cada una de las variables por separado. Encontramos asociación estadísticamente significativa con la edad, el sexo, el IMC, la TAS, el consumo de tabaco medido en paquetes/año, el IAH, la saturación media de O_2 y el CT90 (ver tabla 4). De nuevo dichas variables fueron empleadas para hacer un análisis multivariante con cada uno de los parámetros que miden la severidad de la AOS cuyos resultados también se muestran en la tabla 4. Como en la tabla 3, se construyeron 3 modelos de regresión con los 3 parámetros que reflejan severidad de la enfermedad.

Tabla 3. Regresión logística en base a la presencia de placas de ateroma y/o IMT>0.8			
Análisis Univariante			
	β	IC al 95%	p
Edad	1.103	1.065-1.142	<0.001
Sexo	0.716	0.357-1.439	0.349
IMC	1.102	1.04-1.168	0.001
TAS	1.048	1.025-1.072	<0.001
Paquetes/año	1.042	1.023-1.061	<0.001
Epworth	0.983	0.924-1.047	0.599
IAH	1.018	1.007-1.03	0.001
Saturación O ₂ media	0.91	0.83-0.998	0.045
CT90	1.018	1.004-1.033	0.011
PCR	1.405	0.94-2.1	0.097
Análisis Multivariante con IAH			
	β	IC al 95%	p
Edad	1.082	1.041-1.125	<0.001
IMC	1.018	0.945-1.097	0.643
TAS	1.033	1.006-1.06	0.017
Paquetes/año	1.034	1.014-1.055	0.001
IAH	1.014	0.999-1.028	0.065
Multivariante con saturación media de O ₂			
	β	IC al 95%	p
Edad	1.081	1.039-1.124	<0.001
IMC	1.046	0.973-1.125	0.224
TAS	1.029	1.002-1.058	0.038
Paquetes/año	1.035	1.014-1.057	0.001
Saturación O ₂ media	0.952	0.849-1.066	0.391
Multivariante con CT90			
	β	IC	p
Edad	1.085	1.043-1.129	<0.001
IMC	1.038	0.963-1.12	0.327
TAS	1.026	0.999-1.054	0.062
Paquetes/año	1.035	1.014-1.057	0.001
CT90	1.011	0.992-1.029	0.256

Nuevamente, la edad fue la variable predictora independiente más importante en cualquiera de los 3 modelos ($p < 0.001$). Ser hombre y el IMC también estuvieron independientemente relacionados con IMT. La TA no determino IMT. Como en el caso de las placas de ateroma, las variables de severidad de AOS, tampoco estuvieron relacionadas de forma independiente en con IMT en los modelos desarrollados.

Las tablas 3 y 4 vienen a contestar al objetivo 2 (relación entre los parámetros que reflejan severidad de AOS y la presencia de AS) y podríamos resumir que la presencia o severidad de la AOS no se relaciona de forma independiente con el desarrollo de AS.

Tabla 4. Regresión lineal en base al IMT en la arteria carótida común derecha			
	Análisis Univariante		
	β	IC al 95%	p
Edad	0.005	0.003-0.006	<0.001
Sexo	0.036	0.007-0.065	0.015
IMC	0.007	0.004-0.009	<0.001
TAS	0.002	0.001-0.003	<0.001
Paquetes/año	0.001	<0.001-0.002	0.004
Epworth	0.001	(-0.002)-0.003	0.579
IAH	0.001	0.001-0.002	<0.001
Saturación O ₂ media	-0.007	(-0.011)-(-0.003)	0.001
CT90	0.001	0.001-0.002	<0.001
PCR	0.001	(-0.018)-0.02	0.951
Análisis Multivariante con IAH			
	β	IC al 95%	p
Edad	0.004	0.003-0.005	<0.001
Sexo	0.041	0.012-0.069	0.005
IMC	0.004	0.002-0.007	0.001
TAS	0.001	0-0.002	0.154
Paquetes/año	0	(-0.001)-0.001	0.692
IAH	<0.001	0-0.001	0.638
Multivariante con saturación media de O ₂			
	β	IC al 95%	p
Edad	0.004	0.003-0.005	<0.001
Sexo	0.042	0.013-0.07	0.004
IMC	0.005	0.002-0.007	<0.001
TAS	0.001	0-0.002	0.274
Paquetes/año	0	(-0.001)-0.001	0.664
Saturación O ₂ media	-0.002	(-0.006)-0.003	0.463
Multivariante con CT90			
	β	IC al 95%	p
Edad	0.004	0.003-0.005	<0.001
Sexo	0.04	0.12-0.68	0.006
IMC	0.004	0.001-0.007	0.003
TAS	0.001	0-0.001	0.306
Paquetes/año	0	(-0.001)-0.001	0.66
CT90	0.001	0-0.001	0.104

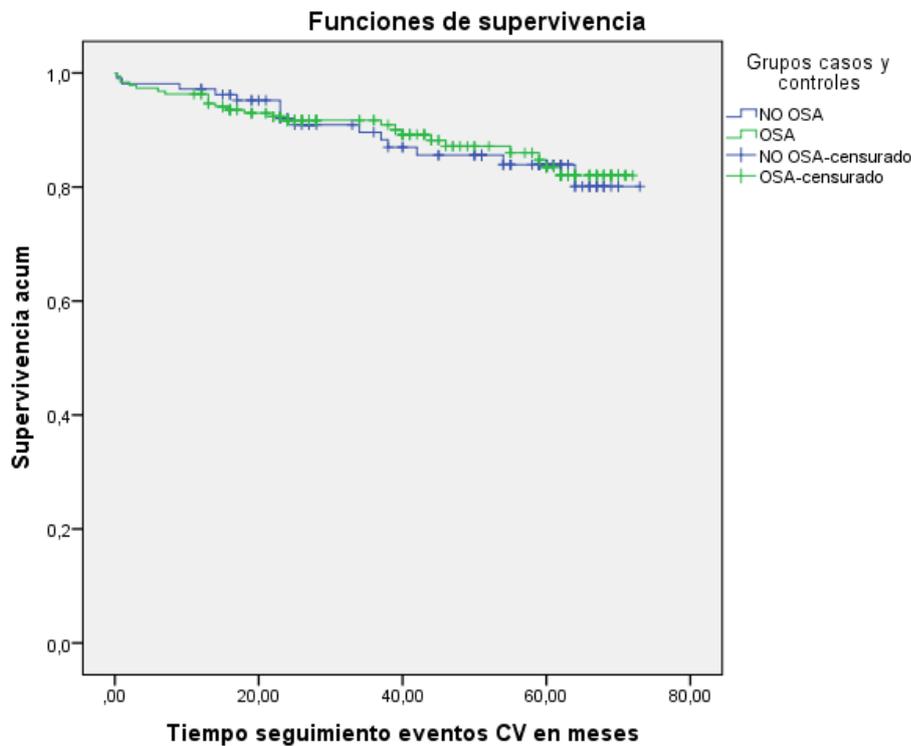
Resultados principales

A lo largo del seguimiento del estudio, no falleció ningún paciente. De los 106 pacientes sin AOS, 15 desarrollaron patología cardiovascular de algún tipo (14.2%). Hubo 2 pacientes cuyos datos clínicos se perdieron al no estar en la base de datos del sistema de salud de Aragón sus historias clínicas. En el grupo de casos de AOS fueron 24 de 188 (12.8%) los que desarrollaron patología cardiovascular de algún tipo. Hubo 3 pacientes cuyos datos clínicos se perdieron por la misma razón que en el grupo control. Las diferentes patologías desarrolladas por los pacientes aparecen en la tabla 5.

Tabla 5. Tipos de eventos cardiovasculares por grupos*		
	AOS	No AOS
Angor de grandes esfuerzos e IAo moderada	1 (0.5)	0 (0)
Bloqueo AV	0(0)	1 (0.9)
Bloqueo de rama derecha	0 (0)	1 (0.9)
FA paroxística	0 (0)	1 (0.9)
Flebitis	1 (0.5)	0 (0)
HTA complicada	2 (1)	0 (0)
HTA no complicada	17 (8.9)	6 (5.6)
HVI con HTA	0 (0)	1 (0.9)
Taquicardia Paroxística SV	1 (0.5)	0 (0)
TEP	1 (0.5)	0 (0)
Tromboangeítis obliterante	0 (0)	1 (0.9)
Valvulopatía sin especificar	0 (0)	1 (0.9)
Varices EEII	1 (0.5)	3 (2.8)
*Los datos están expresan número de eventos (porcentajes). Abreviaturas: IAo=Insuficiencia Aórtica. AV=Auriculoventricular. FA=Fibrilación Auricular. HTA=Hipertensión Arterial. SV=Supraventricular. TEP=Tromboembolismo Pulmonar. EEII=Extremidades inferiores		

La curva Kaplan-Meier refleja gráficamente la progresión de la incidencia acumulada de eventos CVS en los grupos según presentaran AOS o no a nivel basal. Puede apreciarse como las curvas se superponen indicando visualmente ausencia de diferencias.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de incidencia de patología cardiovascular según AOS o no.



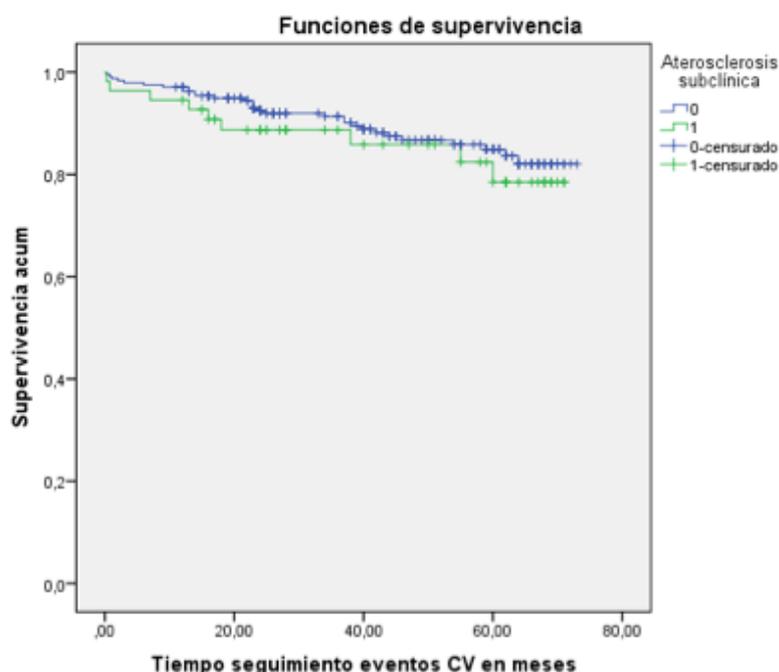
Otros resultados

También se realizó ese mismo análisis de supervivencia en base a la variable arterioesclerosis subclínica sí o no en lugar de casos y controles de AOS (tabla 6). 30 de 239 pacientes (12.6%) sin aterosclerosis subclínica desarrollaron patología cardiovascular de algún tipo. Hubo 4 pacientes que se perdieron por estar sus historias clínicas fuera de la base de datos del sistema de salud de Aragón. En el grupo con aterosclerosis subclínica 9 pacientes de 55 (16.4%) sufrieron patología cardiovascular de algún tipo durante el tiempo en el que fueron observados en este estudio. Estas diferencias no fueron significativas. Hubo 1 paciente que se perdió por estar su historia clínica fuera de la base de datos del sistema de salud de Aragón. La curva de Kaplan-Meier refleja mejor esta ausencia de diferencia en la incidencia de eventos CVS. son aquellos pacientes sin aterosclerosis subclínica, y 1 aquellos que sí la tienen.

Tabla 6. Tipos de eventos cardiovasculares por grupos*		
	AS	No AS
Angor de grandes esfuerzos e IAo moderada	0 (0)	1 (0.4)
Bloqueo AV	0(0)	1 (0.4)
Bloqueo de rama derecha	0 (0)	1 (0.4)
FA paroxística	0 (0)	1 (0.4)
Flebitis	0 (0)	1 (0.4)
HTA complicada	0 (0)	2 (0.8)
HTA no complicada	7 (12.5)	16 (6.6)
HVI con HTA	0 (0)	1 (0.4)
Taquicardia Paroxística SV	0 (0)	1 (0.4)
TEP	0 (0)	1 (0.4)
Tromboangeítis obliterante	1 (1.8)	0 (0)
Valvulopatía sin especificar	0 (0)	1 (0.4)
Varices EEII	1 (1.8)	3 (1.2)

*Los datos están expresan número de eventos (porcentajes). Abreviaturas:
 IAo=Insuficiencia Aórtica. AV=Auriculoventricular. FA=Fibrilación Auricular.
 HTA=Hipertensión Arterial. SV=Supraventricular. TEP=Tromboembolismo Pulmonar.
 EEII=Extremidades inferiores

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de incidencia de patología cardiovascular según AS o no.



Hubo una sola paciente en el total de la muestra que desarrolló cáncer a lo largo del seguimiento del tiempo de seguimiento en el estudio, en concreto un carcinoma intraductal de mama. Dicha paciente no tenía AOS ni arterioesclerosis subclínica.

Discusión y conclusiones

De los resultados tal vez podría deducirse relación entre la AOS y la formación de placas de ateroma, como así resulta de los resultados estadísticamente significativos en los análisis univariantes. Sin embargo, no hubo significación estadística en ninguna de las variables que evalúan la severidad de la AOS en los análisis multivariantes. Creemos que esto se podría deberse a un problema de número de pacientes reclutados, y que un estudio con un tamaño muestral aún mayor podría confirmar esta hipótesis. Hay que tener en cuenta que la asociación entre mortalidad cardiovascular y sus predictores (p.e. tabaco, colesterol, TA, diabetes) se describió en estudios de cohortes que incluían más de 6000 sujetos y que fueron seguidos por más de 10 años, tal como sucedió en el estudio Framingham (23).

En todo caso se observó en el análisis multivariante, que el IAH tenía una mejor relación con el desarrollo de AS en forma de placas de ateroma ($p=0.065$). Mientras que el CT90 la tenía con el valor numérico de IMT en la arteria carótida común derecha ($p=0.104$).

Asimismo, nos hubiera gustado realizar un subanálisis para valorar la correlación de la arteriosclerosis, no sólo con la presencia de AOS, sino también con los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con CPAP. No obstante eso no fue posible dado que tuvimos muchos pacientes a los que no se les recogió la información sobre si llevaban o no tratamiento con CPAP, a qué dosis y durante cuánto tiempo, siendo valores perdidos y quedando una n demasiado pequeña como para que fuera aceptable siquiera intentarlo. Este aspecto limita la interpretación de los resultados relacionados con el seguimiento de los pacientes ya que es conocido que el efecto de la CPAP reduce la incidencia de morbi-mortalidad cardiovascular (1, 2).

Creemos, a pesar de los hallazgos que vemos expresados en la curva de Kaplan-Meier, que muestra un desarrollo más precoz de patología vascular en pacientes sin AOS que con ella, que los pacientes con AOS desarrollan más precozmente también placas de ateroma. Por otra parte la segunda curva de Kaplan-Meier muestra un desarrollo precoz de patología cardiovascular en los pacientes con arterioesclerosis subclínica que sin ella. Creemos nuevamente que esto vuelve a ser un problema de muestra insuficiente. Sin embargo, nos encontramos con que la patología cardiovascular que han tenido los pacientes de nuestro estudio no está causada por arterioesclerosis (no ha habido IAM, ACV,

claudicación intermitente por isquemia crónica de EEII...). Creemos que la limitación que hace que esto se refleje en los resultados, es, en primer lugar el escaso tiempo medio de seguimiento (entre 2 y 3 años aproximadamente), y en segundo lugar la juventud de nuestros pacientes (edad media al reclutamiento 41.9 en pacientes sin AOS y 44.8 en pacientes con AOS), ya que a esas edades es infrecuente tener ese tipo de patología, por ser esta de desarrollo insidioso y muy prolongado en el tiempo. Precisamente debido a esta corta edad se debe que no haya diferencias significativas en la proporción de hombres en el grupo sin y con arterioesclerosis subclínica, dado que, aunque la arterioesclerosis es más frecuente en varones, a estos pacientes aún no les ha dado tiempo a desarrollarla. Otra limitación es que aunque a los pacientes del estudio EPIOSA (22) se les hizo ecografía de cuello anual, por nuestro modelo de estudio nosotros sólo utilizamos la ecografía hecha al reclutamiento, de manera que los pacientes podrían haber desarrollado arterioesclerosis subclínica a lo largo del estudio, que sería potencialmente productora de ACV o de IAM más adelante.

Conclusiones

1. La prevalencia de aterosclerosis subclínica en una cohorte de pacientes que acuden a consulta de sueño por sospecha de apnea del sueño es un 10'5 en sujetos sin AOS y del 18% en pacientes con AOS
2. Los determinantes principales e independientes de la presencia de AS en pacientes de la cohorte en estudio son la edad y el consumo acumulado de tabaco
3. Las variables que reflejan la severidad de la AOS (IAH, CT90 y SaO2 media), no se relacionan de forma independiente con la presencia de AOS.
4. La presencia de AOS no determina el desarrollo de eventos cardiovasculares en el tiempo de seguimiento del estudio.

Bibliografía

1. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti A. 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(9464):1046-53.
2. Marín JM, Agusti 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):2169-76.
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(3 Pt 1):685-9.
4. Yang JJ, Wang SJ, Gao X, Wang B, Dong YT, Bai Y et al. Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) Pathway Promotes Pulmonary Inflammation in Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Obstructive Sleep Apnea. *Med Sci Monit*. 2018;24:7152-61.
5. Zeng X, Guo R, Dong M, Zheng J, Lin H, Lu H. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression. *J Transl Med*. 2018;16(1):106.
6. Briançon-Marjollet A, Henri M, Pépin JL, Lemarié E, Lévy P, Tamisier R. Altered in vitro Endothelial Repair and Monocyte Migration in Obstructive Sleep Apnea: Implication of VEGF and CRP. *Sleep*. 2014;37(11):1825-32.
7. Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular Complications of Sleep Apnea: Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2014[cited 10 Feb 2019];2014:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964889/>
8. Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(2):283-94.
9. Stanke-Labesque F, Pépin JL, Gautier-Veyret E, Lévy P, Bäck M. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2014;101(2):187-93.

10. Stanke-Labesque F, Pépin JL, de Jouvencel T, Arnaud C, Baguet JP, Petri MH et al. Leukotriene B4 pathway activation and atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Lipid Res.* 2012;53(9):1944-51.
11. Gautier-Veyret E, Arnaud C, Bäck M, Pépin JL, Petri MH, Baguet JP et al. Intermittent hypoxia-activated cyclooxygenase pathway: role in atherosclerosis. *Eur Respir J.* 2013;42(2):404-13.
12. Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, Pepin JL, Guillermet C, Pelli G et al. The inflammatory preatherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by RANTES/CCL5 inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):724-31.
13. Zhou J, Bai W, Liu Q, Cui J, Zhang W. Intermittent Hypoxia Enhances THP-1 Monocyte Adhesion and Chemotaxis and Promotes M1 Macrophage Polarization via RAGE. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1650456.
14. Chuang LP, Chen NH, Lin Y, Ko WS, Pang JH. Increased MCP-1 gene expression in monocytes of severe OSA patients and under intermittent hypoxia. *Sleep Breath.* 2016;20(1):425-33.
15. Kyotani Y, Itaya-Ironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Makino M, Takasawa S et al. Intermittent hypoxia-induced epiregulin expression by IL-6 production in human coronary artery smooth muscle cells. *FEBS Open Bio.* 2018;8(5):868-76.
16. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:1391-1403.
17. Song D, Fang G, Greenberg H, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol Res.* 2015;63(1-3):121-30.
18. Nadeem R, Harvey M, Singh M, Khan AA, Albustani M, Baessler A et al. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:839582.
19. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(5):400-10.
20. Szabóová E, Tomori Z, Donic V, Petrovicová J, Szabó P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;155(2):121-7.
21. Mandal S, Kent BD. Obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 34):S4212-S4220.

22. Marín JM, Artal J, Martín T, Carrizo SJ, Andrés M, Martín-Burriel I et al. Epigenetics modifications and subclinical atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea: the EPIOSA study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:114.
23. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951 Mar;41(3):279-81.