

Trabajo Fin de Grado



**MICROALBUMINURIA EN APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO
(AOS)**

**MICROALBUMINURIA IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
(OSA)**

Autor

D. Pablo Puerta Ramón

Tutor

D. José M^a Marín Trigo

Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina

Año 2019

ÍNDICE

	Páginas
RESUMEN:	3 - 4
INTRODUCCIÓN:	5 - 14
CONCEPTO.....	5 - 7
FISIOPATOLOGÍA.....	7 - 8
EPIDEMIOLOGÍA.....	8
CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA DEL SAOS.....	8 -10
DIAGNÓSTICO.....	10 -11
TRATAMIENTO DEL SAOS.....	11 -12
MICROALBUMINURIA.....	12 -13
MICROALBUMINURIA Y SAOS.....	13 -14
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS:	15 -18
TIPO DE ESTUDIO	15
SELECCIÓN DE SUJETOS.....	15
PROCEDIMIENTOS.....	15 -16
SEGUIMIENTO.....	16 -17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17 -18
RESULTADOS	19-30
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	19 -21
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MICROALBUMINURIA.....	21 -22
DETERMINANTES DE PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA.....	22 -25
SEGUIMIENTO.....	26 -27
AOS Y USO DE TERAPIAS VENTILATORIAS.....	27 -29
GRÁFICAS DE SUPERVIVENCIA	29 -30
DISCUSIÓN:	31-33
CONCLUSIONES:	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	34-35
ANEXOS:	36-44

RESUMEN

El propósito de este estudio es analizar la relación que existe entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y la presencia de microalbuminuria (MA) en orina. Para ello se partió de una muestra de 308 pacientes sin comorbilidades cardiovasculares (cardiopatías, hipertensión arterial o ictus) ni enfermedades crónicas importantes (diabetes, enfermedad renal o hepática crónicas,) que acudieron a la unidad de terapias de sueño del HUMS de Zaragoza. De todos ellos se recogieron las medidas antropométricas, microalbuminuria en orina y los resultados de la polisomnografía. Se utilizaron test no paramétricos para la descripción de la muestra y análisis de regresión tanto para la AOS como la presencia de MA con el resto de características de los pacientes. De los 308 pacientes, 240 presentaron AOS y 26 MA. Se observó una correlación positiva significativa entre la presencia de MA con los marcadores de severidad de la AOS: SaO₂ media (p=0.015), SaO₂ mínima (p=0.023) y CT90 (p=0.007). Además, se realizó un seguimiento a estos pacientes en 8.1 ± 1.14 años en los que se observó que había relación entre la prevalencia de AOS y el uso de terapias ventilatorias (p<0.001) pero no así con la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, microalbuminuria, SaO₂ media, SaO₂ mínima, CT90, terapias ventilatorias.

ABSTRACT

The purpose of this study is to analyze the relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and the presence of microalbuminuria (MA) in urine. For this, we started with a sample of 308 patients without cardiovascular comorbidities (heart disease, high blood pressure or stroke) and without major chronic diseases (diabetes, chronic kidney or liver disease) who attended the sleep therapy unit of the HUMS in Zaragoza. From all of them, anthropometric measures, microalbuminuria in urine and the results of polysomnography were collected. Nonparametric tests were used for the description of the sample and regression analysis for AOS and the presence of MA with the other characteristics of the patients. Of the 308 patients, 240 had OSA and 26 MA. A significant positive correlation was observed between the presence of MA with the OSA

severity markers: average SaO₂ (p=0.015), minimum SaO₂ (p=0.023) and CT90 (p=0.007). In addition, these patients were followed up in 8.1 ± 1.14 years in which it was observed that there was a relationship between the prevalence of OSA and the use of ventilatory therapies (p< 0.001) but not with the survival of the patients.

Key words: Obstructive sleep apnea, microalbuminuria, average SaO₂, minimum SaO₂, CT90, ventilatory therapies.

INTRODUCCIÓN:

1. Concepto.

El sueño se define como “un estado cerebral y del organismo controlado por el sistema diencefálico y el tallo cerebral que se caracteriza por la pérdida periódica y reversible de la conciencia; reducción de las funciones sensoriales y motoras del cerebro en su interacción con el entorno y que está regulado internamente por mecanismos homeostáticos circadianos; y cuya función reparadora no puede ser sustituida por el descanso sin dormir o por cualquier alimento, bebida o droga” (1). El sueño es tan esencial como los alimentos y el agua.

La apnea obstructiva del sueño (AOS), es un trastorno respiratorio del sueño con una alta prevalencia entre la población adulta occidental. La AOS se caracteriza por el colapso periódico de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. Este colapso de la faringe produce un cese completo (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo. Los ciclos repetitivos de apnea-hipoapnea producen en los pacientes con AOS un estado de hipoxia intermitente (HI), y ocasionan despertares repentinos durante el sueño. A esta medida de la densidad de apneas/hipoapneas se le denomina como índice de apnea-hipoapnea (IAH) y este índice define la severidad de la patología. La aparición además de síntomas de somnolencia diurna confiere a la AOS el carácter de Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS). El SAOS es definido en el año 2005 por el Documento Nacional de Consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) como un cuadro de somnolencia diurna excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a los episodios de apnea/hipoapnea. (2)

Las apneas se clasifican de acuerdo con la presencia o no del estímulo central y se dividen en:

- **Apnea central:** Cese del flujo aéreo con ausencia de movimientos toraco-abdominales (esfuerzo ventilatorio) producto de la abolición del estímulo centro respiratorio.
- **Apnea obstructiva:** Cese del flujo aéreo secundario a la oclusión de la vía aérea, con persistencia del esfuerzo ventilatorio.
- **Apnea mixta:** Comienza como una apnea central, seguida de un componente obstructivo. (3)

Además de esta clasificación, existen conceptos clave relacionados con la clasificación y caracterización de las apneas:

- **Hipopnea:** Reducción discernible ($> 30\%$ y $< 90\%$) de la amplitud de la señal respiratoria de >10 segundos o una disminución notoria del sumatorio toraco- abdominal que se acompañan de una caída de oxihemoglobina (SaO_2) $\geq 3\%$ y/o un microdespertar en el EEG.
- **Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM):** período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica que acaba, con un microdespertar (no hay una reducción evidente de la amplitud del flujo –criterio de hipopneas-). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo, que sería el aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toraco-abdominal acompañados de un microdespertar.
- **Índice de apneas hipopneas (IAH) e índice de alteración respiratoria (IAR):** se consideran términos superponibles. Son los parámetros más frecuentemente utilizados para valorar la gravedad de los trastornos respiratorios durante el sueño. Consiste en la suma del número de apneas + hipopneas + ERAM por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria). El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura.

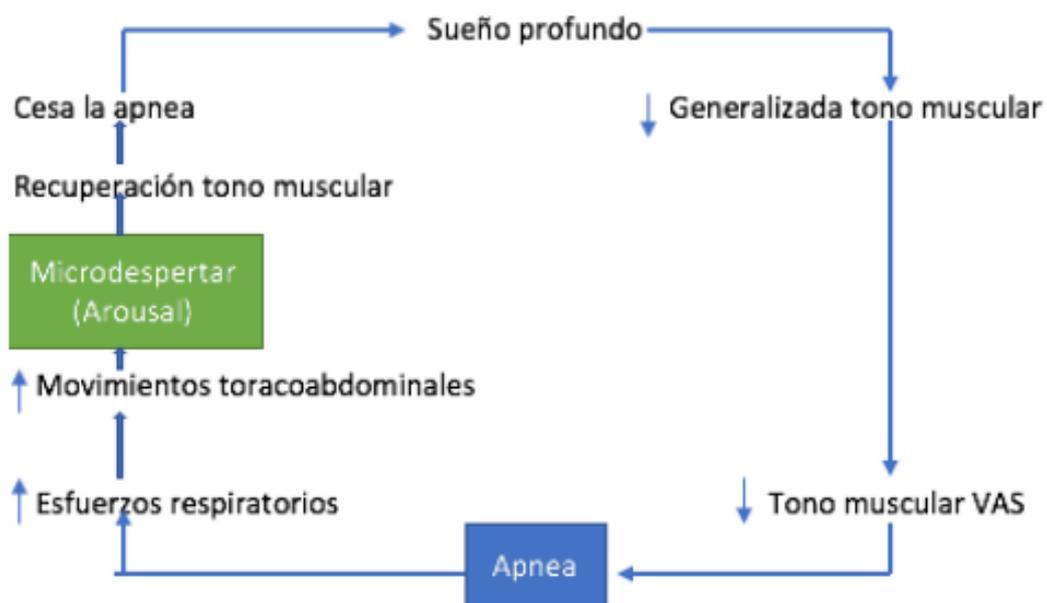
2. Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos del SAOS no son plenamente conocidos y se sugiere un origen multifactorial donde interaccionan factores anatómicos y funcionales.

El colapso de la vía aérea superior se produciría como consecuencia de un desequilibrio de las fuerzas entre las que tienden a cerrarla y las que la mantienen abierta.

Se acepta que existen factores que tienden a cerrar la luz de la vía aérea superior secundarios a una deficiencia en sus reflejos, en los centros respiratorios o en la propia musculatura de esta vía (macroglosia, hipertrofia amigdalar, obesidad) causando los diferentes eventos respiratorios y los trastornos fisiopatológicos y biológicos secundarios, para los que se ha sugerido una base genética y ambiental. (2)

Figura 1. Circulo de la apnea.



Durante un episodio típico de apnea obstructiva, se produce un movimiento posterior de la lengua y el paladar en aposición con la pared posterior de la faringe, con oclusión de la nasofaringe y orofaringe. Simultáneamente, se produce un “fenómeno de lucha contra esta obstrucción” con aumento de los movimientos toracoabdominales, lo que conduce a un microdespertar (arousal)

que finaliza la apnea al aumentar de nuevo el tono muscular. Esto conduce a la fragmentación excesiva del sueño, con disminución de las fases III y IV (sueño profundo o sueño de onda lenta) y del sueño REM.

3. Epidemiología

El SAOS es una enfermedad muy prevalente en la población general que puede causar deterioro de la calidad de vida, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico y se relaciona con un exceso de mortalidad.(4)

Además, se ha demostrado que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de los recursos sanitarios con respecto a los diagnosticados y tratados. Es por ello que el SAOS se considera un problema de salud pública de primera magnitud. En España entre el 3 y el 6% de la población padece un SAOS sintomático y entre el 24 y 26% un IAH > 15.(5)

En cuanto a los factores de riesgo, la edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal son los más importantes. Otras variables que influyen la aparición de un SAOS o su agravamiento son el alcohol, tabaco, sedantes, hipnóticos, barbitúricos y la posición en decúbito supino. Además, los factores genéticos son relevantes y existe agrupación de varios casos de SAOS en cada familia, sin embargo, no se ha descrito todavía una carga genética específica.

4. Clínica y exploración física del SAOS.

La clínica relacionada con el SAOS aparece como consecuencia de dos hechos fisiopatológicos fundamentales: por una parte, las apneas, hipopneas e hipoxia intermitentes y por otra, la desestructuración del sueño, que da lugar a manifestaciones neuropsiquiátricas y de conducta. La siguiente tabla muestra los síntomas y signos más frecuentes en el SAOS:

Tabla 1. Signos y síntomas más frecuentes del SAOS. (2)

Síntomas y signos más frecuentes del SAHS.

Síntomas y signos frecuentes	Anamnesis y exploración física básica
Ronquido estruendoso	Antecedentes de interés (especialmente cardiopulmonares)
Apneas presenciadas	Clínica relacionada con el SAHS (Escala de Epworth)
Excesiva somnolencia diurna	Hábitos de sueño (horario, siestas, higiene del sueño)
Sueño no reparador	Variables antropométricas (IMC, perímetro del cuello y cintura)
Cuello ancho y corto	Distancia hioides-mandíbula (cuello corto)
Obesidad	Exploración ORL básica
Episodios asfícticos nocturnos	Obstrucción nasal
Despertares frecuentes	Hipertrofia de amígdalas o úvula
Nicturia	Paladar blando largo
Cefalea matutina	Grados de Mallanpati
Hipertensión arterial	Examen del maxilar y mandíbula (retro-micrognatia)
	Calidad de la mordida
	Auscultación cardiopulmonar
	Toma de tensión arterial

IMC: índice de masa corporal; ORL: otorrinolaringológico.

La triada clínica principal del SAOS la componen 3 síntomas: (6)

1. **Roncopatía crónica:** Es el síntoma con mayor sensibilidad (su ausencia hace poco probable el diagnóstico de SAOS). Sin embargo, la mayoría de los roncadores no tienen SAOS (roncan el 40% de los varones y el 20% de las mujeres de la población general). Por ello, la presencia de roncopatía crónica como síntoma único no es suficiente para la realización de una prueba de sueño con intención diagnóstica de SAOS.
2. **Apneas presenciadas:** Es el síntoma con mayor especificidad, especialmente si son observadas de forma repetida durante la misma noche y si son prolongadas.
3. **Hipersomnia diurna o tendencia a dormirse involuntariamente ante situaciones inapropiadas:** Síntoma poco específico y sensible pero el de mayor importancia ya que marca la intensidad clínica del SAOS. Su presencia, no explicada por entidades clínicas conocidas debe indicar la realización de un estudio de sueño con carácter diagnóstico. La somnolencia diurna se puede medir mediante métodos subjetivos u

objetivos. Entre los subjetivos, el más utilizado es el cuestionario de Epworth (7). La presencia de una puntuación por encima o igual a 10 puntos (sobre 24 puntos) indica hipersomnias patológicas:

Tabla 2. Cuestionario de Epworth.

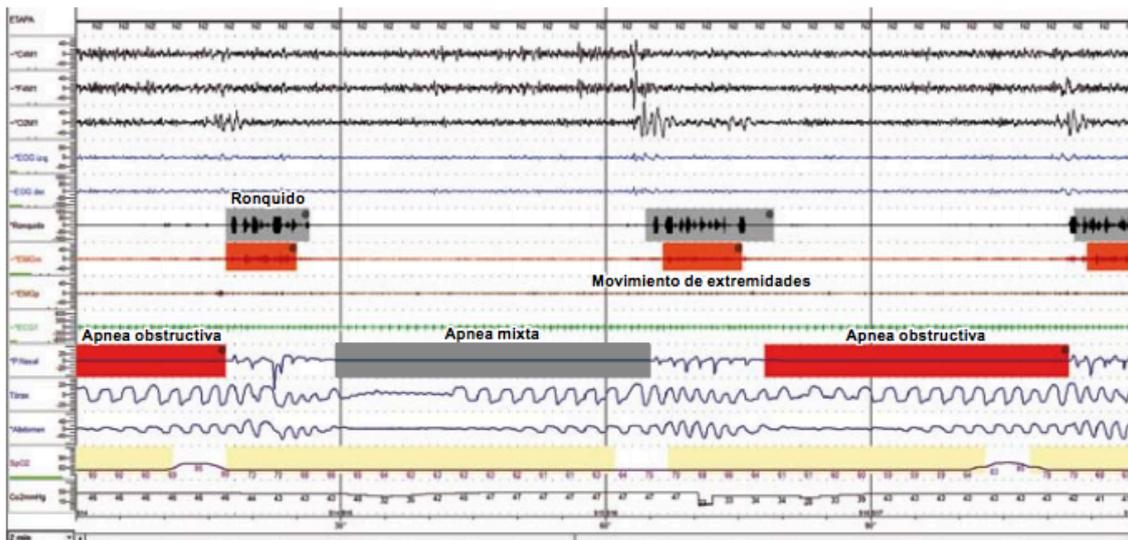
¿Cómo es de fácil que dé una cabezada o se quede dormido en las siguientes situaciones? Use la siguiente escala y elija el número más apropiado a cada situación según esta escala	
0= Nunca me duermo	
1= Pocas posibilidades de dormir	
2= Bastantes posibilidades de dormir	
3= Casi siempre me duermo	
SITUACIÓN	NUMERACIÓN
Sentado y leyendo	_____
Viendo la TV	_____
Sentado e inactivo en un lugar público	_____
De pasajero en el coche durante 1 h sin pausas	_____
Descansando a media tarde	_____
Sentado hablando con alguien	_____
Sentado, tranquilo tras una comida sin alcohol	_____
En el coche, si para unos momentos por el tráfico	_____
PUNTUACIÓN	

Otros síntomas frecuentes son la cefalea matutina debida a la hipercapnia nocturna, la nicturia, la excesiva sudoración nocturna y la fatigabilidad diurna excesiva. Existen numerosos estudios que indican una asociación importante entre padecer SAOS no tratado y un mayor riesgo para desarrollar diabetes, dislipemia y en especial hipertensión arterial. Estos factores de riesgo y el propio SAOS se consideran actualmente como asociados a una mayor probabilidad de morbi-mortalidad cardiovascular (8).

5. Diagnóstico

El método definitivo para confirmar el SAOS es la **polisomnografía nocturna**, que consiste en la medición, durante el sueño, de una serie de parámetros cardiorrespiratorios (flujo aéreo, movimientos toracoabdominales, saturación de oxígeno, electrocardiograma, ronquido, posición corporal) y neurofisiológicos (electroencefalograma, electromiograma, electrooculograma). También existen otras pruebas más simples como la **poligrafía cardiorrespiratoria**, que consiste en un estudio con variables neurofisiológicas, que en manos expertas y en pacientes con sospecha clínica elevada permiten iniciar tratamiento.(9)

Figura 2. Polisomnografía nocturna.



6. Tratamiento del SAOS

Los objetivos del tratamiento serán, por un lado, conseguir el control de los síntomas, y por otro, minimizar el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular. Los pacientes diagnosticados de SAOS, independientemente del tratamiento recomendado, requerirán un seguimiento médico. Las opciones terapéuticas consideradas son las siguientes: (2)

1. **Medidas generales:** Van a ir encaminadas a controlar los factores predisponentes como mejorar la respiración nasal, reducir el peso, evitar el alcohol, el tabaco y el uso de medicamentos hipnóticos o sedantes,
2. **Tratamiento con CPAP nasal:** La aplicación a través de la nariz y por la noche de un aparato de ventilación no invasiva que proporciona presión positiva aérea continua (en sus siglas en inglés: CPAP) es efectiva para mejorar la somnolencia y calidad de vida en pacientes con SAOS. Corrige los fenómenos obstructivos, el ronquido, las desaturaciones y los arousals secundarios a eventos respiratorios, reduce el riesgo de accidentes de tráfico y normaliza las cifras de tensión arterial en un porcentaje de enfermos hipertensos. Es el tratamiento de elección y está indicado en pacientes con SAOS sintomático. En pacientes oligo-

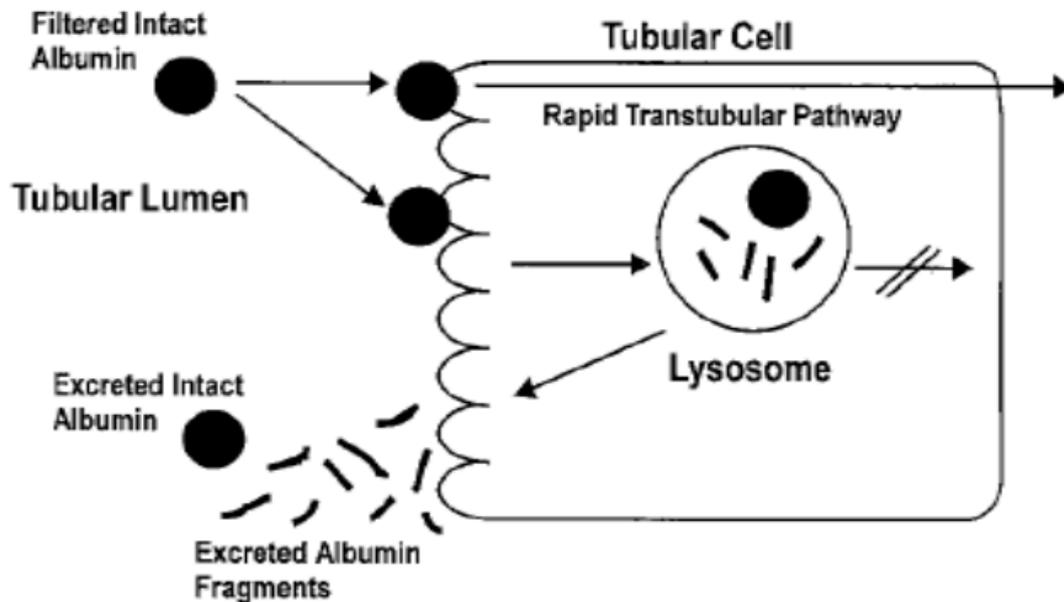
sintomáticos se considera la indicación con IAR por encima de 30, sobre todo en menores de 70 años.

3. **Dispositivos de avance mandibular (DAM).** Son eficaces en el tratamiento del ronquido, del SAOS leve y moderado con bajo IMC y desaturaciones no importantes. Actúan desplazando hacia delante la mandíbula inferior y lengua ensanchando la vía aérea faríngea. Se considera el tratamiento alternativo para pacientes que no toleran la CPAP nasal o no es eficaz, los que no son candidatos a cirugía o los que tienen un riesgo quirúrgico elevado.
4. **Tratamiento quirúrgico:** Es un tratamiento de segunda línea y está circunscrito a pacientes con anomalías específicas anatómicas (p.e. adenoamigdalectomía en niños o cirugía bariátrica en casos de Obesidad mórbida asociada a SAOS).

7. Microalbuminuria (MA)

En condiciones normales el paso de proteínas a través del glomérulo renal es despreciable (<30 mg en 24 horas) mientras que su presencia en la orina nos indicará, en la mayoría de los casos, una lesión renal. Parece lógico pensar que la cantidad de proteína que detectemos en orina estará en relación directa con el grado de deterioro glomerular. En las fases iniciales de la nefropatía la primera proteína que traspasa la membrana glomerular y que se detecta en la orina es la albúmina y por esta razón hablamos de «fase de albuminuria» o, incorrectamente, «microalbuminuria» (entre 30 y 300 mg en 24 horas), mientras que en fases más avanzadas además de la albúmina (>300 mg en 24 horas) se detectan en la orina otras proteínas distintas. Hablamos entonces de la «fase de proteinuria». (ver figura 3). (10)

Figura 3. Destino de la albúmina filtrada al pasar por el túbulo contorneado proximal.



La albúmina puede ser reabsorbida y pasar nuevamente al torrente sanguíneo, puede ser destruida en el sistema lisosomal, ser parcialmente transformada en fragmentos menores o pasar a orina.

8. SAOS y MA

La MA es un indicador de disfunción y daño vascular y es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. Es uno de los marcadores más tempranos de daño renal y en el campo de la diabetología se utiliza en clínica ampliamente para monitorizar la evolución de los diabéticos y determinar la presencia precoz de nefropatía diabética. Por su parte es conocido que el SAOS puede producir daño endotelial probablemente debido a la hipoxia intermitente. Por tanto es factible que MA sea un biomarcador de daño renal precoz en pacientes con AOS.(11)

Un estudio publicado en el año 2015 por Balcun E, Ekici M. Sleep Breath 2015 (12), publicaba una serie de 98 pacientes con AOS encontrando que el 25.5% de ellos presentaba MA en orina. Sin embargo en esta serie el número de sujetos fue escaso y no se ajustó el resultado por las comorbilidades que

presentaban los pacientes. Para compensar estas limitaciones sería necesario evaluar la MA en una serie de pacientes con SAOS, sin enfermedades cardiovasculares o inflamatorias previas y sin factores de riesgo cardiovascular.

Mi estudio pretende aprovechar la disponibilidad de una cohorte de pacientes con SAOS en el HUMS que obvia estas limitaciones y se pretende testar la siguiente hipótesis.

9. HIPOTESIS

Existe un mayor riesgo de microalbuminuria en pacientes con SAOS sin tratamiento.

10. OBJETIVOS

Objetivo principal: Determinar si existe relación entre MA y SAOS.

Objetivos secundarios:

1. Establecer las variables clínicas y fisiológicas asociadas a MA tanto en sujetos con SAOS como en sujetos sanos.
2. Determinar si la presencia de MA afecta a la mortalidad y/o aparición de eventos cardiovasculares.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. **Tipo de estudio:** Este es un sub-estudio anidado en un estudio de cohorte observacional de sujetos que acudieron a la Unidad de Trastornos de Sueño (UTR) del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza por sospecha de padecer apnea obstructiva del sueño entre las fechas de Junio de 2009 hasta Agosto del año 2012, y que han sido seguidos hasta la fecha de Marzo de 2019.

2. Selección de sujetos:

- **Criterios de inclusión:** Se han incluido a hombres y mujeres de entre 18 a 65 años que acudieron a la Unidad de Terapias Respiratorias del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.
- **Criterios de exclusión:** Se excluyeron a aquellos pacientes que padecían todas aquellas comorbilidades que aparecen en la figura 4.

3. Procedimientos:

De cada paciente, se analizaron los siguientes parámetros:

Datos de la historia específica:

- Numero de historia clínica
- Edad (<65 años y > de 18 años)
- Sexo (hombre/mujer)
- Numero de paquetes de tabaco/año
- Comorbilidades: Hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, Accidentes cerebrovasculares (ACV), Diabetes, Insuficiencia renal, Dislipemia, Hiperuricemia, EPOC
- Cuestionario de Epworth

Datos de la exploración:

- Datos antropométricos: Talla (m), peso (kg), Índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (cm), circunferencia del cuello (cm).
- Presión arterial: Presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardiaca.
- Tratamiento farmacológico del paciente.

Analítica: Se realizó una extracción de sangre mediante venopunción y un análisis de orina de cada paciente de los siguientes parámetros:

- Glucemia
- Ácido úrico
- Proteínas totales
- Cociente microalbuminuria/ creatinina
- Microalbuminuria (20-300 mg/día en hombres y mujeres)

Estudio del sueño: Mediante las pruebas de polisomnografía nocturna y poligrafía cardiorrespiratoria a cada paciente, junto con los comentarios del personal de enfermería y con el consentimiento informado de los sujetos, se analizaron los siguientes parámetros que posteriormente quedaron archivados en la Unidad de Terapias Respiratorias del Hospital Universitario Miguel Servet.

- Índice de apnea-hipoapnea (IAH)
- Saturación media de oxígeno (SaO₂ media)
- Saturación mínima de oxígeno (SaO₂ mínima)
- Tiempo de saturación de oxígeno <90% (CT90)
- Saturación basal de oxígeno

4. Seguimiento:

Cada uno de los pacientes de la muestra fueron seguidos desde el inicio del estudio hasta la fecha de censura del mes de Marzo de 2019. Se considera fecha de censura a la fecha de acceso a la información en los pacientes que

siguen vivos o la fecha de la muerte en aquellos pacientes que han fallecido a lo largo de este periodo de estudio.

El propio proyecto dispone de enfermería que periódicamente evalúa el estado vital y resultados de salud de los sujetos. En todo caso, personalmente he re-evaluado la información disponible en las bases de datos de la intranet del centro y los siguientes eventos de salud:

- **Status vital de cada sujeto.**
- **Uso de terapias ventilatorias (CPAP, Bi PAP, concentradores de oxígeno).**
- **Aparición de eventos cardiovasculares.**
- **Tipo de eventos cardiovasculares.**
- **Aparición de cáncer.**
- **Tipo de cáncer.**

Para el caso de los “eventos cardiovasculares”, consideramos que un paciente había desarrollado este resultado de salud, si desde su inclusión había sido diagnosticado documentalmente de: a) cualquier forma de cardiopatía, b) accidente cerebrovascular agudo, c) aneurisma y d) hipertensión arterial que requirió administración de antihipertensivos.

5. Análisis estadístico

Para el análisis de los datos de este estudio, se ha empleado el programa informático SPSS Statistics versión 25.0.0. Para describir la población se presentan las variables cuantitativas como medias y desviación típica (desviación estándar) y las variables cualitativas como número de casos y porcentaje. La comparación de las características de los grupos predefinidos (p.e. pacientes con AOS vs no-AOS o pacientes con MA vs sin MA), se realizó mediante la prueba de χ^2 para las variables dicotómicas. Para comparar variables cuantitativas se realizó previamente un análisis exploratorio de las variables. Cada una de las variables fue explorada para analizar si existían datos

muy dispares al estudio o errores en la toma de los datos mediante el gráfico de dispersión de puntos y el gráfico de tallo y hojas. Asimismo, las variables fueron estudiadas mediante el test de Kolmogorov Smirnov para ver si seguían o no una distribución normal, y, debido a los resultados, se utilizaron o no los test no paramétricos para comparar hipótesis en variables cuantitativas. Las pruebas de t de Student o de Mann-Whitney se utilizaron para comparar entonces variables con distribución normal o no-normal respectivamente. Se consideraron diferencias significativas aquellos valores en los cuales la $p < 0,05$.

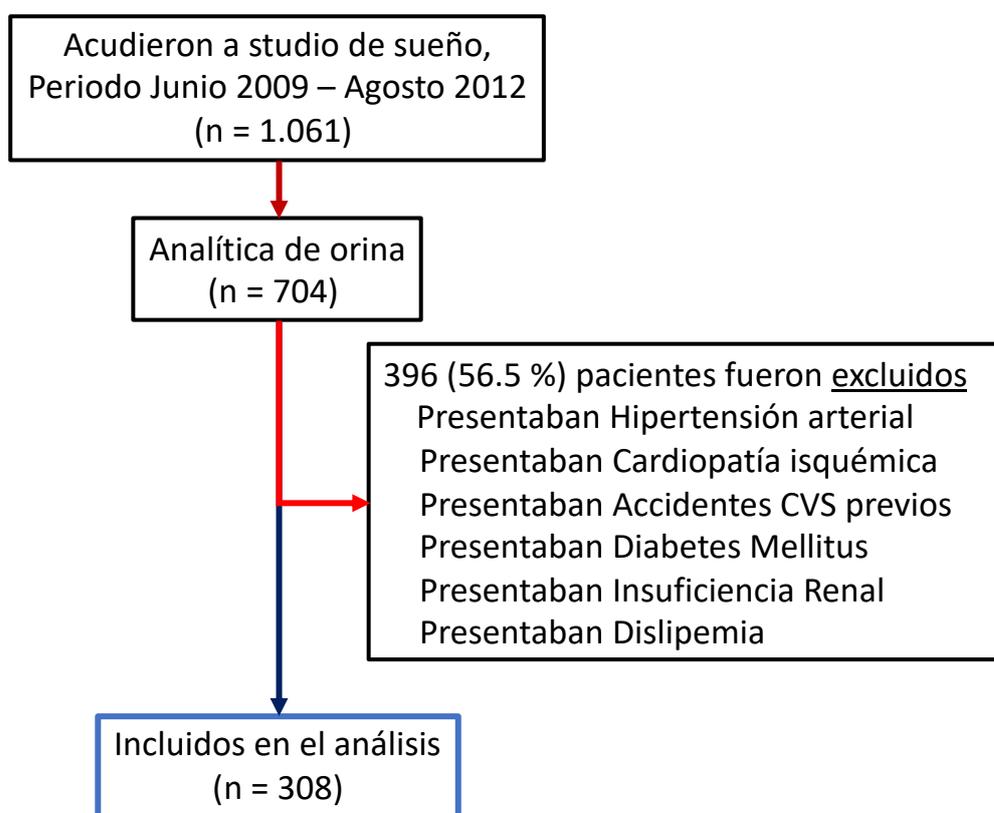
Para estudiar la asociación entre las características clínicas y la presencia de microalbuminuria y por tanto contestar a los objetivos principal y secundario número 1, se determinó: **1) Logística binaria**. La variable dependiente fue la presencia o no de microalbuminuria, mientras que las variables independientes fueron evaluadas una a una, tanto cuantitativas como cualitativas. **2) Regresión lineal**. Aquí la variable dependiente ha sido el cociente microalbuminuria/creatinina y su asociación se realizó por separado con los principales marcadores de hipoxemia (IAH, SaO₂ media, SaO₂ mínima y CT90).

Para determinar el objetivo secundario nº2, es decir, evaluar si existieron diferencias en la supervivencia de los participantes en función de la presencia o ausencia de MA, se construyeron curvas de supervivencia y las diferencias se evaluaron mediante la prueba de los rangos logarítmicos. (Ver página 14).

RESULTADOS

En el periodo de junio de 2009 hasta agosto del 2012 acudieron a la unidad de terapias respiratorias 3.661 pacientes, de los cuales se cogió una muestra de 704 pacientes. Una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, **en este estudio se ha trabajado con 308 pacientes**. Los detalles sobre esta selección se reflejan en la figura 4.

Figura 4. Diagrama de flujo sobre los sujetos seleccionados para el estudio



1. Descripción de la población.

De los 308 pacientes estudiados, 240 sujetos fueron diagnosticados de AOS y 68 sujetos fueron diagnosticados de no padecer AOS. **En la tabla 3 se agrupan todas las características de la población de acuerdo con la presencia o no de Apnea Obstructiva del Sueño** definida ésta en términos de índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor o menor de 15 eventos por hora de registro.

Tabla 3. Características de la población			
Variables	Pacientes con AOS N=240	Pacientes sin AOS N=68	Valor de p
Edad (años)	50.1 ± 11.2	42.8 ± 12.9	0.000
Sexo (hombres/mujeres)	198/42 (77,9%)	42/26 (22,1%)	0.000
Tabaco			
No fumadores	140 (58.3%)	41 (60.3%)	0.308
Exfumadores	46 (19.2%)	8 (11.8%)	
Fumadores	54 (22.5%)	19 (27.9%)	
Talla (m)	1.71 ± 0.1	1.70 ± 0.1	0.483
Peso (Kg)	87.9 ± 17.8	81.7 ± 17.0	0.023
IMC (Kg/m²)	29.9 ± 5.3	28.2 ± 5.5	0.023
Cintura (cm)	106.5 ± 13.7	100.0 ± 13.2	0.008
Cuello (cm)	41.9 ± 5.7	39.4 ± 4.4	0.002
TAS (mmHg)	122.5 ± 15.2	123.0 ± 12.7	0.820
TAD (mmHg)	79.0 ± 10.0	77.6 ± 10.2	0.380
Epworth (0 a 24)	9.8 ± 5.0	8.6 ± 4.6	0.174
IAH (eventos/h)	38.6 ± 27.1	2.6 ± 1.7	0.000
SaO₂ media (%)	92.4 ± 3.1	94.5 ± 1.8	0.000
SaO₂ mínima (%)	80.7 ± 8.3	87.4 ± 4.7	0.000
CT90 (%)	16.7 ± 22.0	2.0 ± 2.7	0.000
Microalb/creatinina	7.0 ± 10.8	5.4 ± 7.0	0.145
Microalbuminuria	1.1 ± 2.5	0.7 ± 0.7	0.044

El valor de p ha sido calculado con la prueba de Chi- Cuadrado para variables categóricas o cualitativas y mediante las pruebas de t de student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas dependiendo de si siguen o no una distribución normal, calculada con la prueba normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

MAB: Microalbuminuria. IMC: Índice de masa corporal. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Los pacientes con AOS tienen más edad que aquellos que no la padecen (50.1 ± 11.2 a 42.8 ± 12.9 años, **p < 0,001**), y es más prevalente en hombres que en mujeres (77,9% a 22,1%, **p < 0,001**) los pacientes con AOS pesan más (87.9 ± 17.8 kg vs 81.7 ± 17.0 kg, **p=0,023**) y por definición tienen más IMC que los sujetos sin AOS (29.9 ± 5.3 a 28.2 ± 5.5 kg/m², **p=0,023**). La circunferencia de la

cintura y del cuello son mayores en pacientes con AOS que en aquellos sin AOS (106.5 ± 13.7 vs 100.0 ± 13.2 , $p=0,008$) y (41.9 ± 5.7 vs 39.4 ± 4.4 , $p=0,002$, respectivamente). Sin embargo, no se mostraron diferencias significativas entre los fumadores de tabaco con pacientes que tienen AOS, así como se han visto diferencias en la tensión arterial sistólica y diastólica entre los pacientes con y sin AOS. De los valores que miden el grado de hipoxemia, se encontraron claras diferencias significativas entre los parámetros de IAH, SaO₂ media, SaO₂ mínima, CT90 en pacientes que presentan AOS en contra de aquellos que no lo presentan (38.6 ± 27.1 vs 2.6 ± 1.7 $p < 0,001$; 92.4 ± 3.1 vs 94.5 ± 1.8 , $p < 0,001$; 80.7 ± 8.3 vs 87.4 ± 4.7 , $p < 0,001$; 16.7 ± 22.0 vs 2.0 ± 2.7 , $p < 0,001$ respectivamente), no así en la escala de Epworth, de la que no se han encontrado diferencias significativas. Por último, el coeficiente de microalbuminuria/creatinina no ha demostrado diferencias estadísticas con respecto a los pacientes con AOS y en aquellos sin AOS, pero sí que se han visto diferencias significativas en la presencia de microalbuminuria en pacientes con y sin AOS (1.1 ± 2.5 a 0.7 ± 0.7 , $p=0,044$).

2. Características de los pacientes con microalbuminuria

Se identificaron a 26 pacientes (9.1%) con valores por encima de 20 mg/día. Las características de los pacientes agrupados por la presencia o no de MA están resumidas en la tabla 4.

Tabla 4. Características de la población entre pacientes con MA y sin MA			
Variab les	Sujetos con MAB=26	Sujetos sin MAB=282	Valor de p
Edad (años)	49.7 ± 13.5	48.4 ± 11.8	0.588
Sexo (H/M)	20/6 (8.4%)	220/62 (91.6%)	0.898
Fumadores	16 (61.5%)	165 (58.5%)	0.943
No fumadores	4 (15.4%)	50 (17.7%)	
Exfumadores	6 (23.1%)	67 (23.8%)	
Talla (m)	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.227
Peso (Kg)	88.1 ± 20.5	86.5 ± 17.6	0.697

IMC (Kg/m²)	30.9 ± 7.1	29.4 ± 5.1	0.361
Cintura (cm)	109.7 ± 16.4	104.7 ± 13.5	0.104
Cuello (cm)	42.3 ± 5.0	41.3 ± 5.6	0.444
TAS (mmHg)	124.6 ± 18.5	122.4 ± 14.4	0.485
TAD (mmHg)	78.1 ± 12.5	78.8 ± 9.8	0.772
Epworth (0 a 24)	8.8 ± 5.0	9.5 ± 5.0	0.642
IAH (eventos/h)	40.7 ± 36.9	29.2 ± 27.2	0.057
SaO₂ media (%)	91.3 ± 4.5	93.0 ± 2.8	0.011
SaO₂ minima (%)	78.4 ± 11.0	82.5 ± 7.7	0.020
CT90 (%)	25.0 ± 33.9	12.4 ± 18.6	0.004

El valor de p ha sido calculado con la prueba de Chi- Cuadrado para variables categóricas o cualitativas y mediante las pruebas de t de student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas dependiendo de si siguen o no una distribución normal, calculada con la prueba normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

IMC: Índice de masa corporal. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. H: Hombres.
M: Mujeres.

Con los datos obtenidos, no hay diferencias significativas en la microalbuminuria entre los pacientes con más edad de los más jóvenes, ni hay diferencias entre hombres y mujeres, tampoco entre el número de paquetes de tabaco al año, ni de los principales valores antropométricos: circunferencia de cintura, circunferencia de cuello, talla, peso e IMC. No se encontraron diferencias significativas tampoco en los valores de presión arterial sistólica ni diastólica. De los principales marcadores de severidad de AOS, no se encontraron diferencias significativas en la escala de Epworth, ni en el IAH, pero sí que se encontraron diferencias significativas en los parámetros de SaO₂ media (91.3 ± 4.5 vs 93.0 ± 2.8 %, **p=0.011**), SaO₂ mínima (78.4 ± 11.0 vs 82.5 ± 7.7, **p= 0.020**) y CT90 (25.0 ± 33.9 vs 12.4 ± 18.6, **p=0.004**).

3. Determinantes de presencia de microalbuminuria

Para evaluar potenciales determinantes de la presencia de microalbuminuria, se utilizaron modelos de regresión logística en los que la variable dependiente

era la presencia de microalbuminuria y las variables independientes fueron las distintas características basales de la población a estudio. El análisis de regresión simple se muestra en la tabla 5. El modelo de regresión logística confirma la ausencia de relación entre la edad y las características antropométricas de los participantes. Por otro lado confirmó que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de microalbuminuria y los parámetros que reflejan la severidad de la hipoxemia nocturna durante los estudios de sueño tales como la SaO₂ media (**p=0.015**), SaO₂ mínima (**p=0.023**) y CT90 (**p=0.007**).

Tabla 5. Análisis de regresión logística entre las características de la población y la presencia o no de MA.				
Variab les	Microalbuminuria			IC (95%)
	r	r ²	p	
Edad (años)	0.044	0.002	0.587	(0.975-1.045)
Sexo (H/M)	0.000	0.000	0.898	(0.410-2.766)
Fumadores	0.031	0.001	0.944	(0.486-2.886)
Talla (m)	0.114	0.013	0.227	(0.000-7.181)
Peso (Kg)	0,031	0.001	0.696	(0.981-1.029)
IMC (Kg/m²)	0.109	0.012	0.225	(0.972-1.128)
Cintura (cms)	0.152	0.023	0.106	(0.995-1.056)
Cuello (cms)	0.070	0.005	0.446	(0.961-1.095)
TAS (mmHg)	0.063	0.004	0.483	(0.982-1.038)
TAD (mmHg)	0.031	0.001	0.771	(0.949-1.039)
Epworth (0 a 24)	0.063	0.004	0.640	(0.849-1.106)
IAH (eventos/h)	0.161	0.026	0.061	(0.999-1.026)
SaO₂ media (%)	0.205	0.042	0.015	(0.779-0.974)
SaO₂ mínima (%)	0.195	0.038	0.023	(0.911-0.993)
CT90 (%)	0.226	0.051	0.007	(1.006-1.039)

TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. IMC: Índice de masa corporal. H: Hombres.

M: Mujeres

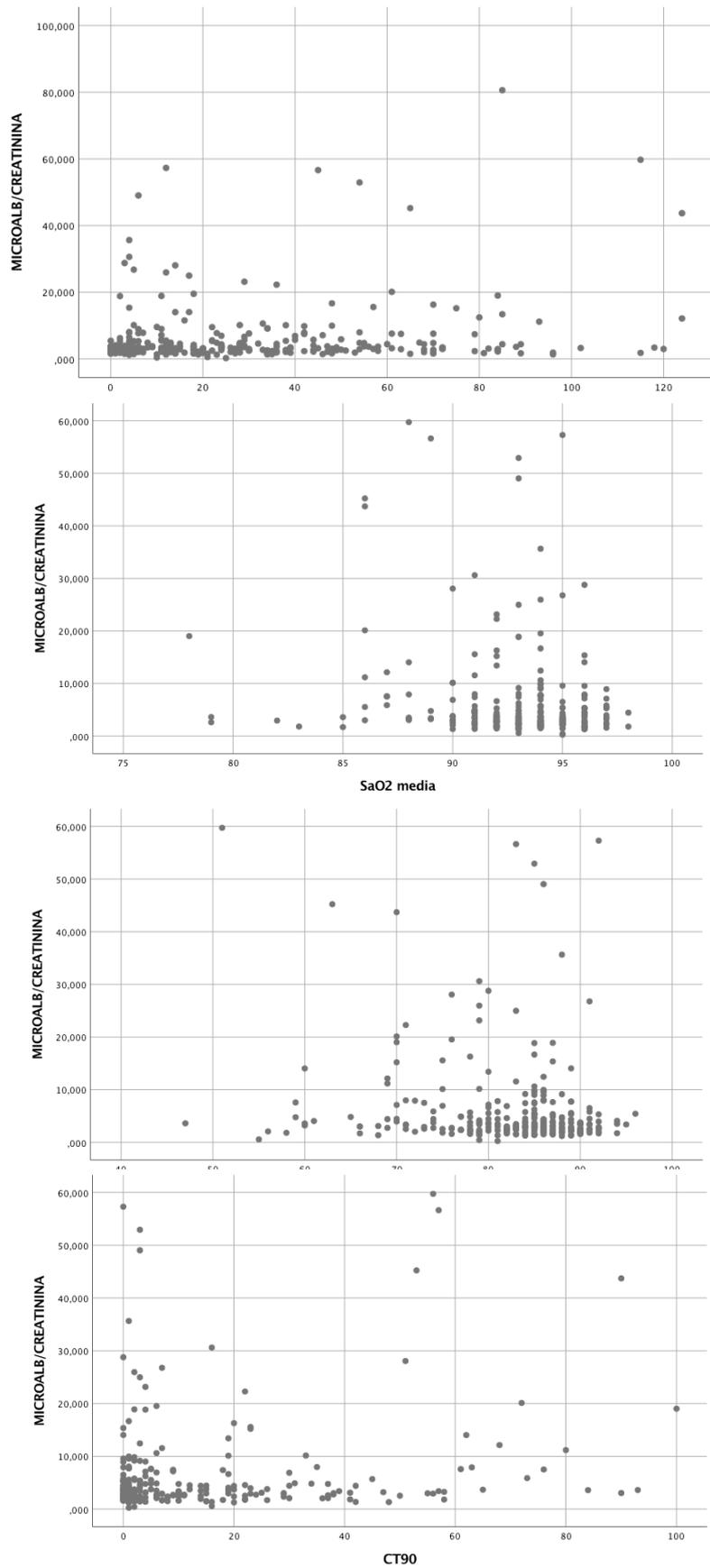
Dado que las variables que reflejan el grado de hipoxemia nocturna en pacientes con AOS se relacionan con MA, se consideró explorar la posibilidad de que también estas variables estuvieran relacionadas con otro parámetro clave de función renal como es el cociente MA/creatinina. Este parámetro es una variable continua por lo que se utilizó la regresión línea simple para estudiar esta asociación. En este modelo el cociente de microalbuminuria/creatinina es el valor dependiente, mientras los principales valores que indican la severidad de la hipoxemia nocturna en el sujeto, son las variables independientes. Por otro lado, también se evaluó la asociación entre la propia severidad de la AOS reflejada por el IAH y el cociente MA/creatinina. Los resultados se exponen en la tabla 6. Se evidencia que todas las variables que reflejan la severidad de la AOS, especialmente el nivel de SaO₂ media (**p =0.009**) y el % de tiempo de registro con una SaO₂ inferior a 90% (**p = 0.002**).

Tabla 6. Análisis de regresión lineal entre las variables de la poligrafía respiratoria y el coeficiente MA/Creatinina.

Variable respiratoria	r	r²	p	IC (95%)
IAH (eventos/h)	0.48	0.023	0.013	(0.014-0.118)
SaO₂ media (%)	0.51	0.026	0.009	[-0.940 – (-0.133)]
SaO₂ mínima (%)	0.138	0.019	0.022	[0.329 – (-0.026)]
CT90 (%)	0.195	0.038	0.002	(0.033-0.147)

En las tablas 5 y 6 se puede apreciar, no obstante, que la varianza (r^2) que explica la presencia de MA o el valor de MA/creatinina, oscila entre el 2 y el 4%. Estos valores reflejan la alta variabilidad de esta relación en los pacientes individuales. Para ver mejor esta relación, se construyeron gráficos XY con MA/creatinina en el eje de la variable dependiente (Y) y los parámetros respiratorios explicativos en el eje de las X (ver figura 5).

Figura 5. Gráficas de dispersión de puntos entre los parámetros de hipoxemia nocturna. (IAH, SaO₂ media, SaO₂ mínima y CT90 y coeficiente MA/Cr).



4. Seguimiento

Para completar el objetivo nº 2, es decir, explorar si la presencia de MA cuando se realizó el estudio de poligrafía determinaba el desarrollo de futura morbilidad-mortalidad, se realizó un seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de 8.1 ± 1.14 años.

Tabla 7. Características del seguimiento de la población con o sin AOS			
Variables	AOS N=240	No AOS N=68	p
Vivos	232 (96.7%)	67 (98.5%)	0.421
Muertos	8 (3.3%)	1 (1.5%)	
Años de seguimiento	8.1 ± 1.1	8.1 ± 1.1	0.822
Eventos cardiovasculares			0.240
Si	70 (29.3%)	15 (22.15%)	
No	169 (70.7%)	53 (77.9%)	
Años de seguimiento	7.1 ± 2.4	7.5 ± 2.0	0.214
Aparición de cáncer			0.105
Si	21 (8.8%)	2 (2.9%)	
No	217 (91.2%)	66 (97.1%)	
Terapias ventilatorias			0.000
Si	132 (55.0%)	15 (22.1%)	
No	108 (45.0%)	53 (77.9%)	
<i>El valor de p ha sido calculado con la prueba de Chi- Cuadrado para variables categóricas o cualitativas y mediante las pruebas de t de student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas dependiendo de si siguen o no una distribución normal</i>			

No se encontraron diferencias significativas en el número de fallecidos con presencia (3.3%) o no de AOS (1.5%), ni tampoco de la presencia de eventos cardiovasculares o de cáncer. Tampoco se encontraron diferencias tanto en el tiempo de seguimiento hasta la fecha de censura o el fallecimiento ni tampoco en la fecha de censura y la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, **si que se encontraron diferencias significativas entre la presencia de AOS y el uso de terapias ventilatorias (55.0/45.0% a 22.1/77.9%, $p < 0.001$).**

En la tabla 8 se agruparon los pacientes por la presencia (n = 26) o ausencia de MA basal (n = 282). Tras un seguimiento medio de 8 años, 9 pacientes fallecieron (2 con MA y 7 sin MA basal). Se diagnosticaron 23 casos de cáncer malignos (8% y 7.5% respectivamente en los grupos con y sin MA) a lo largo del seguimiento. En el caso de eventos CVS las incidencias fueron 32% y 27% respectivamente. Todas estas cifras de incidencia indican que no se encontraron diferencias significativas en la aparición de eventos CVS o cáncer o en la proporción de fallecimientos entre los dos subgrupos.

Tabla 8. Características del seguimiento de la población con o sin MA.			
Variables	Microalbuminuria N=26	Microalbuminuria no N=282	p
Vivos	24 (92.3%)	275 (97.5%)	0.131
Muertos	2 (7.7%)	7 (2.5%)	
Años de seguimiento	8.1 ± 1.0	8.0 ± 2.2	0.102
Eventos CVS			0.615
Si	8 (32.0%)	77 (27.3%)	
No	17 (68%)	205 (72.7%)	
Años de seguimiento CVS	6.3 ± 3.3	7.2 ± 2.2	
Aparición de cáncer			0.924
Si	2 (8.0%)	21 (7.5%)	
No	23 (92.0%)	260 (92.5%)	
Terapias ventilatorias			0.060
Si	17 (65.4%)	130 (46.1%)	
No	9 (34.65)	152 (53.9%)	
<i>El valor de p ha sido calculado con la prueba de Chi- Cuadrado para variables categóricas o cualitativas y mediante las pruebas de t de student o U de Mann Whitney según procede.</i>			

5. AOS y uso de Terapias ventilatorias.

En la **tabla 9** se exponen las características entre pacientes con AOS tratados o no con terapias ventilatorias:

Tabla 9. Características del seguimiento de la población con AOS con o sin Terapias ventilatorias.			
Variables	AOS con TV N=132	AOS sin TV N=108	Valor de p
Edad (años)	50.4 ± 10.7	49.8 ± 11.8	0.688
Sexo (H/M)	108/24 (55.0%)	90/18 (45%)	0.759
Tabaco No fumadores Ex fumadores Fumadores	73 (55.3%) 27 (20.5 %) 32 (24.2%)	67 (62%) 19 (17.6%) 22 (20.4%)	0.574
Talla (m)	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.781
Peso (Kg)	91.0 ± 18.7	84.0 ± 15.8	0.005
IMC (Kg/m²)	30.8 ± 5.0	28.7 ± 5.2	0.001
Cintura (cm)	108.5 ± 13.5	104.0 ± 13.5	0.021
Cuello (cm)	42.9 ± 6.7	40.8 ± 3.9	0.012
TAS (mmHg)	124.4 ± 13.1	120.1 ± 17.4	0.002
TAD (mmHg)	79.6 ± 9.3	78.0 ± 10.7	0.312
Epworth (0 a 24)	10.2 ± 5.1	9.1 ± 4.7	0.207
IAH eventos/h	43.2 ± 26.6	33.0 ± 26.7	0.000
SaO₂ media (%)	91.7 ± 3.3	93.1 ± 2.6	0.000
SaO₂ mínima (%)	78.8 ± 8.6	82.9 ± 7.4	0.000
CT90 (%)	22.0 ± 24.3	10.5 ± 17.0	0.000
Vivos Muertos	130/2 (55.0%)	102/6 (45.0%)	0.083
Tiempo de seguimiento Vivos/muertos	8.2 ± 0.8	8.0 ± 1.5	
CVS si/no	41/91 (55.2%)	29/78 (44.8%)	0.504
Tiempo seguimiento CVS	7.1 ± 2.3	7.0 ± 2.5	
Cáncer si/no	12/120 (55.5%)	9/97 (44.5%)	0.871
MAB/creatinina	7.3 ± 9.9	6.6 ± 11.8	0.590
Microalbuminuria	1.21 ± 3.2	0.9 ± 1.1	0.263

El valor de p ha sido calculado con la prueba de Chi- Cuadrado para variables categóricas o cualitativas y mediante las pruebas de t de student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas dependiendo de si siguen o no una distribución normal, calculada con la prueba normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

CVS: Eventos cardiovasculares. MAB: Microalbuminuria. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. H: hombres M: Mujeres.

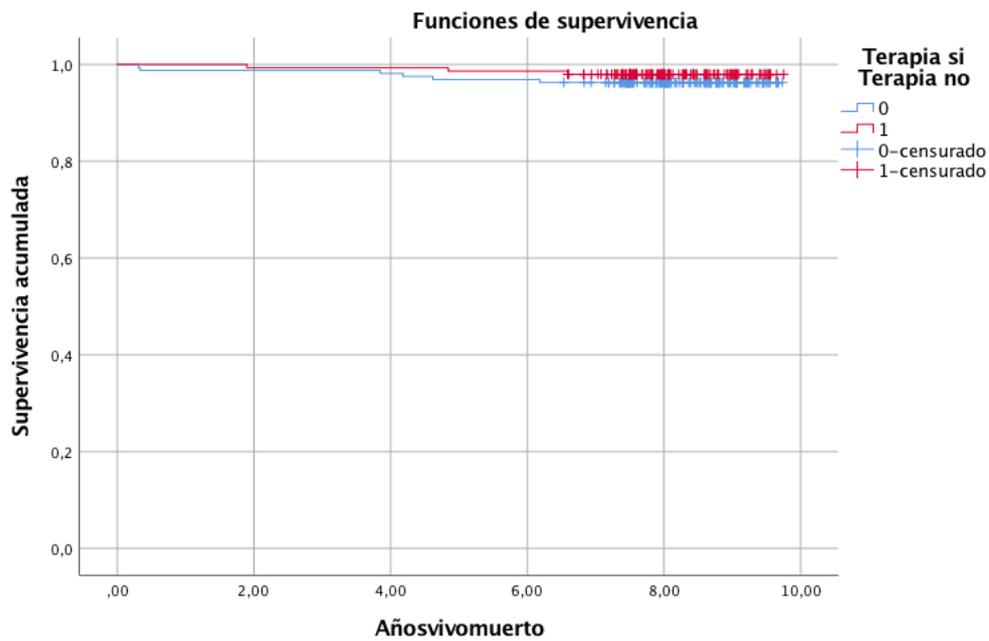
A raíz de estos datos podemos decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad, sexo, fumadores de tabaco y talla entre los pacientes con AOS con o sin terapias ventilatorias. Sin embargo **si que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso** (91.0 ± 18.7 kg vs 84.0 ± 15.8 kg, $p=0.005$) **IMC** (30.8 ± 5.0 vs 28.7 ± 5.2 , $p=0.001$), **circunferencia de cintura** (108.5 ± 13.5 cm vs 104.0 ± 13.5 cm, $p=0.021$), **circunferencia de cuello** (42.9 ± 6.7 cm vs 40.8 ± 3.9 cm, $p=0.012$). En cuanto a la presión arterial, **se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la TAS** (124.4 ± 13.1 mmHg vs 120.1 ± 17.4 mmHg, $p=0.002$), no encontrando diferencias estadísticas en la TAD. Tampoco se vieron diferencias estadísticamente significativas en la escala de Epworth, nº de pacientes vivos o muertos, la aparición de eventos cardiovasculares, la aparición o no de cáncer, coeficiente de microalbuminuria/creatinina y presencia de microalbuminuria en pacientes con AOS que son tratados o no con terapias ventilatorias.

Por el contrario, **si que se encontraron diferencias significativas en la presencia de los parámetros marcadores de hipoxia nocturna: IAH** (43.2 ± 5.7 vs 33.0 ± 6.7 , $p < 0.001$), **SaO₂ media** ($91.7 \pm 3.3\%$ vs $93.1 \pm 2.6\%$, $p < 0.001$), **SaO₂ mínima** ($78.8 \pm 8.6\%$ vs $82.9 \pm 7.4\%$, $p < 0.001$) y **CT90** (22.0 ± 24.3 vs 10.5 ± 17.0 , $p < 0.001$) **entre los pacientes con AOS tratados o no con terapias ventilatorias.**

6. Gráficas de supervivencia:

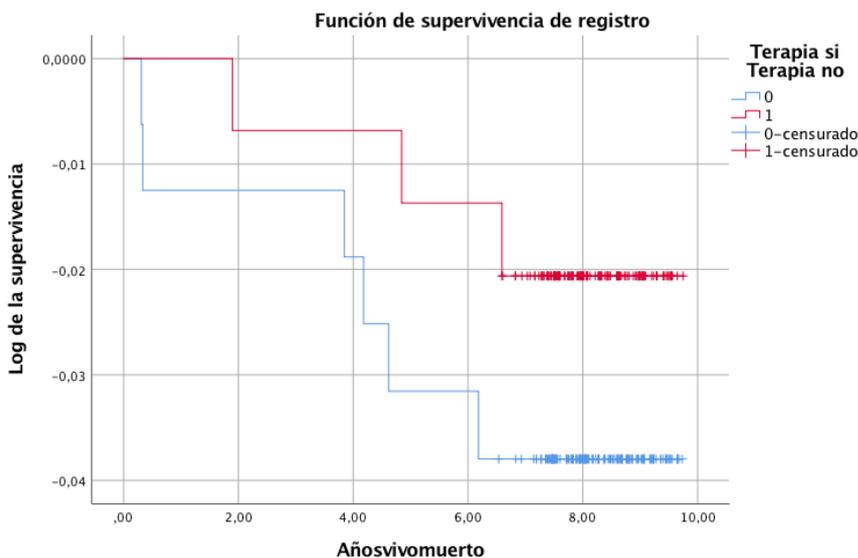
En las figuras 6 y 7 se exponen la gráficas de supervivencia entre todos los sujetos tratados o no con terapias ventilatorias invasivas:

Figura 6. Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier en el seguimiento de pacientes y el uso o no de terapias ventilatorias.



Long Rank= 0.376. $\chi^2 = 0.784$

Figura 7. Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier utilizando el logaritmo de la supervivencia en el seguimiento de la población y el uso o no de terapias ventilatorias.



Con este análisis podemos decir que **no hay significación estadística entre el uso o no de terapias ventilatorias y la supervivencia de los sujetos estudiados.**

DISCUSIÓN:

El análisis detallado de estudios previos demostraba que, aquellos pacientes que padecían AOS, tenían una asociación íntima con la presencia de microalbuminuria en orina. No obstante, estos estudios partían de una muestra de pacientes muy reducida (12). Sin embargo, **en nuestro estudio se incluyen sujetos sin comorbilidades asociadas que pudieran afectar de alguna manera a la función renal** y además hemos podido contar con una mayor muestra para investigar sobre la asociación entre microalbuminuria y presencia de AOS. Adicionalmente, hemos realizado un seguimiento de los sujetos incluidos en la serie y cuya información está disponible en la Unidad de Terapias Respiratorias del Hospital Universitario Miguel Servet desde junio de 2009 hasta agosto de 2012.

Del análisis descriptivo en ese periodo de tiempo, las principales conclusiones que podemos deducir son que, por una parte, **la presencia de AOS está relacionada con la edad del paciente, de forma que a más edad, más prevalencia de AOS, también con el sexo, puesto que se han dado más casos en hombres que en mujeres, y una clara asociación con los parámetros antropométricos de los pacientes.** Es decir, existe una clara relación de que a más peso (y por tanto, más IMC), y a más circunferencia de cintura y de cuello, hay más prevalencia de padecer la enfermedad, lo cual tiene sentido si tenemos en cuenta los cambios anatómicos a nivel de la vía aérea superior que predisponen a la enfermedad.

La presión arterial, tanto sistólica como diastólica, tampoco han demostrado asociación. Sin embargo, **estudios previos sí que han demostrado asociación entre la afectación la presión arterial y la presencia de AOS.**(12) Por definición, la presencia de AOS tiene una clarísima relación con los principales marcadores de hipoxia durante el sueño (IAH, SaO₂ media, SaO₂ mínima, CT90) lo cual confirma que son buenos marcadores para estudiar esta enfermedad.

En cuanto a la microalbuminuria, nuestro estudio confirma otros estudios (12) en el sentido de que existe relación con la presencia de AOS.

Dentro del análisis descriptivo de los 308 pacientes de nuestro estudio, la presencia de microalbuminuria no ha demostrado relación con la edad, lo que nos diría que a más años que vive un paciente no hay una clara relación con el daño endotelial. Tampoco han sido relacionadas las características antropométricas con este parámetro, ni la afectación de la presión arterial.

La principal conclusión que sí que podemos sacar de este estudio, es la relación que tiene la presencia de microalbuminuria con los principales marcadores de hipoxemia durante el sueño, donde si que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con la muestra de la que disponíamos para este estudio. Este hallazgo cobra más sentido con el estudio de modelos de regresión logística y lineal para estudiar esta asociación. No realizamos modelos de análisis multivariante, puesto que tan solo los parámetros de AOS estaban asociados con MA. Es de señalar los siguientes aspectos:

1. Por el modelo de regresión logística se determinó que existen diferencias estadísticamente significativas entre la asociación de microalbuminuria y la presencia de SaO₂ media, SaO₂ mínima y CT90, no así del resto de parámetros estudiados, lo cual refuerza la hipótesis previamente expuesta.
2. Para el modelo de regresión lineal, utilizamos el cociente microalbuminuria/creatinina, que seguía confirmando la asociación entre los marcadores de hipoxia durante el sueño y la presencia microalbuminuria en orina.
3. Respecto al seguimiento, se estudió los resultados de salud de todos los pacientes con o sin AOS pero desde un marco prospectivo. En este caso para averiguar si estos pacientes habían fallecido o no, si habían desarrollado eventos cardiovasculares graves o no (Infarto agudo de miocardio, enfermedades cerebrovasculares, insuficiencia renal aguda o crónica...etc), si habían desarrollado neoplasias importantes y si habían

llevado terapias ventilatorias invasivas o no (CPAP, BiPAP, concentradores de oxígeno...etc). **Se concluyó de que únicamente había relación entre la prevalencia de AOS hasta la fecha de censura con el uso o no de terapias ventilatorias invasivas y no así con el resto de parámetros.** Para indagar más en este concepto, se investigó entre todos los sujetos que padecían AOS y se les agrupó en uso de terapias ventilatorias o no, llegando a la conclusión de que las terapias ventilatorias invasivas si que tienen relación a largo plazo con los principales marcadores de hipoxemia del sueño y con el aumento de peso, IMC y circunferencia de cintura y cuello así como la elevación de la tensión arterial sistólica.

En cuanto al estudio de supervivencia, tampoco se demostraron diferencias estadísticas entre la supervivencia entre aquellos pacientes prescritos de terapias ventilatorias invasivas y los que no las usaban.

CONCLUSIONES:

1. Existe asociación entre pacientes con AOS y la presencia de microalbuminuria.
2. De los pacientes que presentan microalbuminuria, se ha visto que los únicos determinantes independientes son los relacionados con la severidad de AOS (IAH, SaO₂ media, SaO₂ mínima y CT90).
3. No hay asociación con la edad, el peso, la presión arterial, el sexo de los pacientes y el riesgo de padecer eventos cardiovasculares o cáncer entre los pacientes que presentan o no microalbuminuria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael S. Aldrich. *Sleep medicine*. En: Jesús García Urbano. *Orthoapnea, roncopatía y apnea obstructiva, soluciones a los problemas del sueño*. 1ª edición. Madrid: Oxford University Press. Editorial Ripano; 2010. p. 21 – 36.
2. Lloberes, P., Durán-Cantolla, J., Martínez-García, M. Á., Marín, J. M., Ferrer, A., Corral, J. *Et al*. *Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño*. *Archivos de Bronconeumología*. 2011; 47(3), 143-156.
3. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J, *el Grupo Español de Sueño(GES)*. *Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño*. *Arch Bronconeumol*.2005;41:1–110.
4. 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;328:1230–5.
5. 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 Mar;163(3 Pt 1):685-9.
6. Capote F, Masa JF, Jiménez A, Peces-Barba G, Amilibia J, Rubio R, *Et al*. *Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior*. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(Supl 3):21–7.
7. Echeverría, A., Uribe, E. M., Álvarez, D., & Giobellina, R. *Valor de la escala de somnolencia de Epworth en el diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas del sueño*. *Medicina*,2000; 60(6), 902-6.
8. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, *Et al*. *Sleep-disordered-breathing and mortality; Eighteen-year follow-up of Wisconsin SleepCohort*.*Sleep*.2008;31:1071–8.

9. Armengol, A. S., Bernal, C. C., & García, A. R. *Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de los resultados.*
10. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. *Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. Am J Kidney Dis* 2002; 39: 899–919.
11. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ. *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet* 1982; 1:1430–1432.
12. Balcun E, Ekizi M, Ekizi A. *Microalbuminuria in obstructive sleep apnea síndrome. Sleep Breath.* 2015 Dec;19(4):1191-7.

ANEXOS

Anexo 1. Histograma, gráfico Q-Q normal y diagrama de tallo y hojas de la relación entre SaO₂ media y microalbuminuria de la muestra.

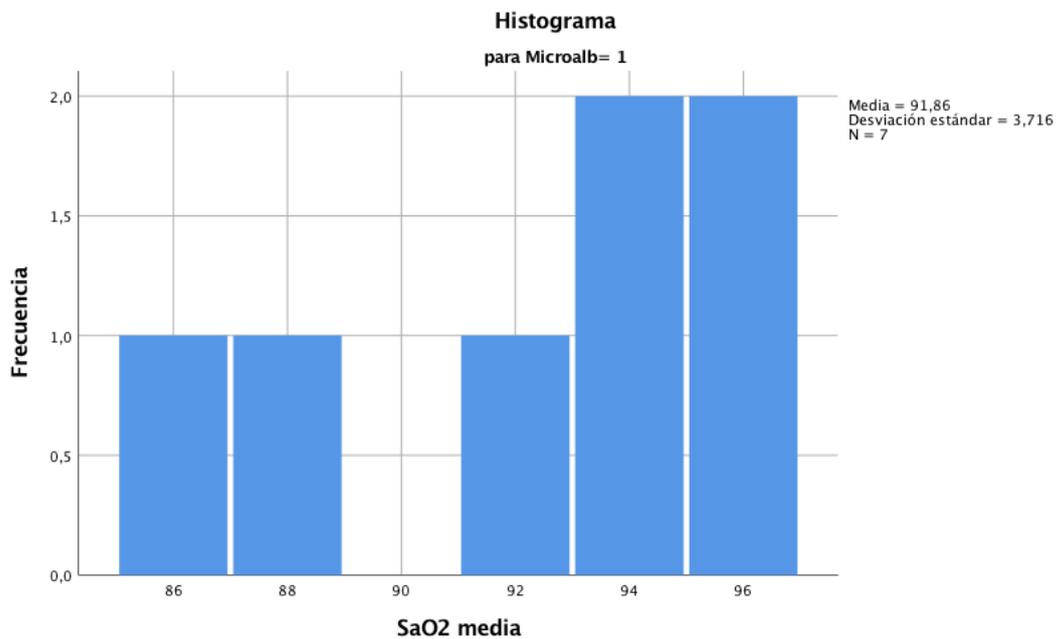
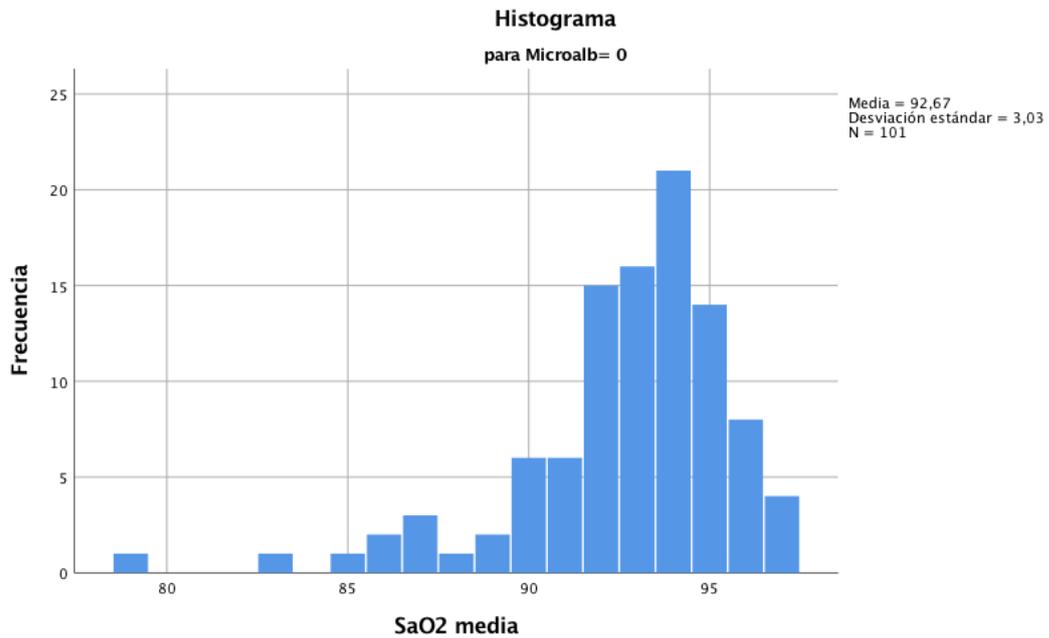


Gráfico Q-Q normal de SaO2 media
para Microalb= 0

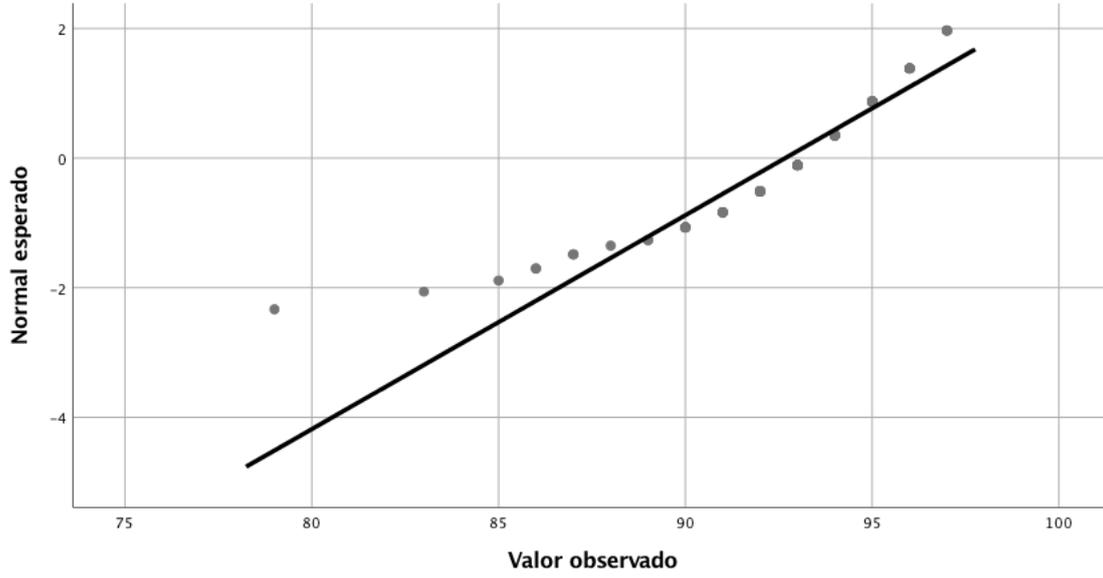
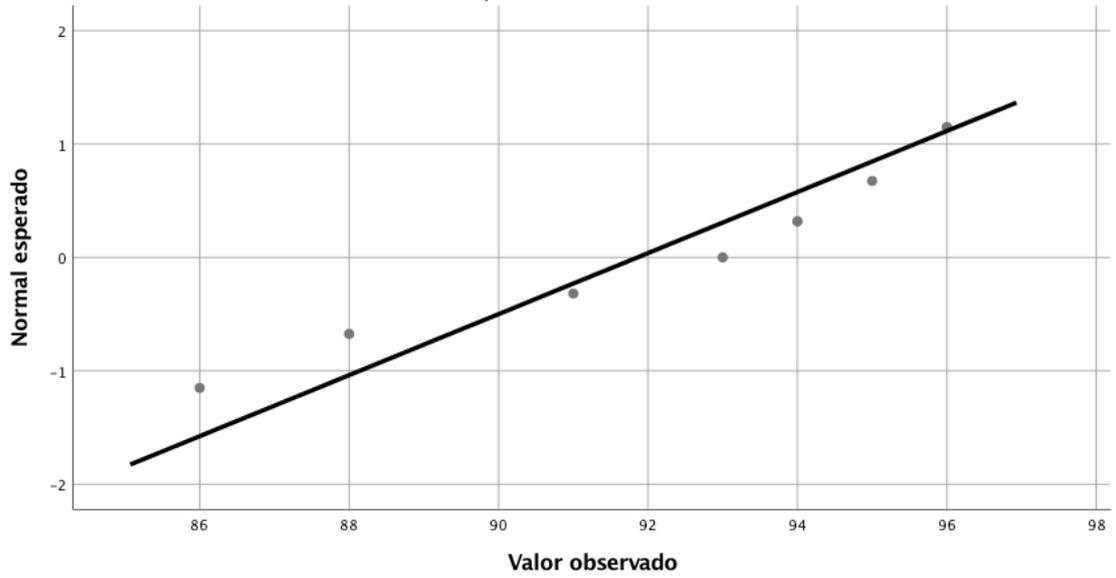
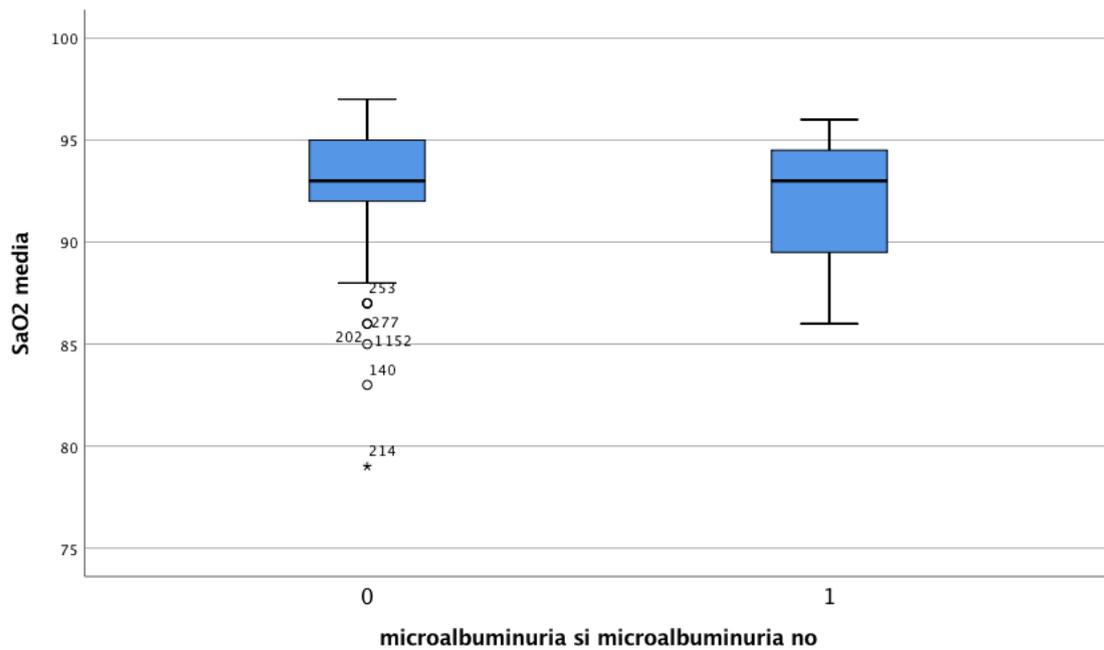
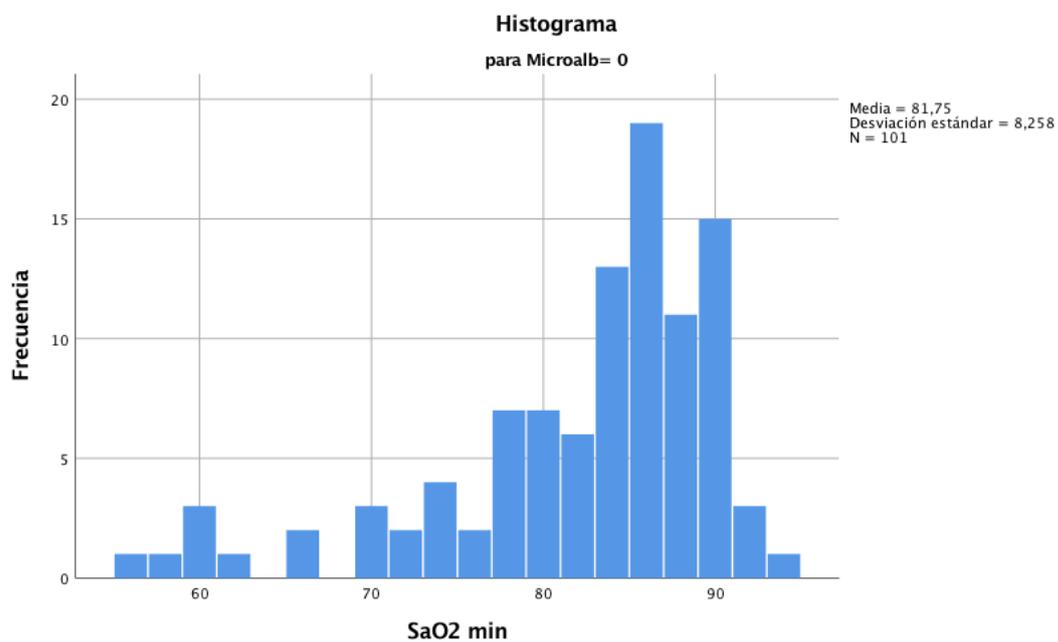


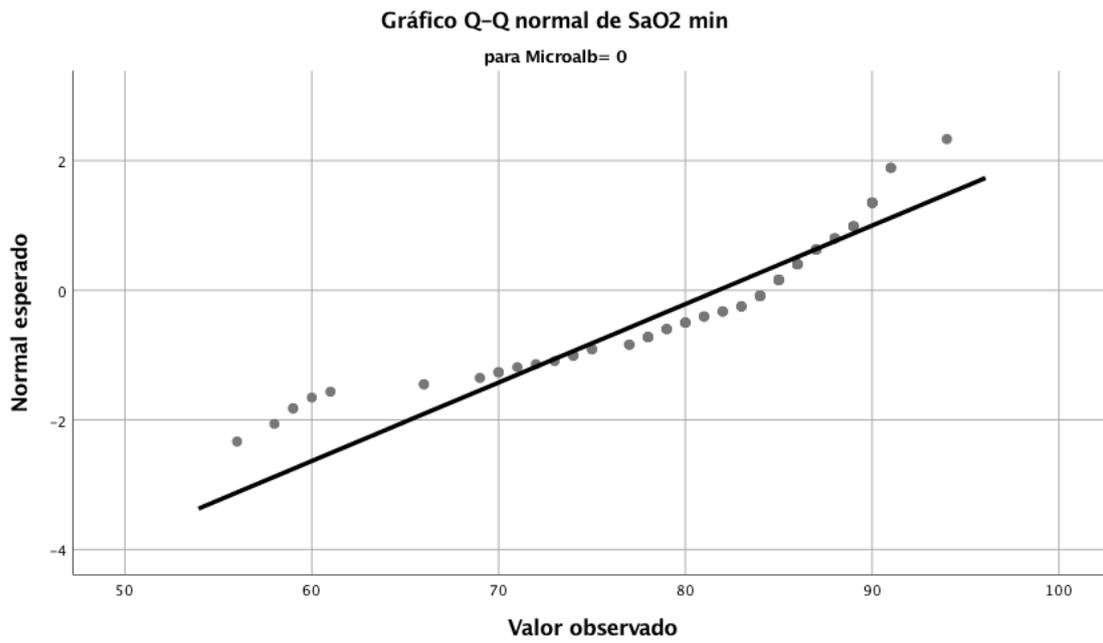
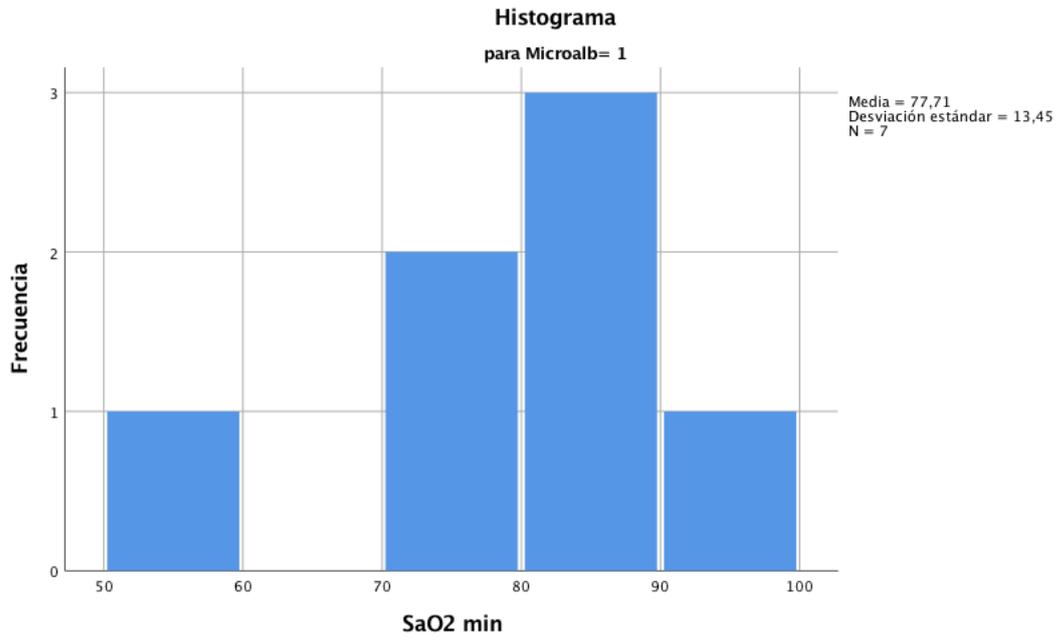
Gráfico Q-Q normal de SaO2 media
para Microalb= 1

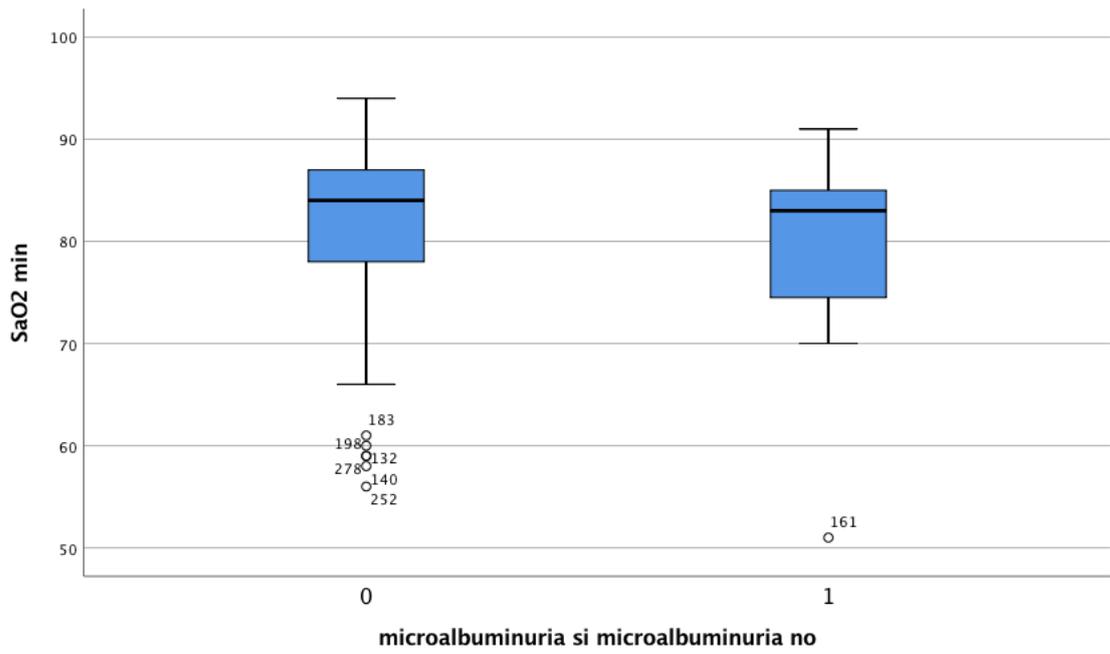
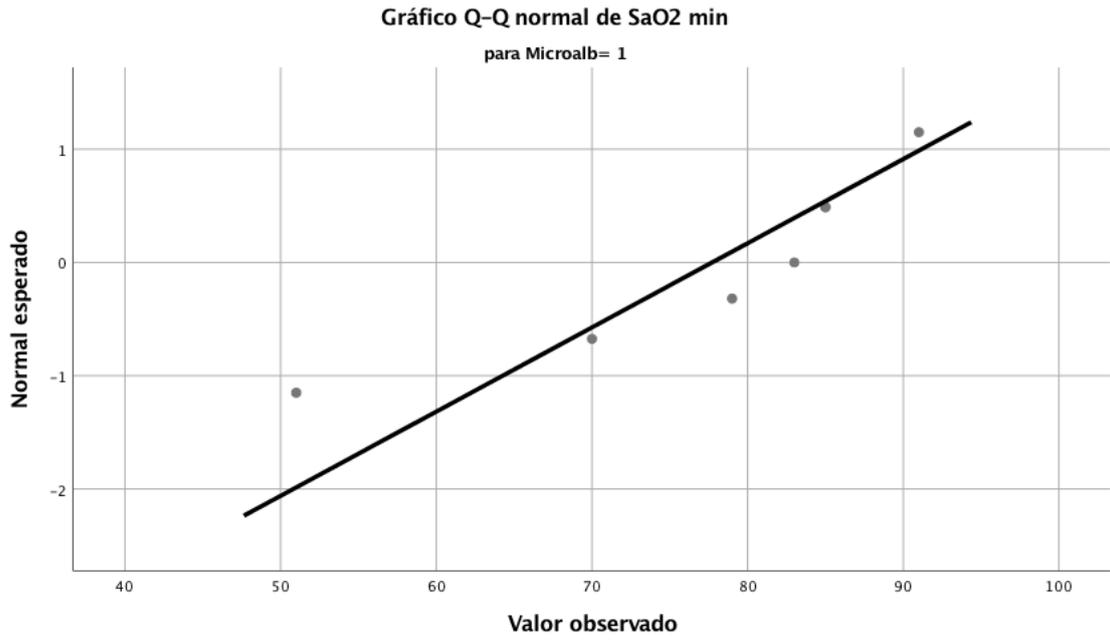




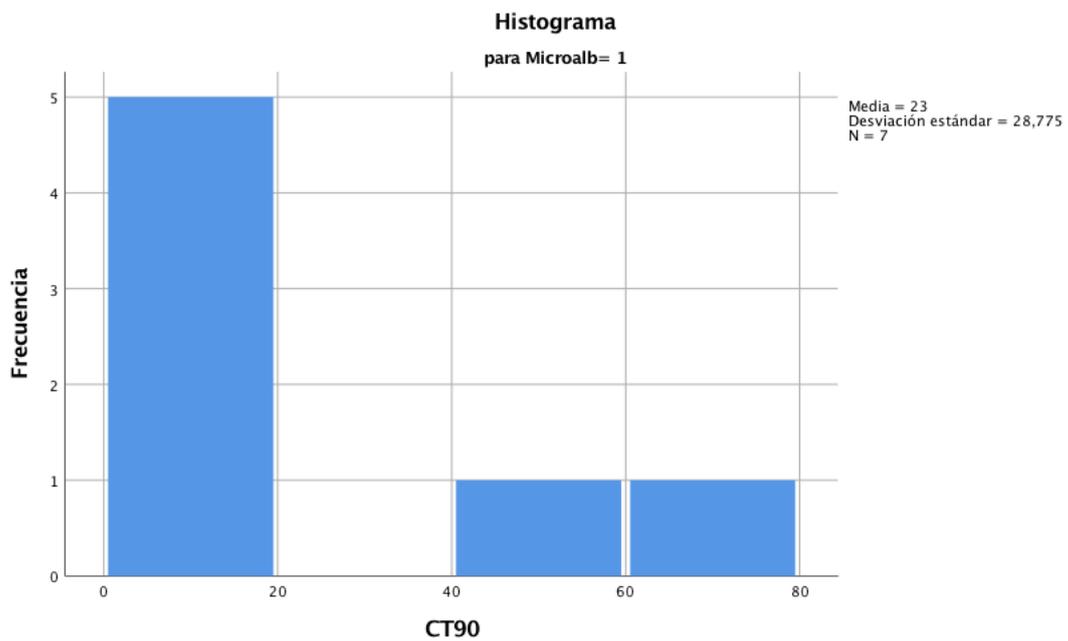
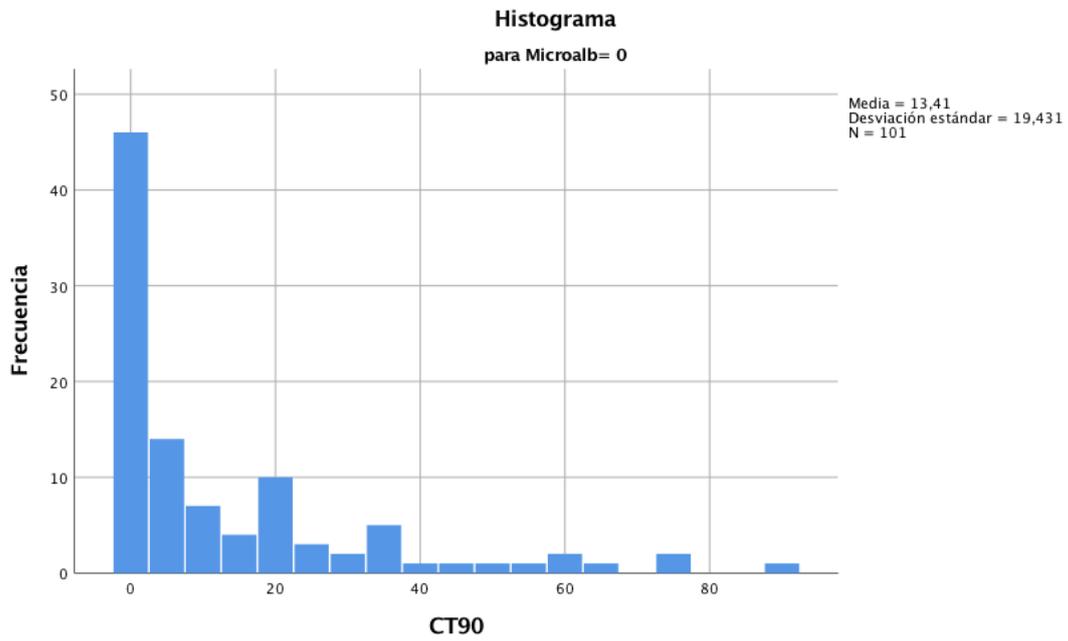
Anexo 2. Histograma, gráfico Q-Q normal y diagrama de tallo y hojas de la relación entre SaO₂ mínima y microalbuminuria de la muestra.

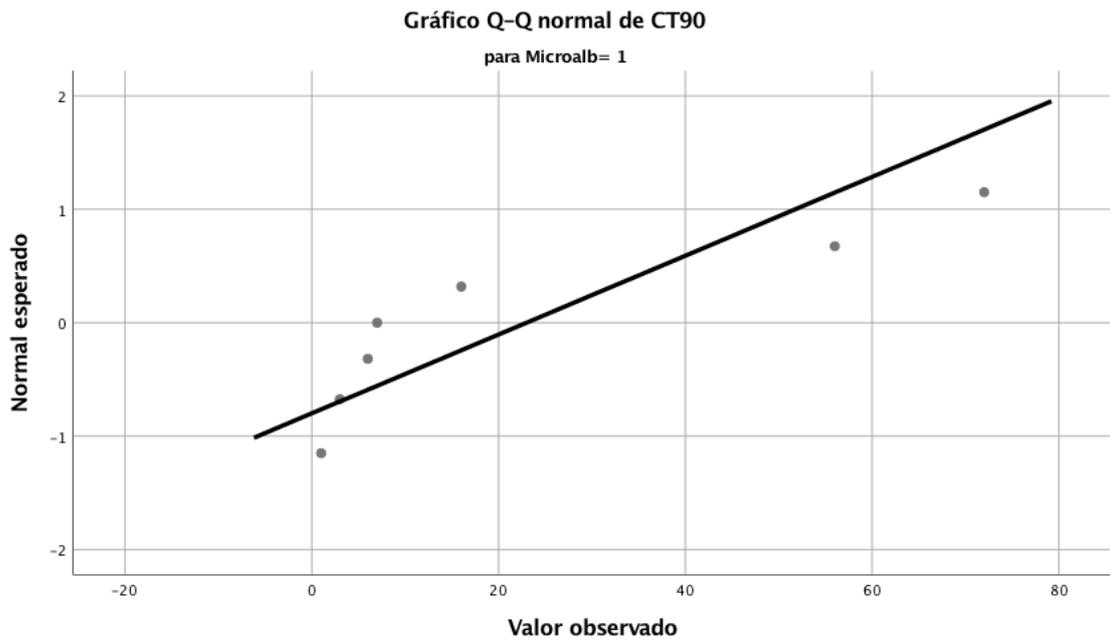
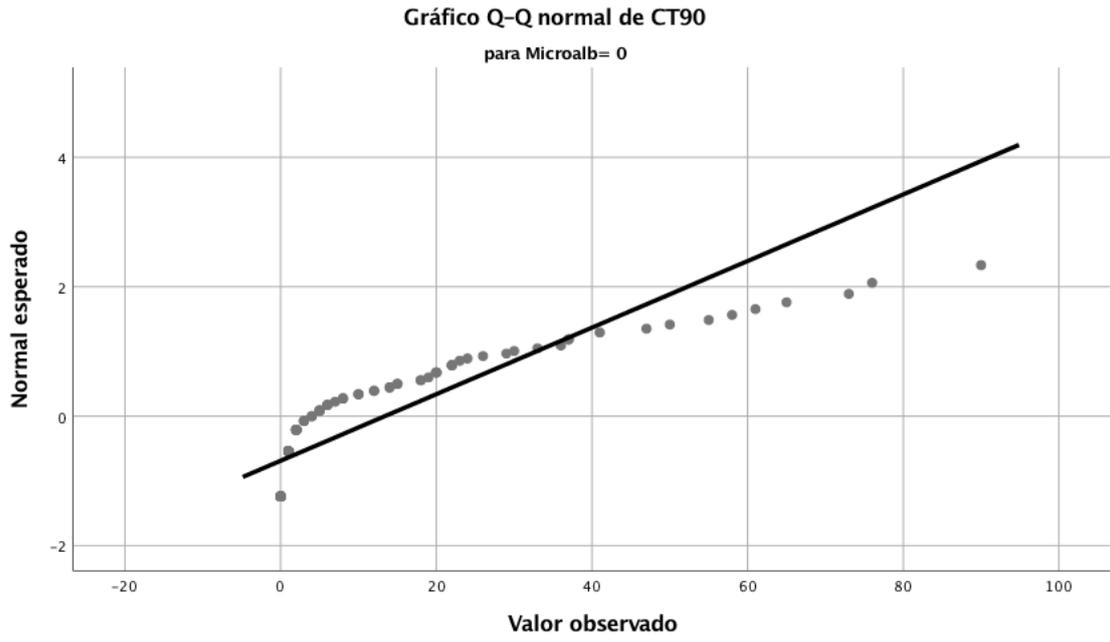


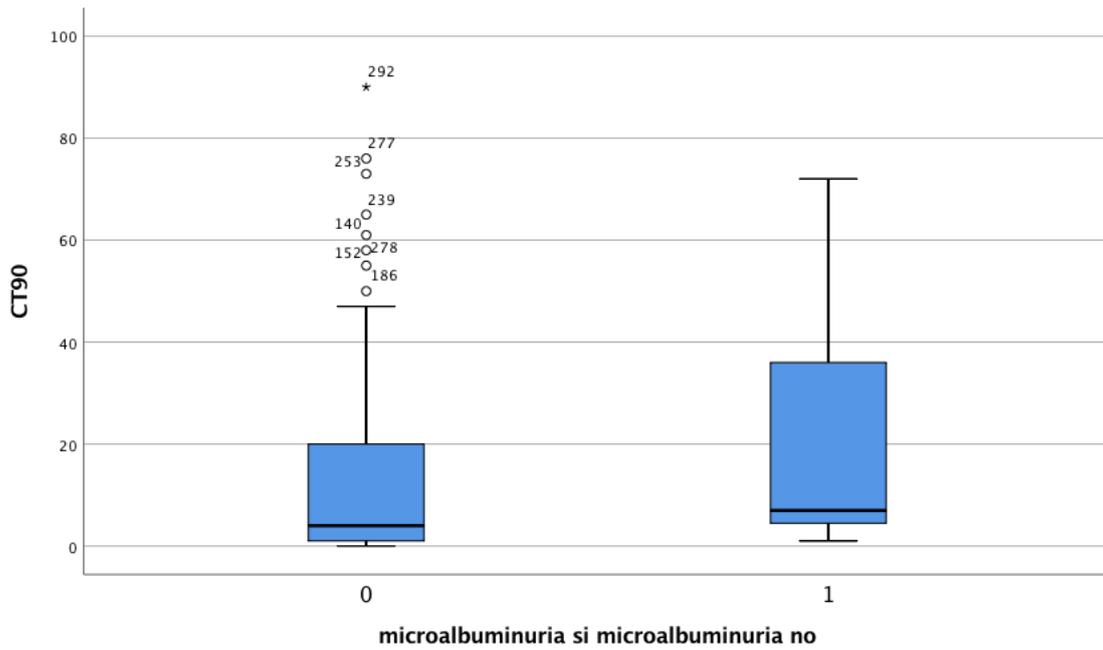




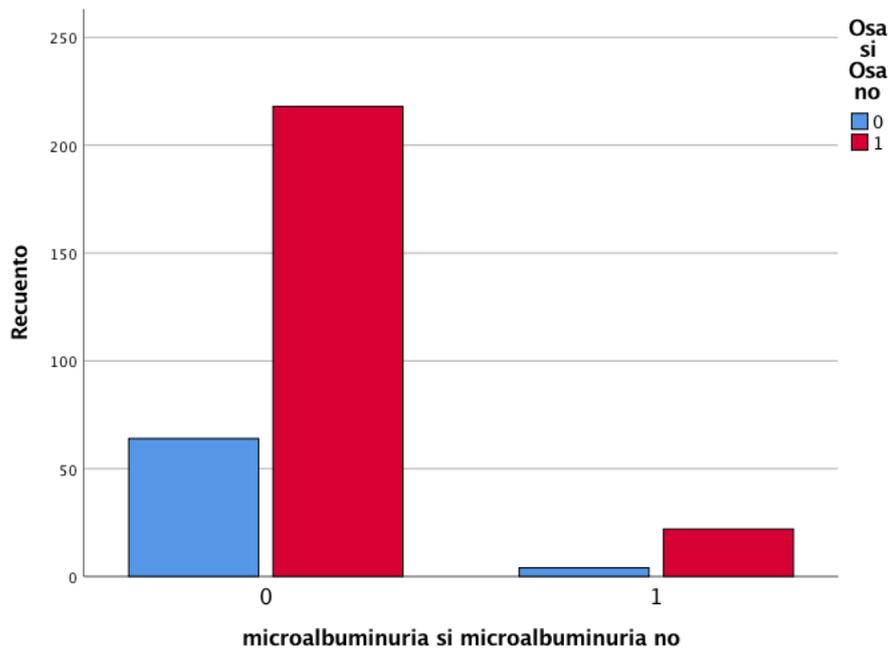
Anexo 3. Histograma, gráfico Q-Q normal y diagrama de tallo y hojas de la relación entre CT90 y microalbuminuria de la muestra.







Anexo 4. Diagrama de barras entre la relación de los pacientes con y sin AOS y los pacientes con o sin microalbuminuria.



Anexo 5. Diagrama de barras entre la relación de los pacientes con y sin AOS y los pacientes con y sin tratamiento con terapias ventilatorias.

