

**UNIVERSIDAD DE CORDOBA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA**

**ESTUDIO DE ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN  
ENDOTELIAL EN PACIENTES CON APNEAS  
OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO.**

**Tesis presentada para optar al grado de doctor en  
Medicina y Cirugía por D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Carmen Fernández Marín.**

Directores:

Prof. Dr. D. José López Miranda

Dr. D. Bernabé Jurado Gámez.

TÍTULO: *Estudio de estrés oxidativo y función endotelial en pacientes con apneas obstructivas del sueño*

AUTOR: *Carmen Fernández Marín*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2012  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

D. **José López Miranda**, Catedrático de Medicina de la Universidad de Córdoba y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y **D. Bernabé Jurado Gámez**, Doctor en Medicina y Director de la Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

**INFORMAN:**

Que la Tesis Doctoral **“ESTUDIO DE ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO”** ha sido realizada bajo nuestra dirección por D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> CARMEN FERNANDEZ MARIN, Licenciada en Medicina y Cirugía y reúne, a nuestro juicio, condiciones suficientes para su presentación y defensa, ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Córdoba, 24 de Febrero de 2012.

Fdo. Prof. Dr. José López Miranda.

Fdo. Dr. Bernabé Jurado Gámez.

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a la elaboración de esta tesis, sobretodo al Dr. Bernabé Jurado por el apoyo incondicional que me ha ofrecido y porque sin su motivación nunca hubiera podido terminar este estudio. Al Dr. Luis Muñoz por su colaboración, entrega y confianza que a puesto en mí tanto en mi etapa de residente como ahora de adjunta. También al profesor Dr. López Miranda por confiar desde un principio en nuestro proyecto y hacerlo posible.

A mis padres por haber estado siempre a mi lado, por el esfuerzo que han realizado para que pudiera llegar a ser lo que ahora soy. A mi hermana por su comprensión, a mi abuela “lala” y a los yayos por su cariño. A Luis, mi marido, por su paciencia, sus consejos, su apoyo y a mi hijo Luis Rafael porque aunque sea aún muy pequeñito ha padecido las horas que su madre no estaba con él mientras escribía este trabajo. Gracias por ser como sois. Sin vuestra ayuda nunca hubiera podido llegar hasta donde he llegado.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
I. 1. El Sueño.....	6
I. 1. a. Aspectos generales.....	6
I. 1. b. Métodos diagnósticos.....	7
I. 1. c. Características del sueño en la población general.....	12
I. 1. d. Cambios fisiológicos durante el sueño.....	15
I. 2. Características del sueño en pacientes con trastornos respiratorios del sueño.....	17
I. 2. a. Apnea central del sueño y respiración de Cheyne-Stokes. Síndrome Overlap. Síndrome de Hipoventilación-Obesidad.....	17
I. 2. b. Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el sueño (SAHS).....	20
Fisiopatología. Epidemiología. Factores de riesgo. Manifestaciones clínicas.....	20
I. 3. SAHS y riesgo cardiovascular.....	24
1. 3. a. Alteraciones metabólicas del SAHS. Obesidad. Metabolismo de la glucosa.....	25
I. 3. b. Hipertensión arterial sistémica.....	26
I. 3. c. Enfermedad coronaria.....	27
I. 3. d. Arritmias.....	28
I. 3. e. Insuficiencia cardíaca.....	30
I. 3. f. Accidentes cerebrovasculares.....	30
<b>II. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>33</b>
<b>IV. OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>V. DISEÑO Y METODOLOGÍA.....</b>	<b>35</b>
<b>1. PACIENTES.....</b>	<b>35</b>
1.1 Criterios de inclusión.....	35

1.2 Criterios de exclusión.....	36
1.3 Retirada del estudio.....	36
<b>2. METODOLOGÍA.....</b>	<b>37</b>
a. Polisomnografía.....	37
b. Función Endotelial.....	38
c. Determinación de marcadores de estrés oxidativo.....	39
<b>3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>41</b>
<b>4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>42</b>
<b>5. CUESTIONES ETICAS Y LEGALES.....</b>	<b>43</b>
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>VI.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL.....</b>	<b>45</b>
<b>VI.2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y             EL GRUPO CON SAHS.....</b>	<b>50</b>
<b>VI.3. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CON SAHS GRAVE             TRATADO CON CPAP. ....</b>	<b>60</b>
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>64</b>
<b>VII.1. SAHS Y FACTORES METABÓLICOS.....</b>	<b>64</b>
<b>VII.2. SAHS Y HTA.....</b>	<b>66</b>
<b>VII.3. SAHS Y ESTRÉS OXIDATIVO.....</b>	<b>67</b>
<b>VII.4. SAHS Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....</b>	<b>71</b>
<b>VII.5. SAHS GRAVE Y TRATAMIENTO CON CPAP.....</b>	<b>74</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>79</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>80</b>
<b>X. ANEXOS.....</b>	<b>96</b>

# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. EL SUEÑO.

### I.1.a. ASPECTOS GENERALES.

El sueño es una conducta natural, periódica, transitoria y reversible, prácticamente universal en el reino animal y cuyo último sentido biológico no se conoce todavía, aunque la información disponible es muy abundante. Parece aceptado que es imprescindible para la vida, ya que su privación absoluta, al menos en los mamíferos, produce la muerte. Sin embargo, no se conocen completamente sus mecanismos ni sus funciones.

Se caracteriza por episodios recurrentes y espontáneos de inactividad motora, que se acompaña de un aumento del umbral frente a determinados estímulos. Estos episodios presentan la característica de que son rápidamente reversibles, lo que les diferencia de otros estados como el estupor o el coma.

El sueño es una actividad vital que, aunque con variabilidad individual, muestra una duración media de 6 a 8 horas diarias y su alteración puede provocar enfermedades médicas o psiquiátricas. Además la carencia, alteración o interrupción del ritmo circadiano del sueño condiciona trastornos sobre la actividad habitual del individuo <sup>1</sup>.

El sueño se regula de forma circadiana. Esta necesidad es máxima alrededor de las 3:00 de la madrugada, en menor medida hacia las 14:00-15:00 horas, y mínima hacia las 20:00 horas. El sustrato anatómico principal del sistema circadiano está en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo <sup>2</sup>. La actividad de este núcleo se modula por diversos estímulos externos, el más importante es la luz ambiental. Aparte de los factores homeostáticos y circadianos, la edad es otro elemento importante en la organización del sueño. A partir de la edad adulta el sueño tiende a concentrarse, sobre todo, en un episodio nocturno de 7 u 8 horas. En la tercera edad el sueño nocturno está más fragmentado y contiene menos proporción de sueño lento. También son esenciales las diferencias interindividuales, que hacen que unas personas precisen dormir más o menos horas que otras. Por tanto, en condiciones normales representa aproximadamente un

tercio de la vida. Al contrario de lo que se ha pensado durante años, no es la simple ausencia de vigilia, ni es un estado de inactividad cerebral, el sueño supone el inicio de actividades importantes con repercusión en muchos órganos. Así los trastornos del sueño pueden contribuir o dar lugar a enfermedades médicas o psiquiátricas y además su carencia, alteración o interrupción del ritmo circadiano condiciona trastornos sobre la actividad habitual del individuo.

En el hombre el ciclo sueño-vigilia viene determinado por el desarrollo e interacción de la corteza cerebral y tronco cerebral y por la influencia de factores sociales y medioambientales, entre los que destaca el período luz-oscuridad.

### **I.1.b. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

Polisomnografía convencional.

Es el método de referencia para estudio de sueño y realizar el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS<sup>10,11</sup>. Aunque externamente la conducta del individuo dormido es muy similar durante todo el período de sueño, el cerebro sufre una importante serie de cambios, que pueden reconocerse mediante técnicas electrofisiológicas como la Polisomnografía. El registro de la actividad del electroencefalograma, de los movimientos oculares y del electromiograma del mentón durante el sueño se conoce como polisomnografía. Las combinaciones particulares de las tres actividades bioeléctricas (la amplitud y frecuencia de las ondas del electroencefalograma, la mayor o menor actividad electromiográfica y la actividad oculomotora) permiten el reconocimiento electroencefalográfico de los diferentes estados de vigilia y de sueño.

Durante la polisomnografía, se registra simultáneamente y de manera continua variables neurofisiológicas, cardiorrespiratorias y otros parámetros fisiológicos durante varias horas en la noche que permiten evaluar la cantidad y calidad del sueño así como identificar los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica.

Dependiendo del número de variables fisiológicas que se registren, existen cuatro niveles para el estudio del sueño<sup>5</sup>.

- Nivel I. Lo constituye la polisomnografía que incluye un electroencefalograma (derivaciones frontales, centrales y occipitales), electrooculograma,



electromiograma mentoniano, electrocardiograma y registros del flujo aéreo, esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno y electromiograma en una de las extremidades. El técnico se encuentra de forma constante controlando el registro del paciente.

- Nivel II. Definido por el uso de un polisomnógrafo similar al nivel I salvo que el técnico no supervisa el registro y el electrocardiograma puede ser sustituido por la frecuencia cardíaca.
- Nivel III: En el se incluye los estudios que utilizan un aparato portátil con registro cardiorrespiratorio con sensor para el flujo aéreo, movimiento toracoabdominal, registro cardíaco o electrocardiograma y saturación de oxígeno. Es necesario un personal cualificado para su preparación, sin embargo, no es imprescindible la supervisión en todos los estudios.
- Nivel IV: Consiste en un registro continuo de al menos un parámetro que normalmente suele ser la saturación de oxígeno.

- Electroencefalograma. Registra la actividad eléctrica del cerebro. Debe incluir al menos dos derivaciones (habitualmente las centrales derecha e izquierda) conocidas como C3 y C4 en el sistema 10-20 de Jasper y, en ocasiones, también las derivaciones occipitales (O1 y O2) que permiten caracterizar mejor la actividad alfa y la transición de la vigilia al sueño (Figura 1).

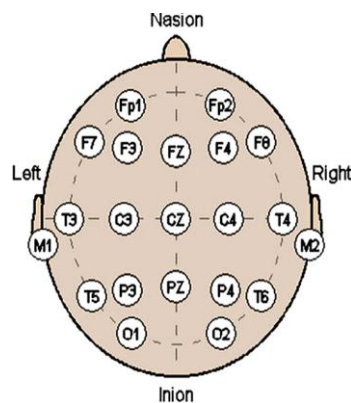


Figura 1. Representación esquemática del sistema 10-20.

- Electrooculograma. Registra los cambios que ocurren en el potencial corneo-retiniano con los movimientos de los ojos durante el sueño. La córnea y la retina forman un dipolo. El movimiento de los ojos cambia la señal eléctrica en los electrodos del electrooculograma. Las derivaciones recomendadas son E1 (ojo

izquierdo)- M2 y E2 (ojo derecho)-M2. El electrooculograma es importante para la evaluación del sueño y los distintos estadios del mismo, sobre todo para identificar el sueño REM.

- Electromiograma. Durante una polisomnografía rutinaria se recoge la actividad eléctrica procedente del mentón y la pierna (tibial anterior). El registro de la actividad eléctrica del mentón es esencial para conocer los diferentes estadios del sueño, especialmente sueño REM en el que característicamente el tono del mentón suele ser muy bajo. Además, es útil para detectar bruxismo y el registro electromiográfico de las dos piernas es necesario para el diagnóstico del movimiento periódico de piernas durante el sueño.
- Registro del flujo aéreo. Se determina mediante un termistor o la monitorización de la presión del aire nasal. Mediante estos dispositivos se detectan las hipopneas o apneas. Sin embargo, se ha observado que el termistor registra adecuadamente las apneas, aunque es menos sensible para detectar hipopneas<sup>6</sup>. Por ello, en los últimos años se han introducido señales semicuantitativas para la medida del flujo aéreo a través de cánulas nasales conectadas a un transductor de presión y a un amplificador. Además, estos sistemas ayudan a identificar los esfuerzos ventilatorios relacionados con microdespertares que forman parte del concepto del síndrome de resistencia aumentada de la vía respiratoria<sup>13</sup>. Ambos sistemas no dejan de tener limitaciones y por ello, el sistema habitualmente utilizado combina la cánula nasal y un termistor bucal.
- Valoración del esfuerzo respiratorio. Se determina por bandas elásticas, colocadas en tórax y abdomen, estas contienen transductores que recogen los cambios en el diámetro producido con los movimientos respiratorios y los refleja en un gráfico<sup>8</sup>.
- Ronquido. Es detecta con un micrófono o a través del electromiograma mentoniano o por cambios de presión.
- Monitorización cardíaca. Se realiza mediante la colocación de un electrodo justo por debajo de la clavícula derecha y otro a nivel de la séptima costilla izquierda. De este modo se pueden determinar diferentes parámetros cardíacos y la presencia o no de arritmias durante todo el estudio del sueño.
- Medida de la oxigenación. La pulsioximetría es el método no invasivo más comúnmente empleado para el registro de la saturación periférica de oxígeno (SaO<sub>2</sub>).

- Otros registros. La monitorización de la posición corporal es importante, ya que los ronquidos así como la obstrucción de la vía aérea superior están influenciados por la gravedad.

Los registros deben ser revisados y analizados manualmente, ya que hasta el momento ningún sistema automático de lectura de sueño ha ofrecido resultados fiables. Se recomienda que la polisomnografía se realice en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto, con un registro no inferior a 6 horas y que incluya al menos 180 minutos de sueño <sup>4</sup>.

Aunque el procedimiento diagnóstico para el SAHS es la polisomnografía, se considera una prueba compleja, costosa y de una menor disponibilidad, lo que ha facilitado que los trastornos respiratorios durante el sueño sean estudiados mediante poligrafía cardiorrespiratoria. Esta consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar los parámetros neurofisiológicos y es un sistema aceptado para el abordaje diagnóstico y costo-eficiente en pacientes con sintomatología sugestiva de SAHS <sup>9</sup>. No obstante, la prueba de referencia para estudio de sueño es la polisomnografía, a través de ella se estudia la cantidad y calidad del sueño y los posibles eventos respiratorios asociados al mismo. Los principales eventos asociados al sueño se definen a continuación <sup>10,11</sup>.

**Apnea obstructiva:** La ausencia o reducción de más del 90% de la señal respiratoria durante más de 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales. (Figura 2)

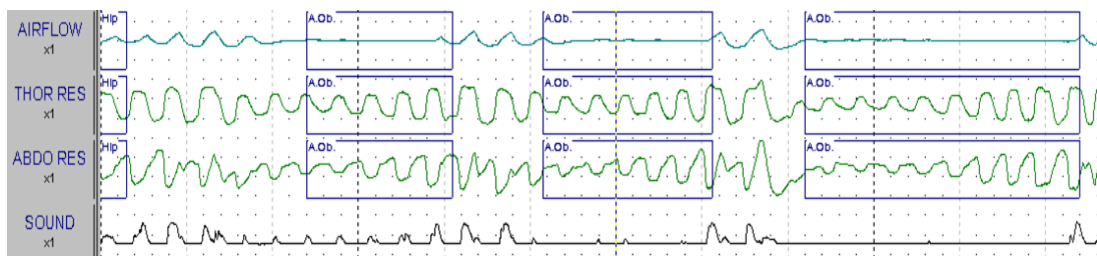


Figura 2. Registro polisomnográfico de una apnea obstructiva durante el sueño.

**Apnea central:** Reducción o ausencia de más del 90% de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio valorado por las bandas toracoabdominales. (Figura 3)

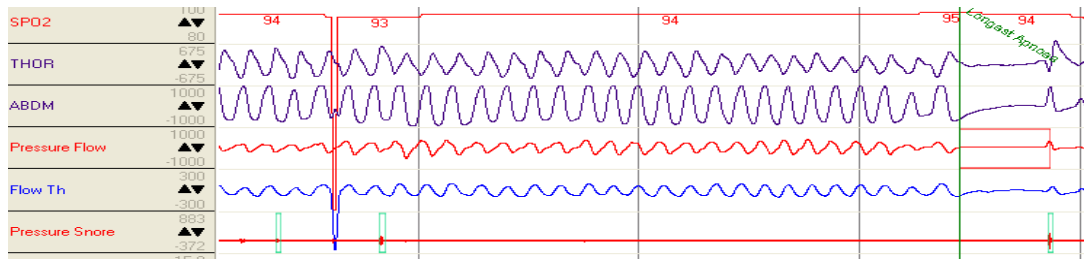


Figura 3. Registro polisomnográfico de una apnea central del sueño.

**Apnea mixta:** Es un evento respiratorio que habitualmente comienza con un componente central y termina con un componente obstructivo. (Figura 4)

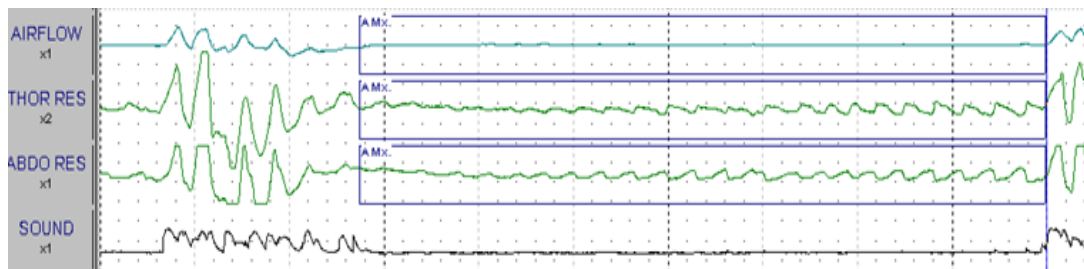


Figura 4. Apnea mixta. Inicialmente es central y en la última fase es obstructiva.

**Hipopnea:** Es la reducción discernible de más del 30% y menos del 90% de la amplitud de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación de igual o más del 3% y/o un microdespertar en el electroencefalograma. (Figura 4)

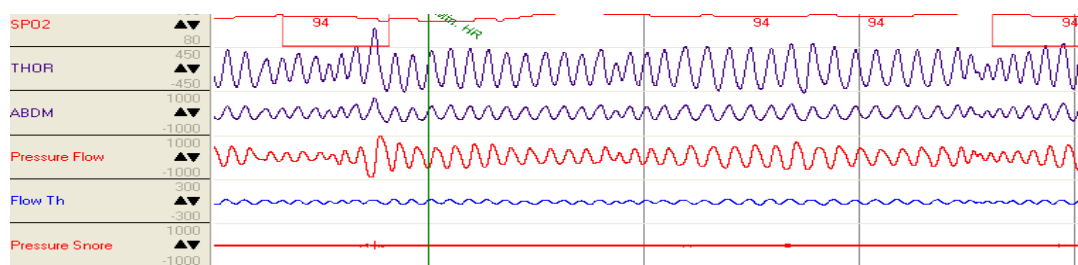


Figura 5. Hipopneas. Disminución del flujo aéreo y caída en la SaO<sub>2</sub>.

### I.1.c. CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN LA POBLACIÓN GENERAL.

#### ▪ Cambios electrofisiológicos. Los estadios del sueño:

La polisomnografía permite delimitar diversos patrones electrofisiológicos, conocidos como estadios de sueño, que han demostrado ser clínicamente relevantes.

➤ Características polisomnográficas del sueño no-REM. En el hombre se divide en cuatro estadios:

- Estadio 1: Se observa inmediatamente después de la vigilia y suele durar unos pocos minutos. El ritmo alfa de la vigilia tranquila con ojos cerrados, de 8 a 12 ciclos por segundo (cps), disminuye o desaparece, y es reemplazado por una actividad de bajo voltaje y frecuencia comprendida entre 3 y 7 cps (ritmo theta). El tono muscular es algo menor que durante la vigilia y los movimientos oculares son lentos y aparecen de forma intermitente. Figura 6

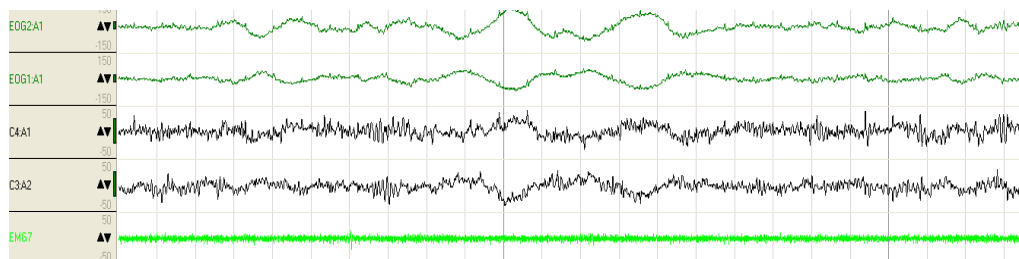


Figura 6. Estadio 1 del sueño no- REM donde se visualizan las ondas theta y movimientos oculares lentos.

- Estadio 2: Se caracteriza por la presencia de husos de sueño y los complejos K<sup>12</sup>. Los husos, de 12 a 16 cps y 20-30  $\mu$ V de amplitud, tienen una duración de al menos medio segundo y son intermitentes. Los complejos K consisten en una onda bifásica, muchas veces asociada a un huso. Ocurren espontáneamente o relacionados con reacciones de despertar. Los movimientos oculares son lentos, habitualmente horizontales y desconjugados, de mayor amplitud en el estadio 1 que en el estadio 2, y el tono muscular en el mentón está conservado.

Los dos primeros estadios se presentan al inicio del sueño y tras unos 15-20 minutos. Figura 7

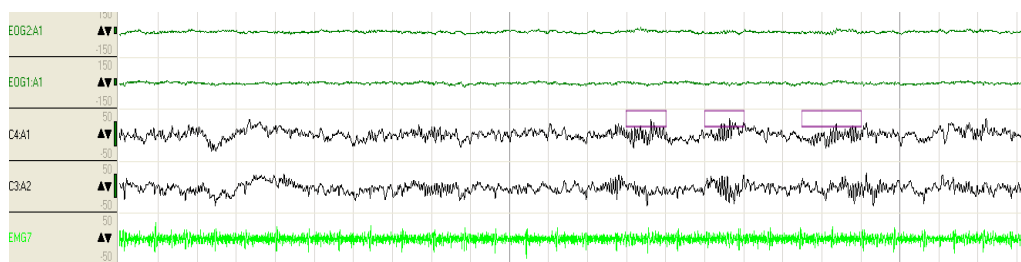


Figura 7. Estadio 2. Se observan varios husos de sueño, característicos de este estadio.

- Estadio 3-4. Constituyen el sueño lento. Aparecen ondas lentas de 0,5-2 cps (ondas delta), con una amplitud mayor de 75  $\mu$ V, que ocupan del 20 al 50% del tiempo en el estadio 3 y más del 50% en el estadio 4 (Figura 8). El sueño lento predomina en la primera mitad de la noche y disminuye en las últimas horas, cuando adquiere cierto predominio el sueño REM. En estos estadios no hay movimientos oculares perceptibles y el tono muscular, aunque disminuido, continúa presente. Aproximadamente tras 90 minutos comienza el sueño REM.

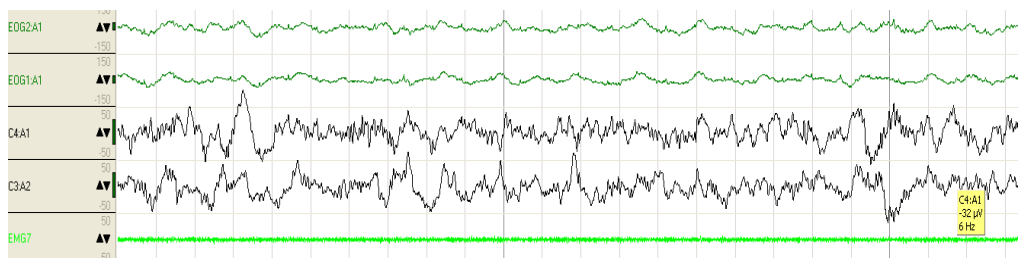


Figura 8. Sueño profundo. Se aprecia un trazado electroencefalográfico que muestra un predominio de ondas delta.

➤ Características polisomnográficas del sueño paradójico o REM:

El sueño paradójico debe su nombre a que, si bien el electroencefalograma presenta característicamente una actividad con ritmos múltiples de bajo voltaje, similar a la vigilia, el sujeto se encuentra dormido desde el punto de vista conductual. Es posible registrar ondas en ‘dientes de sierra’ de 2 a 6 cps en regiones frontales o del vértex, que suelen preceder a los movimientos oculares rápidos. Los husos y los complejos K están ausentes en el sueño paradójico. El registro del sueño REM se caracteriza por un ritmo de base de bajo voltaje, una notable disminución o pérdida completa del tono muscular, durante el cual

ocurren bruscas sacudidas musculares, y movimientos oculares rápidos aislados y en salvas, que constituyen los fenómenos fásicos. Figura 9.

La transición de un estadio del sueño a otro es progresiva y los elementos poligráficos cambian, con distintos cursos temporales, hasta conformar completamente las características del siguiente <sup>13</sup>.

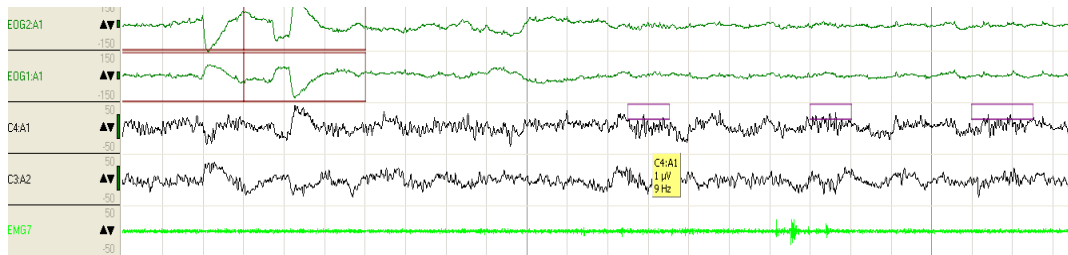


Figura 9. Sueño REM con ondas en diente de sierra, movimiento ocular rápido y ausencia de tono muscular.

#### ➤ Organización del sueño

Si observamos una noche de sueño normal en un humano adulto, encontramos que del 75 al 80% del total corresponde al sueño no-REM, y se reparte aproximadamente de la siguiente forma: 5% para el estadio 1, 50% para el estadio 2 y 20% para los estadios 3 y 4. La duración del sueño REM varía entre el 20 y el 25% del total del sueño, y su primera aparición en condiciones normales es entre los 60 a 90 minutos del comienzo del estadio 1. Sin embargo, este pasaje por las distintos estadios no se cumple una sola vez en la noche sino que se organizan en 4 a 6 ciclos ultradianos; se entiende por ciclo ultradiano aquel período que se inicia al empezar el sueño no-REM y termina al finalizar una etapa de sueño REM, secuencia que se repite varias veces en la noche.

Aunque la duración de cada ciclo ultradiano es variable, el promedio es de aproximadamente 90 minutos. El hipnograma es la representación gráfica del pasaje por las distintas etapas durante una noche de sueño y muestra su distribución temporal (Figura 10); esta configuración constituye la ‘arquitectura’ del sueño. Para evaluar un sueño como fisiológico es tan importante el mantenimiento de los porcentajes relativos de las distintas etapas como la valoración de la arquitectura del sueño <sup>14</sup>.

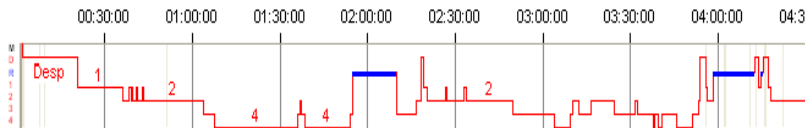


Figura 10. Hipnograma que muestra los diferentes estadios del sueño.

## I.1.d. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL SUEÑO

### ❖ SISTEMA RESPIRATORIO

El control del ciclo respiratorio es variable en los distintos estadios del sueño. Durante el sueño no-REM desciende ligeramente la ventilación minuto al disminuir la frecuencia respiratoria y el volumen corriente. La frecuencia respiratoria disminuye al prolongarse la inspiración y la espiración. La reducción de la ventilación minuto origina descenso en la ventilación alveolar que causa un pequeño aumento en la  $PCO_2$  y una disminución en la  $PaO_2$ . Estas variaciones de la ventilación y del patrón respiratorio durante el sueño no-REM se deben, en parte, al incremento de las resistencias de la vía aérea superior debido a una disminución del calibre de la faringe por hipotonía muscular, sobre todo del músculo geniogloso.

Las alteraciones en el control de la ventilación durante la fase REM son mayores que en sueño no-REM. En el sueño REM se origina un patrón respiratorio irregular controlado a nivel central. Estas alteraciones persisten tras variaciones en las distintas vías aferentes que lo regulan. Los cambios de la ventilación durante la fase REM del sueño se asocian, a veces, con cambios fásicos de otras funciones autonómicas, como la frecuencia sanguínea y la presión arterial<sup>15,16</sup>. Durante la fase REM se produce atonía muscular generalizada manteniéndose la ventilación respiratoria a expensas de la musculatura diafragmática.

### ❖ SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La presión arterial media disminuye durante el sueño a expensas de una disminución de las cifras máximas y mínimas. Durante el sueño no-REM la presión arterial media disminuye alrededor del 20% respecto al valor



en vigilia, mientras que durante el sueño REM se vuelve variable y presenta incrementos transitorios de hasta 40 mmHg, que se superponen a la hipotensión tónica existente. La frecuencia cardíaca se reduce en el sueño no-REM, particularmente en los estadios 3 y 4. Durante el componente tónico del sueño REM generalmente aparece bradicardia debido en gran medida al aumento del tono vagal y durante la actividad fásica del sueño REM es variable. La circulación cerebral. En relación a la circulación cerebral, los estudios en humanos y animales coinciden en la existencia de un incremento del flujo cerebral en el sueño REM. Los mecanismos responsables de estos cambios no están claramente caracterizados, aunque existen datos que sugieren que serían respuestas a variaciones metabólicas locales que determinarían variaciones locales de flujo.

#### ❖ SISTEMA ENDOCRINO.

Todas las hormonas del organismo presentan ciclos secretorios. Estos ciclos están modulados por los ritmos circadianos de luz-oscuridad, el ciclo vigilia- sueño, la actividad autonómica, etc., funciones que convergen en la estructura del hipotálamo. El eje hipotálamo-hipofisario es el responsable de la conexión entre los procesos nerviosos del sueño y su expresión hormonal. La forma en la que el ciclo sueño-vigilia influye sobre un sistema endocrino ha sido subdividida en tres tipos básicos:

- Hormonas moduladas por una etapa particular del sueño, como la hormona del crecimiento, relacionada con una fase del sueño no-REM.
- Hormonas muy influidas por el sueño como un todo, como la prolactina y la tirotrópina.
- Hormonas escasamente moduladas por el sueño, como la hormona adrenocorticotropa (ACTH), el cortisol y la melatonina, si bien presentan marcados ritmos circadianos.

#### ❖ SISTEMA NEUROVEGETATIVO.

Durante el sueño se producen cambios tanto en el sistema simpático como en el parasimpático. En general, el tono parasimpático aumenta durante el sueño no-REM, especialmente en los estadios 3 y 4 del

sueño, y durante la fase REM la actividad parasimpática es menor. En contraste, el tono simpático tiende a reducirse durante el sueño, en comparación con la vigilia, lo que da lugar a una disminución de los niveles de adrenalina y noradrelanina. La actividad simpática se incrementa durante los microdespertares o *arousals*. En el sueño REM del sueño la actividad simpática es variable, aunque suele aumentar respecto a sueño no-REM <sup>17</sup>.

## **I. 2. CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN PACIENTES CON TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO**

Los trastornos respiratorios durante el sueño se caracterizan por un patrón respiratorio anormal o por una alteración en el intercambio gaseoso durante el sueño. El más común es el síndrome de apnea obstructiva. Los síntomas más comunes suelen ser el sueño no reparador, la hipersomnia diurna y una disminución de la función neurocognitiva pero también pueden llevar asociado alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Los diferentes síndromes se describen a continuación.

### **I. 2. a. APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES. SINDROME OVERLAP, SINDROME DE HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD**

#### **APNEAS CENTRALES:**

Las apneas centrales y las hipopneas centrales se producen por ausencia o disminución de esfuerzo inspiratorio de al menos 10 segundos de duración. Suelen desencadenarse al descender la PaCO<sub>2</sub> por debajo de un umbral apnéico <sup>18</sup>. En la polisomnografía la apnea central se caracteriza por la ausencia de flujo naso-bucal y ausencia de movimientos toracoabdominales.

Se considera que existe un SAHS central si se acompañan de síntomas y más del 50% de los eventos observados en el estudio de sueño son centrales. Las que tienen mayor significado clínico son las apneas centrales secundarias, estas pueden presentarse con hipercapnia diurna (alteración del control ventilatorio o de los músculos respiratorios) o con normocapnia (inestabilidad transitoria del control

ventilatorio). Entre estas últimas se encuentran, las secundarias a insuficiencia cardíaca que representan el 40-80% del conjunto de síndromes que cursan con apneas centrales. El incremento de mortalidad derivado de las apneas centrales en la insuficiencia cardíaca es controvertido. Se recomienda el diagnóstico mediante polisomnografía. No hay suficiente evidencia para recomendar un tratamiento específico. En primer lugar se recomienda optimizar el tratamiento de la enfermedad subyacente y si persisten las apneas centrales puede realizarse ensayo terapéutico con CPAP <sup>19</sup>. Ensayos clínicos con servoventilación adaptativa parecen demostrar mejor tolerancia y mayor reducción de las apneas centrales, si bien no se ha demostrado que disminuyan la mortalidad <sup>18,19</sup>.

### RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES:

Se trata de apneas centrales o hipopneas con oscilaciones periódicas en la ventilación, asociadas frecuentemente a insuficiencia cardíaca y menos frecuentemente a ictus y asociadas a sedación.

En la polisomnografía se observa un trazado en la que en la señal de flujo crece progresivamente y posteriormente disminuye hasta llegar a producirse una apnea central (Figura 11). Este patrón se repite cada 60-90 segundos, lo que provoca hipoxia intermitente. No está claro la influencia de esta hipoxemia en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, aunque parece que puede empeorarlo y aumentar la mortalidad. El tratamiento consiste en optimizar el tratamiento de la enfermedad subyacente y ensayar con CPAP aunque los efectos en la supervivencia no están demostrados <sup>20</sup>.

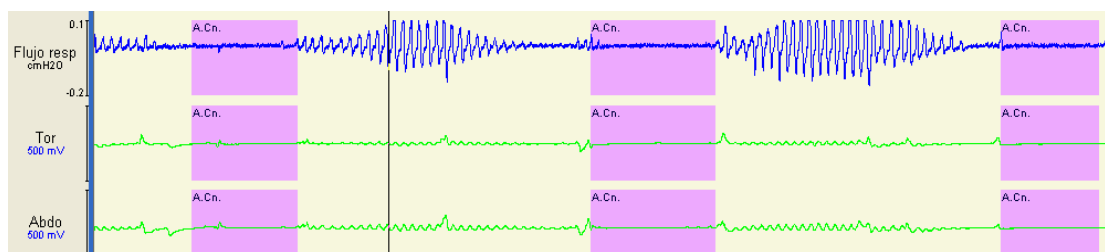


Figura 11. Respiración de Cheyne-Stokes. Alternancia de ciclos de apnea seguidos de un aumento gradual de la frecuencia respiratoria para volver a disminuir de nuevo hasta llegar a la siguiente apnea.

### SÍNDROME OVERLAP:

Se define por la presencia en un paciente de SAHS y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En los pacientes con EPOC la prevalencia de SAHS es similar a la de la población general. No obstante, los pacientes presentan mayor somnolencia y desaturación nocturna, más riesgo de insuficiencia cardiaca derecha y finalmente aumentan las posibilidades de llegar a una insuficiencia respiratoria hipercápnica e hipertensión pulmonar <sup>21</sup>. Estas consecuencias pueden marcar el pronóstico y empeorar la mortalidad. Dada la existencia de hipopneas y desaturaciones nocturnas en los enfermos con EPOC, se recomienda que el método diagnóstico sea la polisomnografía. No se ha demostrado mayor supervivencia con la oxigenoterapia exclusivamente nocturna para el tratamiento de las desaturaciones nocturnas persistentes <sup>21,22</sup>. El tratamiento consiste en oxigenoterapia si cumple criterios para la misma, e indicar CPAP para eliminar los eventos obstructivos y las desaturaciones nocturnas, lo cual mejora la supervivencia de los pacientes con SAHS y EPOC grave <sup>23</sup>. En los pacientes con hipercapnia puede ser necesaria la ventilación mecánica no invasiva, mediante dispositivos binivel (BiPAP) que corrija los eventos respiratorios y ayude a mejorar la ventilación nocturna.

### SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD.

Las características que definen a este síndrome incluyen, hipoventilación diurna confirmada por una  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$  y  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$  no atribuibles a otra causa, obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) y excesiva somnolencia diurna <sup>24</sup>. Para el diagnóstico, es esencial la exclusión de otras causas de hipoventilación alveolar, incluyendo EPOC o enfermedad restrictiva grave, toracógena, neuromuscular u otros síndromes de hipoventilación central. El síndrome de obesidad-hipoventilación puede presentarse como entidad única, sin embargo hasta un 90% de los enfermos obesos pueden tener apneas durante el sueño, si bien lo que predomina es este trastorno es la afectación del intercambio gaseoso en el que destaca un aumento, respecto a cifras de vigilia, en la  $\text{PCO}_2$  durante el sueño de 10 mmHg o una desaturación de oxígeno significativa <sup>25</sup>.

La prevalencia del síndrome de hipoventilación-obesidad es desconocida, aunque puede afectar a una minoría de la población obesa. Entre los sujetos con sospecha de

SAHS, la prevalencia de síndrome de hipoventilación-obesidad oscila en diferentes estudios entre un 10% al 20% <sup>24,26</sup>.

El tratamiento ideal es la pérdida de peso. Volver a un peso normal revierte la insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y las alteraciones del sueño. La cirugía bariátrica es una alternativa para una minoría de pacientes, cuando han fracasado otras medidas para reducir peso. La CPAP corrige los eventos apnéicos pero la PaCO<sub>2</sub> diurna no se normaliza en todos los casos, por lo que es necesario en la mayoría de los casos la utilización de BiPAP <sup>27</sup>.

### **I. 2. b. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO (SAHS)**

Consiste en la aparición de episodios repetidos de pausas respiratorias durante el sueño por una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior que favorece su colapso. Se define como cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos secundarios a episodios repetidos de la obstrucción de la vía respiratoria superior que provocan repetidas desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador <sup>11</sup>. Los episodios de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño se miden con el índice de apneas-hipopneas (IAH). Un IAH  $\geq 5$  asociado con síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico <sup>11,28</sup>.

#### **- Fisiopatología.**

Los mecanismos fisiopatológicos del SAHS no son plenamente conocidos y se sugiere un origen multifactorial donde interaccionan factores anatómicos y funcionales. En la estabilidad de la vía aérea superior intervienen diversos factores, si bien los más importantes dependen de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos y de los abductores, que habitualmente son activados de forma rítmica durante cada inspiración. La vía aérea superior es sometida a colapso si la fuerza generada por estos músculos, para un área de sección determinada, es sobrepasada por la presión negativa producida por la acción inspiratoria del diafragma y de los músculos intercostales.

Entre los componentes que facilitan el colapso se encuentran un factor anatómico que determina el estrechamiento de la vía aérea superior, un factor muscular que

facilita la excesiva pérdida del tono muscular y un factor neurológico que comporta el defecto en los reflejos protectores. En conjunto disminuye el calibre de la vía aérea superior y aumenta la resistencia lo que produce una presión negativa faríngea durante la inspiración y predispone al colapso. Hay que subrayar que en el SAHS la supresión de la actividad de los músculos faríngeos en el sueño es fundamental para que se produzca una predisposición al colapso inspiratorio de la vía aérea superior. También son importantes los cambios en la estabilidad del centro respiratorio y el descenso del volumen pulmonar en el sueño. No obstante, hay que resaltar que el SAHS es una alteración dependiente de mecanismos de sueño y que solo ocurre durante el mismo, independientemente del papel de los factores predisponentes para el colapso de la vía aérea superior.

En resumen, una actividad muscular dilatadora anormal en la vía aérea superior y una alteración en la relación de contracción diafragma-músculos dilatadores faríngeos pueden ser causa de SAHS. Por tanto, es necesaria una adecuada coordinación y sincronización de la intensidad de la musculatura inspiratoria y los músculos dilatadores de las vías aéreas superior para lograr una óptima función de la vía aérea superior.

#### - **Epidemiología.**

Prevalencia. Ya es clásico el trabajo de Young et al <sup>29</sup>, que estudiaron una muestra de 1255 trabajadores de ambos sexos y con una edad entre 30 y 60 años. Consideraron que existía un SAHS si en la polisomnografía se observaba un IAH  $\geq 5$  y excesiva somnolencia diurna. El resultado fue que el 4% de los varones y el 2% de las mujeres de su población cumplían este criterio.

En dos estudios de población general que incluyeron a 741 hombres y 1000 mujeres, encontraron una prevalencia de SAHS del 3,9% en los hombres y en el 1,2% de las mujeres, con un predominio del sexo masculino 3,3 veces mayor que las mujeres y un claro aumento de la prevalencia del SAHS con la edad <sup>30</sup>. En España, sobre una muestra de 2148 sujetos entre 30 y 70 años, Durán et al <sup>31</sup>, encuentran un IAH  $> 10$  en el 19% de los varones y el 15% de las mujeres, la prevalencia aumentó con la edad, finalmente el SAHS, definido por un IAH  $\geq 10$  y excesiva somnolencia diurna se encontró en el 3,5% de los varones y en el 3% de las mujeres. El grupo de Zamarron et al <sup>32</sup>, sobre una población de 693 sujetos entre 50 y 70 años, hallaron un

SAHS en el 6,8 %, definiendo la entidad como un RDI  $\geq 5$  junto a ronquido y excesiva somnolencia diurna.

#### **- Factores de riesgo.**

Los factores de riesgo más importantes son el sexo, con una relación varón/mujer de 1-3/1 en las edades medias <sup>30,31</sup> y la obesidad. Los factores agravantes más frecuentes son el consumo de alcohol, el hábito tabáquico y dormir en decúbito supino.

El 70% de los pacientes diagnosticados de SAHS sufren sobrepeso. La obesidad se considera un importante factor de riesgo para la aparición del ronquido y la apnea del sueño. Predispone al SAHS debido al depósito de grasa a nivel del cuello, afecta a la función respiratoria y favorece al colapso de la vía aérea superior durante el sueño. La correlación existente entre la obesidad y el índice de apnea-hipopnea (IAH) es más débil en Asiáticos que en los sujetos caucasianos, sugiriendo que la prevalencia del SAHS puede verse influenciada por factores raciales o diferencias anatómicas de la estructura craneofacial. A pesar de la estrecha relación existente entre la obesidad y el SAHS, es importante tener presente que no todos los sujetos obesos o que presentan un perímetro del cuello aumentado sufren apnea durante el sueño y que un tercio de pacientes diagnosticados de SAHS no son obesos. Por tanto, mientras que la asociación entre SAHS y obesidad es incuestionable, la fisiopatología y las consecuencias clínicas en pacientes con SAHS moderado-severo y no obesos aún se desconocen.

#### **- Manifestaciones clínicas.**

La clínica relacionada con el SAHS aparece como consecuencia de dos hechos fisiopatológicos fundamentales. En primer lugar, las apneas e hipopneas producen frecuentes episodios de hipoxia intermitentes que se relacionan con los problemas cardiovasculares asociados al SAHS. En segundo lugar los eventos respiratorios y los arousals secundarios provocan frecuentes interrupciones del sueño que se asocia a excesiva somnolencia diurna, alteraciones cognitivas y psiquiátricas. Ningún parámetro clínico aislado o en combinación con otros ha demostrado suficiente valor en el diagnóstico del SAHS, si bien la valoración clínica y exploración física

exhaustivas son necesarias y permiten clasificar a los pacientes en alta, media o baja probabilidad clínica “pretest”, lo cual es imprescindible para valorar posteriormente el método diagnóstico a utilizar <sup>33</sup>.

La triada clínica principal del SAHS la componen tres síntomas:

Roncopatía crónica: es el síntoma con mayor sensibilidad (su ausencia hace poco probable el diagnóstico de SAHS), sin embargo, la mayoría de roncadores no tienen SAHS. Se estima que en la población general roncan el 40% de los varones y el 20% de las mujeres. 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 SAHS.

Apneas presenciadas: Es un síntoma fácilmente observable por la pareja o familiar del paciente. Es de gran ayuda diagnóstica, ya que es el síntoma con mayor especificidad, la cual aumenta si son observadas de forma repetida durante la misma noche y si son prolongadas.

Excesiva somnolencia diurna: Es la tendencia a dormirse involuntariamente ante situaciones inapropiadas. Es un síntoma poco específico y sensible pero el de mayor importancia ya que marca la intensidad clínica del SAHS. Su presencia no explicada por circunstancias evidentes es suficiente, aun en ausencia de otros síntomas, o signos para la realización de un estudio de sueño con carácter diagnóstico. Es importante descartar otras causas de hipersomnia. La valoración de la hipersomnia puede realizarse mediante métodos subjetivos u objetivos. Entre los métodos subjetivos, el más utilizado es el cuestionario de Epworth, traducida y validada al español <sup>34</sup>. Es un cuestionario diseñado para ser cumplimentada por el paciente y consta de ocho preguntas acerca de la posibilidad de dormirse en situaciones cotidianas (Anexo 2). La puntuación oscila desde 0 ninguna posibilidad a 3 máximas posibilidades de dormirse. En población española, la presencia de una puntuación por encima o igual a 12 puntos (sobre 24 puntos) indica hipersomnia patológica <sup>35</sup>. Aunque está sujeta a variaciones culturales, de edad y sexo y tiene escasa correlación con las medidas objetivas, es útil especialmente en el seguimiento del paciente con medidas repetidas. Otra clasificación de la excesiva somnolencia diurna se basa en clasificar la somnolencia según aparezca en situaciones pasivas, activas o muy activas. Es útil por su simplicidad y por ser aplicada por el médico que atiende al paciente, de este modo se evita la interpretación subjetiva del



paciente. Según esta escala, la somnolencia diurna se clasifica en leve, moderada o grave (Anexo 3).

Existen métodos objetivos para medir la excesiva somnolencia diurna el test de latencias múltiples del sueño (TLMS) y el test de Osler. No obstante, son menos utilizados en la práctica clínica, ya que requiere supervisión y personal cualificado para realizarlos, lo cual encarece mucho su coste.

Otros síntomas y signos frecuentes (en ocasiones relacionados con la edad y el sexo del paciente) son: diaforesis nocturna, pesadillas, sueño agitado, insomnio, reflujo gastroesofágico, enuresis, disminución de la libido, cambios de personalidad, pérdida de memoria, dificultad de concentración, disminución del rendimiento profesional e intelectual, apatía, irritabilidad, síntomas depresivos y cansancio crónico.

Desafortunadamente no hay ningún síntoma específico del SAHS y los tres síntomas guía, son muy frecuentes, tanto entre la población general como en pacientes con sospecha de SAHS <sup>31,36</sup>. Se han descrito diversos modelos de predicción que combinan variables antropométricos y síntomas sugestivos de SAHS, aunque útiles, no son lo suficientemente precisos para confirmar un diagnóstico <sup>37,38</sup>. No obstante, una buena historia clínica, sola o combinada con modelos de predicción, es importante para estimar la sospecha diagnóstica, y priorizar y establecer el tipo de prueba de sueño a realizar.

### **I. 3. SAHS Y RIESGO VASCULAR.**

Es importante reconocer la sintomatología del SAHS, ya que los eventos respiratorios se acompañan de caídas bruscas en la SaO<sub>2</sub>. Estos episodios de hipoxia-reoxigenación pueden ocurrir en múltiples ocasiones en una noche y se han asociado con un aumento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares <sup>39-42</sup>. Por tanto, se ha barajado la posibilidad de que las caídas recurrentes en la SaO<sub>2</sub> precipiten episodios isquémicos con repercusión clínica durante el sueño y sean el origen de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, en el SAHS otros fenómenos podrían conducir a lesiones de la pared vascular que actúen como un mecanismo

desencadenante del evento vascular. Hay algunas evidencias que sugieren esta hipótesis. Kuniyoshi et al <sup>43</sup>, estudiaron mediante un estudio de sueño a personas que habían sufrido un infarto de miocardio en las 2-3 semanas previas y observaron que el tiempo de aparición de los eventos eran diferentes en los pacientes con y sin SAHS. En los pacientes con SAHS, el 32% de los infartos se producían entre la medianoche y las 6:00 AM, mientras que en aquellos sin SAHS esto ocurría sólo en el 7% de los casos.

Por otra parte, varios mecanismos relacionan al SAHS con un aumento de la patología vascular y se postula que el daño al endotelio puede participar en este proceso. Este aspecto tiene gran importancia epidemiológica ya que la lesión endotelial puede favorecer o acelerar el proceso de aterogénesis y el desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular <sup>42-45</sup>. Además, los enfermos con patología vascular presentan un incremento de mortalidad si coexiste un SAHS grave no tratado <sup>46-48</sup>.

### **1. 3. a. ALTERACIONES METABÓLICAS DEL SAHS.**

A continuación se exponen los principales trastornos cardiovasculares asociados al SAHS, incluyendo las consecuencias metabólicas que también pueden empeorar el riesgo cardiovascular.

Obesidad: La asociación entre SAHS y obesidad es frecuente, si bien su interacción es compleja. La mayoría de pacientes con SAHS son obesos, aunque se especula que el SAHS también es un factor de riesgo para la aparición de obesidad. Respecto a un grupo control, en pacientes con SAHS se ha observado aumento de leptina en sangre, hallazgo que sugiere una resistencia al efecto de esta hormona y plantea la hipótesis de que el SAHS, a su vez, pudiese contribuir a provocar obesidad <sup>49</sup>. Por otra, parte se ha observado que la grasa visceral juega un papel importante en la liberación de citocinas inflamatorias que podrían afectar a algunos efectos cardiovasculares descritos en el SAHS <sup>50</sup>.

#### Metabolismo de la glucosa.

La diabetes tipo 2 aparece cuando la resistencia a la insulina se acompaña por un empeoramiento de la secreción de insulina <sup>51</sup>. Por otra parte, se ha descrito

que la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 aumentan el riesgo para padecer una enfermedad vascular <sup>52</sup>.

Varios trabajos han descrito que los sujetos con SAHS presentan un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Recientemente se han aportado que el SAHS es una enfermedad prevalente entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 <sup>53,54</sup>. Al contrario, existen estudios que sugieren que los trastornos en el metabolismo de la glucosa son más frecuentes en los pacientes con SAHS <sup>55</sup>.

Se ha descrito una asociación independiente entre el SAHS y resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 <sup>56</sup>. No obstante, esta hipótesis no ha sido confirmada en un estudio prospectivo, tras 4 años de seguimiento, Reichmath et al <sup>57</sup>, no observaron una asociación independiente entre incidencia de diabetes mellitus y existencia de SAHS. Por otra parte, el impacto del tratamiento con CPAP sobre resistencia a insulina o control de la glucemia ha sido estudiado mostrando resultados dispares <sup>58</sup>.

En diversos estudios clínicos y epidemiológicos, después de controlar los posibles factores de riesgo de confusión, la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 han sido relacionados con el SAHS. Sin embargo, la obesidad (especialmente la adiposidad visceral), es frecuente tanto en el SAHS como en la diabetes y es un importante factor de confusión. Los datos actuales parecen apoyar un vínculo independiente entre la apnea del sueño, resistencia a la insulina y la diabetes, pero aún no se ha establecido la relación causa-efecto, siendo necesarios nuevos estudios que ayuden a esclarecer el vínculo entre apnea del sueño y la diabetes tipo 2 <sup>59</sup>.

### **1. 3. b. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

Existe una clara evidencia de que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica y así ha sido reconocida en varias guías de práctica clínica <sup>60,61</sup>. En un estudio realizado por Davies et al <sup>63</sup>, para analizar la presión arterial en pacientes con SAHS respecto sujetos sanos se confirmó la asociación de SAHS y la elevación de la presión arterial independientemente de otros factores de confusión tales como la obesidad. La presencia de hipertensión arterial en pacientes con SAHS se considera un

problema clínico importante si tenemos en cuenta que el 30% de sujetos hipertensos presentan un número anormal de trastornos respiratorios durante el sueño y que el 50% de los enfermos con SAHS sufren hipertensión <sup>64</sup>.

En la actualidad existe la evidencia científica suficiente para afirmar que el SAHS moderado y grave es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial y que existe una mayor incidencia de HTA en función del incremento de la gravedad del SAHS <sup>65</sup>. Además se ha observado una clara asociación entre SAHS y la hipertensión arterial refractaria, de tal forma que en este grupo de hipertensos la prevalencia del trastorno del sueño alcanza el 80% <sup>66,67</sup>.

En cuanto a la importancia del SAHS y la HTA, una revisión de la *Cochrane* que evaluó el efecto del tratamiento con CPAP en la presión arterial <sup>68</sup> y cuatro meta-análisis publicados recientemente concluyen que la CPAP reduce significativamente las cifras de presión arterial <sup>69-71</sup>. Un estudio multicéntrico realizado en España ha demostrado que en hipertensos de reciente diagnóstico y SAHS, tras 12 semanas de tratamiento con CPAP los valores de presión arterial se redujeron en 2 mmHg <sup>72</sup>.

Todos los aspectos mencionados previamente apoyan la evidencia de una estrecha relación entre SAHS e hipertensión arterial.

### **1. 3. c. ENFERMEDAD CORONARIA**

Varios estudios han observado una asociación entre SAHS y pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular. La evidencia es que teniendo en cuenta los diversos factores de confusión, el SAHS se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.

Marin et al <sup>40</sup>, en una muestra amplia estudiaron a sujetos sanos (no roncadores y sin SAHS) y a pacientes que se clasificaron en roncadores simples (IAH < 5); SAHS leve-moderado (IAH = 5-30) y SAHS grave (IAH >30). A estos últimos y a los pacientes con un IAH entre 5-30 con somnolencia o co-morbilidad significativa se les indicó tratamiento con CPAP. La población fue seguida durante 10 años y tras controlar por variables de confusión, observaron que los pacientes con un IAH>30 que no cumplieron tratamiento con CPAP, presentaron

un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares fatales y no fatales. En este mismo contexto, estudios longitudinales realizados en enfermos con enfermedad coronaria mostraron que un IAH anormal representa un riesgo elevado para desarrollar enfermedad cardiovascular y mayor mortalidad a lo largo del seguimiento <sup>73</sup>.

El Sleep Health Heart Study <sup>74</sup>, realizado en 6.424 sujetos de más de 40 años, mostró una asociación entre el IAH y la aparición de cardiopatía isquémica y fallo cardíaco.

Estos trabajos han aportado una mayor evidencia acerca del papel que juega el SAHS no tratado y la aparición de enfermedad cardiovascular. Este aspecto es especialmente relevante en sujetos con un SAHS grave.

#### **1. 3. d. ARRITMIAS**

La hipoxia intermitente y el incremento de la actividad simpática provocados por el SAHS pueden favorecer al desarrollo de arritmias cardíacas. Aproximadamente la mitad de los pacientes con SAHS presentan algún tipo de arritmia nocturna, siendo las más frecuentemente descritas la bradicardia, fenómeno de bradi-taquicardia, pausas sinusales, bloqueo auriculo-ventricular de segundo grado y extrasístoles ventriculares.

En pacientes con SAHS, las caídas en los valores de la saturación arterial durante la noche favorecen la aparición de bradicardia sinusal y de taquicardia supraventricular. Se ha postulado que estas arritmias podrían explicar la relación entre apneas severas durante el sueño y eventos cardiovasculares fatales durante la noche <sup>75</sup>. También se han descrito arritmias ventriculares en forma de taquicardias y complejos ventriculares ectópicos así como fibrilación auricular y flutter. Estudios clínicos han observado una fuerte asociación entre SAHS y la aparición de fibrilación auricular y que aquéllos no tratados presentan mayor riesgo de sufrir una recurrencia de la fibrilación auricular al año de haber recibido una cardioversión eléctrica.

Gami et al <sup>76</sup>, compararon la prevalencia del SAHS en 151 pacientes a los que se les realizó cardioversión eléctrica por fibrilación auricular con 463 sujetos valorados en la consulta de cardiología y que no tenían fibrilación auricular. Ambos grupos fueron, emparejados por edad, género, índice de masa corporal y prevalencia de hipertensión arterial y fallo cardíaco. Los pacientes con fibrilación auricular tenían un mayor riesgo de SAHS (49% frente al 33%). En un análisis multivariante demostraron una asociación independiente entre riesgo de SAHS y fibrilación auricular (OR = 2.2). El estudio más amplio publicado hasta la fecha incluyó más de 3500 pacientes, para analizar la incidencia de fibrilación auricular durante un periodo de tiempo de hasta 15 años después de realizar el diagnóstico polisomnográfico <sup>77</sup>. Teniendo en cuenta los factores de predicción clínica habitual para fibrilación auricular, los eventos respiratorios y la gravedad de los mismos se asociaron significativamente con una mayor incidencia de fibrilación auricular. En sujetos con menos de 65 años de edad, el descenso en la SaO<sub>2</sub> nocturna y no el IAH fue la variable predictiva de la incidencia de fibrilación auricular. En esta misma línea, Tanigawa et al <sup>78</sup>, utilizando un registro de de pulsioximetría nocturna mostraron una correlación entre el número de caídas en la SaO<sub>2</sub> nocturna y la presencia de fibrilación auricular.

En un trabajo reciente, Mehra et al <sup>79</sup>, estudiaron a un total de 2.911 sujetos de edad avanzada a los que se les realizó una polisomnografía. El aumento de la gravedad en los trastornos respiratorios del sueño se asoció con un aumento progresivo de riesgo para fibrilación auricular, flutter y ectopia ventricular compleja. Cuando en los trastornos respiratorios del sueño se tuvo en cuenta si eran de tipo central u obstructivo, la ectopia ventricular compleja se asoció fuertemente con apneas del sueño obstructivas y con la hipoxia, mientras que la fibrilación auricular y el flutter lo hicieron asociado con apneas de tipo central, lo que sugiere que diferentes trastornos relacionados con el sueño pueden contribuir a arritmogénesis auriculares y ventriculares en los hombres mayores.

### **1. 3. e. INSUFICIENCIA CARDIACA.**

La relación existente entre el SAHS y el fallo cardíaco también es compleja. El SAHS puede ser tanto causa de fallo cardíaco agudo como responsable de un remodelado cardíaco que a largo plazo afectan negativamente a la función cardíaca. Por otro lado el propio fallo cardíaco puede favorecer a la aparición de trastornos durante el sueño tanto en forma de apneas obstructivas como centrales. Esta asociación es clínicamente relevante si se tiene en cuenta tanto la creciente prevalencia de la patología cardíaca comentada como la eficacia terapéutica con la CPAP para el SAHS <sup>80</sup>.

El mecanismo más aceptado por el cual el SAHS afecta a la función cardíaca viene explicado por los cambios de presión intratorácicos debido a los esfuerzos respiratorios que aparecen durante la apnea obstructiva. Esto favorece un aumento en el retorno venoso y del llenado ventricular. A su vez, se produce una activación simpática secundaria a la hipoxia que incrementa la presión de la sangre y el consumo de oxígeno cardíaco al final de las apneas. Este aumento del trabajo cardíaco durante las apneas obstructivas también se produce en aquellos sujetos con un corazón sano pero las consecuencias en una cardiopatía tienen una gran repercusión. También se ha descrito que el SAHS contribuye a la fisiopatología del fallo cardíaco a través de la activación simpática. Los pacientes diagnosticados de SAHS moderado-severo muestran frecuentemente hipertrofia del ventrículo izquierdo así como deterioro progresivo de función diastólica de dicho ventrículo <sup>81</sup>.

En cuanto al impacto a largo plazo del SAHS en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca, la evidencia es controvertida y no se puede concluir que *per se* el SAHS puede provocar fallo cardíaco en pacientes sin patología cardíaca previa <sup>82</sup>.

### **1. 3. f. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES**

Estudios epidemiológicos también sugieren una relación entre SAHS y accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA). En pacientes en los que el IAH es mayor o igual a 20 se ha observado un incremento de 4 veces más del riesgo

para desarrollar un ACVA lo que apoya la teoría de que los trastornos respiratorios durante el sueño preceden y, por tanto, aumenta el riesgo para el desarrollo de un ictus tras el diagnóstico de SAHS <sup>83</sup>.

También se ha observado que el SAHS podría ensombrecer el pronóstico de los pacientes que han sufrido un ACVA, como se ha podido comprobar en el estudio realizado por Parra et al <sup>84</sup>, en el que un IAH mayor de 30 tras el episodio de ACVA se asociaba a un incremento de la mortalidad. La presencia de apneas durante el sueño también favorece la recurrencia del episodio isquémico a nivel cerebral así como una recuperación hospitalaria más lenta en comparación con pacientes sin alteraciones respiratorias durante el sueño <sup>85</sup>.

Las consecuencias fisiopatológicas del SAHS solo pueden ser explicadas teniendo en cuenta distintos mecanismos. Los eventos respiratorios y los cambios bruscos de presión intratorácica pueden producir hipoxemia intermitente, hipercapnia, microdespertares y aumento de las catecolaminas que, en función de una predisposición individual, y asociado a un fallo en los mecanismos de adaptación o interacción con otros factores favorecen la aparición de hipertensión arterial y de complicaciones cardiovasculares.



## II. JUSTIFICACIÓN

1. Es de máxima importancia determinar si el SAHS puede estar involucrado en el proceso de aterogénesis a través de una alteración en la función vascular, ya que la prevalencia del SAHS es alta, se manifiesta en la edad media de la vida, se dispone de un diagnóstico válido y la enfermedad se corrige eficazmente mediante CPAP, lo cual permitirá, como se ha comentado anteriormente, realizar intervenciones eficaces en el control de la morbimortalidad cardiovascular.
2. EL SAHS tiene un tratamiento que ha mostrado su eficacia. Aplicando una CPAP se pueden corregir los episodios de hipoxia-reoxigenación y los mecanismos fisiopatológicos asociados al SAHS. Por tanto, conociendo mejor estos mecanismos sería posible en pacientes con SAHS realizar una intervención primaria sobre un factor preclínico de afectación vascular (disfunción endotelial).
3. En base a que la CPAP controla adecuadamente los eventos respiratorios durante el sueño y corrige la alteración sobre la SaO<sub>2</sub> nocturna, puede descender la morbimortalidad de origen vascular (prevención primaria y secundaria).

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño se acompaña de episodios de hipoxia-reoxigenación que ocurren de forma repetida durante la noche y pueden favorecer la morbimortalidad vascular. Sin embargo, no se conoce con exactitud el papel que desempeña el SAHS en la etiopatogenia de estas enfermedades cardiovasculares debido a la alta prevalencia en estos pacientes de tabaquismo, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus que pueden actuar como factores de confusión. Al contrario, *per se* el SAHS puede causar hipertensión arterial y resistencia insulínica.

Son varias las vías que relacionan el SAHS con un incremento de las diferentes enfermedades cardiovasculares. La hipoxemia intermitente nocturna se ha propuesto como el marcador con mayor repercusión metabólica en el SAHS. No obstante, no están bien establecidos los mecanismos que están presentes en el SAHS. Entre ellos se han descrito la liberación de citocinas, incremento de actividad procoagulante, aumento de moléculas proinflamatorias, apoptosis celular y estrés oxidativo. Este último mecanismo ha sido frecuentemente involucrado, si bien en estudios con un número escaso de muestra y estudiando parcialmente el efecto del estrés oxidativo sobre las macromoléculas. Hasta la fecha, no se ha estudiado previamente la afectación global del estrés oxidativo sobre el metabolismo lipídico, daño en el DNA y oxidación proteica.

En base a lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo se postula que el SAHS puede producir disfunción endotelial y que en el daño endotelial puede estar involucrado la hipoxemia intermitente nocturna y el estrés oxidativo. Dado que el SAHS tiene un tratamiento eficaz estos factores deben mejorar tras iniciar tratamiento con CPAP. Se considerará la hipótesis nula si el grupo de pacientes con SAHS muestran una reactividad vascular postisquémica y estrés oxidativo similar a los observados en el grupo control.

## **IV. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Investigar la disfunción endotelial en enfermos con SAHS y evaluar el papel que puede jugar la hipoxemia intermitente y el estrés oxidativo. Para ello se compararán los resultados de un grupo de pacientes con SAHS con un grupo control que no presentan la enfermedad.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Evaluar si la hiperemia reactiva a la isquemia está alterada en pacientes con SAHS.
2. Valorar el papel de la hipoxemia nocturna en la hiperemia reactiva isquémica.
3. Determinar, si respecto a un grupo control, se observa alteración en los marcadores de estrés oxidativo.
4. Determinar en pacientes con SAHS moderado-grave si el tratamiento con CPAP mejora la disfunción endotelial
5. Valorar en pacientes con SAHS moderado-grave si tras el tratamiento con CPAP modifican los marcadores de estrés oxidativo.

## **V. DISEÑO Y METODOLOGÍA.**

Ámbito: Estudio realizado en la Unidad multidisciplinar de sueño del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Éste depende funcionalmente del Servicio de Neumología y en él se realizan anualmente una media de 600 polisomnografías y 400 poligrafías cardiorrespiratorias.

### **1. PACIENTES DEL ESTUDIO.**

Población de estudio: todos los pacientes proceden de la consulta monográfica de sueño del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Los sujetos acudieron a dicha consulta para valorar la existencia de algún trastorno del sueño. Se han estudiado un grupo de pacientes con SAHS y otro grupo de sujetos, procedentes de la misma población de estudio, sin SAHS. Finalmente fueron estudiados nuevamente un grupo de pacientes con SAHS e indicación de tratamiento con CPAP.

#### **1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Para nuestro estudio, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Consentimiento informado: Todos los participantes aceptaron su inclusión en el estudio, firmando el protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía.
- b) Se incluyeron en el estudio pacientes con una edad comprendida entre 35 y 65 años.
- c) Criterios diagnósticos: Se seleccionaron pacientes que acudieron a la consulta de sueño para valoración. Fueron incluidos en el grupo de sujetos con SAHS aquellos con roncopatía crónica y excesiva somnolencia diurna (escala de Epworth  $> 11$ ) y que tras la polisomnografía presentaron un IAH  $\geq 5$ . Fueron asignados al grupo sin SAHS aquellos que presentaron un IAH  $< 5$  (grupo control).

## 1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos los pacientes que presentaron

- a) Presencia de  $\text{SaO}_2 < 94\%$  en reposo y en vigilia.
- b) Enfermedades crónicas: Insuficiencia cardíaca congestiva grado III-IV de la NYHA, cirrosis hepática, insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en estadio III y IV de la GOLD, alteración en la función tiroidea, artritis reumatoide u otra enfermedad inflamatoria crónica o grave.
- c) Fumadores activos.
- d) Adicción a drogas.
- e) Hipertensos tratados con calcio antagonistas, nitratos, alfa o beta bloqueantes o IECAS.

## 1.3 RETIRADA DEL ESTUDIO.

En aquellos enfermos con indicación de CPAP y que durante el período del estudio presenten:

1. Solicitud de retirada a petición del enfermo.
2. Cambio significativo del peso corporal ( $>3\%$  del peso respecto al mostrado al inicio del estudio).
3. Inicio de tratamiento con nuevos fármacos.
4. Aparición de cualquier criterio de exclusión.

## 2. METODOLOGÍA

A todos los sujetos del estudio se les realizó:

Historia clínica y exploración física. Los sujetos fueron interrogados, sobre sus hábitos de sueño, mediante una historia clínica normalizada y dirigida a la detección de posibles trastornos del sueño, especialmente para valorar el SAHS (anexo 1) <sup>86</sup>.

La somnolencia diurna se determinó mediante valoración clínica (anexo 2) y a través de la escala de Epworth validada al castellano (anexo 3) <sup>34</sup>. El test de Epworth es un cuestionario autoadministrado, mediante el cual el individuo otorga una puntuación, según las posibilidades de quedarse dormido en determinadas circunstancias cotidianas (anexo 3). La escala varía desde 0 (ninguna posibilidad) a 3 (alta posibilidad), por tanto la puntuación final oscila entre 0 y 24. A mayor puntuación más grado de somnolencia percibida por el paciente. Se ha descrito que en la población sana, el valor obtenido es de  $5.9 \pm 2.2$ , mientras que aumenta a  $16 \pm 4.4$  en pacientes con apnea obstructiva grave <sup>87</sup>. Una puntuación mayor a 11 identifica a individuos con un nivel de somnolencia significativo <sup>88</sup>.

El índice de masa corporal fue calculado según la fórmula: peso (Kg)/ talla (metros)<sup>2</sup>.

La SaO<sub>2</sub> fue medida, tras 15 minutos en reposo, con un pulsioxímetro Pulsox 300i (Konica Minolta Sensing, Shanghai, China) mientras el paciente permanecía tumbado y respirando aire ambiente.

### a) **POLISOMNOGRAFÍA**

La polisomnografía se realizó con un Polisomnógrafo SomnoScreen™, (SomnoMedics, Randersacker, Germany). La prueba comenzó a las 12 p.m y finalizó a las 7:30 a.m. Los sensores neurológicos se colocaron siguiendo el método ideado por Jasper con el nombre de sistema 10-20 (Figura 1).

Se monitorizaron dos canales de electroencefalografía (C4/A1 y C3/A2), electrooculografía, electromiograma submentoniano y tibial anterior y el flujo aéreo oro-nasal (termistor y sonda de presión). También se registraron el esfuerzo torácico y abdominal, el ronquido, electrocardiograma (derivación V2) y la SaO<sub>2</sub> mediante la pulsioximetría digital. El registro se analizó cumpliendo las recomendaciones de Rechtschaffen y Kales <sup>89</sup>. La apnea se definió como la

ausencia o una disminución  $> 90\%$  del flujo aéreo  $\geq 10$  seg de duración y la hipopnea como un descenso discernible ( $>30$  y  $<90\%$ ) en la señal del flujo oronasal asociado a una disminución de la  $SaO_2 \geq 3\%$  y / o un microdespertar. Se estableció la presencia de un microarousal como el cambio brusco en la frecuencia del EEG que puede incluir ondas theta, alfa y/o frecuencias mayores a 16 Hz excluyendo husos del sueño, de una duración mayor a 3 segundos<sup>90</sup>.

Las variables respiratorias analizadas fueron las siguientes: índice de apnea-hipopnea (IAH), determinado por la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño, mínimo valor de la saturación de oxígeno durante el sueño, índice de desaturación, definido como el número de descensos en la  $SaO_2 \geq 3\%$  por hora de sueño (ID3) y el porcentaje de tiempo con una  $SaO_2 < 90\%$  (T90). Todos los registros fueron revisados por el mismo investigador. La polisomnografía se consideró válida para el diagnóstico si el tiempo total de sueño era como mínimo de 180 minutos.

## **b) FUNCIÓN ENDOTELIAL**

La valoración no invasiva de la función endotelial en la microcirculación cutánea es ampliamente empleada en la actualidad dado su carácter no invasivo<sup>91</sup>. En nuestro estudio se empleó el Láser- Doppler lineal Periflux 5000 (Perimed S.A., Stockholm, Sweden) para la medición de la función endotelial.

Al paciente se le recomendó que evitara la ingesta de alcohol y café en las 8 horas anteriores a la prueba. En todos los casos hizo la prueba el mismo investigador, y con el paciente tumbado en la cama en decúbito supino y en una habitación con temperatura ambiente (20-22°C) el manguito de presión se colocó a 5 centímetros por encima del codo. La sonda del láser se situó sobre el pulpejo del segundo dedo de la mano dominante. Tras 5 minutos de reposo, se registró durante un minuto el flujo capilar basal ( $t_0$ ). A continuación, se indujo la isquemia distal mediante el inflado del manguito de presión hasta llegar a una presión superior a las cifras de presión arterial sistólica (200 a 220 mmHg). Esta presión se mantuvo durante 4 minutos. Posteriormente, el manguitos se desinfló y después de 30 segundos el flujo se registraba durante un minuto ( $t_d$ ). Si el paciente refería dolor distal intenso o parestesia intensa se desinflaba el balón antes de los 4 minutos descritos. Los datos obtenidos fueron grabados y almacenados usando el programa de Perisoft

Software for Windows. Los valores del área bajo la curva (AUC) de los tiempos t0 y td fueron analizados. Estos datos se usaron para calcular el incremento en el flujo postisquemia mediante la siguiente fórmula:  $HRI = (AUC_{td} - AUC_{t0}) \times 100 / AUC_{t0}$ . El primer registro de la función endotelial se realizó a las 23h y el segundo registro a las 7:30 tras la polisomnografía y la extracción de sangre. La extracción de sangre se realizó en la mano opuesta a donde se colocaba la sonda del láser doppler y en donde se producía la isquemia distal. La técnica descrita es utilizada habitualmente en la Unidad de lípidos y Arteriosclerosis de nuestro hospital y ha sido validada previamente. Este método tiene una variabilidad interestudio de 8.85% e intraestudio del 8.7% <sup>92</sup>.

### c) **DETERMINACIÓN DE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO**

El presente trabajo aborda el estudio del estrés oxidativo mediante marcadores habitualmente utilizados para cuantificar el daño oxidativo en enfermedades humanas <sup>93</sup>.

Las muestras de sangre se obtuvieron a las 7 a.m, tras una noche de ayuno. Mientras que la sangre se recogía mediante vacutainer (BD Diagnostic Systems, Franklin Lakes, NJ, USA) siguiendo el protocolo estándar de extracción de nuestro hospital. Se permitió la formación de coágulo en frío durante 30 min, centrifugando luego a 1500 x g, a 4° C durante 10 minutos. El plasma obtenido fue alicuotado y congelado a -80°C hasta su posterior análisis. El procesamiento de la muestra se realizó en un tiempo menor a 60 minutos tras la extracción de la muestra. Las proteínas totales del plasma se midieron con Coomassie Brilliant Blue G-250 (Bio-Rad, Richmond, CA, USA) empleando el método de Bradford (1976).

Las proteínas carboniladas se determinaron en plasma mediante el kit de enzimoimmunoensayo (ELISA) (BioCell PC, Papaloetoe, NZ) midiendo la absorbancia a 620 nm según las instrucciones del fabricante. La concentración de proteínas carboniladas (nmol/mg proteína) se estableció empleando una curva de calibración con patrones de concentración ya conocidos. La curva estándar era lineal en el rango de 0-3.36 nmol/mg proteína. La variación intraensayo de las muestras fueron alrededor del 5%, basado en el material disponible con el kit.



La valoración del daño oxidativo sobre el ADN fue medido mediante un test ELISA, Bioxytech 8-OHdG-EIA Kit (OXis International, California, USA) en placas microtiter de 8x12 pocillos, siguiendo las especificaciones del fabricante. La concentración de 8-hidroxideoxiguanosina (ng/ml) se calculó con una recta de calibrado obtenida a partir de concentraciones conocidas de 8-hidroxideoxiguanosina. Los rangos estándar fueron entre 0.5 ng/ml a 200.0 ng/ml. La variación intraensayo de las muestras fue del 2.7%.

Los valores de malondialdehído en plasma, que mide la peroxidación lipídica, se determinaron por triplicado en cada sujeto, con el test Byoxytech LPO 586 test (Oxis International), según los datos específicos del fabricante. La concentración de malondialdehído ( $\mu\text{M}$ ) se calculó a partir de una recta de calibrado con concentraciones conocidas de malondialdehído. Las medidas se hicieron en placas microtiter usando un DTX 880 Multimode Detector (Beckman-Coulter, Fullerton, CA). Los pocillos sin utilizar, en los márgenes, fueron rellenados con agua para mantener la temperatura homogénea en toda la placa. La curva estándar fue lineal desde 0.5 a  $4\mu\text{M}$  y el límite inferior de detección se definió en 5.185 desde la absorción en blanco en 586 nm. El coeficiente de variación total fue del 2%.

### 3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo, con muestreo consecutivo de aquéllos sujetos evaluados en la Unidad del Sueño y que reunieron los criterios de inclusión. Se reclutaron consecutivamente a todos los sujetos con sospecha clínica de SAHS que fueron remitidos a la consulta de sueño en el período comprendido entre Octubre del 2008 y Junio del 2009.

Como previamente se ha comentado, a todos los pacientes se les realizó una exploración física completa, se les realizó una historia clínica poniendo especial atención a los síntomas y signos que sugirieran un trastorno respiratorio durante el sueño. Se les interrogó sobre el hábito tabáquico y el consumo de medicación. El estudio del sueño se realizó durante toda la noche mediante polisomnografía. La determinación de la función endotelial se realizó antes y después de la PSG. Tras la evaluación nocturna de la función endotelial, la presión arterial se tomó permaneciendo el paciente en decúbito supino y permaneciendo en reposo durante 5 minutos como mínimo (Ergómetro HG 300, Erka, Bad Tolz, Germany).

Los pacientes con SAHS grave ( $IAH > 30$ ) o moderado, esto es un  $IAH < 30$  y  $>15$  y factores de riesgo vascular o excesiva somnolencia diurna (test de Epworth  $> 12$ ) y profesión de riesgo, recibieron tratamiento con CPAP.

Las presiones finales fueron establecidas mediante auto-CPAP (GoodKnight 420 E auto-CPAP, Nellcor Puritan Bennett, Boulder, CO, USA)<sup>94</sup>. Después de tres meses con tratamiento con CPAP (CPAP  $> 5$  horas / noche) se volvieron a repetir las mismas pruebas en las mismas condiciones a las realizadas antes de iniciar tratamiento con CPAP.

El consentimiento informado fue entregado y aceptado por todos los sujetos incluidos en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Reina Sofía.

#### 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron en medias, derivación estándar, mínimos y máximos para variables continuas y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Las variables continuas se compararon antes y después de la polisomnografía empleando la prueba de U de Mann-Whitney. Se determinó un intervalo de confianza del 95% para la comparación de la mediana y rango intercuartílico. Los intervalos de confianza para la diferencia entre las dos medias se determinaron con un intervalo. El coeficiente por rangos de Spearman se empleó para el análisis de correlación. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Para analizar la relación entre la variable dependiente (hiperemia reactiva isquémica) y las variables predictivas se efectuó un análisis multivariante mediante el modelo regresión lineal múltiple. Para la construcción del modelo se incluyeron todas las variables significativas en el análisis univariante ( $p \leq 0.25$ ) y aquellas con relevancia clínica aunque no fueran estadísticamente significativas, evaluando posteriormente su inclusión o no en el modelo final. Se consideró variables independientes con relevancia clínica los valores nocturnos de la  $\text{SaO}_2$  (índice de desaturación de oxígeno, período de tiempo durante el sueño con  $\text{SaO}_2 < 90\%$ , media de la  $\text{SaO}_2$ ) y los marcadores de estrés oxidativo (malondialdehído, 8-hidroxideoxiguanosina, proteínas carboniladas). Quedaron incluidas en la ecuación de regresión las variables predictoras cuya probabilidad de F sea  $< 0.05$  y se excluyeron aquellas no relevantes, esto es que la probabilidad de F sea  $> 0.10$ .

En los pacientes tratados con CPAP, las diferencias existentes antes y después del tratamiento se analizaron aplicando el Test de Wilcoxon.

Los datos se analizaron usando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para Windows 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## **5. CUESTIONES ETICAS Y LEGALES.**

El estudio ha sido realizado respetando los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (1964), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos (1997), así como cumpliendo los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. El proyecto de investigación ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía. Todos los pacientes fueron informados acerca del proyecto y se les solicitó el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

## VI. RESULTADOS

Fueron preseleccionados un total de 76 sujetos que acudieron a la consulta monográfica de sueño, de los cuales se excluyeron 7. Las razones de exclusión fueron las siguientes: dos pacientes eran fumadores activos, 2 estaban en tratamiento con beta- bloqueantes o calcioantagonistas y 3 presentaron una SaO<sub>2</sub> < 94% en vigilia antes de realizarse la polisomnografía.

Los 69 pacientes restantes fueron incluidos en el estudio. Tras la polisomnografía los sujetos fueron asignados al grupo con SAHS (n = 46) o al grupo sin SAHS (n = 23). A los pacientes con indicación de CPAP se les realizó un nuevo control a los tres meses de tratamiento con CPAP (Figura 12).

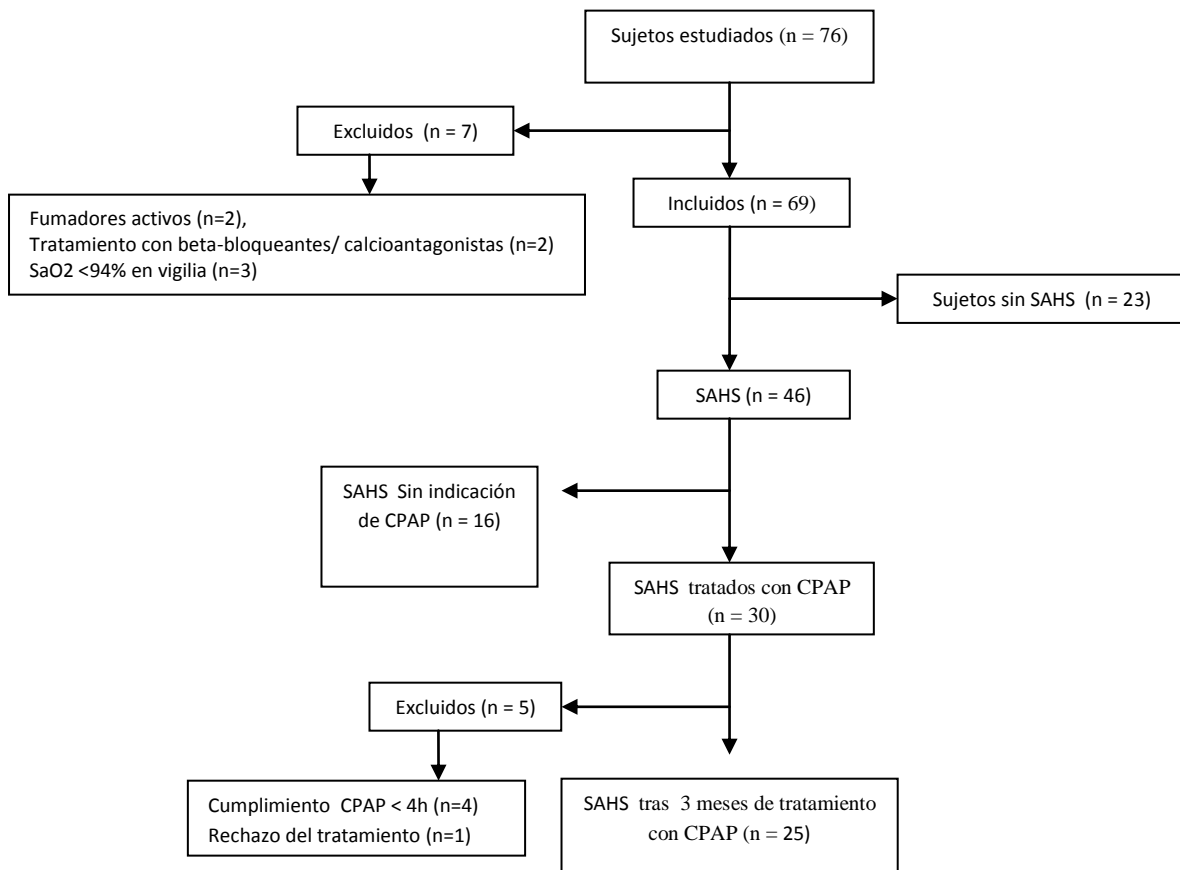


Figura 12. Secuencia del estudio y la composición de los diferentes grupos.

## VI. 1. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO CONTROL.

Fueron incluidos en el estudio 23 sujetos sin SAHS. En la valoración clínica de estos sujetos no se observaron ninguna enfermedad incluida en los criterios de inclusión. En el momento del estudio 5 de los sujetos eran exfumadores (22%) con un índice acumulado de tabaquismo de 15 paquetes/año. Igualmente en 22% de los pacientes estaban diagnosticados de EPOC y un 8% eran diabéticos (tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales de los sujetos que componen el grupo control sin SAHS. Las variables cuantitativas se expresan como media y rango intercuartílico y las variables cualitativas en número y porcentaje.

<b>Variable</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>
<b>Edad</b> , años	48 (44-51)
<b>Género masculino</b> , n (%)	15 (61%)
<b>Índice de masa corporal</b> , Kg/m <sup>2</sup>	30 (28-31)
<b>Epworth</b> , puntuación	6 (4-8)
<b>SaO<sub>2</sub> en vigilia</b> , %	95 (94-96)
<b>Exfumadores</b> , n (%)	5 (22%)
<b>EPOC</b> , n (%)	5 (22%)
<b>Diabetes Mellitus</b> , n (%)	2 (8% )

En cuanto a los datos analíticos, no se observó ninguna alteración significativa en ninguna de las variables habituales (tabla 2).

**Tabla 2.** Principales datos analíticos de los pacientes asignados al grupo control sin SAHS.

<b>Variables</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>
<b>Glucemia, mg/dL</b>	91(85-108)
<b>Aclaramiento creatinina, ml/minuto</b>	109 (102-115)
<b>Colesterol total, mg/dL</b>	181 (165-200)
<b>HDL-colesterol, mg/dL</b>	46 (38-63)
<b>Triglicéridos, mg/dL</b>	79 (67-99)

Los parámetros del sueño registrados mediante la polisomnografía se exponen en la tabla 3. En el conjunto del grupo control, el tiempo total de sueño mostró una mediana de 289 minutos con una latencia del sueño de 11 minutos, estos valores se encuentran dentro de los valores de normalidad.

Respecto al tiempo total de registro, la eficiencia del sueño o porcentaje de tiempo de sueño fue del 87%, mientras que la eficacia, definida por la suma del porcentaje de sueño profundo (fase III y IV) y sueño REM, fue del 25%. El porcentaje de vigilia intrasueño fue el 8 % y el índice de arousals obtenido en nuestro estudio fue de 7/hora de sueño.

**Tabla 3.** Grupo control formado por sujetos sin SAHS. Características del sueño observado en la polisomnografía de noche completa. Datos expresados como mediana y rango intercuartílico.

<b>Variables</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>
<b>Ciclos sueño, número</b>	3 (2-3)
<b>Tiempo total de sueño, min.</b>	289 (268-299)
<b>Latencia, min.</b>	11 (9-14)
<b>Eficiencia, %</b>	87 (85-89)
<b>% Vigilia intrasueño, %</b>	8 (7-9)
<b>Indice arousals, hora de sueño.</b>	7 (5-11)
<b>REM, %</b>	11 (10-13)
<b>Estadio I, %</b>	3 (2-4)
<b>Estadio II, %</b>	43 (39-47)
<b>Estadio III, %</b>	8 (6-9)
<b>Estadio IV, %</b>	6 (5-8)

Los datos relacionados con los eventos respiratorios quedan reflejados en la tabla 4. En los trastornos respiratorios durante el sueño cabe destacar un IAH de 3. La SaO<sub>2</sub> en vigilia en el grupo control mostró una mediana de 96, con un rango intercuartílico de 95%-98%, cifras que se encuentran dentro de la normalidad y excluyen patología respiratoria con afectación del intercambio gaseoso. El análisis de la SaO<sub>2</sub> nocturna mostró que el ID3, parámetro relacionado con la hipoxemia intermitente, fue de 7 (3-11). Hay que subrayar, que este índice de desaturación no ha sido adecuadamente investigado en la población sana, y su valor se deduce de trabajos realizados en muestras seleccionadas para valorar trastornos respiratorios del sueño. Por otra parte, no sorprende que en pacientes sin SAHS el valor del T90, marcador de la gravedad de la desaturación nocturna, fuese menor al 1%.



**Tabla 4.** Grupo control formado por sujetos sin SAHS. Eventos respiratorios y registro de la SaO<sub>2</sub> observados en el análisis de la polisomnografía, y cifras matutinas de presión arterial. Resultados expresados como mediana y rango intercuartílico.

<b>VARIABLES</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>
<b>IAH, por hora de sueño.</b>	3 (2-4)
<b>Apneas, por hora de sueño.</b>	1 (0.5-2)
<b>Hipopneas, por hora de sueño</b>	2 (1-3)
<b>ID3, por hora de sueño</b>	7 (3-11)
<b>Descenso mínimo de la SaO<sub>2</sub>, (%)</b>	89 (85-91)
<b>T90, (%)</b>	0.2 (0 – 0.6)
<b>PAS, mm Hg</b>	120 (110-130)
<b>PAD, mm Hg</b>	70 (67-75)

IAH: suma de apneas e hipopneas por hora de sueño. ID3: número de desaturaciones con descenso en la SaO<sub>2</sub> ≥ 3% por hora de sueño. T90: porcentaje de tiempo de sueño con SaO<sub>2</sub> < 90%. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Tras la polisomnografía, a todos los pacientes incluidos en el estudio se les extrajo sangre en ayunas, como se ha descrito en el apartado de metodología. Los resultados de los marcadores de estrés oxidativo del grupo control se exponen en la tabla 5.

**Tabla 5.** Datos de los marcadores de estrés oxidativo observado en los pacientes sin SAHS. Resultado expresado como mediana y rango intercuartílico.

<b>VARIABLES</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>
<b>Malondialdehído, μM</b>	1.6 (1.5-1.8)
<b>8-hidroxideoxiguanosina, ng/ml</b>	103 (88-105)
<b>Proteínas carboniladas, nmol/mg proteína</b>	0.07 (0.05-0.15)

Como se realizó en el resto de los grupos, en el grupo control se determinó la hiperemia reactiva isquémica antes de iniciar el sueño y tras la polisomnografía. Como habitualmente ocurre en la normalidad, la determinación matutina mostró una mejor función vascular isquémica (tabla 6).

**Tabla 6.** Grupo control compuesto por sujetos sin SAHS. Resultado de la hiperemia reactiva isquémica (HRI). Datos expresados como mediana y rango intercuartílico.

<b>Variable</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>
<b>HRI nocturna, % basal</b>	90 (60-149)
<b>HRI matutina, % basal</b>	168 (69-212)

## VI. 2. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO CON SAHS Y COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 46 enfermos fueron diagnosticados de SAHS. Las características generales y la comparación con los sujetos sin SAHS se muestran en la tabla 7 y los datos analíticos de ambos grupos en la tabla 8.

**Tabla 7.** Características generales de los sujetos que componen el grupo con SAHS. Variables cuantitativas expresadas como mediana y rango intercuartílico y número y porcentaje en el caso de variables cualitativas.

Variable	Pacientes con SAHS	Pacientes sin SAHS	Valor P
Edad, años	47 (40-49)	48 (44-51)	0.738
Género masculino, n (%)	34 (73%)	15 (61%)	0.575 #
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	31 (27-34)	30 (28-31)	0.061
Epworth, puntuación	13 (11-16)	6 (4-8)	0.003
SaO <sub>2</sub> en vigilia, %	95 (95-96)	95 (94-96)	0.438
Exfumadores, n (%)	14 (30%)	5 (22%)	0.572 #
EPOC, n (%)	7 (15 %)	5 (22%)	0.522 #
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (4% )	2 (8% )	0,596 #

#: Test Chi cuadrado.

Comparando las características de ambos grupos no se observaron diferencias significativas en edad, género e índice de masa corporal. No se observó diferencias entre los pacientes con SAHS respecto a los sujetos sin SAHS, en relación a la edad ( $p = 0.738$ ), género ( $p = 0.575$ ) y SaO<sub>2</sub> en vigilia ( $p = 0.438$ ). En cuanto al índice de masa corporal, porcentaje de exfumadores, porcentaje de EPOC y de diabetes, las cifras fueron similares en ambos grupos ( $p < 0.05$ ), salvo

el grado de somnolencia diurna que fue mayor en los pacientes con apneas del sueño ( $p = 0.003$ ).

**Tabla 8.** Principales datos analíticos de los pacientes asignados al grupo control con SAHS.

<b>Variables</b>	<b>Grupo con SAHS</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>	<b>p-valor</b>
<b>Glucemia, mg/dL</b>	91 (88-98)	91(85-108)	0.728
<b>Aclaramiento creatinina, ml/minuto</b>	105 (102-111)	109 (102-115)	0.642
<b>Colesterol total, mg/dL</b>	182 (164-205)	181 (165-200)	0.478
<b>HDL-colesterol, mg/dL</b>	48 (38-52)	46 (38-63)	0.631
<b>Triglicéridos, mg/dL</b>	109 (77-147)	79 (67-99)	0.044
<b>Bilirrubina</b>	0.5 (0.4-0.7)	0.40 (0.32-0.60)	0.372
<b>Urato</b>	6.1 (5.2-6.9)	4.8 (3.5-5.8)	0.002
<b>Na</b>	141 (140-143)	141 (139-142)	0.671
<b>K</b>	4.2 (4.1-4.3)	4.2 (4.1-4.4)	0.573
<b>Cloruro</b>	103 (102-105)	103 (101-104)	0.113
<b>ALT</b>	21 (18-31)	17 (15-21)	0.004
<b>GGT</b>	19 (15-23)	19 (11-21)	0.369
<b>LDH</b>	302 (272-319)	268 (193-285)	0.002
<b>Albúmina</b>	4.2 (4-4.3)	4 (3.9-4.6)	0.749
<b>Ca</b>	9.6 (9.3-9.8)	9.4 (9.1-9.6)	0.321
<b>Tranferrina</b>	254 (231-273)	257 (239-287)	0.532
<b>Ferritina</b>	111 (74-160)	257 (239-287)	0.617

Los datos analíticos habituales no fueron significativamente distintos en ambos grupos (tabla 8), salvo los niveles de triglicéridos, urato, alanino amino transferasa y lactato deshidrogenasa que mostraron valores significativamente más elevados en el grupo de sujetos diagnosticados de SAHS.

Durante el estudio de sueño, el grupo con SAHS mostró las características que se exponen en la tabla 9. La polisomnografía registró una latencia ligeramente descendida, con una mediana de 9 minutos (6-11) y un claro predominio de estadios superficiales de sueño (mediana 66%), un aumento de la vigilia intrasueño y menor porcentaje de sueño REM. Como se puede observar en la tabla 9, salvo el tiempo total de sueño, el resto de variables fueron estadísticamente distintas en ambos grupos. Estos datos denotan una alteración de la calidad de sueño en los enfermos con SAHS.

Igualmente se registraron los eventos respiratorios, en el grupo con SAHS se observó un IAH elevado, compatible con un SAHS grave, aunque el rango intercuartílico osciló entre 15 y 74 eventos por hora de sueño, como suele ser habitual predominaron las apneas sobre las hipopneas. En el análisis de la SaO<sub>2</sub> nocturna cabe destacar un número elevado de episodios de hipoxemia-reoxigenación (ID3 = 49, rango intercuartílico entre 19-75) y un afectación significativa del intercambio gaseoso (T90 = 6%, 1-29%), el resto de los datos quedan expresados en la tabla 10. Hay que destacar unas cifras de presión arterial matutinas más elevadas en el grupo con SAHS, que alcanzó significación estadística en la presión arterial diastólica.

**Tabla 9.** Características del sueño de los pacientes incluidos en el grupo con SAHS.

<b>Variables</b>	<b>Grupo con SAHS</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>	<b>Valor P</b>
<b>Ciclos sueño, número</b>	1 (0-2)	3 (2-3)	0.001
<b>Tiempo total de sueño, min.</b>	280 (265-294)	289 (268-299)	0.656
<b>Latencia, min.</b>	9 (6-11)	11 (9-14)	0.01
<b>Eficiencia, %</b>	79 (76-82)	87 (85-89)	0.001
<b>Vigilia intrasueño, %</b>	5 (4-6)	8 (7-9)	0.001
<b>Índice arousals, hora sueño</b>	21 (18- 24)	7 (5-11)	0.001
<b>REM, %</b>	7 (4-8)	11 (10-13)	0.001
<b>Estadio I +II, %</b>	66 (62-71)	46 (44-49)	0.001
<b>Estadio III +IV, %</b>	9 (7-10)	14 (11-15)	0.01

**Tabla 10.** Grupo con SAHS. Resultados de los eventos respiratorios, de la SaO<sub>2</sub> nocturna y valor de la presión arterial matutina (mediana y rango intercuartílico).

<b>VARIABLES</b>	<b>Grupo con SAHS (n = 46)</b>	<b>Grupo sin SAHS (n = 23)</b>	<b>Valor P</b>
<b>IAH, por hora de sueño.</b>	46 (15-74)	3 (2-4)	0,001
<b>Apneas, por hora de sueño.</b>	35 (10-63)	1 (0.5-2)	0,001
<b>Hipopneas, por hora de sueño</b>	12 (7-24)	2 (1-3)	0,001
<b>ID3, por hora de sueño</b>	49 (19-75)	7 (3-11)	0,001
<b>SaO<sub>2</sub>, mínima, (%)</b>	81 (69-85)	89 (85-91)	0,001
<b>SaO<sub>2</sub>, media, (%)</b>	93 (91-94)	94 (94-95)	0,008
<b>T90, (%)</b>	6 (1-29)	0.2 (0 – 0.6)	0,001
<b>PAS, mm Hg</b>	130 (120-140)	120 (110-130)	0.077
<b>PAD, mm Hg</b>	80 (71-82)	70 (67-75)	0.023

Es evidente que se encontraron diferencias en todos los parámetros relacionados con los eventos respiratorios y con el registro de la SaO<sub>2</sub> nocturna. Como se observa en la tabla 10, las variables relacionadas con la valoración de los trastornos respiratorios durante el sueño mostraron valores significativamente distintos en el grupo con SAHS respecto al grupo sin SAHS. Así el IAH, el ID3 y T90 mostraron niveles significativamente más elevados que el grupo control, mientras que las cifras de la SaO<sub>2</sub> mínima y de la SaO<sub>2</sub> media se observaron descendidas. Hay que subrayar que las cifras matutinas de presión arterial fueron mayores en el grupo con SAHS respecto al grupo control, si bien sólo alcanzó significación estadística en la presión arterial diastólica ( $p = 0.223$ ).

Los datos de los marcadores de estrés oxidativo y de la hiperemia reactiva isquémica se muestran en las tablas 11 y 12, respectivamente.

**Tabla 11.** Marcadores de estrés oxidativo. Valores expresados como media y rango intercuartílico.

<b>Variables</b>	<b>Grupo con SAHS</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>	<b>Valor P</b>
<b>Malondialdehído, Mm</b>	2.6 (1.9-3.7)	1.6 (1.5-1.8)	0,001
<b>8-hidroxideoxiguanosina, ng/ml</b>	107 (104-111)	103 (88-105)	0,001
<b>Proteínas carboniladas, nmol/mg proteína</b>	0.09 (0.04-0.12)	0.07 (0.05-0.15)	0,498

Al comparar los valores observados en los marcadores de estrés oxidativo en los grupos del estudio se pudo observar que en los enfermos con SAHS las cifras del malondialdehído, 8-hidroxideoxiguanosina y proteínas carboniladas se encontraron más elevadas que en el grupo control, si bien no se alcanzó significación estadística en el caso de las proteínas carboniladas ( $p = 0.498$ ).

**Tabla 12.** Datos de la hiperemia reactiva isquémica observados en el grupo de pacientes con SAHS.

<b>Variable</b>	<b>Grupo con SAHS</b>	<b>Grupo sin SAHS</b>	<b>Valor P</b>
<b>HRI nocturna, % basal</b>	108 (70-136)	90 (60-149)	0,604
<b>HRI matutina, % basal</b>	56 (38-82)	168 (69-212)	0,001



En ambos grupos del estudio la hiperemia reactiva isquémica se determinó antes y tras realizar la polisomnografía con la finalidad de comparar los posibles cambios atribuibles a trastornos respiratorios durante el sueño.

Como se observa en la tabla 12, la función endotelial mostró valores similares antes del comienzo del sueño, por tanto las cifras basales en ambos grupos no fueron distintas ( $p < 0.05$ ). No obstante tras la polisomnografía, por tanto después de dormir, el grupo con trastornos respiratorios durante el sueño presentó un empeoramiento significativo en la hiperemia reactiva isquémica matutina ( $p < 0.001$ ). La tabla 13 muestra que tras el sueño el porcentaje de cambio del área (HRI % basal) durante la noche fue mayor que la medida en la mañana (empeoramiento significativo,  $p < 0.001$ ) en el 98 % de los casos (45 de 46 pacientes) mientras que en los sujetos sin SAHS ocurrió en el 9 % (2 de 23 sujetos).

**Tabla 13.** Tabla de contingencia que compara el cambio durante la noche de la hiperemia reactiva isquémica en los sujetos con o sin SAHS.

		Hiperemia reactiva isquémica		Total
		Empeoramiento	Mejoría	
SAHS	No	2 (8.7%)	21(91.3%)	23
	Si	45(97.8%)	1(2.17%)	46
Total		47(68.1%)	22(31.8%)	69

Chi cuadrado,  $p < 0.001$

Respecto al estudio de estrés oxidativo, los niveles en plasma de malondialdehído y de 8-hidroxideoxiguanosina fueron significativamente más altos en los pacientes con SAHS respecto al grupo control, lo que denota un incremento del estrés oxidativo en los sujetos con trastorno respiratorios durante el sueño.

La correlación entre HRI con varias variables sociodemográficas, respiratorias y el estrés oxidativo en pacientes con SAHS se muestran en la tabla 14. En ella se puede observar la correlación que existe entre la SaO<sub>2</sub> nocturna, malondialdehído, 8 -hidroxideoxiguanosina y los valores de hiperemia reactiva isquémica.

**Tabla 14.** Correlación entre las variables clínicas, eventos respiratorios, marcadores de estrés oxidativo y de hiperemia reactiva isquémica.

<b>Variable</b>	<b>HRI</b> <b>Rho-valor</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad, años</b>	-0.068	0.579
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	- 0.076	0.537
<b>Género</b>	0.053	0.913
<b>IAH, eventos hora de sueño</b>	0.542	0.001
<b>ID3, eventos hora de sueño</b>	-0.565	0.001
<b>T90, %</b>	-0.480	0.001
<b>SaO<sub>2</sub> mínima, %</b>	0.311	0.051
<b>SaO<sub>2</sub> media, %</b>	0.426	0.002
<b>SaO<sub>2</sub> en vigilia, %</b>	0.193	0.126
<b>Arousals, por hora de sueño</b>	-0.189	0.209
<b>Colesterol total, mg/dL</b>	0.088	0.689
<b>HDL-Colesterol, mg/dL</b>	-0.203	0.352
<b>Triglicéridos, mg/dL</b>	0.209	0.315
<b>Malondialdehido, μM</b>	-0.371	0.002
<b>8-hidroxideoxiguanosina, ng/ml</b>	-0.271	0.025
<b>Proteínas carboniladas, nmol/mg proteína</b>	0.163	0.180
<b>PAS, mm Hg</b>	-0.117	0.355
<b>PAD, mm Hg</b>	-0.243	0.051

IMC: Índice de masa corporal; ID3: Índice de desaturación de oxígeno (> 3%); T90: Tiempo de sueño con SaO<sub>2</sub> < 90%. HDL: Lipoproteína de alta densidad, por sus siglas *High-Density Lipoprotein*; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Para evaluar las variables predictoras que en los pacientes con SAHS pudieran explicar independientemente la hiperemia reactiva isquémica matutina se aplicó una regresión lineal múltiple (tabla 15). En este modelo se incluyeron como variable predictoras la edad, género, índice de masa corporal, ID3, SaO<sub>2</sub> media y SaO<sub>2</sub> mínima. El modelo mostró que las variables predictoras explicaban el 18% de la variabilidad de la HRI ( $r^2$  ajustada de 0.181,  $F = 2.986$  y  $p = 0.011$ ). En la tabla 15 se observa que la hipoxemia intermitente nocturna, valorada por el ID3, fue la única variable que se asoció independientemente a la hiperemia reactiva isquémica.

**Tabla 15.** Datos de la regresión lineal múltiple utilizando la hiperemia reactiva isquémica como variable dependiente.

<b>Variables predictoras</b>	<b>Coefficiente estandarizado beta</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	-0.065	-0.522	0.603
<b>Género</b>	-0.009	-0.074	0.941
<b>IMC</b>	-0.004	-0.029	0.977
<b>ID3</b>	0.557	-2.621	0.011
<b>SaO mínima</b>	0.172	0.625	0.535
<b>SaO2 media</b>	0.069	0.272	0.786
<b>T90</b>	0.322	1.169	0.247

Como se ha explicado previamente, en cuanto al impacto de los marcadores de estrés oxidativo sobre la hiperemia reactiva isquémica, se observó una correlación significativa entre HRI y las cifras de malondialdehído y 8-hidroxideoxiguanosina (tabla 16). No obstante, como se refleja en la tabla 20 el modelo de regresión lineal múltiple mostró sólo una tendencia para explicar los resultados de hiperemia reactiva isquémica ( $r^2$  ajustado = 0.195,  $F = 2.419$ ,  $\beta -0.234$ ,  $p = 0.082$ ).

**Tabla 16.** Datos de la regresión lineal múltiple utilizando la hiperemia reactiva isquémica como variable dependiente.

<b>Variables predictoras</b>	<b>Coefficiente estandarizado beta</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	-0.12	-1.000	0.321
<b>Género</b>	0.033	0.271	0.787
<b>IMC</b>	-0.141	-1.153	0.253
<b>Malondialdehído</b>	-0.234	-1.769	0.082
<b>8-Hidroxi-deoxiguanosina</b>	-0.167	-1.287	0.203
<b>Proteínas carboniladas</b>	0.098	0.839	0.405

### VI. 3. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CON SAHS GRAVE TRATADO CON CPAP.

De los 46 pacientes con SAHS, se les prescribió CPAP a 30 de ellos. De éstos, uno rechazó el tratamiento y 4 se excluyeron por no cumplir un mínimo de 4 horas diarias con CPAP. Después de tres meses de tratamiento con CPAP, a estos pacientes se les sometió de nuevo a las mismas pruebas en las mismas condiciones, incluyendo la polisomnografía, determinación de la hiperemia reactiva isquémica y análisis de sangre para la valoración de estrés oxidativo. Como se observa en la tabla 17 y 18, en los 25 pacientes que completaron tratamiento con CPAP, salvo en el índice de masa corporal, en el resto de las variables se observaron cambios significativos después del tratamiento con CPAP.

**Tabla 17.** Variables respiratorias en los 25 pacientes con SAHS y tratamiento con CPAP durante 3 meses.

<b>Variable</b>	<b>Antes de tratamiento con CPAP</b>	<b>Después de tratamiento con CPAP</b>	<b>Valor de p</b>
<b>IMC</b> , kg/m <sup>2</sup>	33 (30-36)	32 (30-35)	0.091
<b>IAH</b> , eventos / hora de sueño	71 (52-85)	2 (1-3)	0.001
<b>ID3</b> , eventos/hora de sueño	68 (54-83)	5 (2-9)	0.001
<b>SaO<sub>2</sub></b> mínima, %	72 (62-82)	91 (86-92)	0.001
<b>SaO<sub>2</sub></b> media, %	92 (87-93)	95 (93-96)	0.035
<b>T90</b> , %	22 (5-40)	0.4 (0-1.4)	0.001

Datos presentados como media (rango intercuartílico). IMC: índice de masa corporal; IAH: índice de apneas-hipopneas, ID3: índice de desaturación de oxígeno (> 3%); T90: porcentaje de tiempo de sueño con SaO<sub>2</sub> < 90%.

**Tabla 18.** Marcadores de estrés oxidativo e hiperemia reactiva isquémica en los 25 pacientes con SAHS y tratamiento con CPAP durante 3 meses.

<b>Variable</b>	<b>Antes de tratamiento con CPAP</b>	<b>Después de tratamiento con CPAP</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Malondialdehido, <math>\mu</math>M</b>	3.2 (2.5-4.2)	1.9 (1.6-2.2)	0.001
<b>8-hidroxideoxiguanosina, ng/ml</b>	107 (105-114)	102 (101-106)	0.001
<b>Proteínas carboniladas, nmol/mg proteína</b>	0.10 (0.05-0.14)	0.10 (0.04-0.12)	0.021
<b>PAS, mm Hg</b>	140 (120-142)	120 (118-130)	0.001
<b>PAD, mm Hg</b>	80 (77-90)	70 (68-80)	0.001
<b>HRI matutina, % basal</b>	47 (33-74)	127 (89-148)	0.001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. HRI: Hiperemia reactiva isquémica.

La mejoría en los eventos respiratorios y en los parámetros que valoran la SaO<sub>2</sub> nocturna es obvia y demuestra el efecto del tratamiento con CPAP. Así después de tres meses de tratamiento con CPAP se observó una corrección del IAH, que desde un valor de 71 (52-85) eventos/ hora de sueño descendió a 2 (1-3), valor que se encuentra dentro de los límites de la normalidad. Igualmente, respecto a los valores previos después de tratamiento con CPAP se observó mejoría significativa ( $p = 0.001$ ) en los episodios de hipoxemia intermitente (ID3), que descendieron desde un valor de 68 (54-83) a 5 (2-9) episodios por hora de sueño. En los mismos términos ocurrió con el resto de valores de la SaO<sub>2</sub> nocturna. Hay que destacar que en el momento del diagnóstico la gravedad de la hipoxemia nocturna (T90) fue importante, mostrando un valor del 22 % (5-40) que descendió a 0,4% (0-1.4).

Igualmente las cifras de presión sanguínea descendieron significativamente después de controlar los eventos respiratorios con CPAP.

Además, se observó una mejoría del estrés oxidativo, con un descenso significativo del malondialdehído ( $p = 0.001$ ), 8-hidroxideoxiguanosina ( $p = 0.001$ ) y en los niveles de proteínas carboniladas ( $p = 0.021$ ).

Como se ha comentado previamente, la determinación de la HRI se efectuó en las mismas condiciones que en el momento de realizar el diagnóstico. Después del tratamiento con CPAP se constató una mejoría significativa en la HRI matutina ( $p = 0.001$ ). Este cambio se observa en la Figura 13.

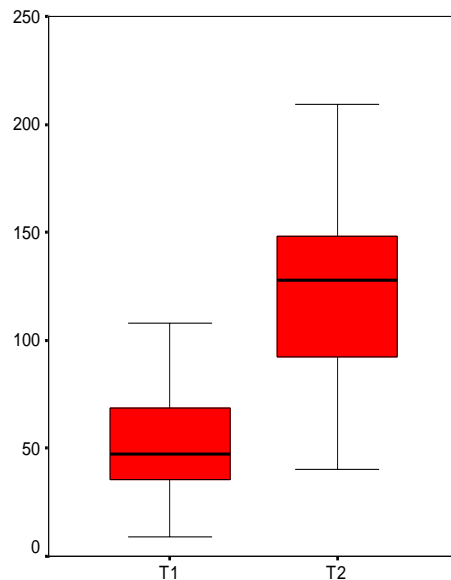


Figura 13. Diferencias en la isquemia reactiva isquémica. Valores antes (T1) y tras (T2) tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.

En este grupo de pacientes más graves y, por tanto, con indicación de tratamiento mediante CPAP, se valoró si la HRI matutina mantenía alguna correlación con los parámetros respiratorios (tabla 19). Se observó que las diferencias en la hiperemia reactiva isquémica matutina se correlacionaron con el IAH, el índice de desaturación de oxígeno, malondialdehído y 8-hidroxideoxiguanosina. Mientras que no se observó correlación con el T90 ( $\rho = -0.205$ ;  $p = 0.325$ ) ni con las proteínas carboniladas ( $\rho = -0.194$ ;  $p = 0.353$ ).

**Tabla 19.** Valoración de la correlación (Rho de Spearman) de la hiperemia reactiva isquémica matutina tras corregir los parámetros respiratorios con CPAP.

	<b>IAH</b>	<b>ID3</b>	<b>T90</b>	<b>Malondialdehído</b>	<b>8-Hidroxi-deoxiguanosina</b>	<b>Proteínas carboniladas</b>
<b>HRI matutina en T2(% basal)</b>	-0.475	-0.547	-0.158	-0.398	-0.509	-0.179
<b>Valor P</b>	0.017	0.005	0.450	0.049	0.009	0.391



## VII. DISCUSIÓN.

En nuestro conocimiento, este es el primer trabajo realizado en una muestra amplia de pacientes con SAHS para evaluar el impacto del estrés oxidativo sobre los lípidos, ADN y proteínas, así como su asociación con la función endotelial. Además se estudia la influencia de los trastornos respiratorios sobre la función endotelial y el efecto que sobre estos factores tiene el tratamiento con CPAP.

El presente estudio muestra que, en comparación con un grupo control, los pacientes con SAHS sufren una mayor disfunción endotelial. Por otra parte las variables que valoran la SaO<sub>2</sub> nocturna se correlacionaron con los valores de la hiperemia reactiva isquémica, aunque únicamente el número de caídas en SaO<sub>2</sub> (índice de desaturación de oxígeno) fue el parámetro que se asoció independientemente con la disfunción endotelial. Entre las medidas para valorar el estrés oxidativo, los valores del malondialdehído y de la 8-hidroxideoxiguanosina se observaron significativamente elevados en pacientes con SAHS, aunque estas variables no fueron predictoras independientes de la hiperemia reactiva isquémica. Cabe destacar que en el grupo con SAHS más grave, después de tres meses de tratamiento con CPAP, los enfermos mostraron mejoría significativa en los marcadores de estrés oxidativo y en la función endotelial.

El SAHS es una enfermedad de gran importancia socio sanitaria, afecta a un 2-6% de la población general, si bien puede aumentar hasta un tercio en una muestra formada por roncadores y obesos. Por otra parte, los sujetos que lo padecen tienen peor pronóstico vital debido a un aumento de siniestralidad laboral o de tráfico<sup>95</sup>, y morbimortalidad cardiovascular<sup>40,41,48,96</sup>.

Las consecuencias cardiovasculares del SAHS se relacionan con mayor incidencia de hipertensión arterial y peor control de la misma, así como un aumento de eventos vasculares fatales y no fatales. Por otra parte, cada vez existe mayor conocimiento sobre el impacto de los trastornos respiratorios en determinados mecanismos que pueden facilitar el desarrollo de arteriosclerosis. Algunos de estos fenómenos incluyen un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, activación de mecanismos selectivos de inflamación molecular, estrés oxidativo y resistencia a la insulina. El estudio de estos

mecanismos es de suma importancia para conocer si representan un daño vascular ya que el tratamiento del SAHS es eficaz y, por tanto, ofrece la posibilidad de realizar intervención primaria y secundaria sobre un factor de riesgo vascular.

## VII. 1. SAHS Y FACTORES METABOLICOS.

El SAHS se considera un proceso que puede afectar al metabolismo y el síndrome metabólico es frecuentemente asociado al SAHS <sup>97</sup>. En condiciones normales el metabolismo se encuentra influenciado por factores endógenos genéticos y factores exógenos dependientes de nuestro estilo de vida. Los datos sugieren que el SAHS podría contribuir a la alteración del metabolismo de la glucosa y de los lípidos pero estos aspectos están aún por aclarar. Tampoco se tiene suficiente información sobre el impacto que tienen estos trastornos metabólicos asociados al SAHS sobre la morbimortalidad.

En un trabajo reciente, teniendo en cuenta los eventos respiratorios para clasificar a los sujetos en SAHS y grupo control sin SAHS, y aplicando estudios de proteómica (iTRAQ, por sus siglas *isobaric tags for relative and absolute quantification*) se han identificado un conjunto de proteínas sobre y subexpresadas, respecto al grupo control. El análisis de las interacciones de estas proteínas reveló su relación con las vías metabólica lipídica y vascular <sup>98</sup>.

El presente estudio no estuvo dirigido específicamente al estudio del metabolismo lipídico, no obstante se observó un aumento significativo en las cifras de triglicéridos en los enfermos con SAHS. La dislipemia es un hallazgo frecuentemente asociado al SAHS y en estudios epidemiológicos se han observado un aumento del colesterol total y de los triglicéridos <sup>99</sup>. En modelos animales, tras someter a estos a hipoxemia intermitente crónica se ha encontrado un aumento de colesterol y una aceleración del proceso de aterosclerosis <sup>100</sup>.

El impacto de los trastornos respiratorios durante el sueño sobre el metabolismo de la glucosa es menos concluyente. Varios estudios epidemiológicos han observado que frecuentemente los pacientes con diabetes tipo II tienen SAHS <sup>53,54,59,101</sup>, y se sugiere que el SAHS puede alterar el metabolismo de la glucosa y aumentar el riesgo para desarrollar diabetes tipo II <sup>55</sup>. Entre los factores involucrados se incluyen el aumento de actividad simpática, probablemente debida a la fragmentación del sueño y la hipoxemia intermitente.

En nuestro estudio, los pacientes con SAHS mostraron unas cifras de glucemia en ayunas similares al grupo control, lo que en principio no traduce un mayor número de enfermos diabéticos en un grupo. No obstante, hay que tener en cuenta que nuestra información es limitada para este objetivo, ya que no se estudiaron otros parámetros como insulinemia, hemoglobina glicosilada y HOMA (por sus siglas; *homeostasis model assessment*) que aportaran mayor información sobre una resistencia a la insulina. Sin embargo, la relación SAHS y diabetes mellitus continua siendo controvertida, dado que los estudios publicados son transversales y no permiten establecer causalidad. En un estudio prospectivo no se constató una asociación independiente entre incidencia de diabetes mellitus y SAHS <sup>57</sup>. Por otra parte, trabajos que evalúan la respuesta a la CPAP sugieren que en individuos obesos la sensibilidad a la insulina sea debida principalmente por la obesidad y, en menor medida, por los eventos respiratorios<sup>102</sup>.

Un hallazgo observado en nuestro trabajo fue constatar una elevación de la alanina aminotransferasas (ALT). En la práctica clínica, los cambios experimentados por la ALT son frecuentemente utilizados como marcador bioquímico para controlar la progresión o mejoría de la enfermedad conocida como hígado graso no alcohólico. Este es un trastorno caracterizado por una inflamación e infiltración grasa del hígado que se manifiesta en plasma con niveles elevados de las aminotransferasas. Recientemente varios estudios sugieren que el desarrollo de un hígado graso de origen no enólico pudiera estar relacionado con el SAHS. Chin et al <sup>103</sup> han demostrado que el SAHS se asoció con un aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en un 35% de los individuos obesos. Además, Kalwitz et al<sup>104</sup> observaron que, en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, el SAHS se asoció a un aumento de las cifras de ALT y la histología puso de manifiesto una tendencia a la progresión de la enfermedad hepática.

Entre las posibles causas aportadas para explicar la afectación hepática, la más frecuentemente involucrada es la hipoxia nocturna presente en el SAHS <sup>105</sup>. En este sentido, Norman et al <sup>106</sup>, analizaron la posible relación entre los niveles de aminotransferasas y parámetros del síndrome metabólico y la severidad de SAHS. Observaron que existía una asociación entre el grado de hipoxemia nocturna y la actividad inflamatoria hepática. Kheirandish-Gozalet al <sup>107</sup>, observaron un incremento de la prevalencia de hígado graso de origen no alcohólico en una muestra de 518 niños obesos y roncadores. En nuestro estudio, encontramos

igualmente un aumento significativo de los valores de ALT en pacientes con SAHS respecto al grupo que no tiene SAHS. La elevación de esta enzima de citólisis hepática en este grupo de pacientes plantea la posibilidad de que los eventos respiratorios pudieran jugar un papel importante en el daño hepático. Por tanto, en un contexto clínico seleccionado, una ALT elevada puede representar la manifestación hepática de una hipoxemia nocturna no corregida. Este hallazgo es relevante, máxime si el control del SAHS mediante CPAP disminuye las concentraciones de las enzimas hepáticas previamente elevadas <sup>103</sup>.

## VII. 2. SAHS Y HTA.

Como se ha comentado previamente, existe suficiente evidencia que apoya el vínculo entre SAHS y la enfermedad cardiovascular, siendo particularmente fuerte con la hipertensión arterial sistémica. Un 50% de pacientes con SAHS son hipertensos y un 80% de los sujetos que muestran una hipertensión arterial de difícil control tienen SAHS. En la actualidad constituye la primera causa de hipertensión arterial secundaria <sup>60,61</sup>. Se han descrito diversos factores que pueden explicar la asociación entre SAHS e hipertensión arterial sistémica. Entre ellos, el aumento del tono simpático nocturno es de los más frecuentemente citados <sup>62</sup>, lo que además explica el patrón *no-dipper* de presión arterial observado incluso en sujetos sin hipertensión <sup>62</sup>. Otro factor causal es la hipoxemia nocturna, en modelos animales se ha demostrado que la hipoxia es un factor importante para el desarrollo de hipertensión arterial <sup>108</sup>. En voluntarios sanos se observó que la hipoxemia nocturna no provocaba un aumento inmediato de la presión arterial <sup>109,110</sup>, probablemente porque se produce una vasodilatación en respuesta a la hipoxemia intermitente, que contrarresta el efecto de la activación simpática. Aunque después de varios días de hipoxemia intermitente y aumento de la actividad simpática, tras mantener únicamente ésta, se observó un aumento de la presión arterial diurna.

Nuestro objetivo no fue estudiar la hipertensión, no obstante las cifras de presión arterial matutinas estaban más elevadas en los enfermos con SAHS observándose, respecto al grupo control, significación estadística en la presión arterial diastólica.

Este dato ha sido descrito en pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño <sup>64,65,111</sup>. Por otra parte, pudimos observar que en el grupo con SAHS más grave, las cifras de presión arterial estaban más elevadas, dato que apoya la importancia de los eventos respiratorios durante el sueño en el control de la tensión arterial. En esta misma línea, tras un tratamiento eficaz con CPAP durante tres meses se observó un descenso significativo de las cifras tensionales. Estos resultados son concordantes con los obtenidos por otros grupos de investigación <sup>112</sup>. En este aspecto, recientemente <sup>72</sup> Durán et al, han realizado un estudio multicéntrico que demuestra, en sujetos con reciente diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y SAHS, una disminución en los valores de presión arterial de 2 mmHg después de 12 semanas de tratamiento con CPAP. Estos resultados son similares a los observados en nuestro trabajo, y que ponen de manifiesto la importancia del control del SAHS, ya que un descenso en las cifras de tensión arterial puede influir en la morbimortalidad asociada al SAHS.

### **VII. 3. SAHS Y ESTRÉS OXIDATIVO**

La situación de estrés oxidativo se origina cuando acontece un desbalance entre la producción de sustancias oxígeno reactivas y los mecanismos de defensa antioxidante, lo que incrementa la formación de las primeras. Estas alteran la producción de moléculas de adhesión en el endotelio disminuyendo la actividad de la óxido nítrico sintetasa y descendiendo los niveles de óxido nítrico. El fenómeno de hipoxia- reoxigenación que existe en el SAHS es uno de los procesos iniciales que favorecen un aumento del estrés oxidativo. Los eventos obstructivos que se producen durante el sueño generan una serie de procesos moleculares que pueden ser evaluados con la finalidad de conocer mejor las consecuencias del SAHS <sup>113</sup>.

En el SAHS se han descrito diversos mecanismos que pueden influir en el estado de estrés oxidativo. Entre ellos se postula que una reducida capacidad antioxidante favorece el aumento de marcadores de estrés oxidativo <sup>100,101</sup>, y por otra parte diversos trabajos han mostrado un aumento en la producción de sustancias oxígeno reactivas en relación con los eventos respiratorios <sup>102</sup>.

En nuestro trabajo observamos una elevación de la LDH sérica. Esta es una enzima localizada en muchos órganos por lo que una cifra elevada es un dato inespecífico. En el SAHS este aumento no ha sido previamente descrito. Es posible que dada su actividad oxidorreductora, la LDH pueda ser partícipe del estado de estrés oxidativo detectado en los enfermos con SAHS.

También el metabolismo de las purinas podría verse alterado en el SAHS. Entre nuestros resultados se observó un aumento significativo de las cifras de ácido úrico en los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño. Este aspecto fue específicamente estudiado por Ruiz García et al <sup>117</sup>. Estos autores analizaron la posible relación entre los valores de ácido úrico en sangre periférica y el SAHS, observando que los valores de ácido úrico aumentaban a medida que lo hacían los eventos respiratorios obstructivos y las desaturaciones durante el sueño. También en un trabajo llevado a cabo por Verhulst et al <sup>118</sup> en una población de niños y adolescentes obesos, demostraron que existía una relación entre la gravedad de los eventos respiratorios y la elevación sérica de ácido úrico.

Los episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que caracterizan al SAHS producen descensos en la saturación de oxígeno, esta situación de hipoxia induce un aumento de la degradación de adenosintrifosfato a xantina, que puede aumentar las concentraciones de las purinas y del producto final de su catabolismo, el ácido úrico. Por otra parte, el ácido úrico tiene una capacidad antioxidante y puede ser también una manifestación de los mecanismos de compensación ante un aumento de estrés oxidativo. En esta línea, se han realizado varios ensayos terapéuticos para intervenir en el metabolismo del ácido úrico. El alopurinol puede inhibir la producción de sustancias oxígeno reactivas actuando sobre la xantina oxidasa, por tanto reduciendo el estrés oxidativo y aumentando la biodisponibilidad del óxido nítrico. Sobre esta base teórica, El Solh et al <sup>119</sup> en pacientes con SAHS grave no tratado, administraron alopurinol y observaron un aumento de la vasodilatación flujo-dependiente y reducción del estrés oxidativo.

Como ha sido descrito en nuestro trabajo, respecto al grupo control, en los pacientes con SAHS existe un aumento de estrés oxidativo y el exceso de sustancias reactivas de oxígeno pueden dañar a componentes celulares y a diferentes biomoléculas tales como lípidos, proteínas, hidratos de carbono y DNA produciendo una alteración de sus funciones biológicas.

Nuestro estudio es el primero que aborda globalmente la repercusión del estrés oxidativo sobre el metabolismo y el daño vascular teniendo en cuenta tanto la peroxidación lipídica, mediante la determinación de malondialdehído, la alteración del DNA estudiando la 8-hidroxideoxiguanosina y la alteración de las proteínas determinando las proteínas carboniladas. Para este objetivo se han medido los marcadores habitualmente utilizados para cuantificar el daño oxidativo en patología humana <sup>93</sup>.

La interacción de sustancias reactivas de oxígeno con lípidos da lugar a productos secundarios, entre ellos el malondialdehído que se ha empleado como biomarcador de estrés oxidativo <sup>120-122</sup>.

Recientemente, en un estudio que incluyó a 127 sujetos diagnosticados de SAHS mediante polisomnografía y 52 sujetos sin SAHS, las cifras séricas de malondialdehído se mostraron significativamente elevadas en los pacientes con SAHS moderado y grave, respecto a los que no tenían SAHS o este era leve <sup>123</sup>. En nuestro estudio también se observó un aumento de las cifras de malondialdehído en el grupo con SAHS y, como ocurrió en el trabajo anterior, después del tratamiento con CPAP la concentración de malondialdehído disminuyó significativamente. En esta misma línea, Barceló et al <sup>124</sup>, compararon las moléculas oxidadas de LDL presentes en 14 sujetos con SAHS grave respecto los valores en 13 sujetos sanos y observaron un incremento significativo de la peroxidación lipídica en pacientes con SAHS grave.

Otro marcador de estrés oxidativo lipídico es el 8-isoprostano, Carpagnano et al <sup>125</sup>, confirmaron que la concentración del 8-isoprostano medido en aire exhalado fue mayor en los enfermos con SAHS moderado y grave en comparación con los controles sanos. Nuestro estudio se desarrolló en situación de práctica clínica y el objetivo no incluyó la comparación de los marcadores de estrés oxidativo, antes y tras el sueño. No obstante, en el trabajo de Carpagno et al <sup>125</sup>, las concentraciones de 8-isoprostano en el condensado de aire exhalado fueron similares a las concentraciones plasmáticas, además se constató una correlación positiva con los niveles plasmáticos en los pacientes con SAHS y en los controles. En concordancia con lo observado en nuestro trabajo, las concentraciones de 8-isoprostano fueron significativamente mayores en la determinación matutina, tras sufrir los eventos respiratorios durante la noche. De igual forma, los autores

comprobaron que las concentraciones de 8-isoprostano descendían significativamente tras el tratamiento con CPAP <sup>125</sup>.

También las especies reactivas de oxígeno inducen diversos tipos de daño en el ADN, tales como rupturas de cadenas, modificaciones de las bases y unión entre el ADN y diferentes proteínas <sup>113,126</sup>.

Varios trabajos han evaluado este aspecto. Yamahuchi et al <sup>116</sup>, estudiaron a setenta sujetos con SAHS moderado (IAH < 30) y a 58 sujetos que tenían SAHS grave (IAH > 30), observaron que, después de ajustar por distintos factores de confusión, la gravedad del SAHS se correlacionó significativamente con el estrés oxidativo (estimado por la excreción de 8-hidroxideoxiguanosina en orina). Como en nuestro estudio, la hipoxemia intermitente fue capaz de predecir el daño del estrés oxidativo sobre el ADN. Como se ha comentado anteriormente, este hecho es debido a que el índice de oxigenación, reflejo de la frecuencia de episodios bruscos de hipoxemia y reoxigenación, puede facilitar la producción de especies reactivas de oxígeno. En base a estos resultados, creemos que el índice de oxigenación (ID3) es uno de los parámetros más relacionados con la existencia de estrés oxidativo en el SAHS.

La detección de cifras elevadas de 8-hidroxideoxiguanosina es un aspecto interesante ya que, existen evidencias que indican que además de ser un marcador de estrés oxidativo celular también podría ser un factor de riesgo para aterosclerosis, diabetes y el cáncer <sup>127</sup>. Como en otros mecanismos fisiopatológicos asociados al SAHS, es importante tener en cuenta que estos son potencialmente reversibles, ya que el tratamiento del SAHS con CPAP es eficaz y controla adecuadamente los eventos respiratorios.

Previamente se ha comentado que las sustancias reactivas de oxígeno pueden reaccionar con cualquier molécula ya sean lípidos, DNA o proteínas. En nuestro conocimiento, solo un estudio ha analizado el efecto del estrés oxidativo sobre las proteínas plasmáticas, aunque fue llevado a cabo en pacientes en programa de hemodiálisis tratamiento que *per se* produce estrés oxidativo <sup>128</sup>.

Dentro del metabolismo proteico, la naturaleza inespecífica de algunas proteínas favorece una mayor predisposición de estas para ser oxidadas, este proceso además puede facilitarse por una disminución de los sistemas antioxidantes del organismo o una menor capacidad para reciclar las proteínas oxidadas. La



oxidación proteica implica una modificación no reversible a nivel celular y, por tanto, las proteínas pueden perder su función y provocar un desequilibrio en el metabolismo celular. Por la importancia de las proteínas como señales reguladoras en todos los procesos metabólicos, la repercusión del SAHS en la oxidación proteica es de especial importancia. No obstante, son infrecuentes los trabajos dirigidos a estudiar este aspecto. Nuestro estudio no encontró repercusión del estrés oxidativo sobre las proteínas, mostrando unos niveles de proteínas carboniladas similares en el grupo con SAHS respecto al grupo control. Recientemente Barreiro et al <sup>129</sup>, estudiaron en 12 pacientes con un SAHS el músculo intercostal externo y observaron que, comparado con el grupo control, los enfermos tenían valores significativamente elevados de proteínas carboniladas. Sin embargo, ni el objetivo ni la metodología del estudio son similares al realizado por nuestro grupo, por lo tanto los resultados son difíciles de comparar.

Las proteínas carboniladas en tejidos son compuestos muy lábiles lo cual dificulta su determinación, ello ha condicionado la utilización de varios métodos analíticos para medir otras modificaciones de las proteínas como la hidroxilación aromática de fenilalanina y la conversión de tirosina a di-tirosina y nitro-tirosina <sup>130</sup>. También, hay que tener en cuenta que la carbonilación de proteínas implica una oxidación severa y, por tanto, es marcador de un estrés oxidativo más grave. Nuestros resultados apoyan esta hipótesis, ya que en los 25 pacientes con SAHS grave que cumplieron tratamiento con CPAP, las cifras de proteínas carboniladas disminuyeron significativamente. Por tanto, aunque respecto al grupo control los pacientes con SAHS mostraron cifras similares, al comparar las cifras de proteínas carboniladas en el grupo más grave se constató que la CPAP logró disminuir significativamente la oxidación proteica.

#### **VII. 4. SAHS Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.**

Datos obtenidos de varios estudios longitudinales sugieren el fuerte papel desempeñado por el SAHS en el desarrollo de enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión arterial, enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares <sup>41-43,73-79</sup>.

Muchos pacientes diagnosticados de SAHS sin síntomas de enfermedad cardiovascular presentan signos subclínicos de aterosclerosis que están relacionados tanto con la estructura del vaso como es el incremento del grosor de la capa íntima y media, formación y calcificación de la placa arteriosclerótica en la pared arterial, así como signos relacionados con su función, esto es disfunción endotelial. La alteración del endotelio favorece el fenómeno de la aterosclerosis y es considerada un factor de riesgo cardiovascular <sup>131</sup>.

Las células endoteliales constituyen una barrera permeable en los vasos. Regulan el tono vascular y mantienen una situación antitrombótica y antiinflamatoria. Gran parte de las propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio vascular están mediadas por su capacidad de producir y liberar sustancias como el óxido nítrico, molécula inhibidora de la agregación plaquetaria, con elevada actividad vasodilatadora y una importante función antiinflamatoria. El óxido nítrico previene la expresión de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis (NF)  $\kappa$ B y de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), así como la adhesión e infiltración de leucocitos. Un gran número de marcadores de adhesión celular tales como la ICAM-1, moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1), la E-selectina y la L-selectina se encuentran elevadas en SAHS respecto los sujetos sanos <sup>132</sup>.

El daño generado por diferentes factores como la obesidad, hipertensión o los fenómenos de hipoxia-reoxigenación presentes en el SAHS, inducen la expresión de moléculas de adhesión celular que promueven la adhesión de leucocitos circulantes a las células endoteliales considerándose este fenómeno como el primer paso en la patogénesis de la aterosclerosis.

La vasodilatación mediada por el óxido nítrico en el endotelio puede alterarse por una disminución en la producción del óxido nítrico o un aumento en su degradación. En situaciones donde existe un exceso de especies óxido reactivas tales como el anión superóxido o lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas se incrementa la degradación del óxido nítrico y, por tanto, disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial favoreciendo la disfunción endotelial <sup>126,132</sup>.

El papel que juega la disfunción endotelial en la patogénesis cardiovascular en el SAHS ha sido estudiado en varios trabajos donde se evidencia un empeoramiento de la vasodilatación dependiente del endotelio <sup>48,133</sup>. Es conocida la influencia de

la presión parcial de oxígeno y la regulación de la expresión de la óxido nítrico sintetasa. La producción sistémica del óxido nítrico también empeora en el SAHS y la administración de oxígeno lo aumenta de forma significativa. Por tanto, es posible un vínculo entre la disfunción endotelial y el estrés oxidativo con la hipoxemia nocturna.

La causa del daño endotelial en estos pacientes no es bien conocida pero entre los mecanismos posibles se barajan la generación de sustancias oxígeno reactivas y la inflamación sistémica debidas a la hipoxemia nocturna <sup>134,135</sup>.

La relación entre disfunción endotelial y los parámetros respiratorios es controvertida. Kato et al <sup>136</sup>, no observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la hiperemia reactiva isquémica entre pacientes con SAHS y un grupo control. Sin embargo, Nieto et al <sup>137</sup>, observaron una asociación significativa entre la gravedad de la desaturación (T90), el diámetro arterial y el porcentaje de vasodilatación arterial mediado por el flujo. Igualmente, Chung et al <sup>138</sup>, demostraron que la dilatación vascular mediada por el flujo sanguíneo matutina era significativamente menor en aquellos sujetos con SAHS grave respecto el grupo control.

Nuestro estudio es el primero que, en el mismo grupo de pacientes, compara la hiperemia reactiva isquémica nocturna y matutina con el fin de evaluar con precisión los efectos de los eventos respiratorios sobre la función endotelial. Ambos grupos (pacientes diagnosticados de SAHS y sin SAHS) mostraron unos valores nocturnos de hiperemia reactiva isquémica similares y, sin embargo, en los pacientes con SAHS se observó un empeoramiento significativo en los valores matutinos de la hiperemia reactiva a la isquemia, apoyando la hipótesis de que la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño produce disfunción endotelial.

La alteración de la hiperemia reactiva a la isquemia no se asoció con la gravedad de la hipoxemia determinada mediante el valor del T90, esto es porcentaje de sueño con una SaO<sub>2</sub> menor al 90%. En nuestro estudio, fue la hipoxia intermitente nocturna la variable que se asoció de forma independiente con un empeoramiento de la hiperemia reactiva a la isquemia. Este hallazgo apoya el importante papel que juega la hipoxemia intermitente nocturna en los mecanismos intermedios relacionados con el daño vascular <sup>135</sup>.

Son escasos los trabajos que han estudiado la repercusión de un aumento del estrés oxidativo y la función endotelial. Ohike et al <sup>138</sup>, quienes estudian a un grupo de 10 sujetos varones con edades comprendidas entre 39-69 años, el estrés oxidativo y disfunción endotelial y compara el impacto de la CPAP. Entre los marcadores de estrés oxidativo valoraron el óxido nítrico y ADMA (por sus siglas, *asymmetric dimethylarginine*), esta última es una molécula dimetilarginina con estructura análoga a la L-arginina relacionada con hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, hipercolesterolemia y engrosamiento de la capa media – íntima de la arteria carótida lo que sugiere su posible papel responsable en la disfunción endotelial. Sin embargo, en este trabajo estos marcadores no fueron predictores de la hiperemia reactiva isquémica.

Teniendo en cuenta que el SAHS se asocia a una situación de estrés, Grebe et al <sup>140</sup>, analizaron el efecto antioxidante de la vitamina C en un grupo de 10 pacientes diagnosticados de SAHS y en 10 sujetos sanos y estudiaron el impacto de esta intervención sobre la dilatación vascular mediada por el flujo sanguíneo. Estos autores encuentran que se producía un incremento significativo de la respuesta vasodilatadora dependiente del flujo tras la administración de vitamina C.

Sin embargo, los trabajos mencionados anteriormente no estudiaron la causalidad ni realizaron intervenciones terapéuticas para evaluar el estrés oxidativo <sup>139,140</sup>. Además algunos de los marcadores estudiados eran diferentes y puede que no tuvieran el mismo papel biológico que los analizados en nuestro estudio.

Como se ha comentado anteriormente, los resultados de nuestro trabajo muestran un aumento de estrés oxidativo en los pacientes con SAHS, si bien esta variable no explica totalmente la disfunción endotelial y hacen pensar que existan distintos mecanismos biológicos relacionados con la hipoxemia intermitente. Entre ellos, es probable que el estrés oxidativo sea uno más, además de otros como la liberación de moléculas inflamatorias y la apoptosis celular que pudieran afectar a la función endotelial <sup>45,135,141,142,143,144</sup>.

## **VII .5. SAHS GRAVE.**

Desde el punto de vista científico, el SAHS tiene un gran interés ya que los trastornos respiratorios durante el sueño se pueden controlar mediante un

tratamiento eficaz. La CPAP es un dispositivo que genera una presión continua que es transmitida mediante una mascarilla (interfase) a la vía aérea superior del paciente, así la CPAP estabiliza y evita el colapso de la vía aérea superior con la finalidad de controlar los eventos respiratorios. Por ello, la CPAP es considerada en la actualidad el tratamiento de elección en el SAHS <sup>11,145,146,147</sup>

La existencia de un tratamiento eficaz nos permitió estudiar en los pacientes con SAHS grave el impacto de la CPAP y, mediante un estudio cuasiexperimental, pudimos comparar los cambios observados antes y después de 3 meses de tratamiento.

En nuestro trabajo, se observó una mejoría significativa después del tratamiento con CPAP en los parámetros relacionados con los trastornos respiratorios (IAH) y en los asociados a la SaO<sub>2</sub> nocturna. En este sentido la eficacia de la CPAP ha sido ampliamente demostrada. Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la CPAP respecto a placebo o al cumplimiento de medidas generales de tratamiento <sup>148,149</sup>. En este aspecto ha sido demostrada su eficacia en el SAHS leve-moderado <sup>149,150</sup> y como fue nuestro caso, también en el SAHS grave <sup>151,152,153</sup>.

Como se ha comentado previamente existe una estrecha relación entre SAHS e hipertensión arterial, hasta un 30% de los sujetos hipertensos muestran un número elevado de eventos respiratorios durante el sueño y aproximadamente la mitad de los enfermos con un SAHS son hipertensos. En nuestro trabajo las cifras de presión arterial estaban más elevadas en los sujetos pertenecientes al grupo de SAHS grave. Este aspecto fue analizado por Peppard et al <sup>65</sup>, observando que existía una mayor incidencia de hipertensión arterial relacionada con la gravedad del SAHS. En esta línea, Logan et al <sup>66</sup>, detectaron que en la hipertensión de difícil control farmacológico la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño alcanza el 80%. Apoyando esta hipótesis, en nuestro estudio, se observó un descenso significativo en las cifras matutinas de la presión arterial sistólica y diastólica tras el tratamiento con CPAP. La eficacia de la CPAP para disminuir las cifras de presión arterial ha sido valorada en una revisión sistemática y en estudios de metanálisis <sup>68-71</sup>, y corroborada en un estudio multicéntrico, demostrándose que la CPAP es eficaz para disminuir las cifras tensionales en pacientes con SAHS y con hipertensión arterial de reciente diagnóstico <sup>72</sup>. En un trabajo reciente,

Sharma et al <sup>97</sup> analizan la asociación existente entre el SAHS y síndrome metabólico así como su respuesta tras tratamiento con CPAP. Los resultados determinaron una mejoría en el perfil lipídico y en una disminución significativa de la presión arterial sistólica y diastólica.

Para explicar el impacto de la CPAP sobre las cifras de presión arterial se han descrito distintas hipótesis. La hipersomnolia es un factor que ha sido considerado para predecir la reducción de la presión arterial<sup>154,155,156</sup>. No obstante, actualmente se acepta que la gravedad del SAHS es un factor más importante para controlar las cifras de presión arterial tras el tratamiento con CPAP<sup>112, 157,158</sup>.

Como ha sido comentado en apartados anteriores, en el SAHS se ha observado un aumento de estrés oxidativo. En este sentido, respecto a los sujetos del grupo control, los enfermos más graves mostraron un aumento en las cifras de los marcadores de estrés oxidativo y estos descendieron significativamente tras el tratamiento con CPAP, incluidas las cifras de proteínas carboniladas. Este aspecto ha sido evaluado en otros estudios, observando que tras tratamiento con CPAP los niveles de estrés oxidativo se reducen de forma significativa <sup>159</sup>. También Hernández et al <sup>160</sup>, en 36 sujetos diagnosticados de SAHS y 10 controles mostraron que el tratamiento con CPAP reducía los niveles de malondialdehído. Resultados similares se han obtenido en trabajos realizados por Barceló et al <sup>124</sup>; estos autores detectaron que en pacientes con SAHS grave existía un perfil lipídico alterado y que después del tratamiento con CPAP mejoraba la peroxidación lipídica. Por tanto, nuestro trabajo aumenta la evidencia de que en el SAHS se observan un incremento de estrés oxidativo y una mejoría significativa de este tras un tratamiento eficaz del SAHS mediante CPAP.

Nuestro estudio mostró que el índice de desaturación de oxígeno, que valora el número de episodios de hipoxemia-reoxigenación, fue la variable que independientemente se asoció con un empeoramiento de la hiperemia reactiva isquémica. Este resultado es similar al observado por Cross et al, quienes mostraron que la respuesta vasodilatadora del endotelio tras la administración de nitroprusiato sódico o acetilcolina empeoraba a medida que aumentaba el índice de desaturación y esta mejoraba significativamente tras iniciar tratamiento con CPAP<sup>161</sup>. Igualmente Noda et al <sup>162</sup>, tras analizar la función endotelial, a partir de

la producción de óxido nítrico, observaron una mejoría de la función endotelial después del tratamiento con CPAP no sólo en pacientes con SAHS grave sino también en SAHS moderado. En un reciente estudio, se observó que en pacientes con SAHS e importante desaturación nocturna presentaban una peor función endotelial y que ésta mejoraba tras el tratamiento con CPAP <sup>161</sup>.

Por tanto, son varios los estudios realizados que junto con el nuestro obtienen resultados que demuestran la relación entre el SAHS y la alteración de la respuesta endotelial, y la buena respuesta después del tratamiento con CPAP.

Si tenemos en cuenta que la disfunción endotelial precede al fenómeno aterosclerótico, se puede considerar al SAHS como un factor de riesgo cardiovascular y que el tratamiento con CPAP puede incidir en la mortalidad vascular asociada al SAHS <sup>40,73,74,84,163,164</sup>.

En este sentido, se ha observado en el SAHS no tratado un aumento significativo de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con SAHS moderado-grave <sup>165</sup>, Igualmente el estudio de cohortes de Wisconsin <sup>166</sup> ha aportado un aumento estadísticamente significativo en todas las causas de mortalidad y específicamente mortalidad cardiovascular en pacientes con SAHS grave <sup>167,168,169</sup>. Por tanto, es clave en una población con riesgo desde el punto de vista vascular estudiar la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño, ya que el diagnóstico y adecuado control con CPAP, puede mejorar la morbimortalidad vascular. Teniendo todo esto en cuenta, podemos decir que el correcto tratamiento del SAHS mejora los signos tempranos de la aterosclerosis. Estos hechos plantean la posibilidad de que el tratamiento del SAHS mediante CPAP pudiera prevenir a largo plazo la morbilidad cardiovascular asociada en estos sujetos.

**Limitaciones potenciales de nuestro estudio:** Nuestro estudio fue diseñado para comparar los resultados obtenidos en pacientes diagnosticados de SAHS con un grupo control. El efecto del tratamiento no fue controlado con placebo, dado el riesgo cardiovascular inherente en pacientes con SAHS severo no tratado <sup>22,39,40-43,46,47</sup>. En nuestros pacientes SAHS severo (mediana IAH: 71 eventos por hora de

sueño) no pareció ético usar una presión subóptima durante un período de tiempo de 3 meses. En el diseño del estudio, se controlaron posibles factores de confusión no relacionados con una apnea obstructiva durante el sueño que pudieran estar asociados con fenómenos de disfunción endotelial. Por tanto, los pacientes con enfermedad severa, incluyendo la hipertensión arterial en tratamiento con fármacos que pudieran afectar la función endotelial fueron excluidos. La obesidad también se ha relacionado con disfunción endotelial. Sin embargo, no se observaron cambios en el índice de masa corporal en los pacientes tratados con CPAP, aunque sí se observó en este grupo una mejoría significativa del estrés oxidativo y de la hiperemia reactiva a la isquemia.

**En resumen**, en la práctica clínica y usando un amplio número de sujetos, nuestro estudio ha demostrado que la hipoxemia intermitente en el marcador biológico más estrechamente asociado a disfunción endotelial, mientras que el estrés oxidativo no parece ser el principal mecanismo intermedio de daño endotelial. Es posible que el estrés oxidativo sea un mecanismo más dentro de una ruta metabólica más amplia donde interactúan diversas vías. En el grupo con SAHS grave, una vez controlados los eventos respiratorios y la hipoxemia intermitente mediante CPAP mejora el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Estos hallazgos son de gran importancia clínica, puesto que el tratamiento de la apnea obstructiva durante el sueño podría tener un importante impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, posiblemente previniendo las complicaciones vasculares asociadas a dicha enfermedad.



## VIII. CONCLUSIONES.

De los resultados observados durante la realización de la presente tesis se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1.** Este estudio muestra que, en comparación con el grupo control, los enfermos con síndrome de apneas-hipopneas del sueño sufren un mayor grado de disfunción endotelial.
- 2.** En el síndrome de apneas-hipopneas del sueño, la disfunción endotelial empeora durante la noche de tal forma que se observa un mayor grado de deterioro tras el sueño.
- 3.** Los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño presentaron marcadores de estrés oxidativo más elevados que los sujetos control, salvo en los valores de proteínas carboniladas.
- 4.** Los trastornos respiratorios durante el sueño, valorados por el índice de apneas-hipopneas, y las variables que evaluaron la SaO<sub>2</sub> nocturna se correlacionaron con la hiperemia reactiva a la isquemia.
- 5.** La hipoxemia intermitente valorada mediante el índice de desaturación de oxígeno fue el parámetro asociado de forma independiente con la disfunción endotelial.
- 6.** En el presente estudio no se observa que los marcadores de estrés oxidativo expliquen independientemente la variabilidad de la disfunción endotelial.
- 7.** En el grupo con síndrome de apneas-hipopneas del sueño grave, después de 3 meses de tratamiento con CPAP, se observó una mejoría de los marcadores de estrés oxidativo.
- 8.** En el grupo con síndrome de apneas-hipopneas del sueño grave el tratamiento con CPAP mejoró la función endotelial después de tres meses de iniciado el tratamiento.

## IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Nicolau MC, Akaârir M, Gamundí A, González J, Rial RV. Why we sleep: The evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 379-406.
2. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med.* 2007;8 (Suppl 3):27-33.
3. An American Sleep Disorders Association Review. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 1997; 20:423-487.
4. Kushida CA, Litner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 38:499-521.
5. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associate events—rules, terminology and technical specifications. 1st edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
6. Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA, Remmers JE. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:43-48.
7. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest.* 1993; 104:781-787.
8. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
9. Jurado Gámez B, Redel Montero J, Muñoz Cabrera L, Fernández Marín MC, Muñoz Gomariz E, Martín Pérez MA, Cosano Povedano A. Costeffectiveness and degree of satisfaction with home sleep monitoring in patients with symptoms of sleep apnea. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 605 – 610.
10. Hirskowitz M, Kryger MH. Monitoring techniques for evaluating suspected sleep-disordered breathing. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): Principles and practice of Sleep Medicine. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005, pp 1378-1393.

11. Grupo Español de sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (suppl 4).
12. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events—rules, terminology and technical specifications. 1st edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007
13. Reinoso Suárez F, de Andrés I, Rodrigo Angulo M, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 63-77.
14. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006; 21:482-493
15. Morrell MJ, Browne HAK, Adams L. The respiratory response to inspiratory resistive loading during rapid eye movement sleep in humans. *J Physiol* 2000; 526: 195-202.
16. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24: 726-731  
Smith CA, Henderson KS, Xi L, Chow CM, Eastwood PR, Dempsey JA. Neural-mechanical coupling of breathing in REM sleep. *J Appl Physiol* 1997; 83:1923-1932.
17. Rial RV, Nicolau MC, Gamundí A, Akaâr M, Aparicio S, Garau C, Tejada S, Roca C, Gené L, Moranta D, Esteban S. The trivial function of sleep. *Sleep Med Rev*. 2007; 11:311-25.
18. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007; 131:595-607.
19. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353:2025-2033.
20. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102:61-66.
21. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, O'Connor GT, Punjabi NM, Shahar E. Sleep Heart Health Study. *Sleep and*

- sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:7-14.
22. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res* 2007; 16:128-134.
  23. Machado M-C L, Vollmer VM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira M-V C, Leitao FS, Queiroga Jr F, Lorenzi-Filho G, Krishnan JA. CPAP and survival in moderate to severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35:132-137.
  24. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007; 132:1322-1336.
  25. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1112-1115
  26. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005; 128:587-594.
  27. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63:395-401.
  28. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667–689.
  29. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.*1993; 328:1230-1236
  30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:608-613.
  31. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:685-689
  32. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Alvarez JM, Golpe A, Rodriguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50- to 70-year-old individuals. A survey. *Respiration.* 1999; 66:317-322.

33. Capote F, Masa JF, Jiménez A, Peces-Barba G, Amilibia J, Rubio R. Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. Arch bronconeumol 2002; 38 (Supl 3): 21-27.
34. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea síndrome. Arch Bronconeumol 1999; 35:422-427.
35. Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platon MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano-Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. Sleep 1997; 20:676-677.
36. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep a population based study in adults. Sleep 2001; 24: 392-400.
37. Durán J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G, Zorrilla V, Tellechea B. Utilidad de un modelo de predicción clínica en el diagnóstico de pacientes con sospecha de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 2001; 37 (supl 1):24.
38. Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. Sleep 2009; 32:46-52.
39. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. Eur Respir J 2006; 28:596-602.
40. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente F, Agustí 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; 365:1046-53.
41. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Eng J Med 2005; 353:2034-2041
42. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:612-617.
43. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-

- Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:343-346.
44. Pack AI. Advances in sleep-disorders breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 73:7-15.
45. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2006; 11:24-31.
46. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality, The Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31; 1079-1085.
47. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, Stubbs R, Hla KM, Sleep-disordered-Breathing and mortality; Eighteen-year follow-up of Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31:1071-1078.
48. McNicholas WT, Bonsignore MR and the management committee of EU cost action B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanism and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156-178.
49. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour S et al. Leptin and ghrelin levels in patients with OSA. Effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-257.
50. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34:243-260.
51. DeFronzo RA, Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004; 88: 787-835.
52. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371:1800-1809.
53. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR: Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61:945-950.
54. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13:355-362.
55. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:207-217.

56. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:521–530.
57. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–1595.
58. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. The effect of CPAP on insulin resistance and hbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62:969–974.
59. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ. Sleep disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diab Res Clin Pract* 2008; 81:2-12.
60. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
61. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2008; 51:1403-1419.
62. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91:1555–1562.
63. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55:736-740.
64. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829–1836.
65. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378–1384.

66. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271-2277.
67. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010; 138:434-443.
68. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD001106.
69. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Mascariello A, De Weerd, Poppe C, Dupont A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 2007; 167:757-65.
70. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417-2348-51.
71. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185:62-72.
72. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, Gonzalez M, Lloberes P, Masa JF, De La Peña M, Carrizo S, Mayos M, Barbé F; Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Nov 24;341:c5991. doi: 10.1136/bmj.c5991.
73. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:81-86.
74. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Sep 2; 118:1080-111.
75. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2005; 352:1206-1214.
76. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al: Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364-367.



77. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al: Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Col Cardiol* 2007; 49:565-571.
78. Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, et al: Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart* 2006; 92:1854-1855.
79. Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, Ibrahim OA, Salem R, Redline S. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1147-1155.
80. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-366.
81. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling association with severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085-1091.
82. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23: 735–740.
83. Arzt M, Yount T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1447-1451.
84. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267-272.
85. Kaneko Y, Hayek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26:293-297.
86. Kump K, Whalen C, Tishler PV, Browner I, Ferrete V, Strohl KP, Rosenberg C, Redline S. Assessment of the validity and utility of a Sleep-Symptom Questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:735-741.
87. Johns JW. A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
88. Johns MW. Sensitivity and specificity of Multiple Sleep Latency Test (MSLT), the Maintenance of Wakefulness Test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9:5-11.

89. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washintong, DC: Government Printing Office; 1968. NIH Publication No 204.
90. American Sleep Disorders Association. The Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15:174-184.
91. Debbabi H, Bonnin P, Ducluzeau PH, Lefthériotis G, Levy BI. Noninvasive assessment of endothelial function in the skin microcirculation.. *Am J Hypertens* 2010; 23:541-546.
92. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, Lozano A, Gómez P, Jiménez Y, Pérez Jiménez F. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1864-1868.
93. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease 2006; 52:601-623.
94. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002; 25:143-147.
95. Masa JF, Rubio M, Findley LJ and Cooperative Group. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1407-1412.
96. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373:82-93.
97. Sharma SK, Agrawal W, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277-2286
98. Jurado-Gamez, B, Gomez-Chaparro, JL, Muñoz-Calero, M, Serna Sanz, A, Muñoz-Cabrera, L, Lopez-Barea, J, Gozal D. Serum proteomic changes in adults with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2011 Sep 17. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00955.x.
99. McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:190-195.

100. Savransky V, Nanayakkara A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290-1297.
101. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496–506.
102. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156–162.
103. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, Muro S, Hattori N, Matsumoto H, Niimi A, Chiba T, Nakao K, Mishima M, Ohi M, Nakamura T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003; 114: 370-376.
104. Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, Jakate S, Cotler SJ. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 918-921.
105. Tatsumi K, SAibara T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and non alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005;33:100-104.
106. Norman D, Bardwell WA, Arosemena F, Nelesen R, Mills PJ, Loredó JS, Lavine JA, Dimsdale JE. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31:121-126.
107. Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal, D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep Apnea. *Chest* 2008;133:92–99.
108. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, et al. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1609–1617.
109. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, et al. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol* 2009; 107: 17–24.
110. Tamisier R, Pe´pin JL, Re´my J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37: 119–128.

111. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-1239.
112. Haentjens P, Meerhaeghe A, Moscariello A, De weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkenieers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controls randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167:757-764.
113. Arnadottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009; 32:447-470.
114. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gougoulianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003; 4: 225-228.
115. Cofta A, Wysoka E, Piorunek T, Rzymkowska M, Batura- Gabryel H, Torlinski L. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2008, 59: 183-190.
116. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127:1674-1679.
117. Ruiz García A, Sánchez Armengol A, Luque Crespo E, García Aguilar D, Romero Falcón A, Carmona Bernal C, Capote F. Valores de ácido úrico en sangre en pacientes con trastornos respiratorios del sueño. *Arch Bronconeumol* 2006;42:492-500.
118. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 2007; 132:76-80.
119. El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, et al. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnea: a randomized controlled study. *Eur Respir J* 2006;27:997-1002.
120. Jordan W, Cohrs S, Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G, Pilz J, Rütther E, Kornhuber J, Bleich S. Evaluation of stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2006; 113:239-254.
121. Barceló A et al. Estrés oxidativo y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:393-399.

122. Suzuki Y, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Rad Biol Med* 2006; 40:1683-1692.
123. Ye L, Ma GH, Chen L, Li M, Liu JL, Yang K, Li QY, Li N, Wan HY. Quantification of circulating cell-free DNA in the serum of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lung*. 2010;188:469-74.
124. Barceló A, Miralles C; Barbé F, Vila M, Pons S, Agustí A.G. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644-647.
125. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003;124:1386-92
126. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanism of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467-1484.
127. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta*. 2004;339:1-9.
128. Lim PS, Chen WC, Wu MY, Hu CY, Chien PI. Increased oxidative stress in hemodialysis patients with hi risk for sleep apnea syndrome. *Blood Purif* 2009; 28:144-149.
129. Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:1095-1101.
130. Stadtman ER. Important of individuality in oxidative stress and aging. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:597-604.
131. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1149-1160.
132. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
133. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000; 89:493-498.

134. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pépin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128:3407-3412.
135. Lévy P, Pépin JL, Arnaud KC, Tamisier R, Borel JC, Dematteis, Godin-Ribuot D, Ribuot C. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008; 32:210-217.
136. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102:2607-2610.
137. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:354-360.
138. Chung et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30:997-1001.
139. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure. possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005; 69:221-226.
140. Grebe M, Eisele HJ, Weismann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, Schulz R. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:897-901.
141. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33:1195-1205.
142. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117:2270-2278.
143. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1186-1191.

144. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:369-375.
145. Kushida CA, Littner MR, Hirskowitz M, Morgenthaler TI, Aleezi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patient with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-380.
146. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of systematic Review* 2006; 3: Art No:CD001106-DOI:10.1002/14651858.CD001106.pub3
147. McDaid C, Dure'e KH, Griffin SC, Weatherly HLA, Stradling JR, Davies RJO, Sculpher MJ, Westwood ME. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 427-4.
148. Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:858-65.
149. Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:939-43.
150. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:656-64.
151. Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, Dimsdale JE. Neuropsychological effects of one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psychosom Med*. 2001; 63:579-84.
152. Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension*. 2000; 35:144-7.
153. Ziegler MG, Mills PJ, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic

- nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;120:887-93.
154. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015–1023.
155. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–764.
156. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1229–1235.
157. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
158. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204–210
159. Christou K, Kostikas S, Pastaka C, Tanou K et al. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2009; 10:87-94.
160. Hernández C, Abreu J, Abreu P, Colino R, Jiménez A. Efectos del tratamiento con CPAP nasal en el estrés oxidativo en pacientes con síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:125-129.
161. Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW, Newby DE, Douglas NJ. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax* 2008; 63:578-583.
162. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hipertens Res*. 2007; 30:669-76.



163. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:7.6-12.
164. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140:534-42.
165. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31:1079–85.
166. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31:1071–8.
167. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–53.
168. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20:1511–1518.
169. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-age men with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:159–165 .



**Anexo 2.** Escala de Epworth.

0: Nunca me duermo      1: Ligeras posibilidades de dormir.

2: Moderadas posibilidades    3: altas posibilidades de dormir.

Situación	Puntuación
<input type="checkbox"/> Sentado leyendo un periódico, una revista, un libro	.....
<input type="checkbox"/> Viendo la televisión.	.....
<input type="checkbox"/> Sentado, sin hacer nada, en un lugar público	.....
(Por ejem. En un cine, una reunión familiar o de trabajo, ceremonia religiosa etc)	
<input type="checkbox"/> De pasajero en un coche al cabo de una hora sin parar.	.....
<input type="checkbox"/> Acostado por la tarde cuando las circunstancias me lo permiten.	.....
<input type="checkbox"/> Sentado hablando con alguien.	.....
<input type="checkbox"/> Sentado tranquilo después de una comida sin alcohol.	.....
<input type="checkbox"/> En un coche, si se para unos minutos por el tráfico.	.....
Puntuación total:	.....

**Anexo 3.** Valoración del grado de somnolencia según el investigador.

- No somnolencia.
- Somnolencia leve o pasiva: viendo la televisión, como pasajero en un coche. En situaciones que requieren mínima estimulación y/o durante períodos con facilidad fisiológica (mediodía, noche).
- Somnolencia moderada o activa: en situaciones activas leve como trabajos rutinarios, leyendo, en reuniones.
- Somnolencia grave o muy activa: en situaciones claramente activas como hablando, conduciendo, comiendo.