

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO COMO FACTOR DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA.

**OSTRUCTIVE SLEEP APNEA AS A RISK FACTOR
FOR SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS.**



AUTORA: IRENE RUIZ ADELANTADO

DIRECTOR: JOSÉ M^a MARÍN TRIGO

Servicio Neumología Hospital Universitario Miguel Servet

ÍNDICE

ÍNDICE	1
1. RESUMEN/ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Hipótesis	7
2.2 Objetivos de este Trabajo de Fin de Grado	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1 Selección de participantes	8
3.2 Mediciones	9
3.3 Análisis estadístico	9
4. RESULTADOS	12
4.1 Descripción de la población a estudio.....	12
4.2 Determinantes del GIM.....	12
4.3 Determinantes de la presencia de aterosclerosis subclínica	13
4.4 CPAP	13
5. DISCUSIÓN.....	15
6. CONCLUSIÓN.....	20
7. BIBLIOGRAFÍA.....	21

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Objetivo: Demostrar el efecto del síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) sobre el desarrollo de aterosclerosis es un gran reto debido al gran número de comorbilidades que suelen acompañar a la enfermedad. Hemos realizado un estudio de cohortes para estudiar las diferencias en el grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida común derecha (GIM) entre pacientes con AOS y sujetos sanos sin comorbilidades y evaluar los cambios en el GIM a 12 meses de seguimiento en sujetos tratados o no tratados con CPAP.

Material y Métodos. Se seleccionan los participantes de la cohorte general del estudio referido que incluye a sujetos que acuden a la Unidad de Sueño del HUMS. Como criterios de exclusión se incluyen: tabaquismo, edad (entre 18 y 65 años), presencia de aterosclerosis clínica, comorbilidad crónica, IMC>40kg/m² y mujeres premenopáusicas. El diagnóstico del AOS se realizó mediante poligrafía domiciliaria, y se escogió el %CT90 para determinar los niveles de gravedad. Las mediciones del GIM carótida común derecha se realizaron mediante ecografía 3D. El tratamiento con CPAP se consideró eficaz cuando su uso era mayor de 4 horas al día.

Resultados. En el estudio se incluyeron 197 pacientes de los cuales 33 eran sanos, 65 tenían AOS leve, 50 AOS moderado y 49 AOS grave. De todos 47 usaron tratamiento con CPAP. La edad y el %CT90 fueron las únicas variables que demostraron asociación directa con el aumento de la aterosclerosis ($p=0,001$ y $p=0,011$ respectivamente). El tratamiento con CPAP no mostró diferencias entre grupos ($p=0,079$).

Conclusión. EL AOS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis. El tratamiento con CPAP muestra una tendencia a mejorar el grado de aterosclerosis.

Palabras claves. Apnea obstructiva del sueño. Aterosclerosis subclínica. CPAP. Grosor íntima media carotidea.

ABSTRACT

Background: To demonstrate the effect of obstructive sleep apnea (OSA) on the development of atherosclerosis syndrome is a major challenge because of the large number of comorbidities that often accompany the disease. We conducted a cohort study to examine differences in the thickness of the intima-media layer (IMT) of the right common carotid artery between OSA patients and healthy subjects without comorbidities and evaluate changes in IMT layer to 12 month follow-up in subjects treated or not treated with CPAP.

Methods. The participants were selected from the general cohort that was being studied, involving subjects who came to the Sleep Unit of HUMS are selected. Exclusion criteria include: smoking, age (between 18 and 65 years old), presence of clinical atherosclerosis, chronic comorbidities, BMI > 40kg/m² and premenopausal women. The diagnosis of OSA was made by home sleep monitoring, and %CT90 was chosen to determine the severity levels of the disease. Measurements of the right common carotid IMT were performed using 3D ultrasound. CPAP treatment was considered effective when its use was greater than 4 hours a day.

Results. The study included 197 patients of whom 33 were healthy, 65 had mild OSA, 50 moderate and 49 severe OSA. 47 used CPAP treatment. Age and CT90% were the only variables that demonstrated direct association with increased atherosclerosis ($p = 0.001$ and $p = 0.011$ respectively). CPAP treatment showed no differences between groups ($p = 0.079$).

Conclusion. OSA is an independent risk factor for the development of atherosclerosis. CPAP treatment has a tendency to improve the degree of atherosclerosis.

Keywords. Obstructive sleep apnea. Subclinical atherosclerosis. CPAP. Carotid intima media thickness.

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (AOS) se define por la presencia de apneas y/o hipopneas obstructivas durante el sueño con una densidad ≥ 5 eventos por hora (índice de apnea-hipopnea IAHI ≥ 5) de registro asociado a somnolencia diurna excesiva. Las apneas e hipopneas obstructivas son episodios de reducción completa o parcial del flujo aéreo respectivamente durante más de 10 segundos. Cuando el número de episodios por hora de sueño es superior a 5 se indica que el sujeto padece apnea obstructiva del sueño (AOS)¹². El AOS induce un cuadro de excesiva somnolencia diurna y puede asociarse a trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos e inflamatorios secundarios.

Los episodios obstructivos suelen asociarse a desaturaciones de O₂, retención de CO₂, aumento de la frecuencia cardíaca y suelen acabar con breves microdespertares o *arousals*, que producen fragmentación del sueño y disminución de la cantidad de sueño profundo y sueño REM².

Estudios epidemiológicos han demostrado que el AOS sintomático afecta a un 4-6% de los hombres y un 2-4% de mujeres de la población general adulta con edades medias. Sin embargo la AOS tiene una prevalencia de un 24% para hombres y 9% para mujeres^{3,4}.

La normativa SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) establece que un IAHI mayor de 5/h asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico de AOS¹. Por otro lado en los últimos años ha destacado la importancia de los efectos adversos cardiovasculares y sobre la salud y calidad de vida en individuos aparentemente asintomáticos con IAHI alterado. Por ello la AASM (American Academy of Sleep Medicine) confirma que se puede llegar al diagnóstico de AOS a pesar de no haber síntomas⁵. La triada típica consiste en: ronquido, apneas observadas e hipersomnolencia. El método de referencia para el diagnóstico es la polisomnografía convencional (PSG). Esta exploración es compleja, molesta para el paciente y precisa de una noche de hospitalización. Las poligrafías respiratorias y estudios PSG de noche partida son más

accesibles para la amplia cantidad de pacientes con sospecha de AOS. La poligrafía respiratoria se acepta como método diagnóstico de primera elección en los casos de moderada a alta sospecha de AOS⁶. El factor de riesgo más importante en el AOS es la obesidad, estando esta presente hasta en un 80% de los afectados⁷.

El tratamiento de elección de la AOS es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), y se considera que su uso mínimo diario eficaz son al menos 4 horas. Es efectiva para eliminar la somnolencia diurna, mejora la calidad de vida y puede ser un tratamiento coadyuvante en la HTA^{8,9}. No existen estudios randomizados que hayan demostrado aumentar la supervivencia. Es posible que nunca se realicen este tipo de estudios debido a que no es ético asignar a brazo sin CPAP a pacientes con AOS y somnolencia diurna. Sin embargo nuestro grupo demostró por primera vez en un estudio observacional de más de 10 años de seguimiento, que el tratamiento con CPAP reducía de forma significativa la mortalidad cardiovascular y los eventos fatales en pacientes con AOS severa (p.e. IAH > 30/horas)²¹. Su importancia ha ido creciendo a lo largo de los años tras demostrarse que producen un gran deterioro de la calidad de vida, HTA, arritmias, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, y accidentes de tráfico. Un IAH patológico determina un incremento de la morbilidad cardiovascular sobre todo en individuos con IAH>30/h¹⁰.

Se vienen describiendo una serie de consecuencias metabólicas, tales como inflamación sistémica, síndrome metabólico y trastornos del metabolismo glucosado. Algunos de los mecanismos intermedios, como la hiperactividad simpática, la fragmentación del sueño o la hipoxia intermitente, contribuyen a esta desregulación metabólica. En paciente con AOS se ha descrito la elevación de diferentes citocinas inflamatorias como la proteína C reactiva, interleucina-6 y TFN-alfa, así como moléculas de adhesión celular, lo que sugiere que el AOS se asociaría a un estado de inflamación sistémica que podría favorecer la arterioesclerosis. Otras hormonas producidas por el tejido adiposo como la leptina o la adiponectina, implicadas en la regulación de gasto energético, la ingesta calórica o la sensibilidad a la insulina, también presentan niveles plasmáticos alterados en el AOS^{11,12}.

Uno de los principales problemas que encontramos a la hora de analizar las consecuencias metabólicas del AOS es la dificultad de separar estas de las provocadas por la obesidad. La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de AOS, pero a la vez, es el principal elemento de confusión a la hora de analizar las consecuencias, no solo metabólicas sino en general cardiovasculares del AOS. La obesidad induce un estado de inflamación sistémica de bajo grado, que podría por sí misma explicar muchas de estas alteraciones que vemos en pacientes con AOS, e incluso algunos autores consideran que el AOS y la obesidad pueden interactuar sinérgicamente para provocar dichas complicaciones¹³. En definitiva, en muchos casos es difícil determinar si el trastorno metabólico es causado por el AOS o simplemente reflejan la coexistencia de obesidad. En pacientes con AOS sin otra patología, se han encontrado signos precoces de arterioesclerosis como aumento del grosor de la íntima-media carotídea y de la velocidad de la onda de pulso carótida femoral¹⁴.

En lo que respecta al síndrome metabólico, los investigadores no se ponen de acuerdo. Algunos consideran el AOS como un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico, mientras que otros lo definen como un componente más^{15,16}. Donde sí encontramos evidencia científica robusta es en el hecho de que el AOS se asocia a resistencia a la insulina, incluso en pacientes no obesos, y que su presencia predice un empeoramiento de dicha resistencia a largo plazo¹⁷. Asimismo un reciente meta-análisis, que incluye casi 6.000 pacientes, ha encontrado que la presencia de AOS moderado o grave es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes de tipo 2 a largo plazo.

La hipertensión arterial se reconoce por la comunidad científica como una complicación cardiovascular de la AOS. Es considerada uno de las principales causas identificables de HTA¹⁸. Múltiples estudios transversales han demostrado que existe asociación independiente entre AOS y HTA. Además disponemos de estudios prospectivos que demuestran que el padecer AOS eleva entre dos y tres veces el riesgo de desarrollar HTA, independientemente de múltiples factores de confusión, y con un efecto dosis respuesta, con mayor incidencia de HTA a medida que aumenta la gravedad del AOS^{19,20}. Este grupo

también demostró en base a una larga cohorte observacional que los pacientes que estaban bien tratados con la CPAP disminuían mucho sus niveles de HTA, a diferencia de los pacientes sin tratamiento²⁰.

La HTA, la diabetes, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo son factores de riesgo para aterosclerosis y son padecidos en un alto porcentaje por pacientes con AOS. Nuestro objetivo va a ser el demostrar asociación entre el aumento de la aterosclerosis y el AOS en pacientes sin este tipo de factores de riesgo asociados. Para cuantificar la presencia de aterosclerosis mediremos el grosor de la íntima media de la carótida común derecha en sujetos sin y con AOS y sin ningún otro factor de riesgo o comorbilidad asociada, tras un año de seguimiento de todos los participantes.

2.1 Hipótesis

Consideramos que la AOS está asociada a la presencia de aterosclerosis subclínica y que el tratamiento de la AOS con CPAP estabiliza o reduce la velocidad de su progresión.

2.2 Objetivos de este Trabajo de Fin de Grado

En una cohorte en fase de estudio y seguimiento del Grupo de Trastornos de Sueño (I.P. Dr. José M^a Marín Trigo) del Instituto Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón) / Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), se revisarán los datos actuales para:

1. Estudiar diferencias en el grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida común derecha (GIM) entre pacientes con AOS y sujetos sanos.
2. Evaluar los cambios en el GIM a 12 meses de seguimiento en sujetos sanos y en pacientes con AOS tratados o no tratados con CPAP.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología completa de este estudio ha sido publicada previamente²¹. La metodología propia para este TFG incluye:

3.1 Selección de participantes

De la cohorte general del estudio referido que incluye a sujetos que acuden a la Unidad de Sueño del HUMS, hemos seleccionado los participantes con los siguientes criterios de exclusión:

- Tabaquismo (tanto exfumadores como fumadores).
- Edad: entre 18 y 65 años.
- Padecimiento de alguna enfermedad asociada con la presencia de aterosclerosis clínica (p.e. enfermedad coronaria, ACVA, arteriopatía periférica, aneurismas...etc.)
- Presencia de comorbilidades crónicas, entendidas como cualquier entidad clínica que precise medicación periódica.
- Otras enfermedades crónicas que no precisen medicaciones periódicas pero relacionadas con inflamación sistémica.

Con estos criterios, seleccionamos una muestra de 235 participantes sin comorbilidades que no sean AOS. Hemos categorizado la población en 4 niveles de gravedad de la AOS en función del tiempo de hipoxia a lo largo del registro del sueño, expresado como porcentaje de registro con niveles de SaO₂ < 90% (%CT90).

Así quedan 4 grupos:

- Ausencia de AOS (Control) : 0% de %CT90
- Leve: 0 - <5%
- Moderado: 5 - 20%
- Grave: >20%

Elegimos %CT90 en lugar del IAH porque en la literatura disponible sobre la relación entre AOS e inflamación sistémica o disfunción endotelial, el %CT90 está más asociado que IAH a estos mecanismos intermedios. Así que pensamos que su asociación con el aumento del GIM será más precisa.

3.2 Mediciones

Se han incluido en este TFG, los valores de diversas variables de interés que fueron recogidas en su día cuando se reclutaron los sujetos. Específicamente, hemos incluido: Edad, sexo, IMC, circunferencia de cintura y cuello, IAH, %CT90 y GIM. Los valores de IAH y %CT90 se obtuvieron por poligrafía domiciliaria. Las mediciones del GIM se realizaron mediante ecografía 3D (Philips ECO) por personal especializado que obtuvo mediciones en varias arterias (carótidas, femorales y aorta abdominal). Para nuestro propósito elegimos las mediciones realizadas en la íntima media de la arteria carótida común derecha. Las características medias basales de la muestra estudiada quedan recogidas en la **tabla 1**. Todas las pruebas se repiten al año de seguimiento en todos los participantes.

La escala Epworth (cuestionario para evaluar la somnolencia diurna) y el IPAQ (Cuestionario internacional sobre actividad física) se realizan únicamente en la primera visita.

La adiponectina A, B y PCR se determinan analíticamente en la primera visita.

3.3 Análisis estadístico

Para comparar diferencias entre grupos en variables categóricas (sexo) vamos a usar el test de ChiCuadrado. Para evaluar diferencias entre las variables cuantitativas lo primero que hemos hecho ha sido demostrar si la variable sigue o no sigue una distribución normal con el test de Shapiro Wilk. Valores $>0,05$ seguían distribución normal y los que quedaban por debajo seguían una distribución no normal. Para el estudio de variables con distribución normal usamos el test de ANOVA para estudiar el nivel de significación de las comparaciones entre grupos. Para las variables que no siguen una distribución

normal usamos el estadístico de Kruskal-Wallis. En ambos casos si la $p < 0,05$ nos indica que existen diferencias significativas entre grupos. En el caso de variables que siguen distribución normal usaremos la media y la desviación estándar para expresar los datos, y las que no siguen distribución normal las expresaremos según mediana y el rango intercuartílico.

El nivel de relación entre el GIM como variable dependiente y los factores que potencialmente puedan tener relación con él (variables independientes), fue evaluado mediante pruebas de regresión. En nuestro caso han adquirido valores estadísticamente significativos la edad, el IMC, el sexo, el IAH, el %CT90, la GIM, el perímetro del cuello, la cintura, la PCR y adiponectina B. Las variables que han demostrado asociación con GIM ($p < 0.05$), se incluyeron en un modelo de regresión múltiple con el objetivo de ver cuál de todas las variables que se asocian con el aumento de la aterosclerosis es la que lo hace con más fuerza y de forma independiente a las otras.

La presencia de “aterosclerosis subclínica” fue categorizada (Si vs No) en todos los participantes. “Aterosclerosis subclínica” fue definida para los participantes que tuvieran un GIM con un valor superior al 95% del índice de confianza en la distribución de los valores de GIM en sujetos sanos sin AOS. Así podemos dividir a nuestra muestra en dos grupos: Con aterosclerosis y sin aterosclerosis y entonces realizar un análisis de regresión logístico en el que la variable dependiente es “aterosclerosis SI”. En este modelo incluimos las mismas variables independientes incluidas en la regresión lineal.

Para determinar el objetivo nº 2 de este TFG, quisimos ver si existen diferencias entre los grupos de pacientes que han llevado la CPAP y el grupo que no la ha llevado. La comparación de las diferencias valores basales y tras un año de seguimiento, se realizó mediante la prueba de t de Student o de U de Mann Whitney, ambas para datos apareados y según las variables tuvieran distribución normal o no-normal respectivamente.

Para fortalecer nuestro estudio y eliminar un mayor número de factores de confusión, de la muestra disponible de 235 pacientes excluimos los pacientes con $IMC > 40$ y a las mujeres premenopáusicas que pueden alterar nuestros resultados al encontrarse bajo el efecto protector de los estrógenos. La N final

de nuestro estudio será de 197 pacientes, y sus características quedan recogidas en **la tabla 2**.

Todos los datos han sido procesados mediante el programa IBM SPSS Statistics 22 y Microsoft Excel.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la población a estudio

Generalmente la gravedad del AOS se suele clasificar en función del IAH, pero hemos clasificado a los pacientes en función del %CT90, ya que en el análisis de regresión posterior pudimos evidenciar una mejor relación de %CT90 respecto a IAH con GIM. En la **tabla 3** están resumidas las características basales de la muestra N=197. Los resultados referentes al sexo nos muestran que al retirar las mujeres premenopáusicas la proporción de hombres/mujeres no muestra diferencias respecto a la severidad de la AOS.

La edad, estudiada mediante pruebas no paramétricas y obteniendo la p gracias al estadístico de Kruskal Wallis, es una variable que en ambos grupos (hombres y mujeres) se relaciona directamente con el aumento de la gravedad. En ambas muestras vemos como la mediana de la edad aumenta a medida que la gravedad del AOS aumenta (**figura 2**). Las variables antropométricas (IMC, circunferencia de cuello y cadera) aumentan con la severidad de la enfermedad. El GIM aumenta con la severidad de la enfermedad ($p=0.011$) (**figura 3**).

La PCR, y ApoB aumenta con %CT90 ($p<0.001$).

La escala de Epworth, el IPAQ y la ApoA no han demostrado relación con el aumento de gravedad del AOS.

4.2 Determinantes del GIM

Una vez sabemos qué variables influyen en la gravedad del AOS, y por ello podrían estar relacionadas con la enfermedad incluso ser causantes de la misma, lo que queremos es coger las variables que han tenido resultados significativos y ver cómo influyen sobre el GIM, por lo tanto esta será nuestra variable dependiente. En la **tabla 4** se resumen los resultados del análisis univariante de regresión de las principales variables independientes respecto al grosor de la íntima-media carotídea.

Realizamos un análisis multivariante mediante regresión múltiple para estudiar los factores que han tenido significación en la regresión simple y al analizarlos todos juntos vemos cuales son los que tienen más importancia y cuales siguen siendo significativos de forma independiente (**tabla 5**). Como puede apreciarse solo edad ($p < 0.001$) y %CT90 ($p = 0.011$) se asocian de forma independiente con el GIM.

4.3 Determinantes de la presencia de aterosclerosis subclínica

Tras los resultados obtenidos mediante la regresión múltiple queremos ver si existen diferencias entre los pacientes que presentan y que no presentan AS. Al estudiar al grupo control establecemos el límite a partir del cual tendremos que considerar la GIM alterado. Este va a ser 0,61mm (límite superior del intervalo de confianza). De esta forma categorizamos el valor de GIM entre “normal” cuando está por debajo de 0.61mm y anormal cuando está por encima de 0,61 mm. Establecemos, por lo tanto, dos nuevos subgrupos de sujetos; los que tienen el GIM elevado y por tanto consideramos que padecen aterosclerosis subclínica (AS) y los que no lo tienen (**tabla 6**). Mediante regresión logística hemos evaluado la variable asociada a presentar AS.

Los resultados son los siguientes:

- Edad: $p < 0,001$
- %CT90: $p = 0,023$
- IMC: $p = 0,091$
- IAH: $p = 0,0521$

4.4 CPAP

La hipótesis inicial es que el tratamiento con CPAP va a frenar o impedir la progresión de la aterosclerosis en los pacientes con AOS.

Para poder ver si la CPAP ha tenido algún efecto sobre la aterosclerosis hemos comparado los valores de GIM de la 1ª visita con los valores de la 2ª visita después de 12 meses de evolución.

A su vez clasificamos a los pacientes entre los que han llevado CPAP y los que no han llevado (solo consideraremos que usan la CPAP si su uso es >4horas/día). Con estos datos veremos cómo ha evolucionado el grosor de la íntima media a lo largo de un año en función de si han llevado o no tratamiento con CPAP (**tabla 6**).

Para realizar el estudio hemos dividido a los pacientes en dos grupos (CPAP si Vs CPAP no) y por lo tanto hemos usado la U de Mann Whitney para estudiarlos.

A un año de seguimiento, 47 participantes recibieron tratamiento con CPAP de forma efectiva (> 4 horas de media de uso cada noche) y 102 sujetos no recibieron este tratamiento. El cambio en el grosor de la íntima media en sujetos sin tratamiento fue de +0,01mm y en los pacientes que recibieron CPAP fue de -0.01mm. Estas diferencias fueron no significativas ($p < 0.078$).

5. DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestro estudio indican que padecer AOS severa está asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar aterosclerosis precoz reflejada en un aumento del espesor de la capa intima-media de las arterias carótidas. Estos hallazgos son consistentes con otros en la literatura en los que se había indicado una conclusión similar. En el llamado estudio Wisconsin, que es un estudio de cohorte observacional en población adulta trabajadora, se encontró un incremento del GIM en los sujetos con mayor nivel de IAH²². Este estudio, sin embargo, incluía a sujetos con numerosas comorbilidades y no evaluó la respuesta a CPAP. Por su parte en el único estudio que ha evaluado la respuesta a CPAP, Drager et al en un ensayo randomizado, encontraron que los pacientes con AOS severo, reducían de forma muy significativa el GIM a 4 meses de tratamiento²³. La limitación de este estudio es que el nº de sujetos era escaso y también presentaban numerosas comorbilidades. Nuestro incluye solo sujetos con AOS sin otros factores de riesgo asociado de aterosclerosis, si bien no fue randomizada la asignación a los grupos de tratamiento sino que esta fue una decisión de los médicos de los pacientes.

- Descripción de características basales

Como hemos visto en los resultados, al hacer la descripción general de las características basales que hemos querido estudiar en nuestra muestra, al retirar las mujeres premenopáusicas la proporción de hombres/mujeres no muestra diferencias respecto a la severidad de la AOS. Por lo tanto vemos que en nuestro estudio el sexo no va a ser un factor que conlleve mayor gravedad en el AOS. Nuestro objetivo al retirar a las mujeres premenopáusicas era quitar la diferencia que puede provocar el efecto protector que tienen los estrógenos durante la edad fértil, para obtener una muestra uniforme. Queríamos partir de una muestra uniforme para no encontrar diferencias en nuestros resultados que pudiesen estar asociadas al factor de confusión que puede ser el sexo.

Tenemos que valorar que al haber quitado un gran número de mujeres nos quedamos con una N de mujeres=32 y podríamos estar incurriendo en un error

Beta, ya que estudios previos han demostrado que la gravedad del AOS es mayor en el sexo masculino que en el femenino²⁵.

Al igual que en otras series, con la severidad de la AOS, la edad también aumentaba. Ello se explica por razones de distribución de grasa hacia el cuello a igualdad de IMC, especialmente entre las mujeres postmenopausicas²⁴. En nuestro trabajo el rango de edad (18 a 65 años) abarca edades medias de la vida en las que el envejecimiento todavía no domina en los procesos fisiológicos y son más determinantes otras comorbilidades como HTA, tabaco, diabetes o dislipemia para explicar la presencia de aterosclerosis subclínica. Por ello entendemos que es una fortaleza de este estudio haber excluido pacientes con estas comorbilidades, de forma que solo la presencia de AOS es el potencial determinante de la aterosclerosis. En todo caso los modelos logísticos realizados, han demostrado que incluso en etapas medias de la vida, la variable edad es el principal determinante de la enfermedad cardiovascular.

El IMC se relaciona directamente con la gravedad del AOS. Estudios realizados previamente han considerado la obesidad como causante del estado de inflamación del AOS, o factor que actúa sinérgicamente con la misma¹³.

En lo referente al GIM, los resultados nos confirman que a medida que el AOS es más grave la aterosclerosis es mayor en nuestro grupo de pacientes. A pesar de haber quitado a las pacientes premenopáusicas y pacientes con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ los resultados son muy significativos.

La Escala del sueño de Epworth (ESE), que nos sirve para ver el grado de somnolencia diurna que tienen los pacientes, es una escala subjetiva, y por ello vemos como la sensación de somnolencia de los pacientes no está relacionada con la gravedad del AOS. La ESE presenta un alto valor predictivo positivo (85%), pero bajo valor predictivo negativo (52%)²⁵, por lo que muchos casos podrían pasar desapercibidos solo usando esta para el diagnóstico. Son necesarios realizar test más objetivos para poder llegar a nuestro diagnóstico. Aunque no tenemos que perder de vista que la sensación que tienen nuestros pacientes es, en definitiva, una de las cosas más importante porque va a alterar la calidad de vida, y por ello no solo podemos basarnos en valores obtenidos mediante test objetivos a la hora de poner el tratamiento pertinente.

La PCR aumenta con %CT90, apoyando la hipótesis del estado de inflamación sistémica al que están sometidos estos pacientes y corroborando que cuanto mayor es la gravedad del AOS mayor es el estado de inflamación sistémica. Los valores del ApoA y ApoB tienen importancia en nuestro estudio ya que las apolipoproteínas indican con fiabilidad el riesgo cardiovascular, incluso más que los valores de colesterol. En nuestro caso los valores de ApoB han sido tremendamente significativos. Estas son lipoproteínas aterogénicas que tienen importancia en nuestro estudio porque aumentan el riesgo de tener aterosclerosis y parece ser que el AOS es una enfermedad que a medida que aumenta su gravedad, aumenta los niveles de adiponectina B.

- **Análisis de regresión univariante (tabla 4).**

En este caso hemos estudiado la asociación de las variables que hemos visto que tenían importancia en la gravedad del AOS con el GIM.

La edad desvela resultados esperables ya que es la principal causante de la aparición de aterosclerosis fisiológica²⁴, independiente de la presencia o no de patología asociada (**figura 4**).

El IMC (**figura 5**) no está relacionado con el aumento del GIM, o pierde importancia en nuestro estudio ya que hay variables que se asocian con más fuerza.

El IAH y %CT90 tienen ambos resultados significativos, pero en el caso del %CT90 vemos que se relaciona mucho mejor con la aterosclerosis que el IAH. Con $r=0.268$, es el segundo factor más importante en nuestro estudio, pero se convierte en el primero en importancia ya que no podemos intervenir sobre la edad, pero sí podemos intervenir para cambiar el %CT90.

- **Análisis de regresión multivariante (tabla 5).**

Al estudiar todas las variables juntas mediante regresión múltiple únicamente la edad y el %CT90 nos dan resultados significativos. Estos resultados son los que están confirmando nuestra hipótesis de que el AOS es un factor independiente para el desarrollo de aterosclerosis. En este grupo hemos

eliminado el posible efecto protector de los estrógenos para que mujeres y hombres tengan las mismas características. Hemos quitado a los pacientes con IMC más altos para conseguir así quitar importancia a la obesidad.

Los resultados así lo muestran, en nuestro estudio la edad sigue siendo el principal factor de riesgo de aterosclerosis y en segundo lugar el %CT90, es decir, la gravedad del AOS. El %CT90 es, como consecuencia, la variable modificable que más fuerza de asociación tiene con la aterosclerosis en nuestra muestra estudiada.

- **Análisis en función del GIM**

Al dividir nuestra muestra en dos grupos (GIM normal Vs GIM alterado), estudiamos qué factores están asociados con el riesgo de padecer aterosclerosis subclínica. Los resultados apoyan todavía más nuestra hipótesis. Dicen que no hay diferencias significativas ni en el IAH ni en el IMC, pero sí que existen diferencias significativas entre grupos en la edad y el %CT90. Por lo tanto son estas dos las principales causantes del desarrollo de AS (**tabla 6**).

Tras estos resultados realizamos la regresión logística de las variables que han mostrado asociación y los resultados siguen siendo significativos para ambas, ganando en potencia la edad.

- **Uso de CPAP**

El tratamiento con la CPAP es la primera opción terapéutica en el AOS. La CPAP ha demostrado que no solo mejora los síntomas de somnolencia y cansancio diurnos sino que impide que el paciente este en hipoxia a lo largo de la noche. Como consecuencia no solo trata a nivel local, sino que se ha demostrado en estudios previos que es capaz de mejorar los niveles de HTA²⁰. Nuestra hipótesis inicial es que el tratamiento con CPAP en los pacientes que tienen aterosclerosis también va a mejorar su progresión.

El único problema es que el estudio lleva 1 año y por lo tanto solo poder valorar la evolución del GIM en ese año, que quizá es un periodo muy corto de tiempo para ver si el tratamiento está siendo efectivo o no.

Además tenemos una muestra de 197 pacientes, pero los pacientes que necesitan CPAP, que aceptan la CPAP y que saben usarla son muy pocos en relación con los que realmente deberían usarla y por ello la N puede ser demasiado pequeña. Solo 47 pacientes han usado la CPAP y a pesar de ello el valor de p no se aleja de valores significativos ($p=0.079$), así que en este caso lo que sí que podríamos describir es la existencia de una tendencia a frenar e incluso mejorar el grosor de la íntima media por el uso de la CPAP.

Las **gráficas 1 y 2** muestran la tendencia de la que hablamos.

En la gráfica 1 tenemos los pacientes que han usado la CPAP y vemos como la línea azul que representa el GIM de la primera visita (GIM 1) queda igual o incluso por encima de la línea que representa el GIM de la segunda visita (GIM 2), lo que nos hace pensar que la CPAP ha tenido un efecto protector en la progresión de la aterosclerosis.

En cambio en la gráfica 2, que representa a pacientes sin CPAP, vemos el efecto contrario, como el GIM 2 parece estar por encima del GIM 1, aunque aquí solo hablemos de tendencias.

A pesar que los estadísticos nos dicen que no existen diferencias significativas entre el uso/no uso de la CPAP, queremos ver si existen diferencias entre grupos de gravedad de AOS y uso de la CPAP.

En la **figura 6** se exponen las diferencias de GIM desde la primera visita hasta la segunda visita (1 año de evolución) entre los pacientes según recibieran o no tratamiento con CPAP y divididos a su vez por el grado de severidad de la AOS basal. Claramente vemos como los pacientes que no han llevado CPAP han aumentado, por lo general, los valores del GIM después de 1 año y los pacientes que sí han llevado CPAP los han disminuido levemente. Además, como ya había descrito Drager en estudios previos²³, parece ser que el efecto de la CPAP es mayor en pacientes con AOS más severo.

A pesar de todo como ya hemos dicho antes la muestra con la que contamos se ha reducido mucho y los datos finales no van a ser representativos pero,

queda la puerta abierta a nuevos estudios con más tiempo de evolución y con N mayor.

6. CONCLUSIÓN

1. Nuestro estudio demuestra que el AOS es un factor independiente para la aterosclerosis en pacientes sin comorbilidades.
2. El factor que más se asocia al aumento de la aterosclerosis es la edad, ya que es un proceso fisiológico que aumenta a medida que envejecemos.
3. El tratamiento con CPAP parece tener influencias positivas sobre la progresión de la aterosclerosis en pacientes con AOS.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Terán-Santos J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-56.
- ²Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-84.
- ³Duran 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;163:685-9
- ⁴Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of Sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5
- ⁵American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
- ⁶Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Effectiveness of home respiratory poligraphy for the diagnosis sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax* 2011;66(7):567:73
- ⁷Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *EurRespir* 2013;41:610-5.
- ⁸Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Teran-Santos J, Barbe F, et al. Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5991.
- ⁹Martínez-García MA, Capote F, Campos Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2407-15.
- ¹⁰Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and mortality; eighteen-year follow up of Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
- ¹¹Harsch IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *EurRespir Rev* 2007;16:196-202.
- ¹²Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 2013;18:140-6.
- ¹³Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea syndrome. *EurRespir J* 2012;39:746-67.
- ¹⁴Drager LF, Bortolotto La, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;126:1495-510.
- ¹⁵Bonsignore MR, Borel A-L, Manchan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *EurRespir Rev* 2013;22:353-64.
- ¹⁶Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *EurRespir J* 2009;34:243-60.

-
- ¹⁷Tahrani AA, Ali A, Stevens MJ. Obstructive sleep apnoea and diabetes: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:631-8.
- ¹⁸Chobanian AV, Bakris GI, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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;289:2560-72.
- ¹⁹Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- ²⁰ Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
- ²¹ Marin JM, Artal J, Martin T, Carrizo SJ, Andres M, Martin-Burriel I, Bolea R, Sanz A, Varona L, Godino J, Gallego B, Garcia-Erce JA, Villar I, Gil V, Forner M, Cubero JP, Ros L. Epigenetics modifications and Subclinical Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea: The EPIOSA study. *BMC Pulm Med*. 2014 Jul 12;14:114. doi: 10.1186/1471-2466-14-114.
- ²²Gunnarsson, S. I., Peppard, P. E., Korcarz, C. E., Barnett, J. H., Aeschlimann, S. E., Hagen, E. W., Stein, J. H. (2014). Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Future Subclinical Carotid Artery Disease Thirteen-Year Follow-Up From the Wisconsin Sleep Cohort. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(10), 2338-2342.
- ²³ Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):706-12
- ²⁴ Páramo, J. A., Orbe, J., Beloqui, O., Colina, I., Benito, A., Rodríguez, J. A., & Díez, J. Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Medicina clínica*. 2008. 131(10), 361-365.
- ²⁵ Echeverría, A., Uribe, E. M., Álvarez, D., Giobellina, R. Valor de la escala de somnolencia de Epworth en el diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas del sueño. *Medicina clínica*. 2000. 60(6), 902-6.
- ²⁶ H.M. Tlatoa-Ramírez , H.L. Ocaña-Servín, M.L. Márquez-López J. Bermeo-Méndez, A.F. Gallo-Avalos. Gender, a significant factor in the risk of drowsiness. *Revista de Medicina e Investigación*. 2015. Vol. 03. Núm. 01.