

## Valores de ácido úrico en sangre en pacientes con trastornos respiratorios del sueño

Aránzazu Ruiz García, Ángeles Sánchez Armengol, Estefanía Luque Crespo, Domingo García Aguilar, Auxiliadora Romero Falcón, Carmen Carmona Bernal y Francisco Capote

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**OBJETIVO:** La hipoxia recurrente del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS) origina un aumento de la degradación de adenosintrifosfato a xantina y, secundariamente, de las concentraciones de ácido úrico. El propósito del presente estudio ha sido analizar si existe relación entre los valores de ácido úrico en sangre periférica y los trastornos respiratorios durante el sueño, independientemente de los factores de confusión conocidos.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se ha realizado un estudio transversal retrospectivo con 1.135 pacientes evaluados por sospecha de SAHS. A todos ellos se les realizaron una historia clínica protocolizada, un estudio bioquímico de sangre venosa y un estudio de sueño nocturno (polisomnografía convencional o poligrafía domiciliaria).

**RESULTADOS:** El valor medio ( $\pm$  desviación estándar) del ácido úrico fue de  $6,31 \pm 1,5$  mg/dL, y el 36% de los pacientes presentaban unas concentraciones de uricemia superiores a las establecidas como normales según el sexo. Encontramos una correlación significativa entre los valores de ácido úrico y algunos parámetros de los estudios de sueño (número de eventos respiratorios, número de desaturaciones o el porcentaje de registro con saturación  $< 90\%$ ). Los pacientes con mayor número de eventos respiratorios (índice de apneas-hipopneas o índice de eventos respiratorios  $\geq 30$ ) tenían un valor más alto de ácido úrico que aquellos sin SAHS o con SAHS leve, aunque esta diferencia desapareció al realizar un análisis de la variancia univariante en el que se consideraron factores de confusión el índice de masa corporal y los valores de colesterol y triglicéridos.

**CONCLUSIONES:** Los valores de uricemia aumentan a medida que lo hacen los episodios respiratorios obstructivos y las desaturaciones durante el sueño, pero este aumento parece condicionado por varios factores, como la obesidad.

**Palabras clave:** Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS). Ácido úrico. Diagnóstico.

## Blood Uric Acid Levels in Patients With Sleep-Disordered Breathing

**OBJECTIVE:** Recurrent hypoxia associated with sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) leads to an increase in the degradation of adenosine triphosphatase to xanthine and, secondarily, to an increase in uric acid concentrations. The aim of the present study was to determine whether there is a correlation between uric acid levels in peripheral blood and sleep-disordered breathing, independently of known confounding factors.

**PATIENTS AND METHODS:** We carried out a retrospective cross-sectional study of 1135 patients evaluated for suspected SAHS. For all patients, a medical history was taken using a standardized protocol. In addition, biochemical analysis of venous blood and an overnight sleep study (with either conventional polysomnography or home monitoring) were carried out.

**RESULTS:** The mean (SD) concentration of uric acid was 6.31 (1.5) mg/dL, and 36% of patients had concentrations above established normal values for their sex. We found a significant correlation between uric acid levels and some sleep study parameters (number of respiratory events, number of desaturations, or the cumulative percentage of time with oxygen saturation less than 90%). Those patients with more respiratory events (apnea-hypopnea index or respiratory event index  $\geq 30$ ) had higher uric acid levels than those with mild or no SAHS. However, this difference was not apparent in the univariate analysis of variance, in which body mass index and cholesterol and triglyceride levels were considered confounding factors.

**CONCLUSIONS:** Uric acid levels are positively correlated with the number of obstructive respiratory episodes and oxygen desaturations during sleep, but this correlation seems to be influenced by other factors, such as obesity.

**Key words:** Sleep apnea-hypopnea syndrome. Uric acid. Diagnosis.

### Introducción

La obesidad constituye un problema médico y de salud pública de primera magnitud. Se estima que actualmente afecta al 15-25% de la población, y comporta un aumento

de la morbimortalidad de quienes la padecen. Entre las enfermedades asociadas a ella se encuentran las incluidas en el denominado síndrome metabólico, como la diabetes mellitus tipo 2 o la dislipemia<sup>1</sup>. Además, se ha asociado a un aumento de los valores plasmáticos de ácido úrico y a una mayor frecuencia de crisis de gota. Por otro lado, la acumulación excesiva de grasa corporal, sobre todo en la región abdominal, se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, manifestado por una prevalencia aumentada

Correspondencia: Dra. A. Ruiz García.  
Mairena, 46, bloque 2, bajo 7. 41500 Alcalá de Guadaíra. Sevilla. España.  
Correo electrónico: arevello@telefonica.net

Recibido: 2-6-2005; aceptado para su publicación: 4-4-2006.

de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares o hipertensión arterial. Las personas obesas también presentan una mayor incidencia de enfermedades respiratorias, entre las que destacan los trastornos respiratorios del sueño (TRS), de los cuales el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS) es el más importante<sup>2</sup>.

Al igual que la obesidad, los TRS también se han asociado a un aumento de la morbimortalidad, sobre todo por condicionar una mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente hipertensión arterial<sup>3,4</sup>. Podría plantearse que la hipertensión arterial atribuida a la obesidad podría ser también debida en parte a la existencia de un TRS concomitante. En esta misma línea, cabría la posibilidad de que los TRS desempeñarán asimismo un papel etiológico en algunas de las alteraciones metabólicas clásicamente relacionadas con la obesidad, como la hiperuricemia. En este sentido, los episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que caracterizan al SAHS producen descensos de la saturación de oxígeno por pulsometría (SpO<sub>2</sub>), que se repiten a lo largo de la noche. Esta situación de hipoxia induce un aumento de la degradación de adenosintrifosfato a xantina, lo que produce un incremento de las concentraciones de las purinas y del producto final de su catabolismo, el ácido úrico, por lo que se ha considerado que la hiperuricemia puede ser un marcador de una oxigenación celular deficiente<sup>5</sup>. Hasday y Grum<sup>6</sup> evaluaron la relación entre hiperuricemia y SAHS estudiando las modificaciones producidas en la excreción urinaria de ácido úrico durante toda la noche. Este estudio y otros posteriores<sup>5</sup> han observado que tanto la excreción urinaria de ácido úrico como el cociente ácido úrico/creatinina se incrementan a lo largo de la noche en estos pacientes, y se ha postulado que estos parámetros podrían ser marcadores de la hipoxia tisular del SAHS. Además, la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea disminuye el ácido úrico excretado en orina hasta valores normales<sup>5,7</sup>.

Por todo lo anterior, parece justificado investigar si la concentración de ácido úrico podría constituir un marcador biológico sencillo del SAHS. Sin embargo, hasta la fecha los estudios realizados a tal efecto han incluido sólo a un pequeño número de pacientes, o bien han considerado también otras enfermedades causantes de hipoxia crónica, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>5,7,8</sup>. Además, en dichos estudios la determinación de ácido úrico se llevó a cabo mediante el análisis cuantitativo de muestras de orina obtenidas antes y después del estudio de sueño, lo que metodológicamente puede resultar algo complejo. Hemos llevado a cabo este estudio, en una muestra amplia de pacientes derivados a nuestra Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño por sospecha de SAHS, para analizar si existe relación entre los valores de ácido úrico, determinado en sangre periférica, y los TRS, independientemente de los factores de confusión conocidos.

## Pacientes y métodos

### Diseño y población del estudio

Hemos llevado a cabo un estudio transversal retrospectivo en una población de 1.135 pacientes consecutivos, enviados a

la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño de la Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias del Hospital Virgen del Rocío, a los que se practicó un estudio de sueño nocturno (polisomnografía convencional o poligrafía respiratoria domiciliar) por sospecha clínica inicial de un TRS: ronquido habitual más apneas observadas durante el sueño y/o hipersomnolencia diurna.

### Protocolo del estudio

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica protocolizada, con un cuestionario estandarizado que incluía datos de filiación, situación profesional, hábitos tóxicos y consumo de fármacos, así como los principales antecedentes quirúrgicos, cardiovasculares, metabólicos y respiratorios. Además, se interrogaba sobre los síntomas asociados al SAHS, tanto nocturnos como diurnos, empleando una escala de frecuencia según la presentación de cada uno de los síntomas (inexistente, esporádico o habitual). En todos los casos se efectuó una exploración física cardiorrespiratoria completa y se determinaron la presión arterial, la talla, el peso y el índice de masa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>). Además, se midieron las circunferencias de la cintura (en bipedestación, a la altura del ombligo) y de la cadera (a nivel de las crestas ilíacas) y se calculó el cociente entre ambas (índice cintura/cadera: ICC). El mismo día o en los siguientes al estudio del paciente en la Unidad de Sueño, se llevó a cabo un estudio bioquímico completo en sangre venosa periférica, extraída mediante la punción de una vena superficial del brazo. Se analizaron los parámetros del perfil bioquímico general de sangre procesando las muestras en los analizadores automáticos de los que disponen los laboratorios del hospital. Entre otros, se determinaron los valores de glucosa, triglicéridos y colesterol total. Además, se midieron las concentraciones de ácido úrico mediante un test fotométrico-enzimático *in vitro* que cuantifica la acción catalítica de la peroxidasa (UA Plus® Roche/Hitachi Diagnostics GmbH). Se consideraron normales los valores de ácido úrico iguales o inferiores a 7 mg/dl en los varones y a 6 mg/dl en las mujeres. Además del estudio bioquímico en sangre periférica, se llevaron a cabo una espirometría (MasterLab/CompactLab v 4.2, Erich Jaeger, Würzburg, Alemania) y una gasometría arterial, para la que se empleó un gasómetro IL 1610 Blood Gas System (Instrumentations Laboratory SpA, Milán, Italia).

Los registros polisomnográficos nocturnos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Sueño de nuestra unidad con un polisomnógrafo SleepLab V 1.60 (Erich Jaeger GmbH/CoKG, Würzburg, Alemania), con monitorización de electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma submentoniano, electrocardiograma, movimientos toracoabdominales (bandas), flujo aéreo oronasal (termistor) y SpO<sub>2</sub> (pulsioximetría digital). Se analizaron los siguientes eventos y parámetros, definidos como se indica: *a*) apnea (ausencia de flujo oronasal durante al menos 10 s); *b*) hipopnea (reducción del flujo oronasal en un 50% o más del basal, acompañada de una desaturación y/o un despertar transitorio –arousal–); *c*) desaturación (caída de la SpO<sub>2</sub> un 4% o más respecto de la previa); *d*) porcentaje del tiempo de registro con una SpO<sub>2</sub> inferior al 90% (CT<sub>90</sub>); *e*) despertar transitorio (según los criterios de la American Sleep Disorders Association –ASDA<sup>9</sup>–); *f*) índice de apneas-hipopneas (IAH; número de apneas e hipopneas por hora de sueño), y *g*) índice de desaturaciones (número de desaturaciones por hora de sueño).

La poligrafía cardiorrespiratoria nocturna domiciliar se llevó a cabo con un polígrafo Apnoescreen I (Erich Jaeger GmbH/CoKG, Würzburg, Alemania), con monitorización de flujo aéreo oronasal (termistor), SpO<sub>2</sub> (pulsioximetría digital), frecuencia cardíaca (sonda digital), posición corporal (sensor de mercurio) y actividad (actímetro de muñeca). Los registros

poligráficos se procesaron en una base de datos específica (Lab4 data base) que permite su análisis manual a tiempo real. Se estudiaron los siguientes eventos y parámetros: a) apnea (ausencia de flujo oronasal durante al menos 10 s); b) hipopnea (reducción del flujo oronasal en un 50% o más del basal, acompañada de una desaturación); c) desaturación (caída de la SpO<sub>2</sub> un 4% o más respecto de la previa); d) CT<sub>90</sub>; e) índice de eventos respiratorios (IER; número de apneas e hipopneas por hora de registro, y f) índice de desaturaciones (número de desaturaciones por hora de registro).

#### Análisis estadístico

Se llevó a cabo con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). Los resultados se expresan como media ± desviación estándar, así como en valores absolutos y porcentajes. Para comparar las variables cualitativas se empleó el test de la  $\chi^2$ . Las variables cuantitativas con distribución normal se compararon mediante el test de la t de Student para muestras independientes. En caso de comparar variables cuantitativas en más de 2 grupos se utilizaron los tests de ANOVA y el de comparaciones múltiples de Scheffé. Para el análisis de las relaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de Pearson.

Se compararon los valores de ácido úrico en distintos grupos establecidos según el IER (IAH o IER), empleando el análisis de la variancia univariante para ajustar esta comparación según las distintas variables de confusión. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$

#### Resultados

De los 1.135 pacientes incluidos en el estudio, 885 (77,9%) eran varones y 250 (22,1%) mujeres, con una edad media (± desviación estándar) de 52 ± 11,3 años y un IMC de 32,4 ± 5,6 kg/m<sup>2</sup>. El valor promedio de la uricemia era de 6,31 ± 1,58 mg/dl (rango, 0,9-14,2 mg/dl), y en el 36% de los pacientes el valor de ácido úrico se encontraba por encima de los límites establecidos según el sexo para definir hiperuricemia. Si bien la concentración de uricemia era significativamente mayor en los varones que en las mujeres (6,58 ± 1,4 frente a 5,35 ± 1,5 mg/dl;  $p < 0,001$ ), no encontramos diferencias en el porcentaje de sujetos hiperuricémicos entre varones (36,7%) y mujeres (33,6%). De los 1.135 estudios de sueño realizados (cuyos principales resultados se muestran en la tabla I), 819 (72,1%) fueron poligrafías respiratorias nocturnas domiciliarias, mientras que 316 (27,8%) fueron polisomnografías nocturnas. En la tabla II se muestran los resultados obtenidos en todos los estudios de sueño, clasificando a los pacientes en 2 grupos, según el IAH o IER fuera menor o bien igual o mayor de 30.

Analizando el total de la serie, encontramos una correlación significativa de signo positivo entre los valores de ácido úrico y algunos de los parámetros de los estudios del sueño, como el número de apneas-hipopneas, el número de desaturaciones o el CT<sub>90</sub>. También hallamos una correlación, pero de signo negativo, entre la uricemia, la SpO<sub>2</sub> basal de los estudios de sueño y la presión parcial de oxígeno de la sangre arterial (tabla III y figs. 1-3).

Por otro lado, existía una correlación significativa de signo positivo entre el valor del ácido úrico y el IMC, el ICC, la presión arterial diastólica, las cifras de colesterol y las de triglicéridos (tabla IV y figs. 4-6).

TABLA I

#### Resultados de los 1.135 estudios de sueño realizados: polisomnografías convencionales nocturnas y poligrafías cardiorrespiratorias nocturnas domiciliarias

|                             | Polisomnografías (n = 316) | Poligrafías (n = 819) |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| IAH-IER                     | 19,5 ± 22,7                | 26,1 ± 23,5           |
| SpO <sub>2</sub> basal (%)  | 94,4 ± 3,1                 | 93,5 ± 2,7            |
| Índice de desaturaciones*   | 11,8 ± 20,2                | 31,1 ± 26,1           |
| CT <sub>90</sub> (%)        | 7,2 ± 17,9                 | 13,1 ± 20,8           |
| SpO <sub>2</sub> mínima (%) | 84,3 ± 9,6                 | 73,8 ± 12             |

Valores expresados como media ± desviación estándar.

IAH: índice de apneas-hipopneas de la polisomnografía convencional (número de apneas e hipopneas por hora de sueño); IER: índice de eventos respiratorios de la poligrafía cardiorrespiratoria (número de apneas e hipopneas por hora de registro); SpO<sub>2</sub> basal: valores basales de saturación de oxígeno por pulsometría en los registros de sueño; CT<sub>90</sub>: porcentaje del tiempo de registro con una SpO<sub>2</sub> inferior al 90%; SpO<sub>2</sub> mínima: menor valor de SpO<sub>2</sub> obtenido en los registros de sueño \*Número de desaturaciones por hora de sueño (en la polisomnografía convencional) o por hora de registro (en la poligrafía cardiorrespiratoria).

TABLA II

#### Resultados de los estudios de sueño clasificando al total de los pacientes según el valor del índice de apneas-hipopneas (IAH) en la polisomnografía convencional nocturna o el índice de eventos respiratorios (IER) en la poligrafía cardiorrespiratoria nocturna domiciliaria

|                             | IAH-IER < 30 (n = 787) | IAH-IER ≥ 30 (n = 348) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|
| IAH-IER                     | 10,7 ± 8,4             | 54,1 ± 17,6            |
| SpO <sub>2</sub> basal (%)  | 94,3 ± 2,3             | 92,2 ± 3,4             |
| Índice de desaturaciones    | 13 ± 15                | 53,6 ± 23,4            |
| CT <sub>90</sub> (%)        | 5,4 ± 13,9             | 24,9 ± 25              |
| SpO <sub>2</sub> mínima (%) | 80,8 ± 9,7             | 67,9 ± 12,7            |

Valores expresados como media ± desviación estándar.

SpO<sub>2</sub> basal: valores basales de saturación de oxígeno por pulsometría en los registros de sueño; CT<sub>90</sub>: porcentaje del tiempo de registro con una SpO<sub>2</sub> inferior al 90%; SpO<sub>2</sub> mínima: menor valor de SpO<sub>2</sub> obtenido en los registros de sueño \*Número de desaturaciones por hora de sueño (en la polisomnografía convencional) o por hora de registro (en la poligrafía cardiorrespiratoria).

TABLA III

#### Correlación entre los valores de ácido úrico, los parámetros de los estudios de sueño y la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) en los 1.135 pacientes estudiados

|                                 | Valores de ácido úrico (mg/dl) |         |
|---------------------------------|--------------------------------|---------|
|                                 | R                              | p       |
| IAH-IER                         | 0,184                          | < 0,001 |
| Índice de desaturaciones*       | 0,233                          | < 0,001 |
| CT <sub>90</sub> (%)            | 0,156                          | < 0,001 |
| SpO <sub>2</sub> basal (%)      | -0,188                         | < 0,001 |
| PaO <sub>2</sub> vigilia (mmHg) | -0,1                           | < 0,001 |

R: coeficiente de correlación de Pearson; IAH: índice de apneas-hipopneas de la polisomnografía convencional (número de apneas e hipopneas por hora de sueño); IER: índice de eventos respiratorios de la poligrafía cardiorrespiratoria (número de apneas e hipopneas por hora de registro); CT<sub>90</sub>: porcentaje del tiempo de registro con una saturación de oxígeno por pulsometría menor del 90%; SpO<sub>2</sub> basal: valor basal de la saturación de oxígeno por pulsometría en los registros de sueño. \*Número de desaturaciones por hora de sueño (en la polisomnografía convencional) o por hora de registro (en la poligrafía cardiorrespiratoria).

Dividimos la serie general en 4 grupos, en función del número de apneas-hipopneas obtenidas en la polisomnografía convencional y en la poligrafía respiratoria domiciliaria: a) IAH o IER < 5; b) IAH o IER ≥ 5 y < 10; c) IAH o IER ≥ 10 y < 30, y d) IAH o IER ≥ 30. El nú-

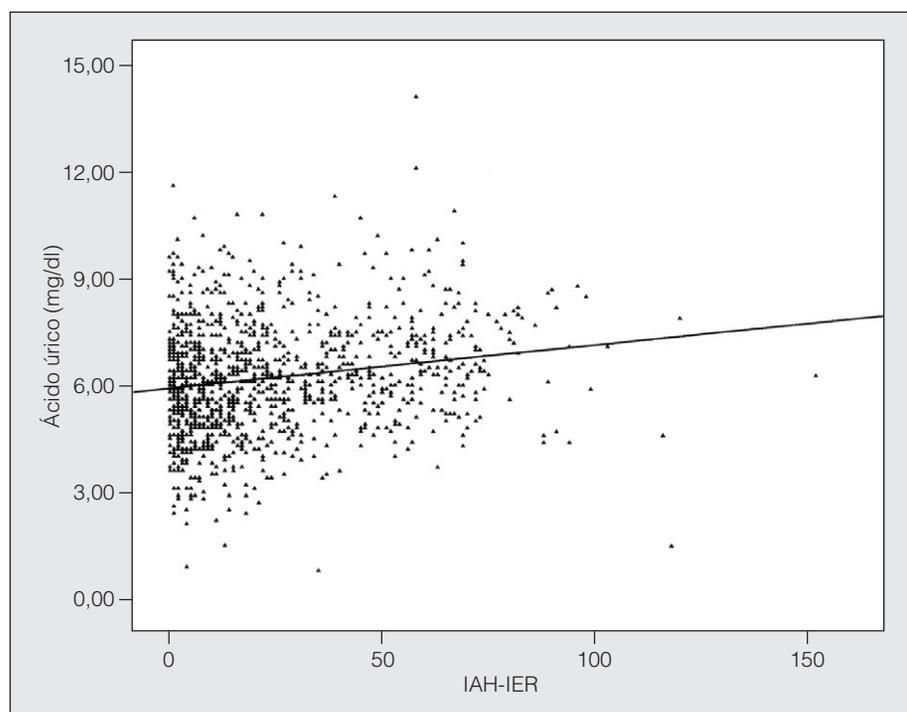


Fig. 1. Correlación entre los valores de ácido úrico y el índice de apneas-hipopneas (IAH) de la polisomnografía convencional o índice de eventos respiratorios (IER) de la poligrafía cardiorrespiratoria: número de apneas e hipopneas por hora de sueño o por hora de registro, respectivamente.

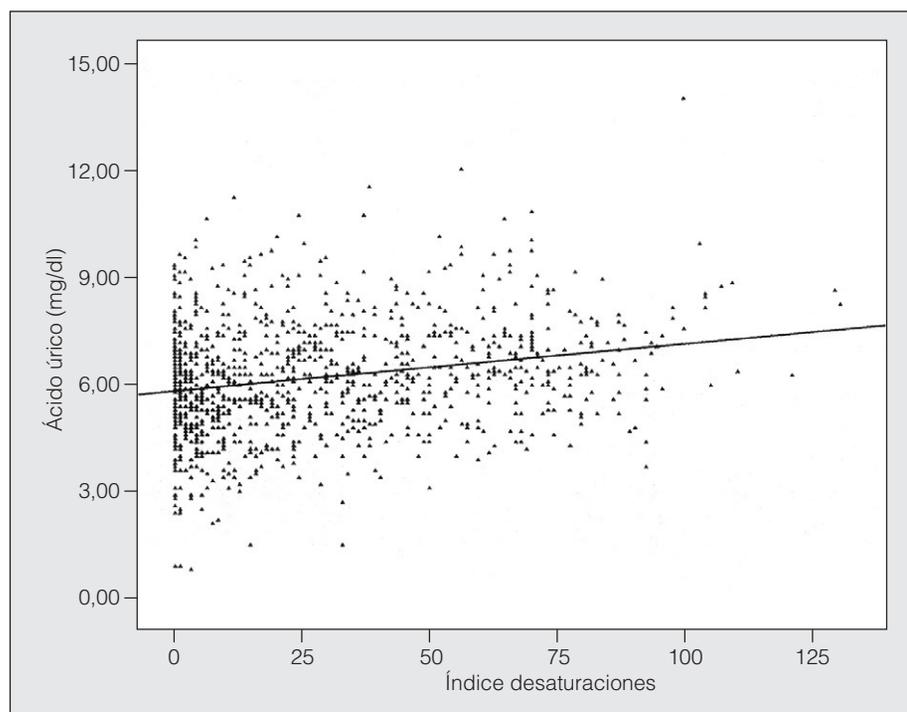


Fig. 2. Correlación entre los valores de ácido úrico y el índice de desaturaciones: número de desaturaciones por hora de sueño (en la polisomnografía convencional) o por hora de registro (en la poligrafía cardiorrespiratoria).

mero de pacientes incluidos, así como el valor del ácido úrico en cada uno de los grupos, se muestra en la tabla V. Como se observa en dicha tabla, los pacientes incluidos en los 3 grupos con IAH o IER menor de 30 mostraban unos valores de ácido úrico similares, mientras que aquellos con un IAH o IER de 30 o superior tenían un valor promedio significativamente más elevado.

Para ajustar esta diferencia según las variables que pudieran actuar como factores de confusión, realizamos un análisis de la variancia univariante en el que la variable dependiente fue el ácido úrico, y los factores de confusión: el sexo, la edad, el hábito tabáquico, la presencia de diabetes, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, el cociente volumen espiratorio

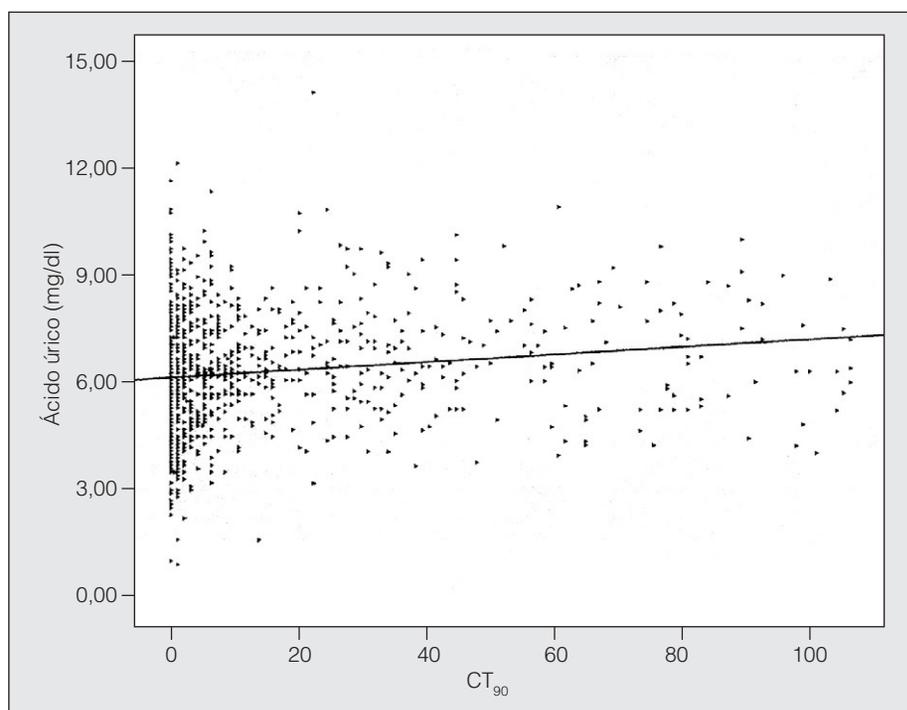


Fig. 3. Correlación entre los valores de ácido úrico y el porcentaje del tiempo de registro con una saturación de oxígeno por pulsometría inferior al 90% (CT<sub>90</sub>).

forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada, el IMC, el ICC, las cifras de colesterol y las de triglicéridos. Al introducir el IMC y los valores de colesterol y

TABLA IV  
Correlación entre los valores de ácido úrico en plasma y los parámetros antropométricos, la presión arterial diastólica (PAD), las concentraciones de colesterol y las de triglicéridos (n = 1.135 pacientes)

|                          | Valores de ácido úrico (mg/dl) |         |
|--------------------------|--------------------------------|---------|
|                          | R                              | p       |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,203                          | < 0,001 |
| ICC                      | 0,242                          | < 0,001 |
| PAD (mmHg)               | 0,08                           | < 0,006 |
| Colesterol (mg/dl)*      | 0,15                           | < 0,001 |
| Triglicéridos (mg/dl)*   | 0,24                           | < 0,001 |

R: coeficiente de correlación de Pearson; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera.

\*Valores obtenidos en el estudio bioquímico de sangre periférica.

TABLA V  
Valores de ácido úrico en plasma en cada uno de los 4 subgrupos establecidos según el índice de apneas-hipopneas (IAH) en la polisomnografía convencional o el índice de eventos respiratorios (IER) en la poligrafía cardiorrespiratoria

| IAH-IER     | N.º de pacientes | Valores de ácido úrico (mg/dl) |
|-------------|------------------|--------------------------------|
| < 5         | 281              | 6,03 ± 1,6                     |
| ≥ 5 y < 10  | 151              | 6,05 ± 1,52                    |
| ≥ 10 y < 30 | 355              | 6,23 ± 1,54                    |
| ≥ 30        | 348              | 6,73 ± 1,51*                   |

Los valores de ácido úrico se expresan como media ± desviación estándar.

\*p < 0,001.

triglicéridos en el análisis, la diferencia obtenida en los valores de ácido úrico entre el grupo de pacientes con IAH o IER de 30 o superior y aquéllos con IAH o IER por debajo de esta cifra disminuía hasta perder la significación estadística (p = 0,065).

## Discusión

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que los pacientes con SAHS polisomnográficamente intenso (IAH o IER ≥ 30) presentan concentraciones séricas de ácido úrico más altas que aquéllos sin SAHS o con SAHS leve-moderado. Sin embargo, esta diferencia desaparece cuando se tiene en cuenta la influencia de factores de confusión como la obesidad y los valores de colesterol y triglicéridos.

En situaciones que cursan con hipoxia crónica, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se produce un aumento de la degradación de adenosintrifosfato, con el consiguiente incremento de los valores de ácido úrico, que puede reflejarse en el aumento del cociente ácido úrico/creatinina en orina descrito en estos casos<sup>5</sup>. En pacientes con insuficiencia cardíaca también se ha descrito una relación entre los valores de ácido úrico y otros marcadores de hipoxia<sup>10,11</sup>, por lo que cabría plantearse si el ácido úrico podría servir como un marcador biológico de una oxigenación celular deficiente, como la que se produce en los pacientes que sufren desaturaciones repetidas durante el sueño que caracterizan al SAHS. En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios sobre las alteraciones bioquímicas y el comportamiento de algunos marcadores biológicos en los TRS. Por ejemplo, se ha descrito una disminución de los valores de orexina<sup>12</sup> y un aumento en los de neuro-

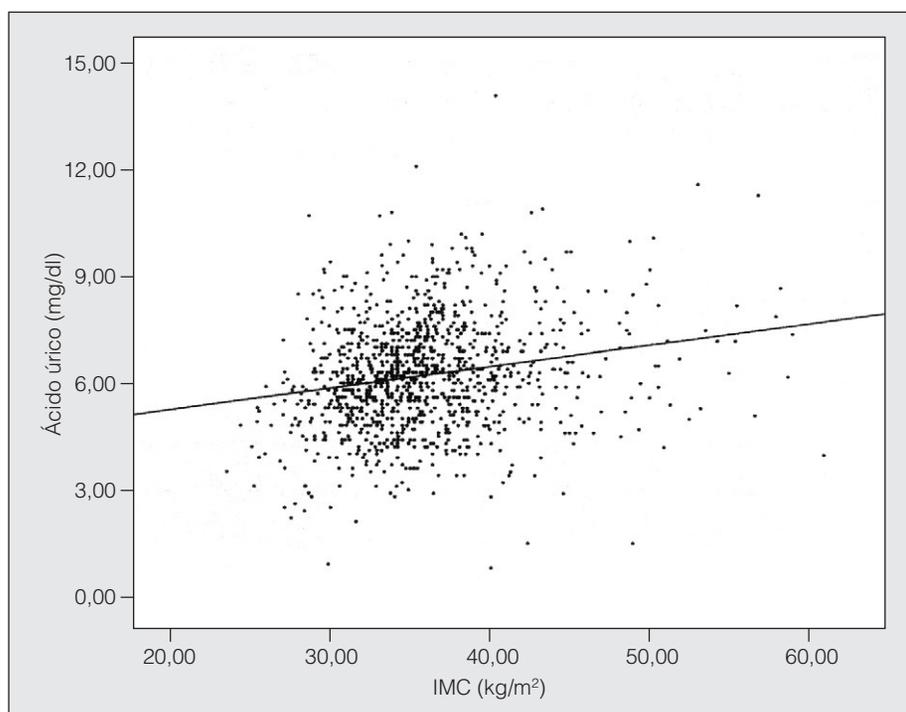


Fig. 4. Correlación entre los valores de ácido úrico y el índice de masa corporal (IMC).

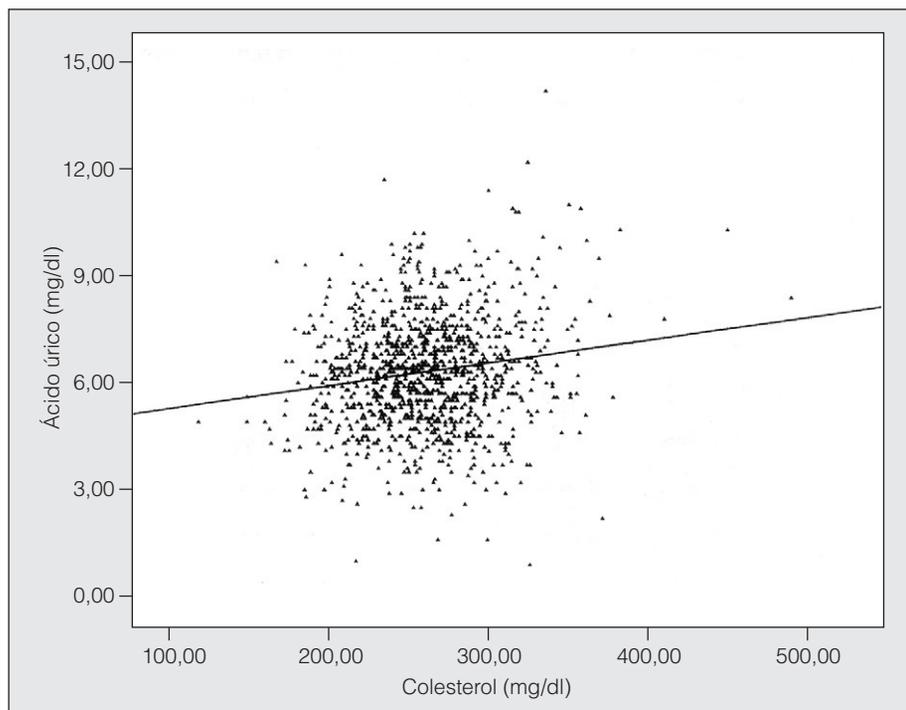


Fig. 5. Correlación entre los valores de ácido úrico y los de colesterol obtenido en el estudio bioquímico de sangre periférica.

péptido Y (independiente de la obesidad y reversible con presión positiva continua en la vía aérea)<sup>13</sup> en el SAHS. Además, 2 estudios muy recientes han encontrado que la hipoxia durante el sueño puede influir en las concentraciones circulantes de leptina<sup>14</sup>, aunque esta hormona parece asociarse más con la obesidad que con el SAHS en sí mismo<sup>13</sup>. Este mayor conocimiento del

perfil bioquímico del SAHS de momento no está teniendo repercusiones prácticas, pero sería deseable que la determinación de estas sustancias sirviera para implementar algoritmos de riesgo de presentar TRS, según la existencia de determinados marcadores biológicos.

Otros autores que han estudiado la relación entre ácido úrico y SAHS lo han hecho evaluando, en grupos re-

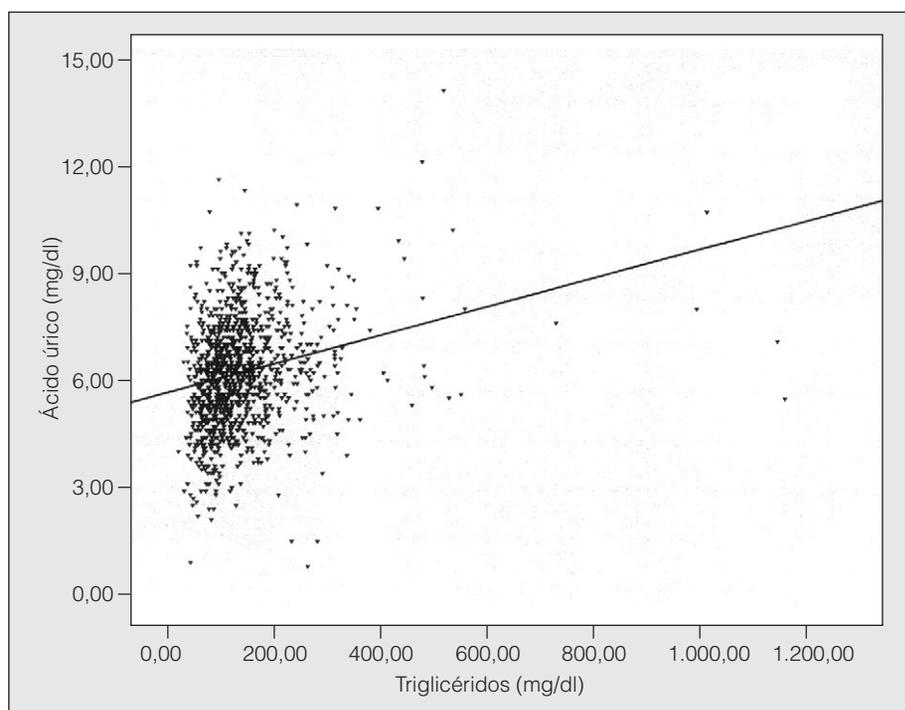


Fig. 6. Correlación entre los valores de ácido úrico y los de triglicéridos obtenidos en el estudio bioquímico de sangre periférica.

ducidos de pacientes, las modificaciones producidas en su excreción urinaria<sup>6,7</sup>, así como los cambios en el cociente ácido úrico/creatinina<sup>5,8</sup> a lo largo de una noche. Estos estudios tienen la ventaja de que la influencia que puedan tener los factores de confusión sobre las concentraciones de ácido úrico es nula, ya que se analizan los cambios que se producen en un mismo sujeto. Nuestro estudio se diferencia de los anteriores, por un lado, en que hemos incluido a una población más amplia de pacientes para valorar la posibilidad de que la uricemia pudiera servir como marcador biológico que orientara en el diagnóstico del SAHS. En este caso, la influencia de otros factores que influyen en las cifras de ácido úrico debe tenerse en cuenta, ya que en los pacientes con SAHS suele darse una situación de comorbilidad importante, en gran parte debida a la obesidad concomitante. Por otro lado, hemos llevado a cabo una determinación transversal del valor plasmático de ácido úrico, lo que metodológicamente puede resultar más sencillo que el cálculo de los cambios ocurridos a lo largo de una noche en el cociente de la excreción urinaria del ácido úrico/creatinina. Además, aunque la concentración de ácido úrico tanto en sangre como en orina está sujeta a una cierta variabilidad, la excreción en orina de urato depende directamente del filtrado glomerular y el grado de función renal.

En relación con el papel de la hipoxia como causa de hiperuricemia, en nuestro estudio hemos encontrado una correlación significativa entre el ácido úrico y los parámetros oximétricos (índice de desaturaciones y  $CT_{90}$ ), como se observa en la tabla III. En el mismo sentido, se aprecia que valores oximétricos más bajos en vigilia se corresponden con cifras más altas de uricemia. Aunque son significativas, estas relaciones son es-

tadísticamente débiles, lo que con toda probabilidad refleje que hay otros factores distintos del SAHS que también están implicados en esta relación.

Como se observa en la tabla V, los valores promedios de uricemia aumentan a medida que se incrementa el número de eventos respiratorios, diferencia que es más acentuada a partir de valores más altos (IAH o IER  $\geq 30$ ). Pero, por otro lado, el grado de obesidad y la tendencia a la disposición central de la grasa corporal también aumentan significativamente a medida que lo hacen los eventos respiratorios<sup>15</sup>. Al realizar el análisis de la variancia univariante, la diferencia obtenida en los valores de ácido úrico entre el grupo de pacientes con IAH o IER menor de 30 y aquél con 30 o más desaparecía al introducir en el modelo el IMC, que actuaría como factor de confusión, por lo que es probable que el aumento del ácido úrico encontrado en los casos más graves de SAHS se deba más a la obesidad que al SAHS en sí mismo. La correlación que se observa en la tabla II entre el ácido úrico y la obesidad central (IMC, ICC) es concordante con este concepto. El Framingham Heart Study<sup>16</sup> descartó que la hiperuricemia tuviera un papel causal en la mortalidad cardiovascular y planteó que el ácido úrico sólo refleja la situación de riesgo cardiovascular de un paciente, generado por la existencia de otros factores más importantes.

La relación entre obesidad, SAHS y concentración de ácido úrico es compleja, ya que, por un lado, el papel de la primera como factor de riesgo para el SAHS se ha descrito, sobre todo, cuando el patrón de distribución de la grasa corporal es central<sup>17</sup>; pero, por otro lado, la obesidad también puede producir desaturaciones nocturnas capaces de aumentar los valores de ácido úrico, sin eventos obstructivos de la vía aérea superior<sup>18</sup>. El análisis

univariante de nuestro estudio ha mostrado otros factores de confusión, además del IMC, que pueden influir en el ácido úrico, como las concentraciones de colesterol y de triglicéridos. Estos parámetros son precisamente los que se agrupan en el denominado síndrome metabólico, que refleja la asociación entre obesidad central e hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipemia e hiperuricemia<sup>1</sup>. Esta asociación entre obesidad, hiperuricemia y alteraciones metabólicas se ha encontrado también en varios estudios, donde se describe un aumento del IMC, del colesterol y de los triglicéridos en pacientes con hiperuricemia<sup>19-21</sup>.

Varios estudios han descrito una clara diferencia de sexo entre los pacientes estudiados por sospecha de SAHS<sup>22,23</sup>. En el nuestro, de los 1.135 pacientes incluidos, el 77,9% eran varones y el 22,1% mujeres. Cuando se realizan estudios sobre los valores de ácido úrico en sangre, el sexo es un factor que debe tenerse en cuenta porque, si bien 7 mg/dl corresponde al límite de solubilidad del urato en plasma, los límites para definir la hiperuricemia suelen establecerse en 7 mg/dl o menos para los varones y en 6 mg/dl o menos en las mujeres<sup>19</sup> porque los estrógenos inducen un aumento del aclaramiento renal de los uratos. Los varones mantienen valores de uricemia relativamente estables a lo largo de la vida, valores que son superiores a los de las mujeres, y, aunque en éstas se produce un incremento tras la menopausia, la prevalencia de hiperuricemia entre los varones es más elevada<sup>21,24</sup>. En nuestra serie, como era de esperar, la uricemia era mayor en los varones, pero no encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes con hiperuricemia entre ambos sexos. Es probable que, al tratarse de pacientes con sospecha de SAHS, la diferencia fisiológica a la que hemos hecho referencia esté minimizada porque las cifras de uricemia son mayores que las que se describen en series obtenidas de la población general. Así, el porcentaje de pacientes con hiperuricemia de nuestra serie (36%) es mayor que el obtenido en otro estudio realizado en nuestro país con 1.564 varones sanos, trabajadores en activo, en el que se encontró que el número de sujetos hiperuricémicos aumentaba a medida que lo hacía la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular<sup>20</sup>. Resultados similares se han descrito en otro estudio muy reciente, también sobre población general, en el que las cifras de ácido úrico aumentan a medida que lo hacen los factores de riesgo metabólico<sup>25</sup>.

Hay algunas consideraciones metodológicas que hacer acerca de nuestro estudio. En primer lugar, aunque para el diagnóstico de SAHS la polisomnografía convencional nocturna todavía se considera el método de referencia, la elevada prevalencia de los TRS<sup>26</sup> y el inadecuado nivel de recursos diagnósticos de nuestro medio<sup>27</sup> han llevado a que los métodos diagnósticos más sencillos tengan cada vez más protagonismo en la práctica clínica. Es el caso de la poligrafía respiratoria<sup>28,29</sup>, avalada como técnica diagnóstica por las normativas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>30</sup> y de la ASDA<sup>31</sup>. En concordancia con el importante papel que cumple hoy día la poligrafía en el diagnóstico del SAHS, de los 1.135 registros de sueño

realizados en este estudio, el 72,1% ha sido mediante esta técnica, y sólo el 27,8% ha correspondido a polisomnografías convencionales. En segundo lugar, el hecho de haber analizado conjuntamente los resultados obtenidos con 2 métodos diagnósticos diferentes puede suponer una limitación potencial, sobre todo en los resultados dependientes de los tests de correlación. Sin embargo, aunque un determinado valor del IAH de la polisomnografía no es exactamente equivalente al IER obtenido en la poligrafía respiratoria, los 2 procedimientos permiten establecer una división dicotómica de la muestra según un determinado valor del IAH o IER. Además, dado que el aumento del ácido úrico se asocia sobre todo a desaturaciones repetidas a lo largo de la noche, las hipopneas sin desaturación asociada que pudieran haber pasado inadvertidas en la poligrafía, por no tener criterios neurofisiológicos (*arousals*) para reconocerlas, probablemente no sean tan relevantes en este sentido. En tercer lugar, al estratificar a los 1.135 pacientes en 4 grupos según el valor del IAH o IER hemos considerado también valores bajos (0-5, 5-10) porque, aunque suponen un diagnóstico negativo de SAHS, en otras situaciones estos grados leves de actividad apneica han mostrado ser importantes. Así, los resultados del Wisconsin Sleep Cohort Study<sup>4</sup> y del Sleep Heart Health Study<sup>3</sup> han permitido confirmar que, incluso en grados muy leves, los TRS se asocian al desarrollo posterior de hipertensión arterial, siendo esta relación causal independiente de todos los factores de confusión conocidos. La última consideración metodológica es que hemos medido el flujo nasal mediante termistores, que, si bien son muy utilizados en la práctica clínica, tienen la limitación de que sólo estiman el flujo de forma cualitativa, por lo que son incapaces de detectar algunas hipopneas, así como incrementos leves del esfuerzo respiratorio capaces de generar despertares transitorios. Sin embargo, esta limitación quizá no sea tan importante en este caso, ya que las hipopneas que no causan desaturaciones probablemente no influyan de forma significativa en los valores de ácido úrico, como se ha comentado anteriormente.

En conclusión, en nuestra serie hemos encontrado que los valores de ácido úrico aumentan a medida que lo hacen los eventos respiratorios obstructivos y las desaturaciones durante el sueño. Sin embargo, este aumento de la uricemia parece estar condicionado por varios factores, sobre todo la obesidad, por lo que parece improbable que la concentración de ácido úrico pueda servir como marcador biológico en el diagnóstico de los TRS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lin JD, Chiou WK, Weng HF, Fang JT, Liu TH. Application of three-dimensional body scanner: observation of prevalence of metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2004;23:1313-23.
2. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract.* 2004;58:573-80.
3. Nieto F, Young T, Lind B. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.

RUIZ GARCÍA A ET AL. VALORES DE ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE EN PACIENTES  
CON TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

4. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
5. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:173-8.
6. Hasday JD, Grum CM. Nocturnal increase of urinary uric acid: creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:534-8.
7. Sahebani H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 1998;113:1604-8.
8. McKeon JL, Saunders NA, Murree-Allen K, Olson LG, Gyulay S, Dickson J, et al. Urinary uric acid: creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:8-13.
9. American Sleep Disorders Association. Sleep disorders atlas task force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep.* 1992;15:173-84.
10. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J.* 1998;19:814-22.
11. Leyva F, Chua TP, Anker SD, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism.* 1998;47:1156-9.
12. Busquets X, Barbé F, Barceló A, De la Pena M, Sigritz N, Mayoralas LR, et al. Decreased plasma levels of orexin-A in sleep apnea. *Respiration.* 2004;71:575-9.
13. Barceló A, Barbé F, Llompарт E, De la Pena M, Durán-Cantolla J, Ladaría A, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:183-7.
14. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest.* 2005;127:716-21.
15. 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;163:608-13.
16. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131:7-13.
17. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127:581-7.
18. Rodenstein DO. Trastornos respiratorios con pulmón sano. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. *Medicina interna.* Barcelona: Massó; 1997.
19. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2004;27:227-33.
20. Corella D, Silla J, Ordovas JM, Sabater A, Ruiz de la Fuente S, Potoles O, et al. Asociación entre el ácido úrico sérico y otros factores de riesgo cardiovascular en población laboral masculina de Valencia. *Rev Clin Esp.* 1999;199:806-12.
21. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 2004;25:4-9.
22. Guilleminault C, Quera-Salva M, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1998;93:104-9.
23. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98:984-9.
24. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.* 2004;31:1582-7.
25. Desai MY, Santos RD, Dalal D, Carvalho JA, Martin DR, Flynn JA, et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. *Am J Cardiol.* 2005;9:865-8.
26. Young T, Palta M, Dempsey J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-6.
27. Durán-Cantolla J, Mar J, De la Torre Muñecas G, Rubio Aramendi R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del Estado español. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:259-67.
28. 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 3:21-7.
29. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep.* 2000;23:519-32.
30. Barbé F, Amilibia J, Capote F, Durán J, Mangado N, Jiménez A, et al. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del sueño. *Arch Bronconeumol.* 1995;31:460-2.
31. 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;22:667-89.