



Original

Efecto a largo plazo de la presión positiva automática en la vía aérea sobre la proteína C reactiva y la interleucina-6 en varones con síndrome de apnea obstructiva del sueño

Marta Drummond^{a,*}, João Winck^a, João Guimarães^b, Ana C. Santos^c, João Almeida^a y João Marques^a

^a Departamento de Neumología, Hospital de João de Sao, Facultad de Medicina de Porto, Oporto, Portugal

^b Departamento de Bioquímica y Patología Clínica, Hospital de João de Sao, Facultad de Medicina de Porto, Oporto, Portugal

^c Departamento de Epidemiología e Higiene, Hospital de João de Sao, Facultad de Medicina de Porto, Oporto, Portugal

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2009

Aceptado el 5 de mayo de 2009

On-line el 23 de junio de 2009

Palabras clave:

Proteína C reactiva de alta sensibilidad

Interleucina-6

Apnea obstructiva del sueño

RESUMEN

Introducción: La apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha vinculado de forma creciente con las enfermedades cardiovasculares. Los procesos inflamatorios asociados a la AOS pueden contribuir a esta morbilidad. Algunos estudios han señalado que las concentraciones séricas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y de interleucina-6 (IL-6) están aumentadas en estos pacientes. El objetivo principal del estudio ha sido investigar la repercusión a corto y largo plazo del tratamiento de presión positiva automática en la vía aérea (APAP) sobre las concentraciones séricas de PCR-as e IL-6 en pacientes con AOS clasificada entre moderada y grave. Como objetivo secundario, nos propusimos evaluar las concentraciones basales de PCR-as e IL-6 en los pacientes con AOS y su posible relación con la gravedad de dicho síndrome, independientemente de los factores de confusión, y comparar las concentraciones de PCR-as en los afectados de AOS con los de una población de control procedente de la comunidad.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio prospectivo que ha incluido a 98 pacientes varones con AOS de moderada a grave, confirmada mediante un estudio domiciliario del sueño. Las neoplasias malignas y las enfermedades inflamatorias crónicas fueron criterios de exclusión. Se evaluaron las concentraciones séricas de PCR-as y de IL-6 antes de la APAP, a los 9 días y a los 6 meses del tratamiento. Los controles de la comunidad (n = 103), que se seleccionaron mediante llamadas telefónicas aleatorias, se emparejaron por edad e índice de masa corporal (IMC) con el grupo de pacientes con objeto de comparar las concentraciones de PCR-as al inicio del estudio.

Resultados: La población estudiada presentaba una media (\pm desviación estándar) de edad de $55,3 \pm 10,7$ años, un IMC medio de $33,2 \pm 5,0$ kg/m², un índice medio de apneas-hipopneas de $51,7 \pm 21,3$ /h y un índice de desaturación de $86,3 \pm 5,3$ /h. El cumplimiento del tratamiento con APAP fue bueno, con un uso de un $91,27 \pm 20,45\%$ de los días y de $5,76 \pm 1,59$ h/noche.

Al inicio del estudio, los valores séricos medios de PCR-as e IL-6 fueron de $0,52 \pm 0,53$ y $17,7 \pm 22,5$ μ g/l, respectivamente. Los de PCR-as se correlacionaban de forma significativa con el índice de apneas-hipopneas, el índice de desaturación y la saturación de oxígeno mínima durante la noche, y los de IL-6 estaban correlacionados de forma significativa y negativa con la saturación de oxígeno mínima durante la noche. Al ajustar por los factores de confusión encontrados en el estudio, todas estas relaciones perdieron significación.

La PCR-as se encontraba significativamente elevada en los pacientes respecto a los controles (p = 0,002). Al considerar las categorías de estratificación del riesgo cardiovascular mediante la PCR-as, en el grupo de pacientes era significativamente mayor el número de personas con riesgo elevado de episodios cardiovasculares en comparación con el grupo control (p = 0,002).

Tras el ajuste por IMC e hipertensión arterial, el grupo de pacientes presentaba un riesgo moderado casi 2 veces superior y un riesgo importante más de 2 veces superior de desarrollar episodios cardiovasculares en comparación con el grupo de control.

No encontramos diferencias significativas entre las concentraciones de PCR-as e IL-6 antes del tratamiento y en los 2 períodos posteriores, es decir, a los 9 días y a los 6 meses (PCR: p = 0,720 y p = 0,387; IL-6: p = 0,266 y p = 0,238, respectivamente).

Conclusiones: La AOS está asociada con un proceso inflamatorio de bajo grado. Las concentraciones séricas de PCR-as se encuentran elevadas en los pacientes con AOS al compararlas con las de un grupo de control procedente de la comunidad, independientemente de la edad y del IMC. Además, el grupo de pacientes presentaba un riesgo significativamente mayor de desarrollar episodios cardiovasculares que el de control. No se observó una disminución significativa de las concentraciones de los mediadores inflamatorios (PCR-as e IL-6) tras el tratamiento de APAP a corto ni a largo plazo.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.drummond@gmail.com (M. Drummond).

Long Term Effect of Autoadjusting Positive Airway Pressure on C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Men With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Obstructive sleep apnoea
High sensitivity C-reactive protein
Interleukin-6

Background and objectives: Obstructive sleep apnoea (OSA) has been increasingly linked to cardiovascular disease. Inflammatory processes associated with OSA may contribute to this morbidity. Some studies have reported serum levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) to be increased in these patients. Primary objective: investigate the impact of short and long-term autoadjusting positive airway pressure (APAP) therapy on IL-6 and hs-CRP serum levels in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea. Secondary Objective: evaluate the basal hs-CRP and IL-6 levels in OSA patients and its possible relation to OSA severity, independently of confounders and compare the hs-CRP levels in OSA patients with those in community controls.

Patients and methods: This is a prospective study including 98 male patients with moderate to severe OSA confirmed by domiciliary sleep study. Malignancy and chronic inflammatory diseases were exclusion criteria. hs-CRP and IL-6 serum levels were evaluated before APAP, 9 days and 6 months after therapy. Community controls (n = 103) were selected using random digit dialling, and matched by age and body mass index (BMI) for comparison of hs-CRP levels at baseline.

Results: The studied population had a mean age of 55.3 ± 10.7 years, mean BMI 33.2 ± 5.0 kg/m², mean apnoea-hypopnoea index 51.7 ± 21.3 /h and mean desaturation index 86.3 ± 5.3 /h. The APAP compliance was good: $91.27\% \pm 20.45$ days usage and 5.76 ± 1.59 h/night of usage.

Mean basal hs-CRP and IL-6 serum values were 0.52 ± 0.53 µg/l and 17.7 ± 22.5 µg/l, respectively. CRP levels at baseline correlated significantly with apnoea-hypopnoea index, desaturation index and minimum nocturnal oxygen saturation. IL-6 levels at baseline correlated significantly and negatively with minimum nocturnal oxygen saturation. When adjusting for confounding factors found in this study, all these relations lost significance.

CRP is significantly increased in patients when compared to controls (p = 0.002) and when considering hs-CRP cardiovascular risk stratified categories, cases had significantly more patients at high risk of cardiovascular events than controls (p = 0.002).

After adjustment for BMI and arterial hypertension, cases had an almost twofold moderate risk of cardiovascular events and more than a twofold severe risk of cardiovascular events when compared to controls.

We found no significant difference between hs-CRP and IL-6 concentrations pre-treatment and in two moments post-treatment (9 days and 6 months) (CRP: p = 0.720 and p = 0.387, respectively; IL-6: p = 0.266 and p = 0.238, respectively).

Conclusions: OSA is associated with a low-grade inflammatory process; hs-CRP serum levels are elevated in OSA patients when comparing to community controls, independently of age and BMI and the former have a significantly higher risk of cardiovascular events when compared to the latter. There was no significant decrease of both inflammatory mediators (hs-CRP, IL-6) after short and long-term APAP therapy.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno común con una prevalencia que oscila entre el 2 y el 4% en los adultos de mediana edad¹. Se ha vinculado de forma creciente con las enfermedades cardiovasculares²⁻⁴. En su aparición participan mecanismos tales como el aumento de la actividad simpática⁵ y la disfunción endotelial. Los procesos inflamatorios⁶ asociados con la AOS también pueden actuar potencialmente como mediadores de la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Varios estudios han demostrado que las concentraciones séricas de interleucina-6 (IL-6)⁷⁻⁹ y de proteína C reactiva (PCR)⁹⁻¹¹ están elevadas en los pacientes con AOS, mientras que otros estudios no han podido corroborarlo^{12,13}.

La IL-6 es una citocina circulante que secretan diferentes células, incluidas los macrófagos y los linfocitos activados¹⁴. La inflamación es el estímulo principal de la producción de IL-6, pero existen otros, como el humo del tabaco¹⁴ y la adiposidad¹⁵. Por otra parte, la síntesis hepática de la PCR está en gran medida regulada por la citocina proinflamatoria IL-6^{16,17}, que se cree representa el principal regulador de la respuesta hepática en la fase aguda^{16,17}. A diferencia de las citocinas, la PCR constituye un importante marcador sérico de inflamación, que es muy estable a lo largo de las 24 h¹⁸ y que puede reflejar el grado de respuesta inflamatoria.

Los estudios epidemiológicos revelan que una concentración elevada de PCR en varones y mujeres aparentemente sanos es una sólida variable predictiva de riesgo cardiovascular^{19,20}, y algunos autores han demostrado que la PCR es un factor de riesgo cardiovascular independiente^{21,22}. La PCR puede desempeñar

una función directa en el inicio y la progresión de la aterosclerosis²³. Sus propiedades proinflamatorias y aterógenas se han encontrado en las células endoteliales²⁴, en las del músculo liso vascular²⁵ y en los monocitos-macrófagos²⁶; además, las concentraciones de PCR se asocian con el estrés oxidativo²⁷.

Por otro lado, la hipoxemia da lugar a un aumento de la IL-6 y la PCR²⁸ en los seres humanos sanos. El sueño fragmentado o la privación del mismo⁶ inducen asimismo un aumento de las citocinas que puede subyacer en las respuestas inflamatorias que conducen a la morbilidad cardiovascular²⁹.

La presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) es el tratamiento principal de la AOS^{30,31}. Las pruebas acumuladas apoyan que también reduce las enfermedades cardiovasculares^{32,33} y los factores de riesgo cardiovascular³⁴. Desde hace poco se utilizan como tratamiento alternativo a la CPAP tradicional los dispositivos de presión positiva automática de la vía aérea (APAP), que pueden mejorar los síntomas³⁵, al tiempo que aumentan a largo plazo el cumplimiento del tratamiento³⁶ sin los elevados costes que suponen los ajustes de dosis de la CPAP³⁷. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre con la CPAP, el efecto del tratamiento con APAP en la respuesta cardiovascular y metabólica de los pacientes con AOS es poco conocido³⁸.

El presente estudio se ha realizado principalmente para evaluar la repercusión del tratamiento con APAP a corto y largo plazo en las concentraciones séricas de IL-6 y PCR de los pacientes con AOS de moderada a grave, y en segundo lugar, para evaluar las concentraciones basales de PCR de alta sensibilidad (PCR-as) e IL-6 en los pacientes con AOS y su posible relación con la gravedad de la AOS, independientemente de los factores de confusión. Por último, se compararon las concentraciones de PCR-as de los

pacientes afectados de AOS con las de sujetos controles procedentes de la comunidad.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y sujetos

Se diseñó un estudio prospectivo y controlado, en el que se recogieron los datos de la PCR-as antes del tratamiento.

Se incluyó a 102 pacientes varones que fueron derivados a nuestro Departamento de Neumología y Trastornos Respiratorios del Sueño por sospecha de trastornos del sueño debidos a problemas respiratorios. Los criterios de inclusión se establecieron con anterioridad —AOS moderada/grave con criterios para el tratamiento activo mediante soporte ventilatorio nocturno (índice de apneas-hipopneas > 20/h), pruebas de función pulmonar normales (relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada > 70; volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada > 80% del previsto) y sexo masculino—, al igual que los criterios de exclusión, que fueron los siguientes: enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas, enfermedades infecciosas activas y corticoterapia sistémica de larga duración.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó por la fórmula peso/altura².

Los pacientes recibieron tratamiento con APAP mediante un dispositivo REM STARTM Auto (Respironics Inc., Murrysville, PA, EE.UU.) con una presión mínima y máxima predeterminada de 4 y 15 cmH₂O, respectivamente.

Todos los pacientes, excepto 4, participaron en el estudio hasta el final (n = 98). Los que no lograron concluir el protocolo adujeron como razón del abandono la intolerancia nocturna a la APAP.

Las categorías de riesgo cardiovascular según la PCR-as se establecieron con anterioridad: riesgo cardiovascular bajo para PCR-as menor que 1 mg/l; riesgo cardiovascular moderado para una PCR-as entre 1 y 3 mg/l, y riesgo alto para PCR-as superior a 3 mg/l.

Se recogió una muestra representativa de la población adulta de Oporto a partir de una encuesta realizada en un curso sobre salud y nutrición, y se utilizó como fuente de los controles. Ya se ha efectuado en otro lugar una descripción detallada de los procedimientos de selección y de las características generales de los sujetos³⁹. A modo de resumen, diremos que los sujetos se seleccionaron mediante llamadas telefónicas aleatorias. La vivienda se utilizó como marco de muestra, mediante un sencillo muestreo aleatorio para seleccionar a una persona apta de entre los residentes permanentes de cada vivienda, y se la invitó a visitar nuestro departamento con el fin de realizar una entrevista y obtener una muestra de sangre.

Se evaluó a 250 controles de la comunidad con edades comprendidas entre los 18 y los 93 años, lo que supuso un porcentaje de participación del 70%. Se excluyó a los sujetos cuya edad superaba los 64 años y que obtuvieron menos de 24 puntos en el minexamen del estado mental⁴⁰. Seleccionamos a 103 de estos controles de la comunidad, que se emparejaron por sexo, edad e IMC con nuestro grupo de pacientes para realizar una comparación de los valores de PCR al inicio del estudio.

El Comité de Ética local aprobó el estudio, que se realizó en conformidad con las directrices de la Declaración de Helsinki y su revisión actual; todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Procedimientos de estudio

Estudio del sueño. Se realizó un estudio del sueño durante una noche mediante un dispositivo de registro de 5 canales (Alpha Screen, Vyasis) validado con anterioridad⁴¹). Este dispositivo produce un registro informatizado de las variaciones en el flujo de aire oronasal (medido mediante cánula nasal), la posición corporal, la actimetría de muñeca, la frecuencia del pulso y la saturación arterial de oxígeno (medida mediante pulsioxímetro de dedo). El dispositivo estima el tiempo total de sueño mediante el registro de actimetría de muñeca, eliminando los períodos con actividad alta. Calcula automáticamente el número de apneas e hipopneas por hora de tiempo de sueño estimado (índice de perturbación respiratoria automática) y también proporciona información sobre las desaturaciones mayores del 4% por hora de sueño estimado, así como los porcentajes acumulativos del tiempo de sueño con una saturación de oxígeno por debajo del 90%. En todos los casos, los operadores realizaron análisis manuales de los registros mediante el recuento de los episodios de apnea (episodios de = 20% del flujo de aire previo y 10 s de duración como mínimo) e hipopnea (episodios que mostraban entre el 20 y el 50% de flujo de aire previo y un mínimo de 10 s de duración, junto con un descenso del 4% de la saturación de oxígeno), y la división del número total de dichos episodios por el tiempo de sueño en horas, para así obtener el índice de perturbación respiratoria manual de acuerdo con los criterios establecidos⁴².

Análisis sanguíneo. Se recogieron muestras de sangre venosa en ayunas entre las 8 y 10 h de la mañana en 3 períodos diferentes: antes del tratamiento, 9 días después y al cabo de 6 meses.

Las muestras de sangre se enviaron de inmediato al laboratorio para la estimación de la glucosa, los lípidos y la PCR-as, y se centrifugó una muestra de sangre coagulada a 4.000 g durante 20 min para la obtención de suero, que se almacenó a -26 °C en tubos de microcentrífuga hasta que se realizó el análisis de la IL-6. Las concentraciones séricas de IL-6 se midieron por duplicado con un equipo de análisis inmunoradiométrico de alta sensibilidad (IL-6-ELISA, KAP1261, Biosource[®] Europe SA, Nivelles, Bélgica). La sensibilidad de este análisis fue de 0,5 ng/ml, la especificidad del 100% y el coeficiente de variación interanálisis del 4,6%.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa informático SPSS versión 14.0 y se expresaron como valores medios, con sus respectivas desviaciones estándar, para las variables de distribución normal, o como mediana con sus correspondientes centiles 25 y 75 para las variables cuya distribución no era normal. Las variables categóricas se expresaron como número y proporciones. Las proporciones se compararon mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando resultó adecuado.

Se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman para estimar la asociación entre las concentraciones séricas de PCR e IL-6 y las características de los participantes al inicio del estudio. Para la comparación de los valores medianos en los 3 períodos estudiados se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras emparejadas.

En la comparación de pacientes y controles, ambos grupos se emparejaron de acuerdo con la edad y el IMC. Se utilizó la regresión logística incondicional para calcular las *odds ratios* y sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Puesto que el IMC continuó siendo mayor en los pacientes que en los controles (un 33,4 frente a un 29,7%; $p < 0,001$), el modelo final se ajustó para el IMC y también para la hipertensión arterial.

Resultados

En la **tabla 1** se describen las características de la población estudiada (n = 98) y del grupo control (n = 103), así como su distribución según las categorías de obesidad de Bray⁴³.

Las características de sueño del grupo de estudio se recogen en la **tabla 2**.

Durante los 6 meses del estudio, el cumplimiento del tratamiento con APAP fue bueno (**tabla 3**). La presión media durante el 90% de la noche disminuyó de forma significativa a lo largo del estudio (media basal: 10,8 cmH₂O; media final: 10,1; p < 0,001) y el índice de apneas-hipopneas residual reflejó la eficacia del tratamiento, ya que su valor medio (\pm desviación estándar) fue de $2,7 \pm 1,7/h$.

Durante el estudio los pacientes no perdieron peso de forma significativa (peso medio inicial: 94,4 kg; peso medio final: 94,1 kg; p = 0,545) ni experimentaron cambios en la distribución de grasa (p = 0,151).

Hábitos y comorbilidades

Los datos se muestran en la **tabla 4**.

El diagnóstico de hipertensión arterial se realizó de acuerdo con las directrices europeas y del séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure⁴⁴, según los resultados de un

Tabla 1
Características del grupo de estudio y del grupo control

	Grupo de estudio	Grupo control
Edad media (años)	55,3 \pm 10,7	55,9 \pm 10,8
IMC medio (kg/m ²)	33,2 \pm 5,0	29,7 \pm 3,7
Clase IMC 0 (IMC: 20-25)	4 (3,8%)	8 (7,8%)
Clase IMC I (IMC: 25-30)	25 (23,6%)	49 (48%)
Clase IMC II (IMC: 30-35)	39 (36,8%)	36 (35,3%)
Clase IMC III (IMC: 35-40)	32 (30,2%)	6 (5,6%)
Clase IMC IV (IMC > 40)	6 (6,7%)	2 (2,0%)
Cociente de cintura/cadera	1 \pm 0,1	0,99 \pm 0,07
PCR < 1,00 mg/l	13 (12,7%)	31 (30,4%)
PCR 1,00-3,00 mg/l	33 (32,4%)	36 (35,5%)
PCR > 3,00 mg/l	56 (54,9%)	35 (34,3%)

Valores expresados como media \pm desviación estándar o número (porcentaje). IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2
Características del sueño en el grupo de estudio

Índice de apneas-hipopneas	51,7 \pm 21,3
Índice de desaturación	86,3 \pm 5,3
Saturación mínima de oxígeno (%)	70,8 \pm 9,7
Saturación media de oxígeno (%)	86,3 \pm 5,3

Valores expresados como media \pm desviación estándar.

Tabla 3
Cumplimiento de la presión positiva automática de la vía aérea (APAP)

Porcentaje de días de uso de APAP	91,27 \pm 20,45
Total de días de uso de APAP	171,2 \pm 44,9
Horas por noche de uso de APAP	5,76 \pm 1,59

Valores expresados como media \pm desviación estándar.

Tabla 4
Hábitos y comorbilidades

Hábitos y comorbilidades	Pacientes	Controles
Fumadores	19 (17,9%)	29 (28,4%)
No fumadores	45 (42,5%)	30 (29,4%)
Exfumadores ^a	42 (39,6%)	43 (42,2%)
Hipertensión arterial	50 (47,2%)	32 (31,4%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	10 (9,4%)	
Accidente cerebrovascular	16 (15,1%)	3 (2,9%)
Infarto agudo de miocardio	8 (7,5%)	4 (3,9%)
Angina	2 (1,9%)	10 (9,8%)
Dislipemia ^b	80 (75,5%)	29 (40,8%)
Intolerancia a la glucosa ^c	37 (34,9%)	6 (5,9%)

^a Más de un año sin fumar.

^b Colesterol total > 2,00 g/l, y/o lipoproteínas de baja densidad > 1,30 g/l, y/o triglicéridos > 1,50 g/l.

^c Glucosa en ayunas > 1,15 g/l; hemoglobina glucosilada > 6%.

registro ambulatorio de la presión arterial durante 24 h. Al inicio del estudio, en el grupo estudiado las medias de presión arterial, presión arterial sistólica y diastólica fueron, respectivamente, de 101,95; 134,98, y 83,17 mmHg.

La intolerancia a la glucosa se definió según los criterios de la American Diabetes Association⁴⁵, y el diagnóstico de síndrome metabólico se basó en los criterios clínicos de la Organización Mundial de la Salud⁴⁶.

Un 53,3% (n = 54) de los pacientes y un 45,1% (n = 32) de los controles utilizaban medicación antihipertensiva. Un 15,8% (n = 16) de los pacientes y un 7% (n = 5) de los controles tomaban medicación para la diabetes. Seguían tratamiento con estatinas a un 37,6% (n = 38) de los pacientes y un 40,8% (n = 29) de los controles.

Asociaciones al inicio del estudio

En un análisis univariante, las concentraciones de PCR-as al inicio del estudio estaban correlacionadas de forma significativa con el índice de apneas-hipopneas, el índice de desaturación y la saturación mínima de oxígeno (**tabla 5**). Tras el ajuste por la edad, el IMC, el cociente cintura/cadera, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico, desaparecieron todas las asociaciones significativas entre la PCR-as y los índices de gravedad de la AOS.

En un análisis univariante, las concentraciones de IL-6 al inicio del estudio se correlacionaban de forma significativa y negativa con la saturación mínima de oxígeno (**tabla 5**), pero en el análisis multifactorial, que tenía en cuenta los factores de confusión encontrados en este estudio para la IL-6 (cociente de cintura/cadera), la relación perdió su significación estadística.

No se halló ninguna relación entre la PCR-as al inicio del estudio y el tabaquismo, y tampoco con comorbilidades tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, los accidentes cerebrovasculares, el infarto agudo de miocardio, la angina de pecho y la somnolencia medida por la escala de Epworth.

Tampoco se encontró ninguna relación entre la IL-6 al inicio del estudio y la edad, el IMC, las concentraciones de colesterol, el tabaquismo y ciertas comorbilidades como la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio, los accidentes cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina de pecho y la somnolencia medida por la escala de Epworth.

Efecto de la presión positiva automática en la vía aérea sobre la proteína C reactiva y la interleucina-6

Los datos se muestran en la **tabla 6**.

No encontramos diferencias significativas entre la PCR-as antes del tratamiento y la obtenida en los 2 períodos posteriores, esto es, a los 9 días y a los 6 meses ($p = 0,720$ y $p = 0,387$, respectivamente). Lo mismo ocurrió con las concentraciones séricas de IL-6 ($p = 0,266$, $p = 0,238$).

Al examinar la PCR-as según las categorías de riesgo cardiovascular establecidas (**fig. 1**), tampoco se observaron cambios en las proporciones de dichas categorías al comparar los resultados obtenidos antes del tratamiento con los de los 2 períodos posteriores ($p = 0,623$ y $p = 0,872$, respectivamente).

En los pacientes que recibían estatinas, la diferencia entre la PCR-as antes del tratamiento y a los 6 meses de iniciar la APAP no fue significativa ($p = 0,872$).

En los pacientes sin problemas de somnolencia, el efecto de la APAP sobre la PCR-as y la IL-6 no fue diferente del observado en los pacientes con somnolencia ($p = 0,511$ y $p = 0,620$, respectivamente).

Comparación de los valores de proteína C reactiva al inicio del estudio entre pacientes y controles de la comunidad

La PCR-as estaba significativamente aumentada en los pacientes respecto a los controles (**fig. 2**). Según las categorías de estratificación del riesgo cardiovascular basadas en los valores de PCR-as, el grupo de pacientes presentaba un número significativamente mayor de personas con riesgo elevado de episodios cardiovasculares que los controles (**fig. 3**).

Tras el ajuste por el IMC y la hipertensión arterial, no se halló ninguna relación significativa entre el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y la AOS (**tabla 7**).

Tabla 5
Correlaciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y la interleucina-6 (IL-6) al inicio del estudio

	Concentraciones séricas de PCR-as		Concentraciones séricas de IL-6	
	r	p	r	p
Edad	0,201	< 0,001		
Índice de masa corporal	0,378	< 0,001		
Cintura/cadera	0,339	< 0,001	0,216	0,031
Intolerancia a la glucosa	0,346	< 0,001		
Hipertensión arterial	0,559	0,024		
Síndrome metabólico	0,771	< 0,001		
Índice de apneas-hipopneas	0,237	0,027		
Índice de desaturación	0,315	0,004		
Saturación mínima de oxígeno	-0,234	0,032	-0,234	0,032
cHDL	-0,230	0,019		

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 6

Concentraciones séricas medias de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) e interleucina-6 (IL-6) antes y después del tratamiento con presión positiva automática de la vía aérea

	Pretratamiento	A los 9 días de iniciar el tratamiento	p (Δ pretratamiento-9 días)	A los 6 meses de iniciar el tratamiento	p (Δ 9 días-6 meses)
PCR-as (mg/dl)	0,52 \pm 0,53	0,63 \pm 0,92	0,720	0,54 \pm 0,92	
IL-6 (pg/ml)	17,7 \pm 22,5	14,6 \pm 20,1	0,266	13,8 \pm 21,2	

Valores expresados como media \pm desviación estándar.

Discusión

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar el efecto a corto y largo plazo del tratamiento con APAP sobre el estado proinflamatorio de los pacientes con AOS.

Se han establecido asociaciones estrechas y sistemáticas entre las concentraciones de PCR-as y las enfermedades cardiovasculares en varios estudios con grupos de población diferentes⁴⁷. La PCR se está convirtiendo en un marcador biológico importante para la determinación del riesgo cardiovascular, incluso después del ajuste por los factores de riesgo tradicionales que normalmente se utilizan en los programas de evaluación del riesgo cardiovascular²². La relación entre la PCR y las enfermedades cardiovasculares se vio reforzada por el hallazgo de que las estatinas reducen sus valores plasmáticos y la incidencia de episodios cardiovasculares⁴⁸.

En estudios prospectivos a gran escala²¹, las concentraciones basales de PCR-as son un predictor independiente de acontecimientos cardiovasculares futuros. Por consiguiente, las concentraciones de PCR-as constituyen a la vez un factor de riesgo y un agente patógeno activo^{49,50} en la aterosclerosis.

Varios estudios⁹ han observado una reducción de las concentraciones de PCR tras utilizar CPAP en pacientes con AOS, si bien algunos⁴⁹ se realizaron sin grupo de control. Sin embargo, otros^{16,51,52} no encontraron que la utilización a largo plazo de

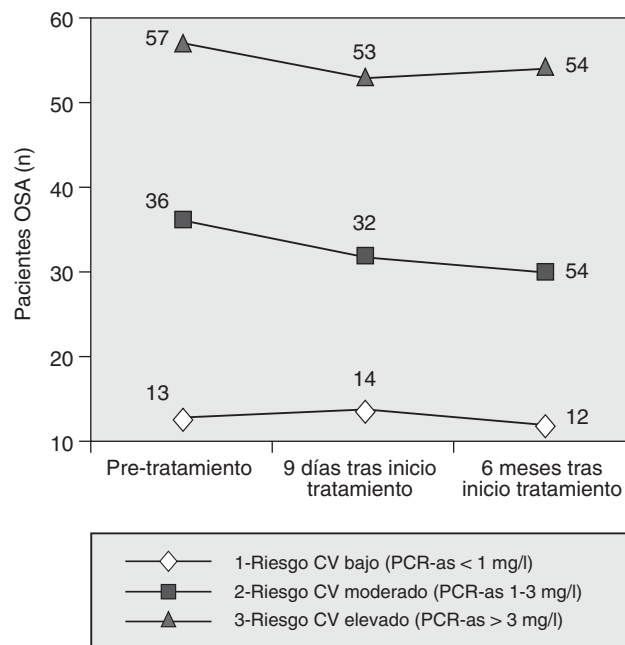


Figura 1. Distribución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) según categorías de riesgo cardiovascular (CV) durante el período de estudio en los pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS).

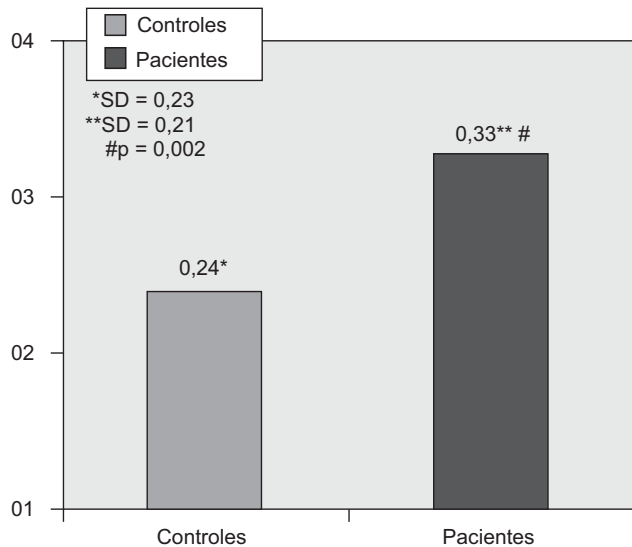


Figura 2. Concentraciones séricas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/dl) al inicio del estudio en pacientes y controles. *Desviación estándar: 0,23. **Desviación estándar: 0,21. #p = 0,002.

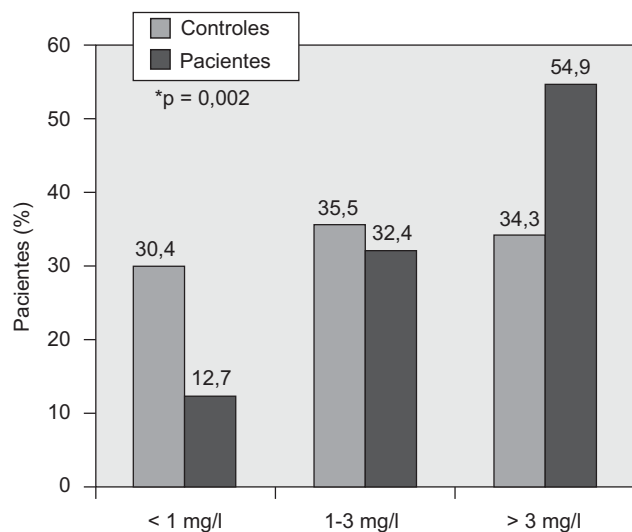


Figura 3. Distribución de las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad por categorías de riesgo cardiovascular en pacientes y controles. *p = 0,002.

Tabla 7

Riesgo cardiovascular entre los pacientes con apnea obstructiva del sueño, según las categorías basadas en los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), comparados con controles de la comunidad

PCR-as	OR	OR ajustada ^a (IC del 95%)
< 1 mg/l	1	1 ^b
1-3 mg/l	2,19 (0,98-4,87)	1,81 (0,78-4,23)
> 3 mg/l	3,66 (1,64- 8,18)	2,24 (0,94-5,30)

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

^a OR ajustado para índice de masa corporal e hipertensión arterial.

^b Clase de referencia.

CPAP tuviera un efecto significativo sobre dichas concentraciones. Ninguno de estos estudios ha evaluado el uso de estatinas en la población analizada.

De acuerdo con la información disponible respecto a la IL-6 en las enfermedades humanas, su concentración sérica parece ser un

buen indicador de la activación de la cascada inflamatoria y una variable predictiva de una posterior disfunción del órgano⁵³. Las concentraciones elevadas de IL-6 predicen la mortalidad cardiovascular total durante un seguimiento de 5 años, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y de forma más potente, si bien con valor aditivo, que la PCR¹⁵.

La apnea del sueño se ha asociado a la elevación de los valores plasmáticos de IL-6^{6,7} y PCR-as^{10,11}, con independencia de la obesidad. A diferencia de lo recogido en la bibliografía existente, no hallamos ninguna relación entre la gravedad de la AOS y las concentraciones de IL-6 y PCR-as después del análisis multifactorial. Sin embargo, no puede excluirse que haya diferencias en las concentraciones de citocina entre la AOS moderada-grave y la AOS leve, ya que esta última no se incluyó en la presente investigación. Puede conjeturarse que, más allá de ciertos valores de gravedad en la AOS, no puede establecerse una correlación lineal, lo que invita a pensar que otros mecanismos, además de la hipoxia, podrían influir en el aumento de las citocinas proinflamatorias.

Además, a diferencia de los pacientes de otros estudios¹⁰ que han relacionado las concentraciones de PCR-as con la gravedad de la AOS, los nuestros eran de mayor edad y, dado que obtuvimos una correlación significativa entre la PCR-as y la edad, podría conjeturarse que los pacientes de mayor edad presentan valores superiores de PCR-as, lo que haría que su relación con la gravedad de la AOS fuera más débil.

Tampoco observamos la relación entre la somnolencia y las concentraciones de IL-6 que han notificado otros estudios^{6,54}.

Por lo que sabemos, sólo hay un estudio que ha evaluado el efecto de la APAP sobre la PCR-as³⁹ y no se ha publicado ninguno sobre la IL-6. Por lo tanto, nuestro estudio podría aportar ciertas pruebas adicionales acerca de la eficacia de la APAP a la hora de reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con AOS, ya que este tratamiento alternativo a la CPAP tradicional es capaz de mejorar los síntomas³⁵ y el cumplimiento de los pacientes³⁶.

En nuestro estudio, el tratamiento con APAP a corto y largo plazo no logró reducir las concentraciones séricas de PCR-as e IL-6. Si bien es cierto que no puede excluirse que la variación nocturna de la presión de la APAP sea la causa de que no se observase un descenso de las concentraciones séricas de PCR-as e IL-6, también es verdad que muchos estudios no han identificado una reducción de la PCR-as⁵¹ y la IL-6⁵⁵ tras el uso de CPAP, sobre todo cuando se analizaron importantes factores de confusión como la obesidad.

La APAP no indujo en los pacientes tratados con estatinas un patrón de respuesta de la PCR-as diferente de la de aquellos que no tomaban dicha medicación, dato que difiere de comunicaciones previas^{56,57}.

Dado que la población estudiada no perdió peso durante el período de estudio, podemos conjeturar que la principal variable predictiva de las concentraciones de PCR-as e IL-6 no es la AOS, como sostienen algún artículo reciente⁵⁷, sino la obesidad.

Por otro lado, nuestro estudio confirma que la AOS se asocia a valores elevados de PCR-as, un marcador de enfermedad cardiovascular e inflamación, como ya han demostrado otros estudios¹⁰. Los valores elevados de PCR-as en estos pacientes no pueden explicarse por otras circunstancias demográficas o patológicas, porque emparejamos y ajustamos pacientes y controles de acuerdo con las variables que desempeñaban un papel en estas relaciones. Asimismo podemos afirmar que, según los resultados, los pacientes con AOS tienen, respecto a los controles, el doble de riesgo de presentar un riesgo moderado de episodios cardiovasculares y un riesgo superior al doble de presentar un riesgo importante de episodios cardiovasculares.

El hecho de que nuestro estudio no tenga un diseño controlado y aleatorizado constituye una posible limitación. Sin embargo, tal estudio es difícil de llevar a cabo, puesto que no sería ético dejar sin tratamiento a pacientes con AOS confirmada.

En conclusión, en nuestro estudio la AOS se asocia a un proceso inflamatorio de grado bajo. Las concentraciones séricas de PCR-as están elevadas en los pacientes con AOS comparados con controles de la comunidad, con independencia de la edad y del IMC. Los pacientes con AOS tienen un riesgo significativamente mayor de presentar acontecimientos cardiovasculares que los controles, según las categorías basadas en la PCR-as. Por último, el tratamiento con APAP no logró reducir los valores de PCR-as e IL-6 ni a corto ni a largo plazo.

Agradecimientos

Los autores quisieran dar las gracias a Emília Araújo, Paula Martins y Edgar Mateus, de enfermería, por su colaboración en la recogida de muestras de sangre, y al Dr. Conceição Gonçalves por los análisis de laboratorio realizados, así como a todos los técnicos del sueño que examinaron manualmente todos los estudios de sueño.

Bibliografía

- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.
- Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2147-65.
- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TJ, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:50-9.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1313-6.
- Liu H, Liu J, Xiong S, Shen G, Zhang Z, Xu Y. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ.* 2000;20:200-2.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Litsakis A, Lin H, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1151-8.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129-34.
- Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462-4.
- Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J.* 2005;46:801-9.
- Barceló A, Barbé F, Llopart E, Mayorals LR, Ladaría A, Bosch M, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;117:118-21.
- Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2004;27:1507-11.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis.* 2000;148:209-14.
- Harris TB, Ferruci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr WH, et al. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106:506-12.
- Pasulka P, Bristian BR, Blackburn GL. Obesity and erythrocyte sedimentation rates. *Ann Intern Med.* 1985;103:304.
- Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8:673-5.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dingel DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47:426-30.
- Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary heart disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999;100:230-5.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2000;321:199-204.
- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis?. *Hypertension.* 2004;44:6-11.
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108:1930-2.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003;107:398-404.
- Han KH, Hong KH, Park JH, Ko J, Kang DH, Choi KJ, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation.* 2004;109:2566-71.
- Fichlscherer S, Breuer S, Schachinger V, Dimmeler S, Zeiher AM. C-reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1412-8.
- Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine.* 2000;12:246-52.
- Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2004;113:e564-9.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-5.
- Giles T, Lasserson T, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD001106.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraicz H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:159-65.
- Milleron O, Pilliere R, Foucher A, De Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004;25:728-34.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2008;32:1009-15.
- Nussbaumer Y, Block KE, Genser T, Thurner R. Equivalence of autoadjusted and constant continuous positive airway pressure in home treatment of sleep apnea. *Chest.* 2006;129:638-43.
- Massie CA, McArdle N, Hart RW, Schmidt-Nowara WW, Lankford A, Hudgel DW, et al. Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:20-3.
- Stradling JR. Reducing the cost of treating obstructive sleep apnoea: good news for the patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1143-4.
- Patruno V, Aiolfi S, Costantino G, Murgia R, Selmi C, Malliani A, et al. Fixed and autoadjusting continuous positive airway pressure treatments are not similar in reducing cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;131:1393-9.
- Ramos E, Lopes C, Barros H. Investigating the effect of nonparticipation using a population-based case-control study on myocardial infarction. *Ann Epidemiol.* 2004;14:437-41.
- Folstein M, Folstein S, Mchush P. "Mini mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res.* 1975;12:189-98.
- García-Díaz E, Quintana-Gallego E, Ruiz A, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, et al. Respiratory polygraphy with actigraphy in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest.* 2007;131:725-32.
- The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22:667-89.
- Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:4883-943.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. New European guidelines on treatment of hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31:S55-60.
- Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr SC, Lenfant C, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation.* 2004;109:433-8.

47. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
48. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
49. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001;103:2531-4.
50. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, et al. T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:570-5.
51. Ahashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Majima T, Horie T. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2005;44:899-900.
52. Ryan S, Nolan G, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*. 2007;62:509-14.
53. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. *Ann Surg*. 1996;224:647-64.
54. Vgontzas NA, Zoumakis E, Lin H-M, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4409-13.
55. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M, et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:585-95.
56. Plenge JK, Hernández TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days. An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002;106:1447-52.
57. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Glati V, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep disordered breathing in Delhi. *Sleep Med*. 2008;9:149-56.