



Original

Ancho de distribución eritrocitaria en apnea obstructiva del sueño



Erica León Subías*, Sara Gómara de la Cal y José María Marin Trigo

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2016

Aceptado el 15 de mayo de 2016

On-line el 2 de julio de 2016

Palabras clave:

Ancho de distribución eritrocitaria

Apnea obstructiva del sueño

Biomarcador

R E S U M E N

Introducción: El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) describe el grado de heterogeneidad en el tamaño de los hematíes. Un incremento de ADE se ha asociado con exceso de mortalidad en insuficiencia cardíaca y otras enfermedades crónicas. Dado que existe mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en apnea obstructiva del sueño (AOS), es posible que estos pacientes presenten un ADE elevado.

Método: Se reclutaron sujetos de 18 a 60 años remitidos a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS) por sospecha de AOS. Se excluyeron sujetos con cualquier comorbilidad. En la poligrafía respiratoria se determinó el índice de apnea-hipopnea (IAH). El ADE se obtuvo a partir del hemograma. Al año de seguimiento se determinaron los cambios de ADE tras tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP).

Resultados: Se incluyeron 34 sujetos sin AOS y 138 con AOS con una edad de $40,5 \pm 9,8$ y $45,6 \pm 9,2$ ($p=0,004$) respectivamente. El ADE fue mayor en sujetos con AOS que en sujetos sanos: $13,40$ ($12,40-14,40$) vs. $13,15$ ($12,07-14,23$) ($p=0,036$). El IAH mostró una relación positiva e independiente con ADE tanto en el conjunto de la población ($r=0,223$; $p=0,002$) como en el grupo con AOS ($r=0,231$; $p=0,005$). No se observaron cambios significativos de ADE tras un año de tratamiento con CPAP.

Conclusiones: El ADE está aumentado en AOS en relación directa con su gravedad, sin embargo, sus niveles no se ven modificados por el tratamiento efectivo de la AOS con CPAP.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Red Cell Distribution Width in Obstructive Sleep Apnea

A B S T R A C T

Keywords:

Red cell distribution width

Obstructive sleep apnea

Biomarker

Introduction: Red cell distribution width (RDW) describes heterogeneity in the size of red blood cells. An increase in RDW has been associated with excess mortality in heart failure and other chronic diseases. Since there is an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea (OSA), it is possible that these patients have a high RDW.

Method: We recruited subjects aged 18 to 60 years referred to the sleep-disordered breathing unit for suspected OSA. Subjects with any comorbidity were excluded. Apnea-hypopnea index (AHI) was calculated from the respiratory polygraphy. The RDW was obtained from the complete blood count. Changes in RDW after one year of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) were determined.

Results: We included 34 healthy subjects and 138 with OSA, aged 40.5 ± 9.8 and 45.6 ± 9.2 ($P=.004$) years, respectively. The RDW was higher in subjects with OSA compared to healthy subjects: 13.40 (12.40 to 14.40) vs. 13.15 (12.07 to 14.23) ($P=.036$). AHI showed a positive independent relationship with RDW in both the whole population ($r=0.223$; $P=.002$) and the OSA group ($r=0.231$; $P=.005$). No significant changes were found in RDW after one year of CPAP therapy.

Conclusions: RDW increase in patients with OSA is directly associated with severity, although levels are not modified by the effective treatment of OSA with CPAP.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ericaleonsubias@gmail.com (E. León Subías).

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una entidad muy prevalente en la población general asociada a deterioro de la calidad de vida, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico y un exceso de mortalidad^{1,2}. En España, entre el 3 y el 6% de la población padece un síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) sintomático y entre el 24 y el 26% sufre AOS, entendida como la presencia de apneas-hipopneas nocturnas en número superior a 5 eventos por hora de sueño (IAH > 5)³. La AOS se asocia con grados variables de hipoxemia, hipercapnia, reducción de la presión intratorácica y activación simpática y cortical. Estos mecanismos intermedios potencialmente favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y muerte prematura. En el momento actual, el diagnóstico de AOS debe establecerse mediante estudios de sueño a partir de la sospecha clínica. No disponemos de variables de utilidad clínica predictoras de riesgo cardiovascular propiamente asociadas a AOS, y sería deseable disponer de biomarcadores de riesgo cardiovascular que ayuden en la toma de decisiones al clínico, como por ejemplo, en qué casos se debe realizar estudio de sueño o en quién iniciar tratamiento vs. observación. La normativa española de manejo de la AOS recomienda la solicitud de un perfil analítico metabólico que incluya hemograma, bioquímica básica y perfil lipídico en todos los pacientes en los que se realiza un estudio de sueño¹.

Entre las variables que se analizan de forma rutinaria en un hemograma se incluye el valor del ancho de distribución eritrocitaria (ADE). El ADE es una medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos. Su valor se obtiene mediante un cálculo matemático (fig. 1), por lo que no supone coste económico. En la actualidad, se utiliza principalmente en el diagnóstico diferencial de la anemia⁴. Su variabilidad es independiente del estado nutricional, sexo y edad⁵. Recientes estudios demuestran que el aumento de ADE, incluso dentro del rango de referencia normal, está fuertemente asociado con un mayor riesgo de muerte y de episodios de enfermedad cardiovascular en los adultos de mediana edad y de edad avanzada⁶⁻¹⁵. El ADE podría actuar como un biomarcador de riesgo cardiovascular sensible a los cambios inflamatorios sistémicos y a la movilización de los depósitos de hierro durante el estrés oxidativo¹¹. Se ha descrito relación de ADE con la gravedad de AOS en pacientes sin y con enfermedad cardiovascular asociada¹⁶⁻¹⁸ y su reducción tras tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP)¹⁹. Sin embargo, estos estudios incluyen un limitado número de pacientes, el seguimiento ha sido escaso y mayoritariamente incluyen pacientes con otras comorbilidades diferentes a AOS.

Hipotetizamos que el ADE es un biomarcador que identifica la presencia y gravedad de AOS en sujetos con sospecha de trastornos respiratorios de sueño.

ADE es el coeficiente de variación (CV) de los volúmenes de los glóbulos rojos (GR). El CV es un parámetro estadístico que expresa el grado de dispersión existente entre los valores obtenidos (en este caso, entre los volúmenes de los hematíes evaluados). Se calcula a partir de la desviación estándar (SD) y de la media de los valores obtenidos. Para su cálculo en porcentaje, se emplea la siguiente fórmula:

$$\text{ADE} = \frac{\text{SD-GR}}{\text{VCM}} \times 100$$

Figura 1. Fórmula de ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

Métodos

Sujetos de estudio

Se han utilizado los datos de un estudio prospectivo sobre anomalías epigenéticas en AOS actualmente en fase de análisis de resultados (EPIOSA, ClinicalTrials.gov: NCT02131610). El estudio incluyó sujetos de 18 a 60 años remitidos a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS) del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza por sospecha de AOS entre febrero de 2013 y julio de 2014. La metodología general y los criterios de inclusión/exclusión se han descrito ampliamente²⁰. En resumen, se han excluido fumadores activos o con una historia de tabaquismo de > 5 paquetes/año, consumo regular de alcohol (media de ≥ 20 gr/día), trastornos de sueño diferentes a AOS, o con cualquier comorbilidad para la cual fuese necesario la toma de algún fármaco de forma habitual. También se han excluido aquellos que presentaron cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, hiperglucemia (> 126 mg/ml) o un IMC ≥ 35 kg/m² en la visita inicial. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Aragón (03/2013).

Procedimientos

A todos los sujetos se les aplicó en la primera visita un protocolo estandarizado de pruebas complementarias que incluían: 1) cuestionarios clínicos (de salud general, de nutrición, de calidad de vida, de somnolencia diurna, de comorbilidades y de higiene de sueño); 2) antropometría y exploración general (presión arterial, peso, talla, y diámetros de cuello, cintura y cadera); 3) poligrafía cardiorrespiratoria a domicilio; 4) espirometría; 5) ecografía de arterias carótida interna, bulbo carotideo y arteria carótida común, y 6) analítica de sangre completa. La determinación de ADE se realizó usando un contador de células sanguíneas (Coulter® LH 780). Las pruebas complementarias, incluido el hemograma, se repitieron tras un año de evolución a todos los pacientes, independientemente del diagnóstico o no de AOS, de la gravedad del mismo, o del tratamiento recibido. La poligrafía se realizó y analizó siguiendo las recomendaciones de la SEPAR y de la iniciativa nacional del SAOS¹.

El diagnóstico de AOS y su gravedad se estableció según el número de apneas e hipopneas por hora de registro (índice de apnea/hipopnea [IAH]). Se consideraron sanos aquellos con IAH < 5. Tras el diagnóstico de AOS, a los sujetos se les prescribió CPAP según recomendaciones habituales¹. Consideramos paciente eficientemente tratado aquel que usó CPAP un promedio de más de 4 h al día a lo largo del periodo de seguimiento. El uso de CPAP fue evaluado en cada visita registrando las lecturas del contador de uso de la unidad de CPAP.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como número de casos y porcentajes. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de las variables cuantitativas. Las variables con distribución normal son expresadas como media \pm desviación estándar y aquellas con distribución no normal, como mediana y rango intercuartílico. La comparación entre grupos se realizó mediante t de Student y ANOVA y mediante la prueba de U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según correspondiera a cada variable por su tipo de distribución. Las diferencias entre variables con datos categóricos fueron establecidas mediante la prueba de Chi-cuadrado. La relación entre el valor individual del ADE y otras variables de interés clínico fue evaluada mediante modelos de regresión lineal ajustados. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante la versión 20 del paquete estadístico SPSS (IBM Corporation, Somers NY, EE. UU).

Tabla 1
Características basales de los sujetos en estudio

	No AOS (n = 34)	AOS (n = 138)	P
Edad, años	40,5 ± 9,8	45,6 ± 9,2	0,004
Hombres, n (%)	19 (52,8%)	110 (80,9%)	0,001
IMC, kg/m ²	25,9 ± 3,3	31,1 ± 4,1	0,000
Epworth	10,3 ± 5,0	10,3 ± 4,8	0,973
PAS, mmHg	118,5 ± 15,3	129,3 ± 14,9	0,000
PAD, mmHg	74,0 ± 11,8	80,1 ± 11,4	0,005
FVC, l	4,48 ± 0,91	4,38 ± 1,06	0,611
FEV1, l	3,59 ± 0,82	3,46 ± 0,8	0,369
Colesterol total, mg/dl	200 ± 36,3	214,2 ± 39,1	0,05
Colesterol LDL, mg/dl	120 (72-162)	132 (89-175)	0,09
Colesterol HDL, mg/dl	54,2 ± 9,3	48,5 ± 10,5	0,004
Triglicéridos, mg/dl	93,5 (50,5-136,5)	128,5 (42,5-214,5)	0,000
Glucemia, mg/dl	86,5 (76,5-96,5)	92 (73-111)	0,017
Creatinina, mg/dl	0,82 ± 0,15	0,87 ± 0,14	0,106
Hb, g/dl	14,6 (12,7-16,5)	14,9 (13,6-16,2)	0,058
PCR, mg/dl	0,08 (0-0,24)	0,23 (0-0,58)	0,000
ADE, %	13,15 (12,07-14,23)	13,40 (12,40-14,40)	0,036

Se expresan como media ± desviación estándar aquellas variables con distribución homogénea y como mediana (rango intercuartílico) aquellas con distribución no homogénea.

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; AOS: apnea obstructiva del sueño; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; Hb: hemoglobina; HDL: *high density lipoprotein*; IMC: índice de masa corporal; IPA: índice paquetes/año; LDL: *low density lipoprotein*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

Resultados

Características de la población

La figura 2 refleja el diagrama de flujo de los participantes. En el análisis final se incluyeron 172 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión. La tabla 1 describe las características de la población, distribuida según presencia o no de AOS.

El 92% de los sujetos eran de origen étnico caucásico. Respecto a los controles, los pacientes con AOS tenían, como valores medios, una edad mayor (40,5 vs. 45,6 p = 0,004), un IMC más elevado (26 vs. 31, p < 0,001) y niveles significativamente más elevados de presión arterial, colesterol, triglicéridos, glucemia y proteína C reactiva (PCR) (todas las diferencias con p < 0,05).

Ancho de distribución eritrocitaria

La mediana y el rango intercuartílico del ADE en toda la población al inicio del estudio fueron de 13,3 (12,3-14,3): en sujetos sanos fueron de 13,15 (12,07-14,23) y en pacientes con AOS, de 13,40 (12,40-14,40) (p = 0,036). En la tabla 2 se refleja la relación de ADE con las características clínicas basales de los sujetos en estudio. El ADE mostró una relación significativa con el IMC (r = 0,190; p = 0,014), con la PCR (r = 0,197; p = 0,011), con el tiempo de

registro con una SaO₂ inferior a 90% (CT90) (r = 0,215; p = 0,007), y con el IAH (r = 0,212; p = 0,006) (fig. 3). En la misma tabla 2 se refleja un modelo ajustado de regresión múltiple en el que se fuerza la presencia de edad, Hb e IMC. Se aprecia como ADE sigue manteniendo una relación independiente positiva con IAH (r = 0,223; p = 0,002) y con el CT90 (r = 0,232; p = 0,002). En estos modelos también persisten como variables independientes relacionadas con ADE, el IMC y el nivel de PCR. Se realizó un análisis secundario para establecer, solo entre los pacientes con AOS, las relaciones entre ADE y gravedad de la AOS. Tras el ajuste en modelo de regresión múltiple, el ADE se sigue relacionando de forma significativa con el CT90 (r = 0,255; p = 0,002) y el IAH (r = 0,231; p = 0,005). En este análisis restringido para pacientes con AOS, el IMC y la PCR no muestran relación independiente con ADE.

Seguimiento

En la tabla 3 se reflejan las características de los participantes en la visita inicial y tras un año de seguimiento. De los 34 sujetos sanos, 32 acudieron para reevaluación.

Entre los pacientes con AOS no hubo pérdidas de seguimiento. De ellos, 85 iniciaron tratamiento con CPAP y 71 lo cumplieron de forma adecuada y fueron agrupados en el grupo «AOS en tratamiento con CPAP».

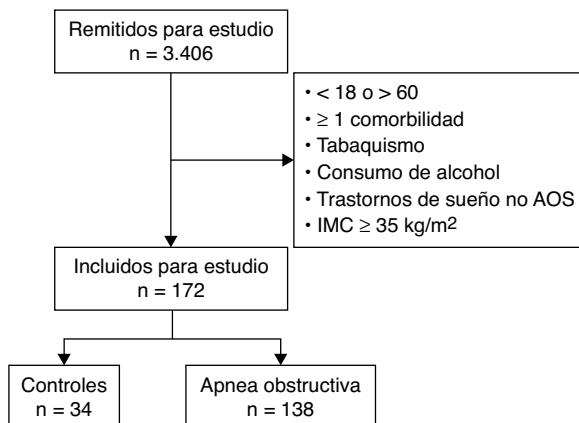


Figura 2. Diagrama de flujo de la población en estudio.

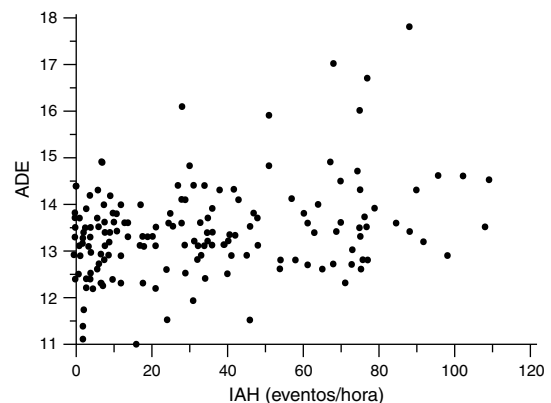


Figura 3. Correlación simple del índice de apnea-hipopnea (IAH) y de ancho de distribución eritrocitaria (ADE) para el conjunto de la población en estudio.

Tabla 2
Relación de ADE con las variables basales en la población total (n = 172)

	Regresión simple		Regresión múltiple (modelo con IAH)		Regresión múltiple (modelo con CT90)	
	r	p	r	p	r	p
Edad, años	0,082	0,291				
IMC, kg/m ²	0,190	0,014	0,181	0,01	0,151	0,03
Epworth	0,151	0,054				
IPA	0,071	0,366				
PAS, mmHg	0,022	0,783				
PAD, mmHg	0,085	0,280				
Colesterol total, mg/dl	-0,014	0,857				
Colesterol LDL, mg/dl	0,095	0,232				
Colesterol HDL, mg/dl	-0,150	0,053				
Triglicéridos, mg/dl	-0,005	0,949				
Glucemia, mg/dl	0,109	0,163				
Creatinina, mg/dl	-0,038	0,627				
Hb, g/dl	-0,074	0,343				
PCR, mg/dl	0,197	0,011	0,236	0,001	0,146	0,035
CT90	0,215	0,007	-	-	0,232	0,002
IAH	0,212	0,006	0,223	0,002	-	-

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; CT90: tiempo de registro con una SaO₂ inferior a 90%; Hb: hemoglobina; HDL: *high density lipoprotein*; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; IPA: índice paquetes/año; LDL: *low density lipoprotein*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 3
Características basales y tras un año de seguimiento en sujetos sanos y pacientes tratados o no tratados con CPAP

	No AOS (n = 32)			AOS sin tratamiento con CPAP (n = 44)			AOS en tratamiento con CPAP (n = 71)		
	Basal	1 año	p	Basal	1 año	p	Basal	1 año ^a	p
IAH	2,1 ± 1,3	2,3 ± 2,1	0,648	28 ± 45	29 ± 43	0,144	44 ± 39	4,7 ± 3,9	<0,001
Epworth	10 ± 5,5	8,3 ± 4,6	0,029	9,1 ± 4,3	7,1 ± 4,1	0,003	11,5 ± 4,8	6,9 ± 5,1	0,000
IMC, kg/m ²	25,5 ± 3,1	25,6 ± 3,3	0,749	28,4 ± 4,4	28,5 ± 4,5	0,687	33,1 ± 5,1	32,7 ± 4,8	0,025
PAS, mmHg	117,9 ± 16,5	112,4 ± 13,9	0,055	122,7 ± 14,1	121,9 ± 11,8	0,701	132,7 ± 13,7	131,4 ± 14,1	0,468
PAD, mmHg	73,7 ± 11,7	68,5 ± 9	0,007	74,1 ± 10,3	73,7 ± 8,7	0,815	83,4 ± 11,03	78,1 ± 9,9	0,001
Colesterol total, mg/dl	201,5 ± 39	201,3 ± 39,1	0,977	211,6 ± 37,9	210 ± 32,4	0,648	216,7 ± 39,8	211,9 ± 36,1	0,248
Colesterol LDL, mg/dl	119 (102-141)	124 (98-141)	0,864	129 (109-156)	128 (113-146)	0,971	137 (117-161,5)	129 (110-152)	0,205
Colesterol HDL, mg/dl	54,3 ± 9,1	52,9 ± 10,5	0,303	51,1 ± 9,6	50,8 ± 10,9	0,790	46,8 ± 11,2	46,9 ± 10,4	0,830
Triglicéridos, mg/dl	94 (76-122)	92 (71-125)	0,546	114 (88-167)	125 (81-168)	0,683	137 (102-192)	140 (98-194)	0,425
Glucemia, mg/dl	88 (82-97)	84 (76-93)	0,039	89 (82-101)	90 (85-98)	0,054	95 (85-102)	95 (90-102)	0,529
Creatinina, mg/dl	0,83 ± 0,12	0,83 ± 0,13	0,823	0,86 ± 0,14	0,83 ± 0,12	0,098	0,8 ± 0,14	0,8 ± 0,14	0,979
Hb g/dl	16,6 (13,4-15,2)	14,3 (13,5-15,1)	0,534	15 (14,3-15,6)	15,2 (14,3-15,5)	0,447	14,9 (14,3-15,7)	14,7 (13,8-15,4)	0,042
PCR mg/dl	0,09 (0,04-0,23)	0,11 (0,05-0,27)	0,673	0,16 (0,1-0,35)	0,18 (0,09-0,52)	0,006	0,28 (0,14-0,49)	0,38 (0,15-0,57)	0,540
ADE %	13,1 (12,4-13,6)	13,2 (12,6-13,5)	0,942	13,3 (12,8-13,7)	13,3 (12,9-13,7)	0,571	13,4 (13,05-14,1)	13,6 (13,1-14,05)	0,234

Se expresan como media ± desviación estándar aquellas variables con distribución homogénea y como mediana (rango intercuartílico) aquellas con distribución no homogénea.

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; AOS: apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; Hb: hemoglobina; HDL: *high density lipoprotein*; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; IPA: índice paquetes/año; LDL: *low density lipoprotein*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

^a Las poligrafías fueron realizadas con el paciente usando su sistema de CPAP.

En los otros 14 casos en los que se inició CPAP, este tratamiento fue rechazado posteriormente por 4 pacientes y fue retirado por falta de adherencia en 10. Los 14 casos formaron parte del grupo de pacientes con «AOS sin tratamiento CPAP». El resto de pacientes de este grupo no recibieron tratamiento con CPAP por no cumplir criterios médicos (n = 21) y por negativa del paciente al uso del sistema (n = 9).

En esta tabla no se incluyen los datos de 23 pacientes con AOS que recibieron tratamiento alternativo a CPAP (18 con diversas formas de cirugía de la vía aérea superior y 2 con dispositivos de avance mandibular) o rechazaron la realización de nueva PCR (n = 3). En sujetos sanos y en pacientes con AOS que no recibieron tratamiento con CPAP, no existieron cambios tras un año de evolución en las variables estudiadas, incluyendo el nivel de ADE. En pacientes con AOS tratados con CPAP, el nivel de somnolencia diurna medido por el cuestionario de Epworth y la presión diastólica se redujeron significativamente durante este periodo, sin embargo, tampoco los

niveles de ADE cambiaron de forma significativa. Un subanálisis agrupando a los pacientes según la gravedad de AOS basada en el IAH (p.e. 5 a 15, 15 a 30 o >30), no mostró cambios de ADE, independientemente de si se había recibido tratamiento o no con CPAP.

Discusión

El principal resultado de este estudio indica que el ADE es mayor en pacientes con AOS que en sujetos sanos, y que está asociado de forma independiente con el nivel de gravedad de la AOS medido por IAH o por tiempo de registro en hipoxemia. Sin embargo, deberían realizarse nuevos estudios para evaluar la potencial utilidad de ADE como biomarcador con potencial valor discriminativo entre sujetos sanos y con AOS. El otro resultado relevante es que los niveles de ADE no se modifican con el tratamiento efectivo de CPAP. Recientemente, el ADE ha sido evaluado como posible biomarcador

en diversas cardiopatías por su relación positiva con la mortalidad cardiovascular⁷⁻¹⁴. Los pocos estudios que han evaluado la relación de ADE con AOS indican que sus niveles están elevados en relación con la gravedad de la enfermedad¹⁶⁻¹⁹. La hipótesis que se viene justificando, para explicar el nivel elevado de ADE en AOS, sería la presencia de inflamación sistémica que movilizaría los depósitos de hierro y, consecuentemente, produciría un aumento de los valores de ADE. La asociación entre AOS e inflamación sistémica sigue siendo tema de debate. Investigaciones principalmente realizadas con animales de laboratorio indican que la hipoxia intermitente juega un papel en el desarrollo de aterosclerosis acelerada, que tendría a la inflamación sistémica como uno de los principales mecanismos intermediarios²¹. Mediante ecografía carotídea, se ha demostrado como la CPAP reduce el espesor de la capa íntima-media arterial como expresiones de la mejoría de la aterosclerosis subclínica²². Sin embargo, estudios controlados no han demostrado una reducción del nivel de inflamación sistémica evaluada mediante diversas citoquinas proinflamatorias tras meses de tratamiento mediante CPAP²³. Así pues, es cuestionable en el momento actual el papel de la inflamación como factor explicativo de la consistente elevación de la morbimortalidad cardiovascular en AOS². Los datos de nuestro estudio indican que el nivel de PCR está elevado en pacientes con AOS respecto a sujetos sanos. Sin embargo, el tratamiento efectivo mediante CPAP no redujo los niveles de PCR ni de ADE, apoyando los resultados del ensayo aleatorizado de Stradling et al.²³, en el sentido de la ineficacia de CPAP para reducir el estado inflamatorio sistémico asociado a la AOS.

El hallazgo de una correlación positiva entre ADE y PCR en el conjunto de la población y entre los pacientes con AOS refuerza la idea de que el ADE podría ser un biomarcador de inflamación sistémica (tabla 2). Sin embargo, en pacientes con AOS no existió relación independiente entre ADE y PCR. Ello sugiere que estos 2 biomarcadores, al menos en AOS, reflejan procesos fisiopatológicos diferentes. Tras un año de tratamiento con CPAP, el ADE no se modifica en pacientes con AOS y, por tanto, nuestros resultados no confirman resultados previos en los que sí se modificaba el ADE con tratamiento con CPAP¹⁹. En este trabajo, el seguimiento era de solo 6 meses, la población era más reducida (n = 58), solo se incluyeron pacientes con un IAH > 30 y la mayoría padecían otras comorbilidades que complicaban la interpretación de los resultados que ADE, al igual que otros biomarcadores circulantes como PCR, no cambian con CPAP. Nuestros resultados no confirman el efecto de la CPAP sobre el nivel de ADE. No obstante, las poblaciones estudiadas son diferentes, ya que nuestros pacientes fueron seleccionados con la idea de evitar potenciales causas de inflamación sistémica diferente a la AOS y evitar sesgos de interpretación. La ausencia de efecto de la CPAP sobre ADE no indicó falta de eficacia del tratamiento. Por el contrario, en pacientes con AOS que han recibido terapia con CPAP observamos un descenso estadísticamente significativo, tras un año de terapia, de los valores del índice Epworth y de las cifras de PAD, hallazgos similares a los descritos repetidamente como efecto de la CPAP²⁴.

Los resultados de este estudio deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones del mismo. La principal limitación del estudio es su carácter observacional y la ausencia de aleatorización para evaluar el efecto de la CPAP. Sin embargo, se ha incluido un número de sujetos suficientes que, de acuerdo a la literatura, permite determinar cambios debidos a la intervención con CPAP. Por otra parte, los grupos de sujetos sanos con AOS no son comparables completamente, dado que los primeros son algo más jóvenes, incluyen un porcentaje mayor de mujeres, muestran un IMC menor y niveles menos elevados de presión arterial y de lípidos en sangre.

En segundo lugar, los criterios de inclusión y exclusión de nuestra serie son muy restrictivos y se circunscriben a sujetos de 18 a 60 años. Ello impide una generalización de los resultados hacia el conjunto de la población con AOS.

Sin embargo, al ser restrictivos en la selección de los participantes, se evitaron sesgos de selección (p.e. la inclusión de sujetos con enfermedades crónicas que están asociadas a un incremento de ADE) que permiten establecer relaciones asociativas robustas entre ADE y AOS.

Conclusiones

En una población de pacientes con AOS sin comorbilidad asociada, el ADE se encuentra elevado respecto a sujetos sanos sin AOS. El nivel de ADE se relaciona de forma independiente con la gravedad de la AOS sin comorbilidad asociada.

Sin embargo, el ADE no cambia con el tratamiento efectivo de la AOS con CPAP y se cuestiona en este estudio la utilidad clínica de ADE en el manejo de pacientes con AOS.

Financiación

EPIOSA es un Proyecto de investigación financiado por el Instituto de Salud Carlos III (P112/01275), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 71/2012) y la Sociedad Aragonesa de Aparato Respiratorio (SADAR 02/2013).

Autoría

León E. ha tenido acceso a los datos y los ha completado e integrado en una base de datos para posteriormente llevar a cabo el análisis estadístico. León E. ha sido el autor principal. Marin JM ha supervisado y ha ayudado a completar el estudio. Gómara S. ha contribuido al análisis e interpretación de resultados. Todos los autores han contribuido a la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con el tema objeto de este estudio.

Agradecimientos

Agradecemos la participación del equipo al completo de la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, así como a los trabajadores de la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital Miguel Servet de Zaragoza por su gran labor con la organización y recogida de datos.

Bibliografía

- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2011;47:143–56.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. Lancet. 2005;365:1046–53.
- Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:685–9.
- Buch A, Karve P, Panicker N, Singru S, Gupta S. Role of red cell distribution width in classifying microcytic hypochromic anaemia. Indian Med Assoc. 2011;297–9.
- Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: A meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;258–65.
- Patel KV, Ferrucini L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. Arch Intern Med. 2009;515–23.
- Cauthen CA, Tong W, Jain A, Tang WH. Progressive rise in red cell distribution. Width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. J Card Fail. 2012;146–52.
- Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width C-reactive protein, the complete blood count, and mortality

- in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011;2094–9.
9. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol*. 2011;1241–5.
 10. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol*. 2010;988–93.
 11. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010;230–8.
 12. Sánchez-Martínez M, López-Cuenca A, Marín F, Flores-Blanco PJ, García Narbon A, de las Heras-Gómez I, et al. Ancho de distribución eritrocitaria y predicción adicional del riesgo de hemorragia mayor en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2014;830–6.
 13. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;659–66.
 14. Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, Tanck MW, Boekholdt SM, Wareham NJ, et al. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study. *Int J Cardiol*. 2013;3550–5.
 15. Bonaquea JC, Pascual-Figal D, Manzano-Fernández S, González-Cánovas C, Vidal A, Muñoz-Esparza C, et al. El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronóstico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:606–12.
 16. Karakas MS, Er A, Gülcan AR, Altekin RE, Yalçınkaya S, Çilli A. Assessment of red cell distribution width (RDW) in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Turgut Ozal Med Cent*. 2013;20:208–14.
 17. Ozsü S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2012;190:319–26.
 18. Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Seyhan EC, Altın S. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *J Clin Sleep Med*. 2012;8:521–5.
 19. Sökücü SN, Ozdemir C, Dalar L, Karasulu L, Aydın S, Altın S. Complete blood count alterations after six months of continuous positive airway pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:873–8.
 20. Marin JM, Artal J, Martin T, Carrizo SJ, Andres M, Martin-Burriel I, et al. Epigenetics modifications and subclinical atherosclerosis in obstructive sleep apnea: The EPIOSA study. *BMC Pulm Med*. 2014;12:114.
 21. Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. What treatment wins in the battle against sleep apnea? *Lancet Respir Med*. 2015;3:828–9.
 22. 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;706–12.
 23. Stradling JR, Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Ayers L, Nunn AJ, et al. Markers of inflammation: Data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax*. 2015;181–2.
 24. Marin JM, Agustí 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.