

# Mediadores inflamatorios en respuesta a la terapia de 7 días con CPAP en pacientes con arritmias cardíacas y SAHOS moderado a severo

## Inflammatory mediators in response to 7-day CPAP therapy in patients with cardiac arrhythmias and moderate-to-severe OSA

Jerónimo Campos<sup>1</sup>, Glenda Ernst<sup>1,3</sup>, Magalí Blanco<sup>1</sup>, Alejandra Cassano<sup>2</sup>, Iván Tello Santa Cruz<sup>2</sup>, César Cáceres Monié<sup>2</sup>, Alexis Muryan<sup>4</sup>, Romina Cansonieri<sup>4</sup>, Alejandro Salvado<sup>1</sup>, Eduardo Borsini<sup>1,3</sup>

### RESUMEN

El síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHOS) es una enfermedad prevalente que se ha asociado con un incremento del riesgo de arritmias cardíacas. La terapia con presión positiva de la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para pacientes con SAHOS moderado a severo y se ha observado una mejoría significativa de las arritmias en estos pacientes a mediano y largo plazo. Su efecto agudo no se conoce con detalle.

Se realizó un estudio prospectivo en 25 pacientes con SAHOS (moderado/severo) diagnosticado con poligrafía respiratoria domiciliar (PR) y arritmias y/o pausas en Holter EKG de 24 horas. Se analizaron las variaciones de los parámetros inflamatorios luego de 7 días de uso de CPAP autoajutable.

Se incluyeron 25 pacientes, 92,5% hombres con una edad media de 61,7±1,9 años. El índice de masa corporal fue de 59,5±2,2 kg/m<sup>2</sup>, con índice apnea/hipopnea medio (IAHm) de 37,7±3,8 ev/h, y un IAH residual (IAHr) de 5,3±0,53 ev/h. Los dosajes previos y posteriores al CPAP fueron: PCR 3,9±3,1 vs. 1,7±1,2, glucemia 131,4±11,6 vs. 121,9±9,8, HOMA 24,4±3,1 vs. 21,7±2,8, insulina 7,6±1,4 vs. 7,2±1,2 respectivamente ( $p>0,05$ ).

Si bien se observó una mejoría de los parámetros inflamatorios luego del tratamiento con CPAP, los hallazgos no resultaron estadísticamente significativos; sin embargo, este estudio podría evidenciar una mejoría en forma precoz con el uso de CPAP.

**Palabras clave:** SAHOS, arritmias, Holter 24 horas, inflamación.

### ABSTRACT

OSA (obstructive sleep apnea) is a prevalent disease that has been associated with an increased risk of cardiac arrhythmias. CPAP (Positive Airway Pressure) therapy is the treatment of choice for patients with moderate to severe OSA. Significant arrhythmias improvement it has been observed in patients with the medium and long term. Nevertheless the acute effect of CPAP it has been poorly studied yet.

A prospective study was conducted from 25 patients with severe to moderate OSA. All of them were diagnosed by respiratory polygraphy (RP). Arrhythmias were studied by 24-hour Holter EKG. Variations of inflammatory parameters were analyzed after 7 days of self-adjusting CPAP.

25 patients were included; 92.5% men with mean age of 61.7±1.9 years. The BMI was 59.5±2.2 kg/2, with an average AHI of 37.7±3.8 ev/h, and a residual AHI (AHR) of 5.3±0.53 ev/hour. The previous and post- values of CPAP therapy were: CRP 3.9±3.1 vs 1.7±1.2, blood glucose 131.4±11.6 vs 121.9 ± 9.8, HOMA 24.4±3.1 vs 21.7±2.8, insulin 7.6±1.4 vs 7.2±1.2 respectively ( $p>0.05$ ).

Although an improvement in inflammatory parameters was observed after CPAP treatment, these findings were not statistically significant. However this study could prove an early improvement with the use of CPAP.

**Keywords:** OSA, arrhythmias, Holter 24 hours, inflammation.

Fronteras en Medicina 2017;12(3):84-87

1. Servicio de Medicina Respiratoria, Hospital Británico Buenos Aires.
2. Servicio de Cardiología, Hospital Británico Buenos Aires.
3. Grupo Argentino de Investigación en Apnea del Sueño (GAIAS).
4. Laboratorio central, Hospital Británico Buenos Aires, CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Jerónimo Campos | Laboratorio Pulmonar, 1° piso, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina | TE: +5411-43096400 Ext: 2808 | jeronimo74@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/04/2017 | Aceptado: 13/07/2017

### INTRODUCCIÓN

Las alteraciones respiratorias durante el sueño se asocian con somnolencia diurna y cansancio excesivo. Este síndrome denominado SAHOS (síndrome de apneas/hipopneas de sueño) presenta numerosas comorbilidades. Se ha demostrado que los pacientes con SAHOS sufren macroefectos como un aumento de padecer alto riesgo cardiovascular, hipertensión, síndrome metabólico; y microefectos tales como injuria endotelial, alteraciones en la coagulación, remodelación tisular, disfunción de plaquetas, e incluso se ha demostrado la activación de un potente factor inflamatorio denominado factor de transcripción nuclear (NFκ-β)<sup>1-4</sup>.

Se ha demostrado que la obesidad central y la acumulación de masa adiposa visceral aumenta la incidencia de SAHOS<sup>5</sup>. Lo que es más, se ha descrito el efecto del

**Tabla 1.** Características clínico-demográficas de los pacientes analizados.

Pacientes analizados (n)	25
Edad media (años)	61,7±1,9 (36-86)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	59,5±2,2 (40,4-85,7)
Hombres (%)	92,5%
IAH medio (eventos/hora)	37,7±3,8 (17-83)
IDO medio	38,3±4,1 (14-93)
T < 90%	27,2±3,9 (1-77)
TTR	397±16,9 (214-617)
Presión efectiva de titulación (cm H <sub>2</sub> O)	8,7±0,4 (1,7-12)
IAH residual (eventos/hora)	5,3±0,53 (0,6-10)

tratamiento con presión positiva de la vía aérea (CPAP) entre una y 24 semanas encontrando una significativa reducción de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR)<sup>2</sup>.

Otros parámetros de laboratorio evaluados tales como la proteína C reactiva (PCR) han sido valorados en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y disturbios respiratorios del sueño. Estos estudios demostraron que la PCR fue mayor en mujeres y tuvo una correlación fuertemente positiva con la edad y el índice de masa corporal (IMC) en forma significativa; sin embargo, no se observó relación entre el índice de apnea/hipopnea (IAH) y la PCR<sup>6</sup>.

Numerosos trabajos evaluaron la utilidad del CPAP (entre 3 meses y 7,5 años) en pacientes con arritmias y SAHOS analizando su efecto con respecto a la morbimortalidad principalmente de causa cardiovascular<sup>7,8</sup>. Sin embargo, el efecto del uso de la CPAP por períodos cortos ( $\leq 7$  días) y su impacto en los mediadores inflamatorios en pacientes no adaptados permanece poco estudiado.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto del uso de 7 días de CPAP automática, sobre los niveles de mediadores inflamatorios y metabólicos en pacientes con arritmias y SAHOS moderado y severo recientemente diagnosticados mediante poligrafía ambulatoria autoadministrada y Holter cardíaco.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio prospectivo en pacientes consecutivos del Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y Revisión Institucional independiente del Hospital Británico de Buenos Aires. Todos los procedimientos realizados en este estudio que involucraron la participación de humanos estuvieron limitados a los alcances y estándares éticos de la institución/legislación nacional y de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

### Población estudiada

Pacientes adultos (>21 años) con sospecha clínica de SAHOS por síntomas cardinales de ronquido, apneas observadas por terceros o excesiva somnolencia diurna

**Tabla 2.** Valores de las medias de parámetros inflamatorios pre y post-CPAP.

Laboratorio	Pre-CAP	Post-CAP
PCR	3,9±3,1	1,7±1,2
Glucemia	131,4±11,6	121,9±9,8
HOMA	24,4±3,1	21,7±2,8
Insulina	7,6±1,4	7,2±1,2

fueron derivados para PR domiciliaria autoadministrada. Fueron incluidos en el estudio pacientes entre junio 2015 a agosto del 2016.

Se excluyeron pacientes con SAHOS leve, pacientes que no evidenciaban arritmias luego del electrocardiograma (ECG) de 24 horas y aquellos pacientes que utilizaron menos de 4 horas por noche la CPAP. También fueron excluidos aquellos pacientes que por la naturaleza de su bradiarritmia debieron someterse a un implante de marcapasos o quienes tenían antecedentes de internación por cualquier causa en los últimos tres meses, enfermedades neuromusculares, diagnóstico conocido de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), uso crónico de corticoides o inmunosupresores y aquellos que utilizaban CPAP, alguna modalidad de soporte ventilatorio u oxígeno suplementario.

### Holter (ECG)

Se realizó un Holter de 24 horas valorando la presencia de taquiarritmias y bradiarritmias, extrasístoles ventriculares o supraventriculares y su agrupación en duplas, tripletas o salvos. El registro ECG ambulatorio se realizó en forma previa al tratamiento con CPAP y posterior al uso de 7 noches de CPAP autoajustable. Se utilizaron equipos CardioVex (MMC10D). El análisis de los datos obtenidos se procesó en software específico y fueron informados por médicos cardiólogos especialistas en electrofisiología cardíaca.

### Poligrafía respiratoria (PR)

**Lectura de los registros de la PR. Puntuación manual.** Usando software específico Apnea Link (ResMed. Australia) y G3 (Philips. USA) se revisaron los registros en épocas de 3 a 5 minutos. Cuando fue necesario, se realizó la corrección manual de los eventos respiratorios. Fue posible excluir sectores del registro con señal de mala calidad o desconexiones transitorias. Se definió apnea como reducción del flujo aéreo de >80% del basal  $\geq 10$  segundos (s) y las hipopneas se consideraron como una reducción del flujo aéreo de 50%  $\geq 10$  s asociadas a desaturaciones  $\geq 3\%$ . El índice de apnea/hipopnea (IAHm) se calculó como el número de apneas/hipopneas por hora de evaluación válida (TTR). Los pacientes se clasificaron como; normales (IAHm <5/h), leves (IAHm  $\geq 5$  y <15/h), moderados (IAHm  $\geq 15$  y <30/h) y severos (IAHm  $\geq 30$ /h).

### Laboratorio

Se obtuvieron 3 ml de sangre venosa en el laboratorio central del Hospital Británico. Se tomaron dos mues-

tras matinales, una previa y una posterior a siete noches de tratamiento con CPAP autoajustable. Los mediadores inflamatorios monitorizados fueron insulina (equipo Cobas e-411 Roche Electroquimioluminiscencia), PCR (equipo Vitros 5600 Química sérica), HOMA y glucemia (equipo Vitros 5600 química sérica).

### Tratamiento con CPAP

Se utilizaron equipos de CPAP autoajustable System One Series (Philips-Respironics) con máscara nasal con apoyo frontal o nasobucal según demostración práctica de selección de interfaces desarrollada por kinesiólogos entrenados. Las presiones utilizadas estaban prefijadas entre 4-14 cmH<sub>2</sub>O. Se utilizó un módulo accesorio de oximetría de pulso acoplado a la CPAP.

Los datos fueron recolectados y leídos a los 7 días utilizando el software Encore Pro II, mediante análisis visual de la curva presión-tiempo en relación a fuga <30 l/m. Solo se aceptaron registros con uso medio >4 horas/noche. Se constataron; fuga media, IAH residual (IAHr), presión efectiva de titulación e indicadores de oximetría.

### Análisis estadístico

Se analizaron las variables previamente mencionadas en cada paciente, tomando los datos pre- y postratamiento. Las variables continuas se expresaron como medias y error estándar. Se compararon los resultados en su conjunto utilizando el test estadístico no paramétrico (Mann Whitney) utilizando el software (Graph.Pad. Prism 6).

## RESULTADOS

Se analizaron datos de 27 pacientes (61,7±1,9 años). Dos pacientes fueron excluidos (uno por no completar el segundo Holter y otro por falta de cumplimiento de horas de uso del CPAP. Finalmente 25 pacientes fueron incluidos en el trabajo (Tabla 1).

Los antecedentes que presentaron los pacientes fueron cardiológicos tales como hipertensión arterial sistémica (HTA) 16 pacientes (64%); cardiopatía isquémica 13 (52%) y diabetes 9 (36%). Nueve de ellos fueron enolistas (36%) y 20 de los pacientes afirmaron ser tabaquistas o ex tabaquistas (80%) con una carga tabáquica media de 20 pack/year.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español de Sueño. Consenso español sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronc 2005;41:3-4.
2. Imran H, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the Association of Sleep Apnea with Insulin Resistance, and the Effects of CPAP on HOMA-IR, Adiponectin, and Visceral Adipose Fat. J Clin Sleep Med 2015;11:475-85.
3. Salord N, Fortuna AM, Monasterio C, et al. A Randomized Con-

Los pacientes fueron sometidos a una extracción de sangre antes y después de una semana de terapia con CPAP autoajustable. Si bien los pacientes con SAHOS a quienes se les recomendó el uso de CPAP cumplieron el tratamiento con una *compliance* adecuada, somos conscientes que ellos no estaban previamente adaptados. Es por esto que se llevó a cabo un programa de selección de máscara y educación básica durante esta semana de tratamiento. Si bien se observó una leve mejoría de los parámetros inflamatorios analizados, estos cambios no resultaron estadísticamente significativos (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Kanimozhi et al. realizaron un trabajo en el cual se reclutaron 20 pacientes con SAHOS severo y síndrome metabólico<sup>4</sup>. Se tomaron mediciones clínicas y de parámetros inflamatorios pre- y post-CPAP. Los pacientes durante el trabajo usaron el CPAP por una noche. Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa en la presión arterial sistólica y diastólica, pero no hubo cambios significativos en la reducción de los lípidos y ni en la resistencia a la insulina luego del tratamiento con CPAP<sup>9</sup>. De manera similar, nuestros resultados no alcanzaron significación estadística en los parámetros inflamatorios y en la resistencia a la insulina, aunque es de remarcar que hubo una tendencia a la disminución (posible limitación inherente a la muestra) luego de un período corto de uso de CPAP.

El SAHOS podría producir hipoxemia intermitente asociada a cambios hemodinámicos en la función ventricular, lo cual puede alterar la disfunción diastólica y estaría relacionado con alteraciones estructurales y funcionales auriculares. Todos estos cambios se verían favorecidos por el aumento de la presión intratorácica, la gravedad de la hipoxemia de las apneas y los cambios adrenérgicos. Dichos cambios podrían ser parcialmente reversibles con el tratamiento de las apneas con el uso de presión positiva en la vía aérea (CPAP), aunque el efecto sobre mediadores séricos podría ser más lento<sup>10</sup>. En nuestra experiencia, el efecto agudo de la terapia con CPAP produjo una reducción en el efecto agudo de algunos mediadores inflamatorios; sin embargo, para confirmar nuestros hallazgos, son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes.

- trolled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Glucose Tolerance in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. Sleep 2016;39:35-41.
4. Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, et al. Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. Jpn Circ J 2001;65:193-9.

5. Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, et al. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metab Clin Exp* 1995;44:954-9.
6. Taheri S, Austin D, Lin FL, et al. Correlates of Serum C-Reactive Protein (CRP) – No Association With Sleep Duration or Sleep Disordered Breathing. *Sleep* 2007;30:991-6.
7. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
8. Kauta SR, Keenan BT, Goldberg L, et al. Diagnosis and Treatment of Sleep Disordered Breathing in Hospitalized Cardiac Patients: A Reduction in 30-Day Hospital Readmission Rates. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1051-9.
9. Kanimozhi S, Balaji C, Saravanan A, Ravi K. Effect of Short Term CPAP Therapy in Obstructive Sleep Apnea Patients with Metabolic Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2015;9:CC07-CC10.
10. Walia H, Strohl KP, Mehra R. Effect of Continuous positive airway pressure on an atrial arrhythmia in a patient with mild obstructive Sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:397-8.