



# ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original

## El síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHS) grave incrementa la excreción urinaria de eritropoyetina. Efecto del tratamiento con CPAP

Miquel Féllez<sup>a,b,\*</sup>, Nuria Grau<sup>a,b</sup>, Antonia Ruiz<sup>a</sup>, Encarna Guardiola<sup>a</sup>, Carles Sanjuas<sup>a,b</sup>, Cristina Estirado<sup>b</sup>, Maribel Navarro-Muñoz<sup>c</sup>, Antoni Pascual<sup>c,d</sup>, Mauricio Orozco-Levi<sup>e</sup> y Joaquim Gea<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, UAB-UPF, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, IMIM, UAB-UPF, CIBERES, ISC III, Barcelona, España

<sup>c</sup> Group of Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience, Neurosciences Programme, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2017

Aceptado el 21 de octubre de 2017

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Eritropoyetina en orina

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Presión positiva continua de la vía aérea

### R E S U M E N

**Introducción:** La hipoxia tisular estimula la producción de eritropoyetina (EPO) que tiene como principal función estimular la eritropoyesis. El SAHS es una entidad caracterizada por la presencia de episodios repetidos de hipoxemia durante el sueño.

**Objetivo:** Analizar si dicha hipoxemia es un estímulo suficiente para incrementar la excreción urinaria de EPO. Si la respuesta fuera positiva, valorar si el tratamiento con presión continua positiva de la vía aérea (CPAP) la inhibiría.

**Métodos:** Se han estudiado 25 sujetos con sospecha de SAHS, a los que se les realizó un estudio polisomnográfico. En todos ellos se determinaron los niveles de EPO en la primera orina de la mañana (uEPO), así como los niveles de creatinina y hemoglobina en sangre. En los pacientes con SAHS grave se repitieron las mismas determinaciones tras el tratamiento con CPAP.

**Resultados:** Doce sujetos fueron diagnosticados de SAHS grave (media  $\pm$  SD, IAH de  $53,1 \pm 22,7$ ). La creatinina y la hemoglobina fueron normales en todos los sujetos. La uEPO fue cuatro veces superior en el grupo SAHS respecto a los controles ( $1,32 \pm 0,83$  vs.  $0,32 \pm 0,35$  IU/l,  $p < 0,002$ ). El tratamiento con CPAP descendió la uEPO hasta  $0,61 \pm 0,49$  IU/l ( $p < 0,02$ ), acercándose al valor de los sujetos sanos. No se observó una relación dosis-respuesta entre la gravedad de las alteraciones de la PSG y los valores de uEPO.

**Conclusiones:** Los pacientes con SAHS grave muestran un incremento en su excreción de uEPO, que se normaliza tras el tratamiento con CPAP.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Increased Urinary Erythropoietin Excretion in Severe Sleep Apnea-Hypoapnea Syndrome: The Effect of CPAP

### A B S T R A C T

**Introduction:** Tissue hypoxia stimulates the production of erythropoietin (EPO), the main effect of which is, in turn, to stimulate erythropoiesis. Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is an entity characterized by repeated episodes of hypoxemia during sleep.

**Objective:** To analyze whether hypoxemia stimulated increased urinary excretion of EPO, and if so, to evaluate if treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) can inhibit this phenomenon.

#### Keywords:

Erythropoietin in urine

Sleep apnea-hypopnea syndrome

CPAP

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 91435@hospitaldelmar.cat (M. Féllez).

**Methods:** We studied 25 subjects with suspected SAHS who underwent a polysomnography study (PSG). EPO levels in first morning urine (uEPO) and blood creatinine and hemoglobin were determined in all patients. Patients with severe SAHS repeated the same determinations after CPAP treatment.

**Results:** Twelve subjects were diagnosed with severe SAHS (mean  $\pm$  SD, AHI 53.1  $\pm$  22.7). Creatinine and hemoglobin levels were normal in all subjects. uEPO was 4 times higher in the SAHS group than in the control group (1.32  $\pm$  0.83 vs. 0.32  $\pm$  0.35 UI/l,  $p < .002$ ). CPAP treatment reduced uEPO to 0.61  $\pm$  0.9 UI/l ( $p < .02$ ), levels close to those observed in healthy subjects. No dose-response relationship was observed between severity of PSG changes and uEPO values.

**Conclusions:** Patients with severe SAHS show increased uEPO excretion, but this normalizes after treatment with CPAP.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente en la población adulta<sup>1</sup>, que a consecuencia de múltiples y repetidos episodios de obstrucción de la vía aérea superior produce disrupción del sueño, microdespertares, hipoxemia e hipercapnia de duración e intensidad variable durante el sueño<sup>2</sup>. Su impacto sobre la calidad de este, la calidad de vida relacionada con la salud, la somnolencia diurna y la morbimortalidad cardiovascular han sido ampliamente estudiados<sup>2</sup>. Sin embargo, los intentos para conocer la repercusión de la hipoxemia intermitente producida por el SAHS sobre la eritropoyesis han sido escasos, y en general muestran resultados divergentes.

La EPO humana es una hormona glicoproteica de 30,4 kDa, compuesta por una única cadena de 165 aminoácidos a la que están unidos cuatro glicanos. Los riñones son la principal fuente de EPO aunque su RNA mensajero (mRNA) también se ha detectado en el hígado, bazo, médula ósea, pulmón y cerebro. La concentración circulante de EPO se incrementa exponencialmente con el descenso de la presión parcial y contenido tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub> y CtiO<sub>2</sub>, respectivamente) que a su vez dependen del flujo local sanguíneo, la concentración de hemoglobina (Hb), la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) y la afinidad Hb-O<sub>2</sub>. Sin embargo, y comparado con otros órganos, la PtiO<sub>2</sub> y la CtiO<sub>2</sub> en la corteza renal se ven poco afectadas por los cambios en el flujo sanguíneo, por lo que es muy apropiada para la regulación de la producción de EPO.

En la médula ósea, la EPO promueve la supervivencia, proliferación y diferenciación de progenitores eritrocíticos, particularmente las unidades formadoras de sus colonias. Desde que se incrementa la producción de EPO hasta que entran más reticulocitos al torrente sanguíneo pasan aproximadamente 4 días. Esta hormona tiene un metabolismo hepático y es eliminada por la orina<sup>3</sup>.

Diversos estudios han intentado demostrar que los episodios de hipoxia intermitente característicos del SAHS estimulan la producción de EPO, pero los resultados obtenidos son diversos. Por ejemplo, Cahan et al. demostraron que la EPO se eleva en plasma durante el día<sup>4</sup> en los pacientes con SAHS e hipoxemia. Posteriormente comprobaron que el tratamiento con CPAP normaliza estos incrementos<sup>5</sup>. Otros autores han demostrado resultados similares, aunque solo en SAHS graves y no en leves-moderados<sup>6</sup> o han reportado incrementos discretos de la EPO<sup>7</sup>. Sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos por autores como Mckee et al.<sup>8</sup>, Pokala et al.<sup>9</sup>, Ryan et al.<sup>10</sup> y Ciftci et al.<sup>11</sup>.

Recientemente Zhang et al.<sup>12</sup> han intentado clarificar estos resultados parciales y contradictorios publicando un metaanálisis que incluye un total de 9 estudios y 407 pacientes en los que se había evaluado los niveles plasmáticos de EPO. Concluyen que la EPO plasmática es significativamente superior en pacientes con SAHS que en sujetos normales. Además, comprueban que dentro del grupo de pacientes con SAHS la EPO plasmática es superior en pacientes con

complicaciones cardiovasculares y, sorprendentemente, en sujetos con un índice de masa corporal  $< 30$ .

La disparidad de resultados en el efecto que tiene el SAHS sobre los niveles de EPO en plasma permite proponer la hipótesis de que la determinación de uEPO podría ser un marcador más sensible que la EPO plasmática. Más concretamente si se analiza la primera orina de la mañana que concentra la excreción de, al menos, parte de la noche. Esta hipótesis se plantea teniendo en cuenta tres consideraciones: 1) la EPO se excreta por vía urinaria<sup>3</sup>, 2) su pico máximo de producción se produce a primera hora de la madrugada<sup>4</sup> y 3) el estímulo hipóxico del SAHS se produce durante la noche.

Así, el objetivo principal del presente estudio fue comprobar si el SAHS es un estímulo suficiente para incrementar la concentración de uEPO en la primera orina de la mañana. Como objetivo secundario y siempre que el primario se cumpliera, se planteó el comprobar si en tratamiento con CPAP, al eliminar el estímulo hipóxico del SAHS, es capaz de disminuir la concentración matinal de uEPO.

## Material y métodos

Los sujetos participantes en el estudio, remitidos a la unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño de nuestra institución por sospecha de SAHS, fueron reclutados de forma consecutiva. El estudio fue aprobado por el comité local de ensayos e investigación clínica (CEIC) y todos los sujetos incluidos firmaron el consentimiento informado. Las variables clínicas, demográficas y antropométricas se obtuvieron en el momento del estudio polisomnográfico, que se efectuó a todos los participantes en el estudio. Los pacientes con saturación en reposo baja (SatO<sub>2</sub>  $\leq 92\%$ ) por cualquier patología subyacente, pacientes con SAHS no tributarios de tratamiento con CPAP y/o con enfermedades renales y hepáticas fueron excluidos del estudio.

## Diseño

Es un estudio con una fase inicial de tipo observacional y una segunda de intervención. En la primera etapa, y a tenor de los resultados de la PSG, se obtuvieron dos grupos de individuos: control (n=13) y pacientes con SAHS grave (n=12). De acuerdo con nuestro objetivo secundario los componentes del grupo SAHS eran todos tributarios al tratamiento con CPAP. Tras un periodo de 3 a 6 meses de tratamiento fueron reevaluados en la segunda fase.

## Estudio del sueño

La evaluación del SAHS fue realizada por personal médico especialista en las patologías del sueño. Incluyó el test de somnolencia de Epworth<sup>13</sup> y la realización e interpretación de una PSG. En ella se registró electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, electrocardiograma, movimientos torácicos y abdominales,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8818860>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8818860>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)