

Estudio del ácido úrico en pacientes con apnea del sueño y su posible interés como marcador de hipoxia intermitente

Juan Fernández-Lahera, Francisco García Río, Carlos Carpio, Raquel Casitas, Isabel Fernández, Rafael del Río, Roberto Mora, Marta Duque, Carlos Villasante, Rodolfo Álvarez-Sala

Servicio de Neumología. Servicio de Neurofisiología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

Resumen

Objetivo: En el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se produce hipoxia intermitente que aumenta el catabolismo del adenosín trifosfato hacia la formación de ácido úrico (AU). El objetivo de este estudio fue investigar la asociación de la apnea del sueño con la uricemia y determinar si los valores de ácido úrico (AU) y la relación ácido úrico/creatinina (AU/Cr) séricos varían en función de la gravedad del SAHS.

Material y métodos: Se incluyeron 96 pacientes consecutivos con sospecha de SAHS a los que se les realizó medida de parámetros antropométricos, determinación de AU y creatinina plasmáticos y estudio de sueño (poligrafía respiratoria o polisomnografía).

Resultados: Al comparar individuos con y sin SAHS se observaron mayores valores de AU ($p < 0,002$) y del ratio AU/Cr ($p < 0,001$) en el grupo con SAHS. La uricemia y la ratio AU/Cr mostraron una relación directa con el índice de masa corporal, el perímetro del cuello, el índice de apnea-hipopnea (IAH) y el índice de desaturación (ID), y correlación negativa con la saturación media y mínimas nocturnas de oxígeno. Estratificando a los pacientes en tres grupos según el valor de su IAH: 1) menor de 5 h^{-1} 2) entre 5 y 30 h^{-1} 3) superior a 30 h^{-1} , observamos diferencias significativas para los valores del AU entre los grupos 1 y 3 ($p < 0,027$) y entre los grupos 2 y 3 ($p < 0,028$) y para el ratio AU/Cr entre los grupos 1 y 3 ($p < 0,015$).

Conclusión: Los pacientes con SAHS tienen valores plasmáticos de AU y de la ratio AU/Cr más elevados que los que no tienen SAHS y los niveles de AU y ratio AU/Cr aumentan con la severidad de la enfermedad. Estos resultados nos plantean su posible utilidad como marcadores de hipoxia intermitente.

Palabras clave: Ácido úrico. Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS). Hipoxia intermitente. Estrés oxidativo.

Summary

Objective: Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) causes intermittent hypoxia that increases adenosine triphosphate catabolism leading to uric acid (UA) formation. The goal of this study was to research on the link between sleep apnea and uricemia and to determine if uric acid (UA) values and the serum creatinine and uric acid (UA/Cr) ratio vary depending on SAHS severity.

Material and methods: 96 consecutive patients who were suspected of having SAHS were included. Anthropometric measures were taken, UA and creatinine in plasma was established and a sleep study (respiratory polygraphy or polysomnography) was performed.

Results: When comparing individuals with and without SAHS, greater UA values ($p < 0,002$) and AU/Cr ($p < 0,001$) ratio levels were observed for SAHS patient group. Uricemia and UA/Cr ratio showed direct relationship with body mass index, neck perimeter, apnea-hypopnea index (AHI) and desaturation index (DI). It showed negative correlation with oxygen average saturation and nocturnal minimal values. Patients were stratified in three groups according to their AHI: 1) under 5 h^{-1} 2) between 5 and 30 h^{-1} 3) over 30 h^{-1} . For UA values, we observed significant differences between groups 1 and 3 ($p < 0,027$) and between groups 2 and 3 ($p < 0,028$); and for ratio AU/Cr, between groups 1 and 3 ($p < 0,015$).

Conclusion: SAHS patients show higher UA plasma values and UA/Cr ratio levels than those patients who don't have SAHS. Moreover, UA values and UA/Cr ratio levels increase with the disease severity. These results prove useful as intermittent hypoxia markers.

Key words: Uric Acid. Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS). Intermittent hypoxia. Oxidative stress.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación al paso del aire durante el sueño por colapso de la vía aérea superior que provoca descensos de la saturación de la oxihemoglobina y microdespertares. Como consecuencia, pueden aparecer somnolencia excesiva diurna, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios (1).

El mecanismo fisiopatológico más característico del SAHS es la hipoxia intermitente que consiste en la aparición de episodios repetidos de desoxigenación y reoxigenación en el organismo cada vez que se produce el colapso de la vía respiratoria y su posterior resolución. Este fenómeno induce a la formación de radicales libres de oxígeno y la liberación de citoquinas proinflamatorias que promueven la lesión endotelial y favorecen el desarrollo posterior de aterosclerosis (2).

En las situaciones de hipoxia, la demanda de oxígeno por las células del organismo no es satisfecha y tiene lugar un aumento de la degradación del adenosintrifosfato (ATP) que provocan un aumento de liberación de purinas (bases nitrogenadas que junto con las pirimidinas forman la estructura de los nucleótidos). Estas serán catabolizadas generando como producto final ácido úrico, el cual se encuentra ionizado en el plasma en forma de urato (figura 1). Por tanto, la hiperuricemia podría ser considerada como un marcador de una deficiente oxigenación tisular.

En estudios previos se ha sugerido que la degradación de ATP podría ser un marcador de hipoxia tisular en la insuficiencia respiratoria aguda tanto en neonatos como en adultos (3). También se ha visto que niveles elevados de ácido úrico se asocian con la mayor morbi-mortalidad en la embolia pulmonar (4), la hipertensión pulmonar primaria (5), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6) y enfermedades cardiovasculares (7).

Con respecto a la apnea del sueño, se han publicado algunos trabajos que han estudiado la rela-

ción de la uricemia, la excreción urinaria de ácido úrico y del cociente ácido úrico excretado / niveles de creatinina sérica con los eventos respiratorios, postulándose que estas determinaciones bioquímicas podrían ser indicativas de hipoxia tisular (8,9). Asimismo, se han realizado algunos estudios de intervención terapéutica con presión positiva continua objetivándose una reducción del ácido úrico excretado en orina tras el tratamiento (10).

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la asociación de la apnea del sueño con la uricemia y su variación según la gravedad de la misma, para analizar si el aumento de los niveles de ácido úrico podría considerarse como un marcador biológico de hipoxia tisular en esta enfermedad. Debido a que los niveles séricos de ácido úrico dependen de la función renal para una correcta eliminación, evaluamos también la ratio ácido úrico/creatinina, pero, a diferencia de otros estudios previos que centraban la determinación en la excreción urinaria, en este trabajo valoramos sus valores en el plasma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos del estudio

Se incluyeron 96 pacientes (72 varones y 24 mujeres) seleccionados en una consulta de trastornos respiratorios del sueño del Hospital Universitario La Paz (Madrid) durante 2010, remitidos por sospecha clínica de padecer un trastorno respiratorio del sueño (ronquido, pausas respiratorias nocturnas observadas, somnolencia diurna, cansancio o dificultad de concentración diurnas). Los criterios de exclusión fueron padecer un trastorno linfoproliferativo, anemia hemolítica, neoplasias, tratamientos concomitantes con citotóxicos, gota, alcoholismo, síndrome de Lesch Nyhan u otras enfermedades hereditarias del catabolismo de las purinas, insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl) y diabetes en estadio avanzado.

Diseño

Se trata de un estudio observacional, transversal de 96 pacientes seleccionados de forma consecutiva en una consulta de trastornos respiratorios del sueño remitidos por clínica sugestiva de apnea del sueño (ronquido, pausas respiratorias nocturnas observadas, excesiva somnolencia diurna, can-

²Correspondencia: Juan Fernández-Lahera Martínez
Servicio de Neumología. Hospital La Paz. Paseo de la Castellana, 261, Madrid (28046)
Teléfono: 650541504
e-mail: jfzlahera@yahoo.es

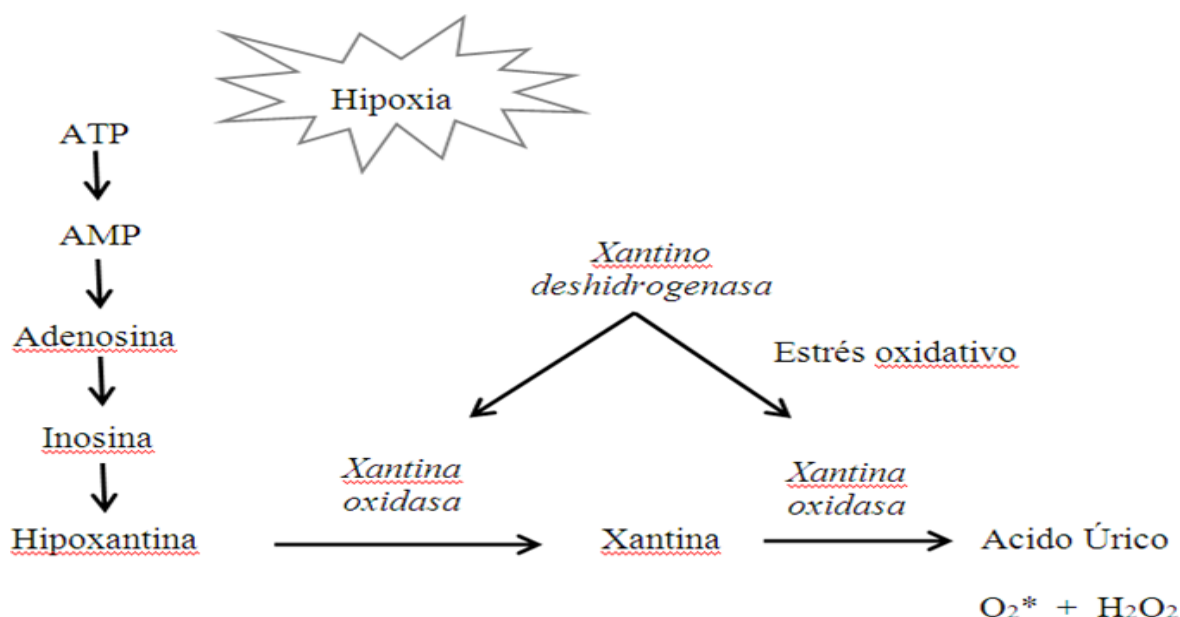


Figura 1. Mecanismo de formación del ácido úrico estimulado por situaciones de hipoxia tisular.

sancio o dificultad de concentración diurnas).

Procedimientos

Se recogió la información de la historia clínica de los pacientes en donde se incluyeron la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, tabaquismo, enfermedades cardiológicas y otras enfermedades. En la anamnesis se les interrogó por síntomas específicos, como la presencia de ronquido, excesiva somnolencia diurna, pausas de apnea observadas, hábitos de sueño, toma de hipnóticos, sequedad bucal al despertar y nicturia entre otros. Para cuantificar la somnolencia subjetiva, se les pidió que completaran la escala de somnolencia de Epworth. También se incluyó información sobre su edad, género y exploración física (talla, peso, índice de masa corporal, perímetro del cuello, grado de Mallampati).

Determinaciones bioquímicas A todos los pacientes se les realizó una extracción matutina de sangre venosa periférica para la cuantificación de los niveles séricos de ácido úrico y creatinina. El método empleado para la determinación del ácido úrico fue “uricasa-peroxidasa” con el equipo AU 5420 (Beckman Coulter). La uricasa convierte al ácido úrico en alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno generado reacciona con una sal sódica (MADB) y con 4-aminofenazona en presencia de peroxidasa para producir un cromóforo, que se somete a una lectura biocromática

a 660/800 nm, que es proporcional a la concentración de ácido úrico de la muestra. Los valores normales considerados para el ácido úrico en varones fueron 3,5-7,2 mg/dl y en mujeres 3-6,5 mg/dl y para la creatinina 0,8-1,4 mg/dl.

Estudio de sueño Siguiendo las recomendaciones del consenso nacional para el diagnóstico del SAHS (1) se realizó a todos los pacientes un estudio de sueño, bien poligrafía respiratoria o polisomnografía.

La mayoría fueron poligrafías respiratorias en el domicilio, realizadas con un polígrafo de la marca comercial Embletta PDS® validado con polisomnografía convencional. Se registraron seis canales: flujo nasal mediante una sonda nasal conectada a un transductor de presión, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca mediante pulsioxímetro digital, los movimientos toracoabdominales mediante unas bandas torácicas y abdominales (pletismografía de impedancia), la posición corporal con sensor de posición y el ronquido mediante micrófono. La lectura de las poligrafías se realizó manualmente.

El resto de estudios fueron polisomnografías, reservándola para pacientes con criterios según recomendaciones del consenso. Se llevaron a cabo en el hospital con el polisomnógrafo NicoletOne nEEG (VIASYS Healthcare Inc). Se registró la actividad electroencefalográfica mediante seis canales de electroencefalograma (F3-M2; C3-M2; O1-M2; F4-M1; C4-M1; O2-M1), los movimientos

oculares con electrooculograma derecho e izquierdo, electromiograma submentoniano y tibial, electrocardiograma, flujo oronasal mediante termistor y cánula nasal, movimientos torácicos y abdominales con bandas respiratorias, pulsioximetría percutánea, ronquido con micrófono y posición corporal. El análisis de la polisomnografía se realizó de forma manual. Se emplearon los criterios de la American Academy of Sleep Medicine (AASM).

Los criterios seguidos en la lectura de los eventos respiratorios fueron los siguientes: se definió apnea obstructiva como la ausencia o reducción superior al 90 % de la señal respiratoria con una duración superior a 10 segundos, en presencia de esfuerzo respiratorio detectado mediante las bandas toracoabdominales. Apnea central: ausencia o reducción mayor del 90 % de la señal respiratoria con una duración superior a 10 segundos, en ausencia de esfuerzo respiratorio, detectado por las bandas toracoabdominales. Apnea mixta: ausencia o reducción mayor del 90 % de la señal respiratoria con una duración superior a los 10 segundos que generalmente se inicia con un componente central y termina con un componente obstructivo. La hipopnea se considera cuando existe una reducción discernible (entre el 30 % y 90 %) de la amplitud de la señal respiratoria durante más de 10 segundos (detectada mediante un termistor, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación de oxígeno (caída de al menos el 3 %) y/o un microdespertar en el electroencefalograma.

Solo se aceptaron como válidos registros de al menos cuatro horas de duración con buena captación de la señal en los diferentes canales.

Los parámetros del sueño que se valoraron para estudiar su relación con el ácido úrico fueron: a) índice de apnea-hipopnea (IAH): cociente entre el número total de apneas e hipopneas y el tiempo total de registro; b) índice de desaturación (ID): cociente entre el número total de desaturaciones de oxígeno transitorias (caídas de al menos 3 %) y el tiempo en el registro; c) saturación media basal de oxígeno durante la prueba (SpO₂ med); d) saturación mínima de oxígeno (SpO₂ min) a la que se descendió, y e) CT90 %: tiempo total del estudio durante el cual la saturación de oxígeno fue inferior al 90 %.

El diagnóstico de SAHS se definió por la presencia de un IAH mayor de 5 h⁻¹ con hipersom-

nia diurna (valor en la escala de Epworth mayor de 10).

Se respetaron los criterios éticos establecidos en el hospital para la investigación.

Análisis estadístico Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar acompañadas del rango. Las variables cualitativas se expresaron mediante valores absolutos y/o frecuencias. Para la comparación de medias, se utilizó la prueba de la chi-cuadrado en el caso de las variables cualitativa y la t-Student para las variables cuantitativas. En este último caso, la comparación de más de dos grupos se llevó a cabo mediante análisis de varianza, con análisis post-hoc por la prueba de Bonferroni. El estudio de correlación entre las determinaciones bioquímicas y los parámetros antropométricos y del sueño se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson. La relación entre variables se evaluó mediante análisis de regresión lineal múltiple. El programa informático empleado para los cálculos estadísticos fue Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). Para todos los análisis se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Diferencias entre pacientes sin SAHS y con SAHS

Subdividimos a la población del estudio en dos grupos, uno de individuos sin criterios de SAHS y otro grupo con criterios de SAHS. Los criterios para diagnóstico de SAHS considerados fueron la presencia de un IAH mayor de 5 h⁻¹ y además una puntuación en la escala de Epworth mayor de 10. En la tabla 1 se resumen las diferencias entre ambos grupos con respecto a las características antropométricas, comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares, parámetros del estudio de sueño y marcadores bioquímicos. Las diferencias en los valores de ácido úrico y ratio ácido úrico/creatinina resultaron ser significativas tras ajustar las medias para la edad, sexo, IMC y perímetro del cuello. En la figura 2 se representan gráficamente estas diferencias.

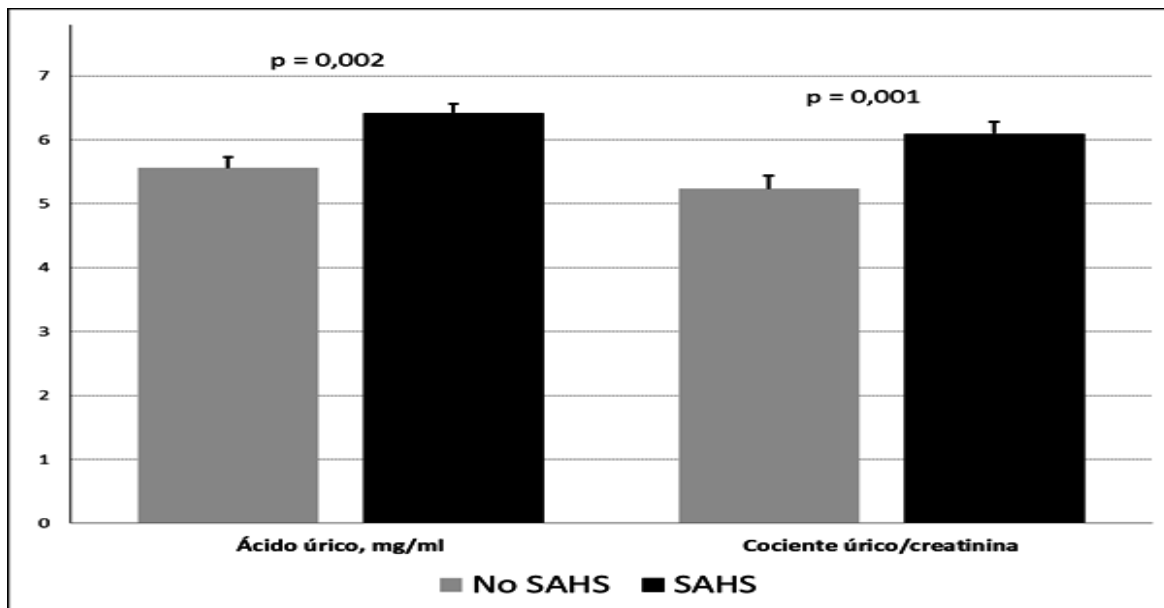


Figura 2. Comparación de los niveles de ácido úrico y del cociente ácido úrico/creatinina entre los dos grupos del estudio* .

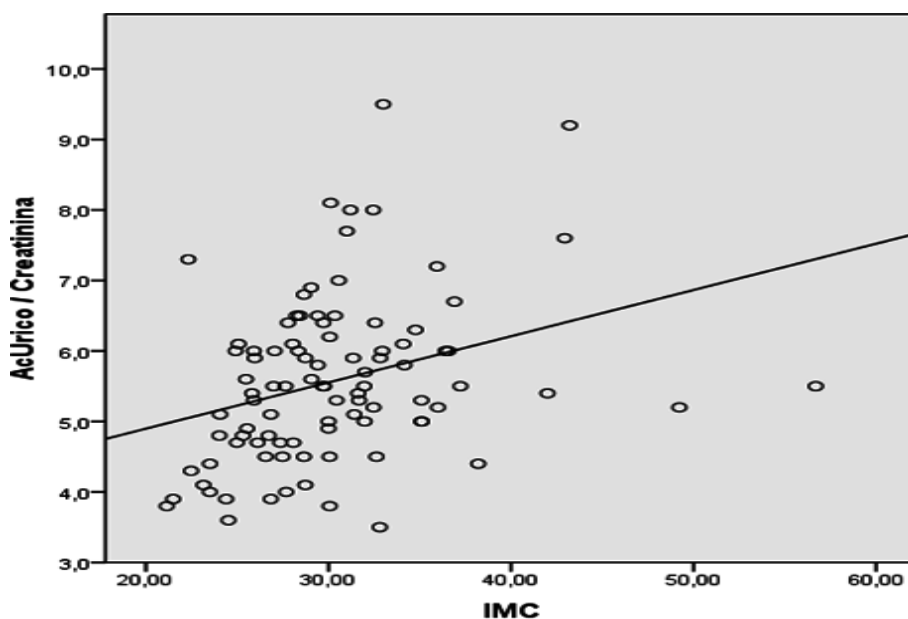


Figura 3. Gráfico de correlación entre la ratio AU/Cr y el índice de masa corporal ($r=0,369$; $p<0,001$).

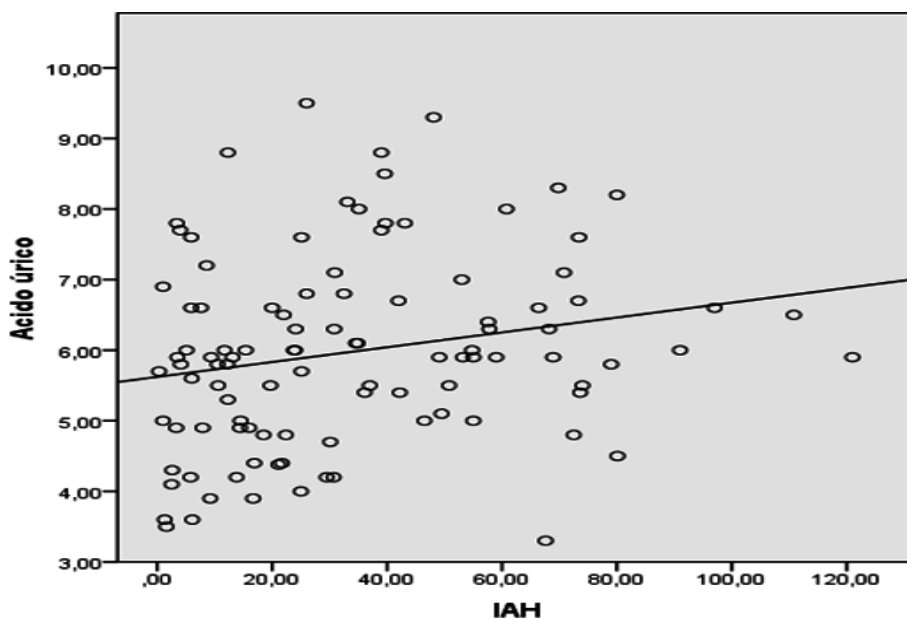


Figura 4. Gráfico de correlación entre los valores de ácido úrico y el índice de apneas- hipopneas ($r=0,253$; $p<0,011$).

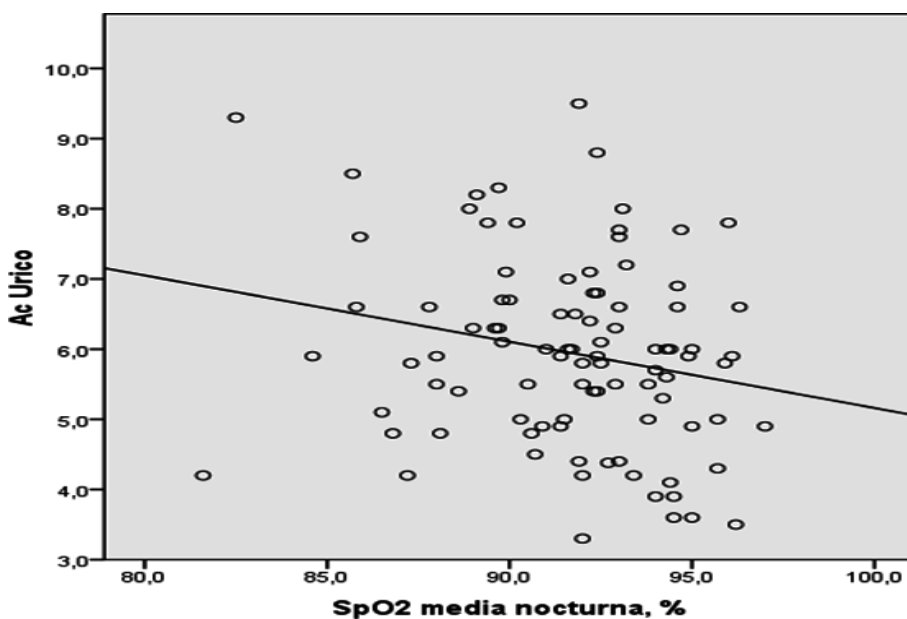


Figura 5. Gráfico de correlación entre los valores de ácido úrico y la saturación media nocturna de oxígeno ($r=-0,235$; $p<0,019$).

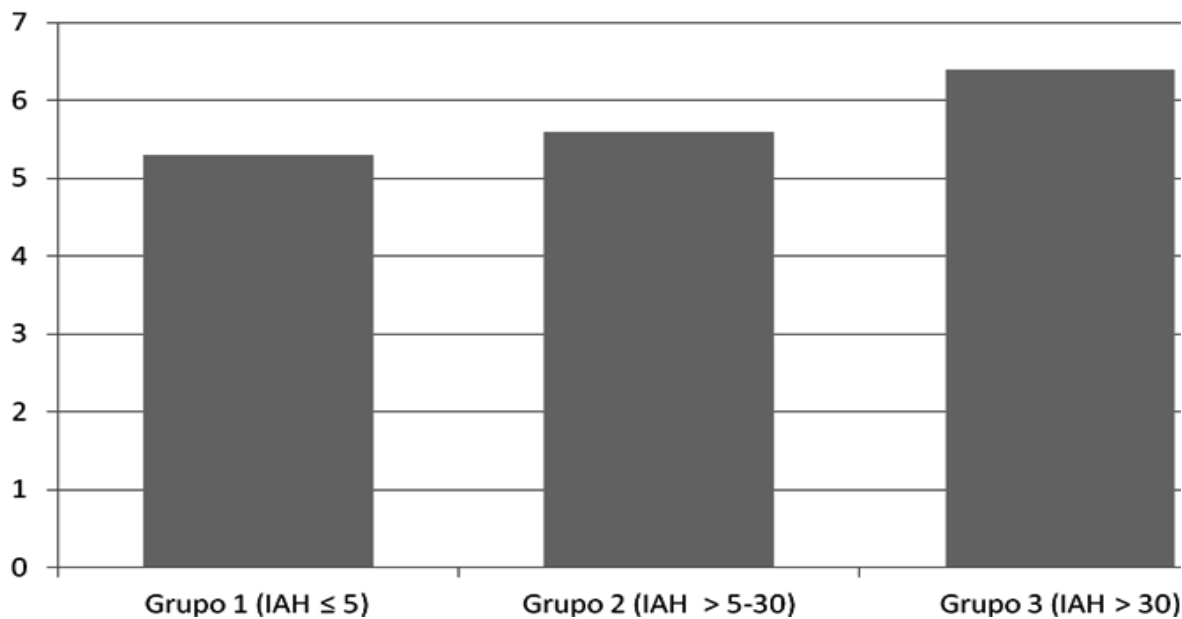


Figura 6: Diagrama en el que se representan los valores de ácido úrico sérico (mg/dL) en cada uno de los tres grupos según el IAH.

Factores relacionados

Estudiamos si existía relación entre la uricemia y la ratio AU/Cr con los parámetros antropométricos y del estudio de sueño mediante la prueba de correlación de Pearson. En el apartado de las características antropométricas encontramos correlación significativa de signo positivo entre la uricemia y la ratio AU/Cr con el IMC y el perímetro del cuello (figura 3). No hayamos relación con la edad de los pacientes.

Con respecto a los parámetros del sueño, encontramos correlación significativa de signo positivo entre la uricemia y ratio AU/Cr con el IAH y el ID (figura 4). Con el valor de la saturación mínima de oxígeno nocturna (SpO2 min) también se obtuvo relación pero de signo negativo. Con el único parámetro que se obtuvo correlación significativa (negativa) con el valor del AU pero no con la relación AU/Cr, fue la saturación media de oxígeno (SpO2 med) (figura 5). No se encontraron relaciones con el CT90 ni con la escala de Epworth. En la tabla 2 se incluyen los resultados.

Relación entre el IAH y el metabolismo del ácido úrico

Estratificamos a los pacientes en tres grupos según el valor de IAH obtenido: 1) pacientes con IAH menor de 5 h⁻¹; 2) IAH entre 5 y 30 h⁻¹; y 3) IAH superior a 30 h⁻¹. Las determinaciones

bioquímicas de cada grupo se recogen en la tabla 3. Como se puede observar, a medida que aumenta el IAH y por tanto la gravedad de la enfermedad, también lo hacen los valores del AU y el ratio AU/Cr. En la figura 6 se representa gráficamente los valores de AU en cada grupo.

Mediante un análisis de la varianza y un test post hoc de Bonferroni estudiamos si las diferencias observadas entre los diferentes grupos resultaban ser significativas. Fueron significativas para los valores del AU entre los grupos 1 y 3 (p<0,027) y entre los grupos 2 y 3 (p<0,028). Con respecto al ratio AC/Cr las diferencias significativas se encontraron entre los grupos 1 y 3 (p<0,015).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo ponemos de manifiesto que los individuos con SAHS presentaron niveles de uricemia y de la relación AU/Cr séricos superiores a los individuos que no tienen SAHS. También hemos encontrado correlaciones significativas positivas entre la uricemia y la ratio AU/Cr sérica con el IAH, ID, IMC y perímetro del cuello y negativas con la SpO2 media (excepto AU/Cr) y la SpO2 mínima. Además, comparando los niveles de AU y ratio AU/Cr por grupos de diferente severidad, observamos que son mayores a medida que aumenta el valor del IAH.

En otros trabajos se ha estudiado la relación del AU sérico con el síndrome de apnea del sueño.

Tabla 1. Comparación de las características antropométricas, comorbilidad, parámetros de sueño y marcadores bioquímicos en función de la presencia de SAHS*

	Pacientes sin SAHS (n=60)	Pacientes con SAHS (n=36)	p
Hombres, %	68,3	75,0	0,324
Edad, años	54 ± 14	55 ± 11	0,669
IMC, Kg/m ²	29,3 ± 5,4	31,5 ± 6,2	0,092
Perímetro cuello, cm	41 ± 5	43 ± 5	0,127
Tabaquismo			0,242
Fumador activo, %	17,3	33,3	
Ex-fumador, %	36,5	26,7	
No fumador, %	46,2	40,0	
Hipertensión arterial, %	42,9	45,5	0,272
Diabetes mellitus, %	8,9	16,2	0,242
Dislipemia, %	48,1	62,5	0,434
Cardiopatía isquémica, %	6,8	8,3	0,537
Arritmia, %	5,1	2,8	0,511
Insuficiencia cardiaca, %	1,7	2,8	0,617
IAH, h ⁻¹	25,2 ± 22,6	45,4 ± 27,6	<0,001
SpO ₂ media noct., %	91 ± 11	90 ± 3	0,606
CT ₉₀ , min	18 ± 26	36 ± 36	0,030
SpO ₂ mínima noct., %	80 ± 14	71 ± 14	0,005
ID, h ⁻¹	26,4 ± 24,3	46,8 ± 27,9	0,001
Escala Epworth	7 ± 4	17 ± 14	<0,001
Ácido úrico, mg/ml	5,5 ± 1,3	6,5 ± 1,2	0,001
Creatinina, mg/ml	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,718
Aclaram. Creatinina,	103 ± 32	110 ± 35	0,425
Úrico/creatinina	5,16 ± 0,89	6,15 ± 1,31	<0,001

*Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal, IAH=índice de apneas-hiponeas, SpO₂=saturación de oxihemoglobina, CT₉₀=tiempo de registro con una SpO₂<90%, ID=índice de desaturación

Tabla 2. Relación de los niveles de ácido úrico y la relación ácido úrico/creatinina con los principales parámetros antropométricos y las características del sueño

	Ácido úrico, mg/ml			Ácido úrico/creatinina		
	r	IC95%	p	r	IC95%	p
Edad, años	-0,084	-0,277 – 0,115	0,407	-0,089	-0,283 – 0,112	0,385
IMC, Kg/m ²	0,316	0,127 – 0,482	0,001	0,369	0,184 – 0,529	0,001
Perímetro cuello, cm	0,252	0,046 – 0,437	0,017	0,213	0,002 – 0,405	0,047
Escala de Epworth	0,119	-0,090 – 0,318	0,264	0,267	0,061 – 0,451	0,012
IAH, h ⁻¹	0,253	0,060 – 0,428	0,011	0,252	0,056 – 0,429	0,012
SpO ₂ media nocturna, %	-0,235	-0,413 – -0,039	0,019	-0,186	-0,372 – 0,0014	0,069
CT ₉₀ , min	0,205	-0,045 – 0,431	0,107	0,182	-0,069 – 0,411	0,154
SpO ₂ mínima nocturna, %	-0,291	-0,466 – -0,094	0,004	-0,229	-0,414 – -0,025	0,028
ID, h ⁻¹	0,263	0,066 – 0,440	0,010	0,246	0,046 – 0,427	0,017

*Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson, IC95%=intervalo de confianza al 95% de coeficiente de correlación, IMC=índice de masa corporal, IAH=índice de apneas-hiponeas, SpO₂=saturación de oxihemoglobina, CT₉₀=tiempo de registro con una SpO₂<90%, ID=índice de desaturación

Verhulst et al (11) demostraron en una población de niños y adolescentes que existía relación entre el índice de alteración respiratoria y el porcentaje del total del tiempo de sueño, con una saturación de oxígeno < 89 % con el nivel de AU sérico independientemente del sexo, edad y perímetro abdominal, aunque no encontraron correlación entre los parámetros del sueño y la excreción urinaria de AU y ratio AU/Cr en orina. Hira et al (12) encontraron correlación entre los niveles plasmáticos de AU y el grado de hipoxia (CT90 y SpO2 media) pero no con el IAH, independientemente de la edad, sexo y la obesidad. Ruiz García et al (8) también observaron en una numerosa muestra de población que los valores de uricemia aumentaban a medida que lo hacían los episodios respiratorios obstructivos y las desaturaciones durante el sueño, pero este aumento, al ajustar los posibles factores de confusión, parece estar condicionado por la obesidad y las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Kaditis et al (13) señalaron diferencias según la localización geográfica, encontrando relación entre el AU y el IAH y la SpO2 media en niños europeos, griegos, pero no en niños norteamericanos. Hasday and Grun (9) observaron que la ratio AU/Cr urinaria en sujetos con significativa desaturación nocturna, era mayor por la mañana al despertar que al inicio del sueño la noche anterior, y postularon este parámetro como posible marcador de la hipoxia tisular del SAHS. En cambio, en el estudio de McKeon (14) consideraron que tenía baja sensibilidad como marcador de hipoxia nocturna. Finalmente, Pialox et al (15) sometieron a un grupo de jóvenes sanos a hipoxia intermitente durante seis horas al día, durante un periodo de cuatro días, para analizar si esta situación provocaba estrés oxidativo y una respuesta aguda ventilatoria por la hipoxia. El estrés oxidativo se evaluó midiendo diferentes sustancias, entre ellas el AU en plasma, cuyos niveles aumentaron ya desde el primer día.

Estudiar la ratio AU/Cr tiene interés debido a que la eliminación de AU está directamente relacionada con la función renal. A diferencia de otros trabajos publicados que han evaluado el ratio AU/Cr en orina, en nuestro estudio hemos determinado dicho ratio en el plasma, encontrando unos resultados estadísticos favorables para plantear su interés como marcador de hipoxia intermitente en el SAHS.

Tabla 3. Niveles de ácido úrico, creatinina y ratio AU/Cr según la severidad del SAHS

Grupos	n	Acido úrico (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Acido úrico/ Creatinina
Grupo 1 (IAH ≤ 5)	14 (15%)	5,3 ± 1,5	1,1 ± 0,1	4,9 ± 1,1
Grupo 2 (IAH > 5-30)	37 (38%)	5,6 ± 1,3	1,0 ± 0,1	5,4 ± 1,3
Grupo 3 (IAH > 30)	45 (47%)	6,4 ± 1,3	1,1 ± 0,2	5,9 ± 1,2

¿Cuáles podrían ser los mecanismos por los cuales en la apnea del sueño podría favorecerse el aumento de la síntesis de AU? Es conocido que el ácido úrico es un producto del catabolismo de las purinas. La xantina oxidasa es la enzima responsable de la formación de AU a partir de hipoxantina o xantina. La hipoxia intermitente que tiene lugar en el SAHS, caracterizada por repetidos episodios de hipoxia y reoxigenación favorecerían el aumento de la degradación de ATP a hipoxantina y finalmente esta daría lugar a la formación de AU (figura 1). A su vez, esta reacción enzimática libera radicales libres de oxígeno implicados en el desarrollo de estrés oxidativo (16).

También se sabe que el organismo dispone de mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo, unos son mecanismos enzimáticos (catalasa, peroxidasa, superóxido dismutasa) y otros no enzimáticos, como la producción de sustancias que reaccionan directamente con los radicales libres (vitaminas C y E, betacarotenos, flavonoides y ácido úrico) (17). Esto nos acerca a reflexionar sobre la idea de que el aumento de los niveles de AU en el SAHS podría no solo ser considerado como un producto final de una ruta catabólica, sino también ejercería en parte una acción como antioxidante no enzimático y sería utilizado por el propio organismo como un mecanismo de defensa frente a la producción de radicales libres inducidos por la hipoxia tisular.

En esta misma dirección, algunos autores atribuyen al AU una posible acción paradójica, por un lado su presencia tendría una acción beneficiosa para el organismo por su acción como antioxidante, pero por otro lado, en sentido contrario, la hiperuricemia podría considerarse como un factor de riesgo, por ejemplo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Plantean la hipótesis sobre esta dualidad de la molécula, de poder actuar como antioxidante o prooxidante, que podría de-

pendier del entorno físico-químico en el que se encuentra (18).

En otro orden, en los últimos años se aprecia en la literatura médica un interés creciente por la relación entre el AU y la enfermedad cardiovascular. No está claro si el ácido úrico debe ser considerado un factor de riesgo vascular per se, o es un mero epifenómeno (19,20). Así, algunas publicaciones afirman que se comporta como un factor de riesgo vascular independiente tras ajustar con modelos multivariantes otros factores de riesgo clásicos (21). Otras en cambio, si bien pueden encontrar una asociación significativa entre niveles séricos de AU y riesgo de enfermedad coronaria, después de realizar un análisis multivariante encuentran que esta asociación pierde su significación estadística. Sobre la explicación fisiopatológica de su implicación, algunos autores sostienen la hipótesis de que a nivel endotelial el AU produciría una disminución de los niveles de óxido nítrico y un incremento en la formación de radicales libres y en consecuencia se promovería la inflamación vascular, la proliferación de células de músculo liso vascular y formación de la placa de ateroma (22).

La principal controversia que podemos encontrar para afirmar la relación entre la severidad del SAHS y la elevación de AU son los posibles factores de confusión presentes al realizar el análisis estadístico. Existen trabajos con resultados dispares. Los resultados de algunos estudios de intervención que evalúan la uricemia antes y después de algún tipo de medida terapéutica refuerzan afirmativamente esta posible relación, independientemente de la presencia de otros factores de confusión.

Así, Sahebajami et al. observaron en pacientes con SAHS, que la excreción urinaria de ácido úrico estaba aumentada y se relacionaba significativamente con el IAH. Tras el tratamiento con CPAP, los valores de AU en orina se normalizaron (23). Otros estudios también han comunicado resultados parecidos después del tratamiento con CPAP (24,25). Du et al. comprobaron que la razón AU/Cr en orina en pacientes con SAHS que se sometieron a tratamiento con uvulopalatofaringoplastia disminuyó significativamente después de la cirugía (26). La implicación de la xantina oxidasa en la patogenia de la disfunción endotelial en pacientes con SAHS fue estudiada por Solh et al

(27), comprobando que al tratar con alopurinol a un grupo de pacientes con SAHS mejoraron su disfunción endotelial midiendo la vasodilatación provocada y la disminución de malondialdehído (implicado en el estrés oxidativo). En otro estudio realizado por Dopp et al (28) comprobaron cómo la disfunción endotelial causada por la exposición a hipoxia intermitente en ratas podía ser atenuada en el grupo al que se le administró alopurinol, lo que induce a pensar que la xantina oxidasa juega un papel destacado en el mecanismo de disfunción vascular inducida por la hipoxia intermitente.

Sobre las limitaciones de este estudio, señalar que aunque la polisomnografía es la prueba de referencia para establecer el diagnóstico del SAHS la prueba diagnóstica que se realizó mayoritariamente a los pacientes fue la poligrafía respiratoria. A su vez incluimos conjuntamente sin diferenciar los resultados obtenidos mediante dos métodos diagnósticos diferentes (poligrafía y polisomnografía). Para tratar de reducir esta limitación, en las polisomnografías se consideró el IAH obtenido y no el índice de alteración respiratoria. Si bien la poligrafía respiratoria tiene menor precisión diagnóstica al no poder detectar las hipopneas sin desaturación, aunque estas provoquen microdespertares, y no diferenciar si el paciente está despierto o dormido, dado que el objetivo del estudio se centró más en la oximetría, podríamos considerar que la limitación por la ausencia de un registro electroencefalográfico no sería tan prioritaria. Otra posible limitación fue la inclusión, aunque en un porcentaje muy reducido, de algunos pacientes con insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardiaca en los cuales la hipoxia podría ser por otras causas, no solo por apneas-hipopneas. Finalmente la inclusión de algunos pacientes con hipertensión o hipertrigliceridemia podrían ser factores de confusión.

En la práctica clínica una de las situaciones más complejas es el manejo de los pacientes con un IAH patológico pero paucisintomáticos. Disponer de marcadores adicionales medibles que nos adviertan sobre el daño que ejercen los eventos respiratorios sobre el organismo, como podría ser el ácido úrico, nos podría facilitar la toma de decisiones en el manejo terapéutico más adecuado para este tipo de pacientes.

Como conclusión, hemos encontrado que los pacientes con SAHS tienen valores de ácido úrico

y de la relación AU/Cr sérica más elevados que los que no tienen SAHS y que estos aumentan con la severidad de la enfermedad. Estos resultados nos plantean el interrogante de su posible utilidad como marcadores de hipoxia intermitente y dado que estas determinaciones bioquímicas son accesibles en la práctica clínica, podrían ser útiles para plantear la sospecha de padecer SAHS e incluso como marcadores de la respuesta al tratamiento. Como hay controversias al respecto, principalmente por los factores de confusión, son necesarios más estudios, especialmente de intervención terapéutica para demostrar la relación entre el AU y la apnea del sueño.

BIBLIOGRAFIA

1. Consenso Español sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Grupo Español de Sueño. Arch Bronconeumol., 2005; 41:51-67.
2. RYAN S, TAYLOR CT, MCNICHOLAS WT.: Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation., 2005; 112: 2660-7.
3. CHRISTENSEN EF, JACOBSEN J, ANKER-MØLLER E, SCHULTZ P, SPANGSBERG N.: Increased urinary loss of uric acid in adults with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. Chest., 1992; 102: 556-9.
4. SHIMIZU Y, NAGAYA N, SATOH T, UEMATSU M, KYOTANI S, SAKAMAKI F, NAKANISHI N, MIYATAKE K.: Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. Circ J., 2002; 66: 571-5.
5. NAGAYA N, UEMATSU M, SATOH T, KYOTANI S, SAKAMAKI F, NAKANISHI N, et al.: Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med., 1999; 160: 487-92.
6. GARCIA-PACHON E, PADILLA-NAVAS I, SHUM C.: Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung., 2007; 185: 21-4.
7. ANKER SD, DOEHNER W, RAUCHHAUS M, et al.: Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation., 2003; 107: 1991-7
8. RUIZ GARCÍA A, SÁNCHEZ ARMEN-GOL A, LUQUE CRESPO E, GARCÍA AGUILAR D, ROMERO FALCÓN A, CARMONA BERNAL C, CAPOTE F.: Valores de ácido úrico en sangre en pacientes con trastornos respiratorios del sueño. Arch Bronconeumol., 2006; 42: 492-500.
9. HASDAY JD, GRUM CM.: Nocturnal increase of urinary uric acid:creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. Am Rev Respir Dis., 1987; 135(3): 534-8.
10. SAHEBJANI H.: Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. Chest., 1998 Jun; 113(6):1604-8.
11. VERHULST SL, VAN HOECK K, SCHRAUWEN N, et al.: Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. Chest., 2007; 132:76-80.
12. HIRA HS, SHUKLA A, KAUR A, KAPOOR S.: Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: which is a better marker of hypoxemia? Ann Saudi Med., 2012; 32:37-42.
13. KADITIS A, GOZAL D, SNOW AB, et al.: Uric acid excretion in North American and Southeast European children with obstructive sleep apnea. Sleep Med., 2010 May;11(5): 489-93.
14. MCKEON JL, SAUNDERS NA, MURREE-ALLEN K, et al.: Urinary uric acid:creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis., 1990; 142: 8-13.
15. PIALOUX V, HANLY PJ, FOSTER GE, et al.: Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. Am J Respir Crit Care Med., 2009; 15: 180: 1002-9.
16. BARCELÓ A, BARBÉ F.: Estrés oxidativo y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol., 2005; 41(7): 393-9.
17. NÁCHER M, SERRANO-MOLLAR A,

- MONTSERRAT JM.: Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.*, 2007; 43: 40-7.
18. LIPPI G, MONTAGNANA M, FRANCHINI M, FAVALORO EJ, TARGHER G.: The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.*, 2008; 392: 1-7.
19. FEIG DI, KANG DH, JOHNSON RJ.: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.*, 2008; 359: 1811-21.
20. CEBOLLADA J, GIMENOB JA.: Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.*, 2012; 29: 36-43.
21. NISKANEN LK, LAAKSONEN DE, NYSSÖNEN K, ALFTHAN G, LAKKA HM, LAKKA TA, et al.: Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.*, 2004; 164: 1546-51.
22. MORIARTY JT, FOLSOM AR, IRIBARRÉN C, NIETO FJ, ROSAMOND WD.: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.*, 2000; 10: 136-43.
23. SAHEBJANI H.: Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest.*, 1998; 113: 1604-8.
24. STEIROPOULOS P, KOTSIANIDIS I, NENNA E, et al.: Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.*, 2009; 32: 537-43.
25. BRAGHIROLI A, SACCO C, ERBETTA M, RUGA V, DONNER CF.: Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis.*, 1993; 148: 173-8.
26. DU X, PU H, SHU C, LUAN X.: Significance of the changes of urinary uric acid in OSAHS before and after UPPP. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.*, 2005; 19:826-7.
27. EL SOLH AA, SALIBA R, BOSINSKI T, GRANT BJ, BERBARY E, MILLER N.: Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J.*, 2006; 27: 997-1002.
28. DOPP JM, PHILIPPI NR, MARCUS NJ, OLSON EB, BIRD CE, MORAN JJ, MUELLER SW, MORGAN BJ.: Xanthine oxidase inhibition attenuates endothelial dysfunction caused by chronic intermittent hypoxia in rats. *Respiration.*, 2011; 82: 458-67.