



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Medicina

Tesis doctoral

**“HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE
Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO”**

Juan Carlos Martínez Ocaña

2016

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Medicina

Tesis doctoral

**“HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE
Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO”**

Tesis presentada por

Juan Carlos Martínez Ocaña

para optar al grado de Doctor

Director:

Dr. Jaume Almirall Daly

2016

Certificado de Dirección de Tesis Doctoral

El Dr. **Jaume Almirall Daly**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

CERTIFICA que

esta tesis titulada “**Hipertensión resistente y síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño**” que presenta **Juan Carlos Martínez Ocaña** para optar al grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona (UAB) ha sido realizada bajo mi dirección.

Sabadell, 7 de septiembre de 2016.

Dr. Jaume Almirall Daly
Profesor titular
Departamento de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

A mis padres

Agradecimientos

El trabajo que se presenta a continuación no habría sido posible sin la ayuda y el apoyo de muchas personas. Quiero dejar constancia aquí de mi agradecimiento a todas ellas.

Al Dr. Jaume Almirall, mi director de tesis, compañero del Servicio de Nefrología del Hospital Parc Taulí, y ahora también mi jefe, por su idea inicial del proyecto, por sus consejos, su colaboración, por enseñarme junto a Cuyi Valenzuela a utilizar el Sphygomocor y, sobre todo, por su claridad de ideas y su sentido común en las no raras ocasiones en que las hojas no te dejan ver el bosque.

Al Dr. Toni Ferrer, neumólogo, actualmente en el Hospital del Mar por su idea inicial del proyecto y por su ayuda e impulso para ponerlo en marcha. A la Dra. Amalia Moreno y la Dra. María José Masdeu, neumólogas del Hospital Parc Taulí que han colaborado en algunas etapas del proyecto y, muy especialmente, a la Dra. Laura Vigil, también del Servicio de Neumología por su implicación y máxima colaboración en el desarrollo de este proyecto. He aprendido muchísimo sobre el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño de todos ellos.

A mi anterior jefe, el Dr. Manuel García, y al resto de mis compañeros nefrólogos del Hospital Parc Taulí, Esther, Àngel, Jose, Thaïs, Cuyi, Lore, Eva, por remitirme pacientes para el estudio y, porque con ellos y con el resto de los excelentes profesionales del servicio de Nefrología, residentes, enfermeras, auxiliares, secretaria, cada día aprendo cosas nuevas.

Al servicio de Endocrinología por permitirnos utilizar el Endo-PAT y, especialmente a Gemma Llauradó, por enseñarme a utilizarlo.

A Teresa Prats y Araceli, auxiliares de consultas externas de Nefrología y a Dolors Marquina, Conchi Blasco, a Carmen Moya, responsable de enfermería de consultas externas, y al resto del equipo de enfermería del Hospital de Día de Nefrología por su ayuda en las visitas del protocolo y en las extracciones sanguíneas.

A los técnicos del Laboratorio del Sueño y a las auxiliares de consultas externas de Neumología por su ayuda.

A los técnicos del laboratorio de nuestro hospital por dejarme un hueco en su lugar de trabajo para centrifugar y alicoutar las muestras antes de congelarlas y al Dr. Eugenio Berlanga, del Servicio de Bioquímica, por su ayuda en el procesamiento de los biomarcadores.

A los pacientes, motor de nuestros esfuerzos, por su colaboración y su infinita paciencia en visitas algo largas y farragosas.

Y, por supuesto, a mi familia. A Cristina y a mis pequeños Elsa y Néstor, a quienes he robado mucho tiempo últimamente que prometo compensar en breve.

A mi hermana Mercedes.

Y a Juan y Nati, mis padres, sin los que nada hubiese sido posible. Ellos vivieron en un tiempo y un lugar donde no tuvieron las mismas oportunidades que ellos me brindaron a mi, gracias a su esfuerzo y a su idea del valor de la educación.

Gracias a todos.

ÍNDICE

ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
ACRÓNIMOS	vii
RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Hipertensión resistente	9
1.2. Síndrome de las apneas-hipopneas obstructivas del sueño	13
1.3. Relación entre el SAHOS y la HTA	16
1.4. Efecto de la CPAP sobre la PA	24
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	31
2.1. Hipótesis	33
2.2. Objetivos	34
3. PACIENTES Y MÉTODOS	35
3.1. Diseño del estudio	37
3.2. Ámbito del estudio	37
3.3. Población de estudio	38
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	40
3.5. Protocolo del estudio	42
<i>3.5.1. Valoración y seguimiento de los pacientes. Visitas del estudio</i>	<i>42</i>
3.5.1.1. Prerreclutamiento	42
3.5.1.2. Visita basal	43
3.5.1.3. Visita final	44
3.5.1.4. Aleatorización	45
3.5.1.5. Tratamiento con CPAP nasal	46
<i>3.5.2. Variables del estudio. Metodología</i>	<i>47</i>
3.5.2.1. Variables demográficas	47
3.5.2.2. Historia clínica	47
3.5.2.3. Exploración física	50
3.5.2.4. Monitorización ambulatoria de la presión arterial	51
3.5.2.5. Polisomnografía	53
3.5.2.6. Escala de somnolencia de Epworth	55
3.5.2.7. Cuestionarios de calidad de vida	55
3.5.2.8. Laboratorio	57
3.5.2.9. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico	59
3.5.2.10. Rigidez arterial	61
3.5.2.11. Índice de hiperemia reactiva	64
3.6. Tamaño muestral	67
3.7. Análisis estadístico	67
3.8. Aspectos éticos	71

	<u>Pág.</u>
4. RESULTADOS	73
4.1. Flujo de pacientes	75
4.2. Descripción de los pacientes del estudio y comparación inicial entre los grupos	76
4.2.1. <i>Variables demográficas. Comorbilidad</i>	76
4.2.2. <i>Perfil de riesgo cardiovascular</i>	77
4.2.3. <i>Clínica del SAHOS</i>	82
4.2.4. <i>Exploración física de la vía aérea superior</i>	84
4.2.5. <i>Polisomnografía</i>	84
4.2.6. <i>Hipertensión</i>	86
4.2.7. <i>Laboratorio convencional. Renina y aldosterona</i>	90
4.2.8. <i>Calidad de vida</i>	92
4.2.9. <i>Rigidez arterial</i>	94
4.2.10. <i>Función endotelial</i>	95
4.3. Análisis del efecto de la CPAP sobre las variables principales del estudio	97
4.3.1. <i>Hipertensión</i>	97
4.3.2. <i>Somnolencia y calidad de vida</i>	108
4.3.3. <i>Albuminuria</i>	111
4.3.4. <i>Metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina</i>	112
4.3.5. <i>Renina y aldosterona</i>	115
4.3.6. <i>Rigidez arterial y función endotelial</i>	119
4.4. Subestudio del efecto de la CPAP sobre las adipocitoquinas y los marcadores bioquímicos de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial	121
4.4.1. <i>Pacientes y métodos</i>	121
4.4.2. <i>Características basales de los pacientes</i>	124
4.4.3. <i>Efecto de la CPAP sobre los marcadores biológicos analizados</i>	128
4.4.3.1. <i>Adipocitoquinas</i>	128
4.4.3.2. <i>Marcadores de inflamación</i>	129
4.4.3.3. <i>Estrés oxidativo</i>	130
4.4.3.4. <i>Marcadores de disfunción endotelial</i>	130
4.4.3.5. <i>Análisis excluyendo a los pacientes con uso subóptimo de la CPAP</i>	133
4.4.5. <i>Seguimiento de los pacientes del grupo CONTROL</i>	135
5. DISCUSIÓN	137
6. CONCLUSIONES	149
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	153

ACRÓNIMOS

AI	<i>Augmentation index</i>
AIc	<i>Augmentation index</i> corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm
ARA2	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARP	Actividad renina plasmática
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea (<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
CT90	Porcentaje del tiempo de sueño con saturación de oxígeno <90%.
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
ESD	Excesiva somnolencia diurna
ET-1	Endotelina-1
EVA	Escala visual analógica
FGe	Filtrado glomerular estimado
HOMA-IR	Índice HOMA-IR [<i>Homeostasis Model Assessment of insulin-resistance</i>]
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAH	Índice de apneas-hipopneas
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ID3%	Índice de desaturaciones de oxígeno $\geq 3\%$
ID4%	Índice de desaturaciones de oxígeno $\geq 4\%$
IECA	Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina
IHR	Índice de hiperemia reactiva
IL-6	Interleuquina-6
IMC	Índice de masa corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PCRus	Proteína C reactiva medida por técnica ultrasensible
PSG	Polisomnografía
QUICKI	Índice de resistencia a la insulina QUICKI (<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>)
RIC	Rango intercuartil (p25 - p75)
SAHOS	Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
sICAM-1	<i>Human Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa [<i>Tumoral Necrosis Factor α</i>]
VEGF-A	Factor de crecimiento del endotelio vascular A [<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>]
VOP	Velocidad de la onda del pulso

RESUMEN

RESUMEN

“Hipertensión arterial resistente y síndrome de las apneas-hipopneas del sueño”.

El 60-83% de los pacientes con hipertensión arterial resistente (HTAR) presentan un síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS).

OBJETIVOS: El objetivo principal del trabajo fue estudiar en pacientes con HTAR y SAHOS el efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sobre la presión arterial (PA) medida mediante monitorización ambulatoria de 24 horas (MAPA). Además se estudiaron los efectos de la CPAP sobre la rigidez arterial, la función endotelial y la expresión de diversos biomarcadores supuestamente implicados en la relación HTAR-SAHOS.

PACIENTES Y MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico, prospectivo, abierto, de grupos paralelos y controlado realizado en 68 pacientes con HTAR y un índice de apneas-hipopneas (IAH) en la polisomnografía convencional ≥ 15 hora⁻¹ que se aleatorizaron para recibir durante 12 semanas CPAP a presión óptima o no recibir CPAP, sin modificar la medicación antihipertensiva previa (*Clinicaltrials.gov* nº. NCT00863135). En la visita inicial y final del estudio se realizó una MAPA, una analítica y el análisis de la morfología de la onda del pulso mediante tonometría de aplanamiento (SphygmoCor®) para medir la PA central, el *augmentation index* corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm (AIC) y la velocidad de la onda del pulso carótida-femoral (VOP). En un subgrupo de 36 pacientes también se determinaron: adipocitoquinas (adiponectina y leptina séricas), marcadores bioquímicos de inflamación (PCR ultrasensible, TNF- α e IL-6 séricos), de estrés oxidativo (F2-isoprostano urinario) y de disfunción endotelial (ICAM-1 soluble, endotelina-1 y VEGF plasmáticos). En 33 pacientes además se midió el índice de hiperemia reactiva (IHR) mediante pletismografía digital (EndoPAT 2000®). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23. Para comparar el efecto del tratamiento entre los dos grupos se usó la regresión logística para las variables dependientes dicotómicas y el análisis de la covarianza para las variables dependientes continuas, en ambos casos ajustando por el valor en la visita basal.

RESULTADOS: Completaron el estudio 64 pacientes (31 CPAP y 33 controles), 73% varones, con una edad media (DE) de 60,5 (7,3) años, índice de masa corporal de 35,6 (6,3) Kg/m², 45,3% diabéticos, con un Epworth de 11,1 (5,2) puntos, IAH de 53,5 (25,2) [78,1%, SAHOS grave], y PA de 24 h basal de 139,9(13,9)/78,3(11,9) mmHg, tratados con una mediana de 4

fármacos antihipertensivos. El uso medio de la CPAP fue de 4,7 (2,5) h/noche. El peso se mantuvo estable. Cuando se compararon los cambios de PA durante el estudio entre ambos grupos, la CPAP mejoró la somnolencia y algunos parámetros de calidad de vida y disminuyó significativamente la frecuencia del patrón no *dipper* de PA diastólica (32,2% vs 57,6%, *odds ratio* 0,27 [IC95% 0,09-0,81], P= 0,02) pero no hallamos diferencias significativas en los cambios de PA 24 h (-2,0/-2,1 mmHg), nocturna (-3,2/-2,8 mmHg) o diurna (-1,8/-1,9 mmHg), tanto en el análisis por intención de tratar como al analizar solo quienes usaban la CPAP \geq 4 h/noche. El mayor efecto de la CPAP se produjo sobre la PA sistólica nocturna en los pacientes cumplidores y con HTA mal controlada: -5,1 mmHg (IC95%: -12,3 a 2,1; P=0,16). Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al analizar los cambios de PA central, Alc, VOP, albuminuria, insulín-resistencia (HOMA-IR o QUICKI), adiponectina, leptina, PCR, IL-6, TNF- α sérico, F2-isoprostano urinario, ICAM-1 soluble, endotelina-1, VEGF plasmático o el IHR.

CONCLUSIONES: La CPAP disminuyó el porcentaje de pacientes no *dipper* a las 12 semanas pero no modificó significativamente la PA ambulatoria, la rigidez arterial, la función endotelial o los biomarcadores analizados de insulín-resistencia, inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial en pacientes con HTAR y SAHOS moderado-grave.

ABSTRACT

“Resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnea”

Obstructive sleep apnea (OSA) is present in 60-83% of patients with resistant arterial hypertension (RAH).

OBJECTIVES: The main objective of this work was to study the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) in patients with RAH and OSA. Secondary objectives were to assess the effects of CPAP on arterial stiffness, endothelial function, and the expression of several biomarkers probably involved in the relationship between RAH and OSA.

PATIENTS AND METHODS: A single-center, open-label, prospective, controlled, parallel-group, randomized clinical trial was carried out in 68 patients with RAH and an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 hour⁻¹ measured by conventional polysomnography. The patients were randomized to therapeutic CPAP or no CPAP for 12 weeks, keeping unchanged their antihypertensive treatment (Clinicaltrials.gov nº. NCT00863135). ABPM and blood and urine tests were performed, and central BP, augmentation index at heart rate 75 min⁻¹ (AIx), and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) were measured using applanation tonometry (SphygmoCor®) at baseline and after 12 weeks of treatment. In a subgroup of 36 patients, we also measured serum adiponectin and leptin, and biomarkers of inflammation (serum high-sensitivity CRP, TNF- α and IL-6), oxidative stress (urinary F2-isoprostane), and endothelial dysfunction (plasma soluble ICAM-1, endothelin-1, and VEGF). The reactive hyperemia index was measured using digital plethysmography (EndoPAT 2000®) in another 33 patients. Statistical analysis was performed using the SPSS software, version 23. To compare the effect of CPAP between groups, logistic regression was used for binary dependant variables, and covariance analysis for continuous dependant variables, adjusting for their baseline value in both cases.

RESULTS: Sixty-five patients completed the study (31 CPAP and 33 controls), 73% male, with a mean (SD) age of 60.5 (7.3) years, body mass index 35.6 (6.3) Kg/m², 45.3% with diabetes, mean Epworth 11.1 (5.2) points, AHI 53.5 (25.2) [severe OSA, 78.1%], and baseline 24 h BP 139.9(13.9)/78.3(11.9) mmHg, treated with a median of 4 antihypertensive drugs. Mean CPAP use was 4.7 (2.5) h/night. Weight remained stable. When BP changes during the study were

compared between both groups, CPAP improved sleepiness and some quality of life measures, and significantly decreased the frequency of non-dipping pattern for diastolic BP (32.2% vs 57.6%, *odds ratio* 0.27 [95% confidence interval, 0.09-0.81], $P=0.02$) but no significant differences were found in any BP change (-2,0/-2,1, -3,2/-2,8, and -1,8/-1,9 mmHg for 24 h, nighttime and daytime BP changes, respectively) in the intention-to-treat analysis, or when we analyzed only the patients using CPAP ≥ 4 h/night. The main effect of CPAP was on night-time systolic BP in CPAP adherent patients with uncontrolled hypertension: -5.1 mmHg (95% confidence interval: -12.3 to +2.1; $P=0.16$). No statistically significant differences were observed between groups when we analyzed changes in central BP, Aix, cfPWV, albuminuria, insulin-resistance (HOMA-IR and QUICKI), adiponectin, leptin, hsCRP, IL-6, TNF- α , urine F2-isoprostane, soluble ICAM-1, endothelin-1, VEGF or RHI after 12 weeks of treatment.

CONCLUSIONS: CPAP for 12 weeks decreased the frequency of non-dippers for diastolic BP although ambulatory BP, arterial stiffness, endothelial function, and biomarkers of insulin-resistance, inflammation, oxydative stress, and endothelial dysfunction did not change significantly in patients with RAH and moderate to severe OSA.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Hipertensión resistente

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, junto a la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes y la historia familiar de enfermedad cardiovascular¹. La clasificación actual de la presión arterial (PA) se basa en la medida de la PA casual, generalmente en la consulta, en sedestación y en condiciones adecuadas¹. Se considera HTA como la presencia de una PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg¹.

La HTA resistente al tratamiento (HTAR) se define como la presión arterial (PA) mal controlada con 3 o más fármacos antihipertensivos o bien como la HTA que requiere 4 o más antihipertensivos para su control independientemente de las cifras de PA². La definición de HTA resistente además exige que las dosis de los antihipertensivos utilizados sean óptimas y que, uno de los fármacos sea un diurético salvo contraindicación o intolerancia². A veces los términos “HTA resistente” e “HTA refractaria” al tratamiento se han utilizado en la literatura de forma indistinta y de manera algo confusa por lo que Dudenbostel et al³. han propuesto recientemente una nueva clasificación de la HTA en función del grado de control de la PA y del número de fármacos antihipertensivos, con el objetivo de unificar criterios para poder estudiar mejor los diferentes fenotipos con que se presenta el paciente hipertenso y las diferencias entre ellos. Así, Dudenbostel habla de HTA controlada cuando la PA casual es $< 140/90$ mmHg con menos de 4 fármacos, HTA mal controlada si es $\geq 140/90$ con 1 o 2 fármacos antihipertensivos, HTA resistente controlada si es $< 140/90$ con ≥ 4 fármacos, HTA resistente mal controlada si es $\geq 140/90$ con 3 o 4 fármacos antihipertensivos e HTA refractaria al tratamiento si es $\geq 140/90$ con ≥ 5 fármacos, incluyendo en este último caso la combinación de un diurético no antialdosterónico y un diurético antagonista de los mineralcorticoides como la espironolactona o la eplerenona³. De aquí en adelante, para los propósitos de este estudio, cuando utilicemos el término “HTA resistente mal controlada” incluiremos también a los pacientes con HTA refractaria, o sea, estaremos haciendo referencia a todos los pacientes con HTA mal controlada a pesar de tomar ≥ 3 fármacos antihipertensivos.

La relevancia de la HTA resistente radica en su asociación con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares⁴⁻⁶, de insuficiencia renal crónica terminal⁷ y de HTA secundaria^{8,9} cuando se compara con la HTA no resistente al tratamiento, lo que ha motivado un interés creciente¹⁰⁻¹³

en el estudio de su epidemiología, fisiopatología y tratamiento, muy especialmente desde que la *American Heart Association* publicó en 2008 su Documento de Consenso² sobre el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la HTAR.

Los hipertensos resistentes al tratamiento son más viejos, más obesos, llevan más tiempo de evolución de su HTA y presentan daño cardíaco (hipertrofia ventricular izquierda [HVI]) o renal (albuminuria e insuficiencia renal) con mayor frecuencia que el resto de los hipertensos¹⁴. Así, en una serie española de 513 hipertensos resistentes se halló una elevada prevalencia de lesión de órgano diana y de alteraciones metabólicas como HVI (57,1%), albuminuria (46,6%), obesidad central (65,7%), diabetes mellitus (38,6%) y síndrome metabólico (63,8%)¹⁵. Se ha estimado que el riesgo de padecer un evento cardiovascular es un 47% superior en la HTA resistente respecto al resto de los hipertensos, tras ajustar por variables demográficas, año de diagnóstico de la HTA y comorbilidad basal⁶. Por tanto, cuando hablamos de HTA resistente estamos tratando de una población de elevado riesgo cardiovascular.

Hoy sabemos que la HTA resistente no solo representa un problema de salud importante en los países occidentales sino que cada vez es más frecuente¹³. Daugherty et al.⁶ siguieron durante un promedio de 3,8 años a más de 205000 pacientes estadounidenses desde el diagnóstico inicial de la HTA y hallaron que desarrollaban HTA resistente 0,7 hipertensos por cada 100 personas-año de seguimiento. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los EUA (NHANES) la prevalencia de HTA resistente era del 5,5% del total de hipertensos estadounidenses entre 1988 y 1994, del 8,5% entre 1999 y 2004 y del 11,8% entre 2005 y 2008¹⁰. El Registro Español de MAPA encontró unas cifras de prevalencia incluso mayores: un 14,8% de los hipertensos cumplían criterios de HTA resistente sobre un total de más de 68000 pacientes estudiados entre 2004 y 2009¹⁶. Si tenemos en cuenta que algunos estudios sitúan la prevalencia de HTA en España en el 37,6% de la población adulta¹⁷, podríamos deducir que alrededor del 5% de los adultos españoles tendría una HTA resistente.

El progresivo envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad en los países occidentales, que constituyen dos importantes factores de riesgo para el desarrollo de la HTA resistente, podrían explicar la tendencia observada a un progresivo incremento de su prevalencia.

Un factor destacado a tener en cuenta en la HTA resistente es la acentuación de las diferencias entre la PA ambulatoria y la PA en la consulta, que son más acusadas incluso que en el resto de los hipertensos. Así, hasta en el 40% de los pacientes con HTA resistente se observa el efecto

de bata blanca consistente en la presencia de una PA elevada en la consulta con PA ambulatorias normales en otros ámbitos. Por el contrario, un 31% de los hipertensos resistentes tenían una HTA enmascarada, es decir, una PA aparentemente controlada en la consulta con HTA cuando se valoraba por monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)¹⁴. En la HTAR la PA ambulatoria por MAPA, sobre todo la PA nocturna, es un factor predictor independiente de riesgo cardiovascular mientras que la PA casual en consulta dejaba de ser un buen predictor de riesgo cardiovascular cuando se ajustaba por otros factores de riesgo¹⁸. Por ello en esta población es fundamental poder evaluar adecuadamente la PA diurna y nocturna mediante la MAPA¹⁹⁻²¹. Con este método, se considera HTA¹ la presencia de una PA promedio durante las 24h ≥ 130 y/o ≥ 80 mmHg, una PA diurna promedio ≥ 135 y/o ≥ 85 o una PA nocturna promedio ≥ 120 y/o ≥ 70 mmHg de PAS y PAD, respectivamente.

La PA ambulatoria mediada mediante MAPA, especialmente la PA nocturna, es superior a la PA casual en consulta para predecir mortalidad cardiovascular²². La MAPA además nos proporciona información sobre la variabilidad de la PA a lo largo del día, factor que también se ha relacionado con la morbimortalidad cardiovascular²³ y, sobre todo, nos permite estudiar el patrón circadiano de la PA²¹. Así, se ha definido el denominado patrón “dipper” cuando la PA nocturna desciende en promedio más de un 10% respecto al valor diurno, el patrón “no dipper” cuando no se alcanza dicho descenso y el patrón “riser” cuando la PA nocturna es superior a la diurna²¹. Los pacientes de mayor edad, los más obesos, aquellos con antecedentes de diabetes y enfermedad cardiovascular y renal y quienes requieren tomar un mayor número de antihipertensivos suelen tener con mayor frecuencia un patrón no dipper o riser²⁴. El patrón circadiano de PA es relevante clínicamente ya que los patrones “no dipper” o “riser” se han asociado con un peor pronóstico cardiovascular^{24,25}. Además, en la HTA resistente el aumento de la PAS nocturna se ha asociado con una mayor albuminuria²⁶, que es un marcador de lesión de órgano diana. El patrón más fisiológico y asociado a menor morbimortalidad cardiovascular es el patrón dipper²⁰.

Ante un posible diagnóstico de HTA resistente deberíamos seguir los siguientes pasos^{2,11,12}:

- 1) Descartar la pseudorresistencia debido a una mala técnica de medida de la PA en consulta¹, al efecto de bata blanca o bien a una inadecuada adherencia terapéutica al tratamiento antihipertensivo¹³. Si bien el efecto de bata blanca lo podemos descartar realizando una MAPA, la valoración de la adherencia terapéutica en las condiciones clínicas habituales es una tarea mucho más complicada pues se basa en la anamnesis

al paciente o a su familia por lo que el clínico tiende a sobreestimar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Jung et al.²⁷ analizaron mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas la orina de 76 pacientes alemanes con HTA resistente mal controlada que aseguraban tomar ≥ 4 fármacos. Tras buscar en orina los fármacos antihipertensivos que tenían prescritos o sus metabolitos encontraron que el 53% de los pacientes no tomaba alguno (70% de los no adherentes) o ninguno (30% de los no adherentes) de los antihipertensivos prescritos, sin que hubiese diferencias en cuanto a la falta de adherencia terapéutica entre las diferentes clases de antihipertensivos²⁷.

- 2) Identificar y tratar posibles factores contribuyentes al mantenimiento de la HTA resistente como:
 - Estilos de vida inadecuados: obesidad, consumo de alcohol, elevada ingesta de sal o consumo de cocaína o anfetaminas.
 - O el uso de fármacos que pueden elevar la PA: antiinflamatorios, vasoconstrictores nasales, anticonceptivos orales, corticoides, agentes eritropoyéticos, anticalcineurínicos, entre otros.
- 3) Descartar causas secundarias de HTA resistente⁹.
- 4) Optimizar el tratamiento de la HTA, combinando fármacos con diferentes mecanismos de acción y usando diuréticos a las dosis adecuadas, incluyendo un antialdosterónico si es posible.

La HTA secundaria es más frecuente en los pacientes con HTA resistente^{2,11,12}. Las causas más comunes de HTA secundaria incluyen el hiperaldosteronismo primario, las nefropatías, la enfermedad vascularrenal, el feocromocitoma, el síndrome de Cushing, la coartación de aorta, las enfermedades tiroideas y el uso de ciertos fármacos que pueden elevar la PA. Recientemente se han publicado dos estudios llevados a cabo en Brasil²⁸ y en Polonia⁸, respectivamente, que analizaron en hipertensos resistentes, de manera sistemática y protocolizada, las causas más frecuentes de HTA secundaria, independientemente de la clínica que presentaba el paciente. Ambos trabajos incluían en el protocolo de estudio la realización de una polisomnografía (PSG) a todos los pacientes y ambos encontraron una elevada prevalencia del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) en los

pacientes con HTAR. Pedrosa et al.²⁸ tras estudiar a 125 hipertensos resistentes brasileños que tomaban una media de 5 antihipertensivos hallaron que un 5,6% de los pacientes estudiados tenían un hiperaldosteronismo primario, un 2,4% una estenosis de la arteria renal, el 1,6% tomaban anticonceptivos orales, un 1,6% tenían una enfermedad renal crónica, un 0,8% un trastorno tiroideo y hasta un 64% de los pacientes con HTAR padecían un SAHOS. Los factores de riesgo que se asociaban independientemente a la presencia de SAHOS en esta población fueron una edad mayor de 50 años, un mayor perímetro de cuello y ser roncador²⁸. Los autores concluyeron que “el SAHOS es la causa más frecuente de HTA resistente”²⁸. Florczak et al.⁸ evaluó en el estudio RESIST-POL a 204 hipertensos resistentes polacos: el 72,1% tenía un SAHOS y el 24% otras causas de HTA secundaria como hiperaldosteronismo primario (15,7%), enfermedad vascularrenal (5,4%), síndrome de Cushing (1%) u otras causas de secundarismo (1,9%). Cabe destacar que la inmensa mayoría de los HTAR del estudio RESIST-POL presentaba al menos una de las tres siguientes condiciones: SAHOS, síndrome metabólico o hiperaldosteronismo primario. Con frecuencia, varias de estas tres condiciones coexistían en el mismo individuo⁸. Por tanto, el SAHOS se da muy frecuentemente entre los pacientes con HTA resistente.

1.2. Síndrome de las apneas-hipopneas obstructivas del sueño

El SAHOS es un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción completa o incompleta de la vía respiratoria superior durante el sueño que dan lugar a un aumento de la presión negativa intratorácica, fragmentación del sueño e hipoxia intermitente durante el sueño²⁹⁻³². La tríada clínica típica del SAHOS consiste en ronquidos, apneas observadas y excesiva somnolencia diurna; también son manifestaciones frecuentes el cansancio, las crisis asfícticas, la sensación de sueño no reparador, la nicturia, la cefalea al despertar, la disminución de la libido, la irritabilidad, los déficits de concentración, atención y memoria, y signos como la obesidad o la presencia de un cuello corto^{32,33}.

Los mecanismos fisiopatológicos del SAHOS no son totalmente conocidos pero su origen probablemente es consecuencia de la interacción de factores anatómicos y funcionales³². En el SAHOS la obstrucción de la vía aérea superior suele localizarse en la zona posterior de la lengua, la úvula y el paladar blando. Este segmento faríngeo que va del septo nasal posterior a

la epiglotis cuenta con un escaso poco soporte óseo o rígido, por lo que precisa de la actividad de la musculatura faríngea para mantenerse abierto. Las alteraciones de la estructura craneofacial (macroglosia, retrognatia, hipertrofia amigdalara, obstrucción nasal) o el acúmulo de grasa en los tejidos blandos faríngeos de los individuos obesos estrechan la vía aérea lo que aumenta la resistencia al flujo aéreo durante el sueño y, como consecuencia, da lugar a un aumento de las presiones negativas en la faringe durante la inspiración. Durante el sueño, la relajación de la musculatura faríngea hace que en estos pacientes prevalezca el colapso completo o parcial de la vía aérea superior lo que produciría apnea o hipopnea, respectivamente. La hipoxia e hipercapnia consiguientes estimularían el esfuerzo ventilatorio lo que culminaría con un microdespertar que restauraría la actividad muscular faríngea y abriría de nuevo la vía aérea superior permitiendo el flujo de aire^{27,30}.

El método de referencia para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHOS u otros trastornos no respiratorios del sueño es la polisomnografía convencional (PSG) vigilada por un técnico en el laboratorio del sueño³². Se realiza en horario nocturno o en el horario habitual de sueño del sujeto y deben registrarse al menos 6,5 horas que incluyan por lo menos 3 horas de sueño. La polisomnografía nocturna permite calcular el índice de apneas-hipopneas (IAH), que se define como la suma de las apneas e hipopneas dividida por las horas de sueño. Un IAH ≥ 5 h⁻¹ asociado con síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico de SAHOS^{32,33}. Se considera que el SAHOS es leve cuando el IAH es de 5-14 h⁻¹, moderado entre 15-30 h⁻¹ y severo si el IAH es >30 ³³.

Como método diagnóstico, la PSG presenta la desventaja de ser una exploración relativamente cara, laboriosa y técnicamente compleja por lo que no está al alcance de todos los centros³⁵. Por ello, y debido a la gran demanda de exploraciones, se ha desarrollado la técnica de la poligrafía respiratoria que se realiza mediante equipos portátiles que solo registran las variables respiratorias sin valorar los parámetros neurofisiológicos y que pueden utilizarse tanto en el hospital como en el domicilio del paciente. La poligrafía respiratoria es un método aceptable para confirmar el diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica de SAHOS y cuenta con la ventaja de ser más sencillo, más barato y que se puede realizar ambulatoriamente con el paciente durmiendo en su propio domicilio pero tiene algunos inconvenientes: no permite estudiar la calidad del sueño o la presencia de otros trastornos respiratorios del sueño e infravalora los trastornos respiratorios y el IAH, que en la poligrafía respiratoria se expresa en eventos respiratorios por hora de registro y no por hora de sueño real³².

La prevalencia del SAHOS en la población general es elevada, especialmente en varones, obesos y diabéticos, y sigue aumentando³⁶. El SAHOS afecta al 4-6% de los varones y al 2-4% de las mujeres en la edad media de la vida³⁷⁻³⁹ cuando se define como un IAH ≥ 5 con hipersomnolencia, aunque su prevalencia puede ser mayor en función de los criterios diagnósticos utilizados. Por ejemplo, en España un 14% de los varones y un 7% de las mujeres entre 30-70 años presentan un IAH ≥ 15 hora⁻¹ con o sin hipersomnolencia³⁹. Tienen un mayor riesgo de padecer SAHOS los varones, obesos, mayores de 65 años, con un perímetro del cuello aumentado y los individuos con alteraciones craneofaciales u obstrucción nasal⁴⁰.

Las consecuencias clínicas del SAHOS no se limitan a las de la excesiva somnolencia diurna (disminución del rendimiento intelectual, accidentes laborales y de tráfico), sino que numerosos estudios sugieren una relación entre el SAHOS no tratado y la aparición de complicaciones cardiovasculares^{34,41-44} como HTA^{45,46}, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias, ictus⁴⁷⁻⁴⁹ o muerte súbita⁵⁰ que aumentan la mortalidad de estos pacientes^{42,49-51}.

Los pacientes con SAHOS deben seguir como parte de su tratamiento una serie de medidas higiénico-dietéticas³² como: perder peso en caso de sobrepeso u obesidad, mantener una buena higiene del sueño evitando el sueño irregular o insuficiente, dormir en decúbito supino incorporando la cabeza 30º o evitar el consumo de alcohol y tabaco. También puede ser útil en algunos pacientes el uso de corticoides nasales para mejorar la obstrucción nasal³². No obstante, el tratamiento más efectivo del SAHOS consiste en aplicar durante el sueño aire a presión positiva por la nariz (CPAP nasal) para evitar el colapso de las vías aéreas durante los esfuerzos inspiratorios. La CPAP mejora de forma eficaz los síntomas y la calidad de vida^{52,53} por lo que es el tratamiento de primera elección cuando el IAH ≥ 5 hora⁻¹ y hay síntomas relacionados con el SAHOS, especialmente somnolencia diurna, o comorbilidad cardiovascular^{29,32,33,35,52,54,55}. Actualmente también se recomienda ofrecer el tratamiento con CPAP a todo paciente, aunque no tenga síntomas, con un IAH superior a 15 según la guía de la *American Academy of Sleep Medicine*³³ o ≥ 30 h⁻¹ según el consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica sobre el SAHOS^{29,32}, que justifican esta última recomendación en las evidencias publicadas sobre el exceso de mortalidad asociado al SAHOS no tratado^{34,42,49-51}.

La CPAP no es un tratamiento curativo del SAHOS por lo que debe aplicarse de forma crónica. Por ello una de las claves del éxito es la adherencia terapéutica⁵⁶. Habitualmente se considera

un cumplimiento adecuado del tratamiento cuando la CPAP se usa como mínimo 4 h/noche²⁹. De una cohorte de 194 hipertensos japoneses con SAHOS e indicación de CPAP aproximadamente un tercio abandonaron el tratamiento en el primer mes⁵⁷. En un estudio multicéntrico español⁵⁸, el 64,4% de 317 pacientes con SAHOS moderado o severo (IAH \geq 20) sin hipersomnia diurna seguían usando la CPAP \geq 4 h/noche tras una mediana de 4 años de seguimiento. A priori no es posible saber qué pacientes cumplirán adecuadamente con el tratamiento pero algunos estudios han encontrado algunos factores predictores de buena adherencia al tratamiento como, por ejemplo, un uso adecuado de la CPAP en la primera visita tras el inicio del tratamiento⁵⁷, una mayor severidad del SAHOS medida mediante el IAH⁵⁸ o una mayor somnolencia diurna medida mediante la escala de Epworth⁵². Un seguimiento clínico más estrecho del paciente que incluya una visita dentro del primer mes de tratamiento puede mejorar el cumplimiento de la CPAP²⁹. En algunos pacientes seleccionados con SAHOS leve o moderado o que no toleren el tratamiento con CPAP pueden ser también útiles los dispositivos de avance mandibular o algunas técnicas quirúrgicas³².

1.3. Relación entre el SAHOS y la HTA

Las evidencias de la relación entre el SAHOS y la HTA proceden de diversos estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos⁵⁹⁻⁶³. En un modelo canino⁶⁴ se pudo demostrar una relación causal de las apneas nocturnas con el aumento de la PA nocturna y diurna. En humanos, Foster et al.⁶⁵ observaron que los varones sanos sometidos a un modelo experimental de hipoxia intermitente aumentaban la PA respecto a los controles y que este incremento de PA con la hipoxia no se daba cuando tomaban losartán, un antagonista del receptor de la angiotensina-II, lo que sugería que el mecanismo podría ser dependiente del sistema renina-angiotensina.

Diversos estudios han evidenciado que los pacientes con apneas obstructivas tienen una mayor incidencia de HTA^{45,66-69} y que el SAHOS es un factor de riesgo independiente para la aparición de HTA^{70,71}, por lo que en la actualidad el SAHOS se incluye en la lista de trastornos a considerar cuando se evalúan pacientes hipertensos¹. En estudios transversales, la prevalencia de SAHOS entre los hipertensos asciende al 30-40%; a su vez, un 50% de los SAHOS moderados-severos presentan HTA⁶². En el caso de la HTA resistente la prevalencia de SAHOS aumenta hasta un 60-83% según las series^{8,28,72-75}. El riesgo de desarrollar HTA o eventos

cardiovasculares también está aumentado en los pacientes con SAHOS sin somnolencia excesiva⁷⁶.

Los estudios epidemiológicos han proporcionado pruebas de la relación entre el SAHOS y la HTA. Algunos estudios observacionales transversales han detectado que la prevalencia de HTA está relacionada con la severidad del SAHOS y crece al aumentar el IAH⁷⁷. El *Wisconsin Sleep Cohort Study*⁴⁵ demostró una asociación dosis-respuesta entre el IAH en situación basal y la presencia de HTA de novo 4 años más tarde. Sin embargo, en el *Sleep Heart Health Study*⁷⁸ el SAHOS se asociaba a HTA en los sujetos en la edad media de la vida pero no en los ancianos por lo que la relación SAHOS-HTA podría estar atenuada con la edad. Posteriormente, se publicó el estudio prospectivo de Marín et al.⁷¹ sobre una cohorte de 1889 pacientes normotensos de Zaragoza, predominantemente varones de unos 50 años de edad media, a quienes se les había hecho una PSG entre 1994 y 2000 y que fueron posteriormente visitados anualmente durante una media de 12,2 años para valorar la incidencia de HTA. El 37,3% de los pacientes estudiados desarrollaron HTA durante el seguimiento. Cuando compararon con los sujetos controles sin SAHOS, y tras ajustar por otros posibles factores como la edad, el sexo, el IMC o el IAH, encontraron que la tasa de riesgo para el desarrollo de HTA fue mayor en los pacientes con SAHOS no tributarios de CPAP (tasa de riesgo: 1,33), entre los que rechazaron la CPAP (1,96) y entre los no adherentes al tratamiento con CPAP (1,78); en cambio los sujetos con SAHOS tratados adecuadamente con CPAP presentaban un riesgo de HTA menor que los controles (0,71)⁷¹. Posteriormente Barbé et al.⁷⁶ publicaron un ensayo clínico randomizado en 723 pacientes sin hipersomnolencia diurna y con un IAH ≥ 20 hora⁻¹ y tras 4 años de seguimiento no encontraron que la CPAP redujese la incidencia de HTA o eventos cardiovasculares en el conjunto de los pacientes tratados con CPAP pero sí la redujo significativamente en quienes usaban la CPAP >4 h/noche.

Podemos infraestimar la prevalencia de HTA en los pacientes con SAHOS si para evaluar la PA solo usamos medidas ocasionales en la consulta⁷⁹. El SAHOS se asocia a un mayor riesgo de presentar un patrón “no dipper” como señalaron Seif et al.⁸⁰ quienes observaron un aumento de la probabilidad de tener un patrón non-dipper de PAS del 4% por cada punto de aumento del IAH en una cohorte de 298 pacientes cardiológicos de elevado riesgo cardiovascular con IAH 15-50 h⁻¹ procedentes del ensayo clínico HeartBEAT y con una elevada prevalencia de HTA (97%) e HTAR (33,9%).

Por otra parte, en el SAHOS es más frecuente la HVI⁸¹ y está aumentado el grosor de la íntima-media carotídea^{82,83} respecto a controles sin enfermedad cardiovascular de la misma edad, sexo e IMC, lo que sugiere una afectación de las propiedades estructurales y funcionales de las grandes arterias que conducen a la arteriosclerosis y que pueden incluso llegar a aumentar el riesgo de disección de la aorta torácica, como sugiere algún estudio⁸⁴.

La asociación entre SAHOS e HTA es compleja y bidireccional ya que ambas entidades son muy prevalentes y comparten la mayoría de los factores de riesgo y de los mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo, que además están muy interrelacionados entre ellos. Así, tanto en la aparición del SAHOS como en la HTA influyen: la edad, la obesidad, trastornos metabólicos, cambios en el sistema nervioso simpático, la inflamación, la respuesta hemodinámica al estrés, la función endotelial, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el desplazamiento cefálico del edema con el decúbito nocturno y las alteraciones del sueño⁵⁹. Los mecanismos fisiopatogénicos por los que las apneas obstructivas pueden conducir a la HTA son diversos^{85,86} como comentaremos más detalladamente a continuación:

- 1) *Activación simpática*⁸⁷: Durante las apneas se producen episodios intermitentes de hipoxemia e hipercapnia con aumento de los niveles de catecolaminas. La PA aumenta progresivamente durante las apneas y se incrementa aún más cuando terminan, en asociación a los microdespertares y al aumento de la frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca disminuyen durante las apneas, y vuelven a aumentar bruscamente al terminar las mismas. Además, los pacientes con SAHOS presentan una actividad simpática aumentada durante el día que se incrementa aún más durante el sueño (especialmente durante la fase II y la fase REM) y disminuye al aplicar tratamiento con CPAP⁸⁸.

- 2) *Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*, que a su vez puede estar mediada por la activación del sistema simpático, la liberación de mediadores derivados de los adipocitos, el aumento de la reabsorción renal de sodio, la hiperinsulinemia o la hiperleptinemia. Los pacientes con SAHOS pueden tener unos niveles aumentados de angiotensina II y aldosterona⁸⁹. Algunos autores también observaron una correlación entre los niveles de angiotensina II y la PA diurna así como entre el IAH y la aldosterona plasmática⁹⁰. Barceló et al.⁹¹ publicaron un estudio caso-control en el que estudiaron a 66 pacientes con SAHOS y 35 controles ninguno de los cuales tomaba fármacos antihipertensivos y hallaron niveles de aldosterona plasmática más elevados en los

pacientes con SAHOS que en los controles. En este estudio la aldosterona plasmática era mayor cuanto más severo era el SAHOS o si había síndrome metabólico y tras 12 semanas de tratamiento con CPAP disminuyeron los niveles de aldosterona plasmática⁹¹. En cambio, Svatikova et al. no encontraron efectos agudos del tratamiento con CPAP durante 4 h sobre los niveles de renina y aldosterona plasmáticas⁹². Finalmente, un reciente ensayo clínico de Lloberes et al.⁹³ para estudiar el efecto de la CPAP sobre la aldosterona en 102 pacientes con SAHOS e HTAR solo halló una disminución de la aldosterona plasmática en los HTAR bien controlados pero no en el resto. Estos hallazgos junto a los del estudio ya comentado de Barceló et al.⁹¹ sugieren que la relación entre SAHOS y aldosterona y el efecto de la CPAP podrían ser mayores en fases más precoces de la HTA o en casos de HTA menos severa. En el trabajo de Lloberes los niveles basales de aldosterona se asociaban débilmente con el tiempo nocturno de hipoxia (CT90%) y los cambios de concentración de la aldosterona plasmática se relacionaban con los cambios de la PAD en la consulta⁹³.

3) *Desplazamiento cefálico del edema con el decúbito nocturno.* La aldosterona podría jugar un papel clave en la relación entre SAHOS e HTA ya que favorece la retención de agua y sodio. Como demostraron Friedman et al.⁹⁴, el edema acumulado durante el día se desplazaría por la noche desde las extremidades inferiores hacia la cabeza al redistribuirse tras adoptar la posición de decúbito para dormir. La infiltración por el edema de los tejidos blandos parafaríngeos empeoraría los fenómenos obstructivos de la vía aérea superior durante el sueño, lo que podría explicar en parte la elevada prevalencia de SAHOS en la HTA resistente⁹⁴. Otras evidencias también apoyan esta hipótesis como el estudio observacional sin grupo control de Kasai et al.⁹⁵ en el que la intensificación del tratamiento diurético con metolazona y espironolactona durante 2 semanas a 16 pacientes hipertensos (56% con HTAR, media de 2,9 fármacos hipotensores) con SAHOS (IAH ≥ 20) disminuyó los cambios nocturnos de volumen en las extremidades debidos al edema, mejoró la HTA, y bajó el IAH, un índice de severidad del SAHOS.

4) *Insulin-resistencia y adipocitoquinas.* La resistencia a la insulina⁹⁶ y la leptina⁹⁷ se han demostrado como factores asociados a las apneas obstructivas, independientes de la obesidad.

- La *leptina* es un péptido sintetizado por los adipocitos y su concentración sérica refleja los depósitos grasos del organismo. La leptina actúa sobre receptores hipotalámicos e influye en la expresión de diversos neuropéptidos que regulan el equilibrio energético

disminuyendo la ingesta y aumentando el gasto de energía y el tono simpático en respuesta al aumento de peso en situación normal. La leptina podría ser el vínculo entre la obesidad y la HTA⁹⁸: el exceso de tejido adiposo da lugar a un aumento de los niveles circulantes de leptina e insulina, que estimularían la actividad nerviosa simpática renal y lumbar, respectivamente, a través de mecanismos de señalización cerebral en los que están implicados la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y el receptor 4 de la melanocortina (MC4R). La activación simpática desencadenada por la hiperleptinemia daría lugar a HTA⁹⁹. En cambio, las funciones de regulación metabólica de la insulina y la leptina estarían disminuidas en la obesidad⁹⁸. Algunos estudios observacionales hallaron niveles de leptina aumentados en el SAHOS⁹⁷ y en obesos con SAHOS respecto a obesos sin SAHOS¹⁰⁰. Sin embargo tanto Salord et al.¹⁰¹ como Kritikou¹⁰² et al. no hallaron una leptina aumentada en el SAHOS. Salord et al. publicaron un estudio observacional transversal de 52 obesos mórbidos (IMC medio de 46 Kg/m²) y no encontraron diferencias en cuanto a la leptina, la adiponectina o parámetros inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleuquina 6 (IL-6) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) al comparar los pacientes con SAHOS (grave en todos los casos) o sin SAHOS, tuviesen o no síndrome metabólico asociado¹⁰¹. En el ensayo clínico randomizado de Kritikou et al.¹⁰² dos meses de tratamiento con CPAP tampoco modificaron los niveles de leptina, adiponectina, la resistencia a la insulina (HOMA-IR) o diversos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible [PCRus] o IL-6) en 77 pacientes con SAHOS.

- *Adiponectina*. La adiponectina es una adipocitoquina producida y segregada por el tejido adiposo con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y cardioprotectoras, que además favorecería un aumento de la sensibilidad a la insulina. Por ello se ha sugerido que menores niveles de adiponectina podrían explicar, al menos parcialmente, el mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con SAHOS. No obstante, los resultados en pacientes con SAHOS son conflictivos pues no todos los estudios son coincidentes. Si bien se han descrito en los obesos y en el SAHOS menores niveles de adiponectina¹⁰³ respecto a los controles, también se han publicado concentraciones de adiponectina aumentadas en pacientes con SAHOS¹⁰⁴, estudios observacionales¹⁰⁵ que muestran un aumento de la adiponectina junto con una mejoría de los parámetros de estrés oxidativo en los pacientes con SAHOS tras el uso de CPAP durante 2 meses o un estudio observacional¹⁰⁶ y un ensayo clínico

randomizado¹⁰² que no demostraron ningún efecto de la CPAP sobre la adiponectina. Un reciente metaanálisis publicado por Chen et al.¹⁰³ que recoge 11 estudios con un total de 240 pacientes, de los cuales solo uno es un ensayo clínico randomizado¹⁰², no demostró efectos de la CPAP sobre los niveles de adiponectina, incluso ajustando por edad, IMC o severidad del SAHOS. En la mayoría de los estudios los resultados se valoraron unos 3 meses después de iniciar la CPAP. Probablemente la influencia de la obesidad y el volumen de grasa visceral sobre los niveles de adiponectina es mucho mayor que el de la hipoxia intermitente provocada por el SAHOS en estos pacientes y el tratamiento con CPAP por sí solo no provoca cambios del volumen de grasa visceral medida por TAC, al menos en períodos cortos de 3 meses¹⁰⁶.

- *Resistencia a la insulina.* Entre los sujetos obesos mórbidos la prevalencia de SAHOS se eleva al 72% y, de éstos, un 70% presentan síndrome metabólico¹⁰⁷. También son frecuentes en el SAHOS la diabetes mellitus tipo 2, la glucemia basal alterada y la insulin-resistencia¹⁰⁸. El IAH se ha relacionado en estudios observacionales con la hemoglobina glicada (HbA1c) en no diabéticos¹⁰⁷. En 185 pacientes no diabéticos con SAHOS el IAH y la SaO₂ mínima durante el sueño se asociaron independientemente al índice HOMA-IR usado como marcador de insulin-resistencia, si bien el principal factor predictor del HOMA-IR fue la obesidad⁹⁶. La estrecha relación entre SAHOS, trastornos del metabolismo de la glucosa y obesidad y la frecuente coexistencia de los tres en el mismo paciente hace difícil separar la contribución de cada uno de estos factores a las alteraciones observadas en el SAHOS¹⁰⁸. Los estudios fisiopatológicos sugieren que el SAHOS favorecería las alteraciones del metabolismo de la glucosa como consecuencia de los efectos de la fragmentación del sueño, la activación simpática y la hipoxia intermitente sobre la función de la célula beta pancreática, la sensibilidad a la insulina y la inflamación sistémica, siendo quizá el factor más importante el efecto de la hipoxia intermitente sobre la función del tejido adiposo y la inflamación. Ello vendría apoyado por los estudios clínicos observacionales que hallan una mayor prevalencia e incidencia de diabetes, un peor control glicémico de los enfermos diabéticos y una mayor insulin-resistencia entre los pacientes con SAHOS¹⁰⁸. Sin embargo, sigue sin poderse demostrar un claro efecto beneficioso de la CPAP sobre la diabetes tipo 2 o la insulin-resistencia. Coughlin et al.¹⁰⁹ realizaron un ensayo clínico randomizado cruzado en 34 varones obesos con SAHOS y observaron que la CPAP producía un descenso de PAS/PAD casual media de -6,7/4,9 mmHg pero sin cambiar parámetros de insulin-resistencia como el HOMA-IR. Iftikhar¹¹⁰ publicó en 2015 un metaanálisis que recogía 6

ensayos clínicos que en conjunto observaron una disminución significativa de la resistencia a la insulina medida mediante el índice HOMA-IR tras el tratamiento con CPAP. Martínez-Cerón et al.¹¹¹ han publicado recientemente un ensayo clínico randomizado con 50 pacientes diabéticos tipo 2 con SAHOS y observaron en el grupo CPAP una disminución de la insulinemia y de los índices de resistencia a la insulina y un aumento de la adiponectina a los 6 meses de tratamiento con CPAP respecto a los controles, todo ello sin modificar la medicación hipoglicemiante durante el estudio. Es interesante señalar que los cambios de estos parámetros respecto a los basales solo se detectaron a los 6 meses de tratamiento mientras que en un análisis intermedio a los 3 meses no se hallaron diferencias. La hipoxemia nocturna se asociaba con los cambios de HbA1c a los 6 meses de CPAP¹¹¹. En una revisión sobre el tema publicada en 2016 los mismos autores¹¹² interpretan que la limitada evidencia disponible sugiere que la CPAP podría mejorar la resistencia a la insulina, y quizás el control glicémico, en los pacientes con SAHOS no diabéticos y que es posible que el efecto de la CPAP sea aún mayor en los individuos diabéticos, sobre todo en aquellos con un SAHOS más severo y sintomático.

5) *Inflamación*^{113,114}. Las apneas obstructivas se han asociado a inflamación sistémica. Se han descrito niveles sanguíneos más elevados respecto a los controles sanos de diversos marcadores de inflamación como la proteína C reactiva^{102,115}, la interleucina-6 (IL-6)^{116,117}, el TNF- α ¹¹⁸ o la *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1)^{119,120} pero los efectos de la CPAP sobre estos marcadores son variables según las diferentes publicaciones.

- *PCR*. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos tras ser estimulados por citoquinas, principalmente la IL-6. La mayoría de las publicaciones muestran niveles más elevados de PCR en los sujetos con SAHOS, que en los SAHOS no tratados. En pacientes con síndrome metabólico se ha asociado la severidad del SAHOS medida como el IAH o la saturación mínima de oxígeno (SaO₂ mínima) con los niveles de PCR¹²¹. Los mayores niveles de PCR están asociados a una mayor severidad del SAHOS y disminuyeron tras 3 meses de CPAP en una publicación de pacientes con SAHOS y cardiopatía isquémica¹²² pero otros estudios no han encontrado diferencias en los niveles de PCR, IL-6 o en el receptor del TNF (TNFR) tras 2 meses de CPAP¹⁰².

- *IL-6*. Aunque se han descrito niveles más elevados de IL-6 en el SAHOS^{116,117}, un metaanálisis reciente de Zhong et al.¹¹⁷ que revisa 20 estudios publicados sobre el tema concluyó que los niveles elevados de IL-6 no disminuyen tras un período de CPAP de 6 y 12 semanas, según los diferentes estudios.
- Las *moléculas de adhesión* están implicadas, entre otras funciones, en la respuesta inflamatoria que, a su vez, es un componente importante de la aterogénesis. Ohga et al.¹²⁰ compararon los niveles circulantes de diferentes moléculas de adhesión (L-selectina, ICAM-1, y VCAM-1 [*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*]) antes y después de dormir en un grupo de pacientes con SAHOS y en controles de la misma edad y encontraron niveles más elevados antes de dormir en los pacientes con SAHOS que en los controles sanos. Tras el período de sueño, y la consiguiente hipoxia intermitente nocturna, observaron en los pacientes con SAHOS un aumento de los niveles de ICAM-1 y L-selectina circulante pero no de VCAM-1¹²⁰.
- *TNF- α* . El factor de necrosis tumoral alfa es un marcador de inflamación. Minoguchi et al.¹¹⁸ en un diseño observacional hallaron un aumento del TNF- α sérico y del producido por monocitos en los pacientes con SAHOS al compararlos con los controles sanos y los niveles disminuían tras un mes de tratamiento con CPAP. Sin embargo otros autores¹⁰¹ no han observado diferencias en las concentraciones de TNF- α cuando comparaban individuos con SAHOS y controles sanos.

6) *Estrés oxidativo*. Los episodios recurrentes de hipoxia-reoxigenación durante las apneas pueden dar lugar a la producción de radicales libres de oxígeno altamente reactivos¹²³. La activación de la expresión de genes redox-sensibles viene sugerida por el incremento en algunos productos proteicos de estos genes, incluyendo VEGF, eritropoyetina, endotelina-1, citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión que provocan la lesión y disfunción de las células endoteliales de forma acumulativa¹²⁴. El grado de severidad del SAHOS, especialmente el índice de desaturaciones por hora, se ha asociado al estrés oxidativo¹²⁵. Los F2-isoprostanos son un producto de peroxidación lipídica y se han considerado uno de los mejores marcadores de estrés oxidativo^{126,127}. Minoguchi et al.¹²⁸ publicaron que la excreción urinaria de F2-isoprostanos se encuentra aumentada en el SAHOS y los niveles se incrementan en relación con la severidad del SAHOS y disminuyen de forma aguda tras una noche de CPAP respecto a los niveles antes de dormir¹²⁸. En cambio otros autores no han podido confirmar estos hallazgos^{129,130}. Así, por ejemplo, en un reciente ensayo clínico

randomizado publicado por Paz et al.¹³⁰ no hubo variación de los niveles de F2-isoprostanos o de otros marcadores de estrés oxidativo tras 2 meses de CPAP en comparación con los controles.

7) *Disfunción endotelial*. La hipoxia y la hipercapnia provocadas por las apneas obstructivas pueden jugar un papel en la liberación de sustancias vasoactivas por las células endoteliales como la endotelina-1 (ET-1), que es un potente péptido vasoconstrictor y mitogénico con propiedades hipertensivas. Phillips et al.¹³¹ publicaron un aumento de los niveles plasmáticos de ET-1 en los pacientes con SAHOS respecto a los controles tras 4 h de sueño sin CPAP y que la ET-1 disminuía de forma aguda tras 4 h de CPAP. No obstante, otros estudios más recientes que comparaban SAHOS con controles estratificando según si eran obesos o no han relacionado los niveles de ET-1 con la obesidad más que con el propio SAHOS¹³². En los pacientes con SAHOS también se ha descrito un aumento de la expresión de algunas moléculas de adhesión solubles como ICAM-1^{119,120} que favorecerían la adhesión de los leucocitos al endotelio, lo que puede conducir a disfunción y lesión endotelial.

Como hemos señalado, en general los efectos de la CPAP sobre los diferentes biomarcadores varían según las diferentes publicaciones. Debemos interpretar con cautela los diferentes resultados sobre marcadores de inflamación y otros biomarcadores en el SAHOS dado que la obesidad, los cambios de peso¹³³, la diabetes, la enfermedad cardiovascular y otras comorbilidades asociadas que coexisten frecuentemente en estos pacientes podrían actuar como factores de confusión¹³⁴, especialmente en el caso de los biomarcadores de inflamación, de resistencia a la insulina y las adipocitoquinas.

1.4. Efecto de la CPAP sobre la PA

Diversos estudios han evaluado el efecto de la CPAP en la PA de los pacientes con SAHOS^{60,135,136}. La mayoría estudian el efecto de la CPAP a corto plazo (en general, hasta 3 meses) y varían considerablemente en cuanto a su diseño. Por ejemplo, las evidencias disponibles pueden proceder de estudios multicéntricos o unicéntricos, estudios observacionales con o sin grupo control o bien ensayos clínicos randomizados. Algunos estudios solo incluyen hipertensos pero otros también incluyen pacientes normotensos. El

grupo control puede usar una CPAP inefectiva (*sham-CPAP*) o simplemente no usar CPAP. Las definiciones de HTA utilizadas son diversas y la PA puede estar valorada por medidas casuales en la consulta o por MAPA. Las definiciones del SAHOS pueden variar en cuanto al límite mínimo de IAH o la técnica para evaluarlo (PSG o poligrafía respiratoria). Por último, los estudios también difieren en cuanto al control de la medicación hipotensora durante su desarrollo. Todo ello podría explicar en parte las diferencias entre los resultados publicados por diferentes autores y hace más difícil su análisis, que dividiremos en dos partes: primero, el efecto de la CPAP en la HTA no resistente y segundo, sobre la HTA resistente.

Efecto de la CPAP sobre la PA en la HTA no resistente

En 2003 Becker et al.¹³⁷ utilizaron la fotopletismografía (sistema Portapres) para monitorizar de forma continua y no invasiva la PA de 60 pacientes con IAH ≥ 5 hora⁻¹ y somnolencia diurna, que asignaron aleatoriamente a un grupo CPAP o a un grupo control con CPAP a presiones subterapéuticas durante una media de 9 semanas. Por diversas razones solo finalizaron el estudio 16 pacientes en cada grupo, la mayoría de los cuales eran hipertensos (21/32) y 15 de 32 tomaban antihipertensivos. En este estudio se observó en los pacientes tratados con CPAP una caída significativa de la PA de 24 h de 10,3/11,2 mmHg para las PAS y PAD, respectivamente, y una caída de la PA nocturna de 12,6/11,4 mmHg¹³⁷.

Desde entonces han aparecido en la literatura otros estudios sobre el efecto de la CPAP en la PA pero no han podido replicar los espectaculares resultados publicados por Becker et al.¹³⁷. Por ejemplo, en el ensayo clínico randomizado cruzado de Robinson et al.¹³⁸ no pudieron detectar caídas de la PA diurna, nocturna o de 24 h medida por MAPA en 35 hipertensos sin hipersomnolencia aleatorizados a recibir durante un mes CPAP a presiones terapéuticas o subterapéuticas (controles). Los autores sugerían que quizás la corrección de la excesiva somnolencia diurna sería una condición previa necesaria para que la CPAP ejerciese algún efecto hipotensor ya que la hipersomnolencia sería un indicador de fragmentación del sueño y, por tanto, de un aumento de los microdespertares nocturnos¹³⁸. Barbé et al.¹³⁹ estudiaron a 359 pacientes hipertensos, de los que menos del 50% llevaban tratamiento antihipertensivo, sin hipersomnolencia diurna y con un IAH ≥ 20 . Observaron en el grupo CPAP una PAS en medición casual en la consulta de 1,89 mmHg (P= 0,065) y una PAD 2,19 mmHg (P= 0,008) menor que los controles, respectivamente¹³⁹. Cuando analizaron a los pacientes que usaban la CPAP $>5,6$

h/noche, las caídas de PA aumentaron hasta -3.37/-3,51 mmHg y alcanzaron la significación estadística¹³⁹. No obstante, cabe remarcar que en este estudio solo se valoró la PA casual y hubo pacientes que cambiaron la medicación hipotensora durante el mismo. El Grupo Español de Trastornos Respiratorios del Sueño publicó en 2010 un ensayo clínico multicéntrico¹⁴⁰ en el que comparaban en hipertensos de reciente diagnóstico con IAH >15 hora⁻¹ tres meses de CPAP a presiones óptimas con controles que llevaban una CPAP infraterapéutica y observaron que la CPAP terapéutica disminuía significativamente pero en poca cuantía las PAS y PAD ambulatorias de 24 h (2,1 y 1,3 mmHg, respectivamente), diurna (unos 1,6/1,1 mmHg) y nocturna (3,1/1,5 mmHg), respectivamente.

TABLA 1. Metaanálisis sobre el efecto de la CPAP en la PA

Autor, año	Nº estudios (n pacientes)	Medida PA	Efecto CPAP sobre PA (mmHg)
Bazzano et al. ¹⁴¹ , 2007	16 (818)	PA casual MAPA	PAS: -2,46 PAD: -1,83
Alajmi et al. ¹⁴² , 2007	10 (587)	PA casual MAPA	PAS: -1,38 (NS) PAD: -1,52 (NS)
Haentjens et al. ¹⁴³ , 2007	12 (572)	MAPA	PAS 24 h: -1,64 (NS) PAD 24 h: -1,48
Montesi et al. ¹⁴⁴ , 2012	28 (1948)	PA casual MAPA	PAS/PAD diurna: -2,58 / -2,01 PAS/PAD nocturna: -4,09 / -1,85
Fava et al. ¹⁴⁵ , 2014	31 (1820)	PA casual MAPA	PAS/PAD: -2,6 / -2,0 PAS/PAD diurna: -2,2 / -1,9 PAS/PAD nocturna: -3,8 / -1,8
Bakker et al. ¹⁴⁶ , 2014	8 (968)	PA casual MAPA	PAS/PAD: -2,27 / -1,78 En HTA no controlada: PAS/PAD: -7,1 / -4,3 (ajustada)
Schein et al. ¹⁴⁷ , 2014	16 (1166)	PA casual MAPA	PAS/PAD/PAM 24 h: -3,56 (NS)/ -3,46 / -3,56 PAS/PAD diurna: -0,74 (NS) / -1,86 (NS) PAS/PAD nocturna: -4,92 / -2,87
Hu et al. ¹⁴⁸ , 2015	7 (968)	PA casual MAPA	PAS / PAD 24 h: -2,32 / -1,98
Pacientes sin somnolencia			
Bratton et al. ¹⁴⁹ , 2014	4 (1206)	PA casual MAPA	PAS: +1,1 (NS) PAS: -0,8 (NS)
Pacientes con HTA resistente			
Iftikhar et al. ¹⁵⁰ , 2014	4 (329)	MAPA	PAS 24 h: -6,74 PAD 24 h: -5,94
Liu et al. ¹⁵¹ , 2016	5 (434)	MAPA	PAS 24 h: -4,78 PAD 24 h: -2,95

NS: diferencia estadísticamente no significativa.

Se han publicado varios metaanálisis¹⁴¹⁻¹⁵¹ que sintetizan los diferentes ensayos clínicos randomizados que han abordado el efecto de la CPAP sobre la PA. Entre ellos existen diferencias metodológicas notables: unos excluyen los estudios que no han utilizado la MAPA para medir la PA^{143,150} y otros aceptan también valores de PA casual en la consulta^{141,142,144-149}, algunos incluyen solo estudios en pacientes con SAHOS sin hipersomnolencia¹⁴⁹ y otros se centran en estudiar solo pacientes con HTAR^{150,151}. La duración del tratamiento con CPAP también ha sido variable en los diferentes estudios. Hay que subrayar que los estudios que solo incluyen PA casuales en consulta únicamente pueden analizar el efecto sobre la PA diurna, pero no sobre la nocturna ni sobre la PA de 24 h.

La TABLA 1 resume las características y los resultados de estos metaanálisis. En conjunto, muestran un discreto efecto hipotensor de la CPAP de unos 2 mmHg aproximadamente en la mayoría de los casos, un efecto muy inferior al que se obtiene usando uno cualquiera de los fármacos hipotensores disponibles actualmente. No obstante incluso esta pequeña reducción de la PA podría ser clínicamente interesante¹⁵² por dos motivos: 1) porque diversos estudios epidemiológicos han demostrado en la población general que descensos de la PAD de solo 5-6 mmHg se asocian tras 5 años de seguimiento a un 35-40% menos de ictus, un 20-25% menos de enfermedad coronaria y a una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular¹⁵³; y 2) porque, al igual que sucede con algunos fármacos antihipertensivos, no es descartable que la CPAP pudiese ejercer efectos beneficiosos en cuanto a disminución del riesgo cardiovascular más allá de los derivados de la propia reducción de la PA.

Ciertos factores como las horas de uso de la CPAP, la existencia o no de hipersomnolencia o los valores basales de PA pueden modificar el efecto de la CPAP sobre la PA según el metaanálisis de Montesi et al.¹⁴⁴ que globalmente cifraba la caída de PAS/PAD diurna en -2,58/-2,01 mmHg y la nocturna en -4,09/-1,85 mmHg, respectivamente. Sin embargo, el mismo grupo publicaría dos años después resultados diferentes en otro metaanálisis¹⁴⁶ que recogía datos directos de 968 pacientes aportados por los investigadores de 8 ensayos clínicos. En esta segunda publicación de Bakker et al.¹⁴⁶ ni la somnolencia ni la severidad del SAHOS medida mediante el IAH predecían los cambios en la PAS o PAD diurna, siendo la HTA mal controlada el único factor predictor del descenso de PA con la CPAP. Así, si bien la caída de PA con CPAP era para todos los pacientes de -2,27/-1,78 mmHg, cuando se analizaba el subgrupo de hipertensos mal controlados la caída ajustada de PA alcanzaba -7,1mmHg para la PAS y -4,3 para la PAD, respectivamente¹⁴⁶. En los pacientes con SAHOS asintomático o poco sintomático, la mayoría de ellos normotensos y sin registro de MAPA, Bratton et al.¹⁴⁹ no encontró ningún efecto

significativo de la CPAP sobre la PA, salvo en el grupo de cumplidores del tratamiento >4 h/noche en que se observó un mínimo descenso de la PAD de -1,4 mmHg.

Efecto de la CPAP sobre la PA en la HTA resistente

Como hemos señalado anteriormente, la prevalencia de SAHOS es muy elevada entre los pacientes con HTA resistente y oscila entre el 60% y el 83% según las series^{8,28,72-75}. Logan⁷⁵ publicó en el año 2001 una prevalencia de SAHOS del 83% en pacientes con HTA resistente. Desde entonces nuestro grupo⁷² y otros^{73,74} han confirmado estos hallazgos por lo que algunas publicaciones sitúan el SAHOS como la primera “causa” de HTA resistente^{8,28}. No obstante, otros autores¹⁵⁴ opinan que el SAHOS no debería ser considerado como una causa de HTA secundaria ya que, a diferencia de las causas clásicas de HTA secundaria, el SAHOS no siempre precede el desarrollo de HTA y su tratamiento no se suele acompañar de reducciones sustanciales de la PA que permitan disminuir el tratamiento farmacológico antihipertensivo. Por ello algunos creen que el SAHOS debería verse más como un factor de riesgo de HTAR, o incluso como un factor acelerador de aterosclerosis, que como una causa de HTAR secundaria.

En todo caso, nos podemos plantear la pregunta de si la CPAP debería considerarse como un tratamiento más en la HTA resistente del paciente con SAHOS y, por tanto, si debería descartarse de forma rutinaria el SAHOS en todo paciente con HTA resistente independientemente de si presenta clínica asociada o no¹⁵⁵.

El estudio que presentamos en esta tesis pretende aclarar esas cuestiones evaluando una muestra de pacientes con HTA refractaria (definida mediante MAPA) y SAHOS (con o sin somnolencia diurna) representativa de la práctica clínica habitual en una consulta especializada de hipertensión, que se asignará de forma aleatoria a un grupo que iniciará tratamiento con CPAP nasal a presión óptima durante 3 meses o a un grupo control que seguirá tratamiento médico convencional sin CPAP sin que se modifique el tratamiento farmacológico en ninguno de los grupos durante el seguimiento. Se compararán los valores de MAPA basales con los obtenidos a los 3 meses de seguimiento y se analizarán los efectos de la CPAP nasal sobre diferentes parámetros de rigidez arterial y de función endotelial y la expresión de diversas citoquinas proinflamatorias, adipocitoquinas y marcadores bioquímicos de estrés oxidativo y de disfunción endotelial supuestamente implicados en la patogenia de la HTA.

Cuando pusimos en marcha este estudio en 2008 aún no se había publicado ningún ensayo clínico randomizado que evaluase el efecto de la CPAP en los pacientes con HTAR y SAHOS. Por dificultades en el reclutamiento de pacientes, el desarrollo de nuestro estudio se ha alargado en el tiempo más de lo previsto. En los últimos años desde 2010 se han publicado los 5 únicos ensayos clínicos randomizados que estudian el efecto de la CPAP sobre la PA en pacientes con HTA resistente y SAHOS¹⁵⁶⁻¹⁶⁰, que comentaremos con más detalle más adelante cuando discutamos nuestros resultados y los comparemos con los de estos estudios. Según un metaanálisis recientemente publicado, estos 5 ensayos clínicos mostraban en conjunto una reducción con la CPAP de la PAS y la PAD de 24 h de -4,78 (IC95%: -7,95 a -1,61) y -2,95 (IC95%: -5,37 a -0,53) mmHg, respectivamente, en hipertensos resistentes¹⁵¹. El mayor ensayo clínico sobre el tema, el estudio multicéntrico HIPARCO¹⁵⁸, se llevó a cabo en España y mostró una reducción de 4-5 mmHg en la PA sistólica y diastólica de 24 h en los pacientes cumplidores con el tratamiento con CPAP (>4 h/noche) pero con gran variabilidad individual. Cabe destacar que, si se confirmasen, esos valores de reducción de la PA podrían ser clínicamente relevantes¹⁵² ya que diversos estudios en población general han demostrado tras 5 años de seguimiento un 35-40% menos de ictus, un 20-25% menos de enfermedad coronaria y una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular¹⁵³ asociados a descensos de la PA diastólica de solo 5-6 mmHg. No obstante, no todos los estudios coinciden en cuanto a los potenciales efectos beneficiosos de la CPAP sobre la PA de los pacientes con HTAR y SAHOS. Así, el último ensayo clínico publicado que incluía a 117 hipertensos refractarios con SAHOS¹⁶⁰, no encontró una disminución significativa de la PA por MAPA con la CPAP por lo que creemos que nuestro ensayo clínico, unicéntrico, en pacientes hipertensos resistentes “esenciales” bien caracterizados por MAPA, reclutados en una Unidad de Hipertensión, diagnosticados de SAHOS por PSG y en los que se han estudiado parámetros hemodinámicos de rigidez arterial, de función endotelial y diversos marcadores bioquímicos puede contribuir a arrojar más luz sobre la relación entre la HTA resistente y el SAHOS y ayudar a definir mejor si los pacientes hipertensos resistentes se podrían beneficiar del tratamiento con CPAP para mejorar el control de la HTA.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La elevada prevalencia (>60%) del SAHOS en los pacientes con HTA resistente al tratamiento farmacológico sugiere que las apneas durante el sueño podrían desempeñar un importante papel en la etiopatogenia de la HTA de esos pacientes.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos, el estrés oxidativo asociado al SAHOS condiciona alteraciones en la síntesis de citoquinas inflamatorias, factores angiogénicos y de disfunción endotelial que podrían estar implicados en la aparición de HTA.

Algunos de los estudios publicados, pero no todos, han mostrado que el uso de la CPAP puede mejorar el control tensional en los pacientes con HTA resistente y SAHOS. Un estudio suficientemente potente (tamaño de la muestra adecuado), randomizado y con un grupo control permitiría determinar si la CPAP es una medida eficaz para el tratamiento de la HTA resistente.

Por otra parte, dada la elevada prevalencia de SAHOS en los pacientes con HTA resistente, si se demuestra que el tratamiento con CPAP mejora el control tensional en los pacientes con SAHOS e HTA refractaria, debería plantearse el despistaje de SAHOS mediante poligrafía o polisomnografía en todos los pacientes con HTA resistente para, en este caso, indicar tratamiento con CPAP.

2.2. Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar en los pacientes con HTA resistente y SAHOS los efectos del tratamiento con CPAP nasal sobre la PA medida mediante MAPA.

Objetivos secundarios:

- Evaluar en los pacientes con HTA resistente y SAHOS los efectos del tratamiento con CPAP nasal sobre parámetros hemodinámicos de rigidez arterial como el *augmentation index*, la PA central y la velocidad de la onda del pulso.
- Evaluar en los pacientes con HTA resistente y SAHOS los efectos del tratamiento con CPAP nasal sobre la expresión de citoquinas inflamatorias, adipocitoquinas y de marcadores bioquímicos de disfunción endotelial y de estrés oxidativo supuestamente implicados en las relaciones entre la HTA y el SAHOS.
- Evaluar en los pacientes con HTA resistente y SAHOS los efectos del tratamiento con CPAP nasal sobre la función endotelial *in vivo* estudiada mediante el índice de hiperemia reactiva medido por pletismografía digital.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, con dos grupos paralelos y controlado en el que los pacientes hipertensos resistentes controlados en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell (Sabadell, Barcelona) que cumplían los criterios de inclusión y exclusión y dieron su consentimiento informado para participar se aleatorizaron en proporción 1:1 en dos grupos:

- un grupo control, que durante 3 meses recibió su tratamiento médico habitual sin cambios y no realizó CPAP y
- un grupo CPAP, en el que los pacientes iniciaron CPAP a presión óptima.

A los 3 meses los pacientes fueron reevaluados. Los pacientes del grupo CONTROL iniciaron entonces tratamiento con CPAP y a los pacientes del grupo CPAP se les ofreció continuar con el tratamiento con CPAP que ya estaban recibiendo.

3.2. Ámbito del estudio

El estudio fue realizado en el Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell (Sabadell, Barcelona) por un equipo multidisciplinar de nefrólogos del Servicio de Nefrología y neumólogos del Laboratorio del Sueño del Servicio de Neumología, con la colaboración del personal auxiliar, técnico y de enfermería de Consultas Externas de Nefrología y Neumología, del Hospital de Día de Nefrología y del Laboratorio del Sueño. Las muestras para bioquímica convencional fueron procesadas en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del hospital. Las determinaciones de algunos marcadores bioquímicos especiales se realizaron en el Reference Laboratory (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Nuestro centro es un hospital universitario con un área de referencia de unos 400.000 habitantes situado en la comarca del Vallés Occidental, a unos 20 Km de Barcelona.

3.3. Población de estudio

Se propuso participar en el estudio a los pacientes controlados por HTA resistente en las Consultas Externas de Hipertensión del Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell, independientemente de que tuviesen o no síntomas sugestivos de SAHOS, y que eran tratados con 4 o más fármacos hipotensores independientemente de su PA casual en la consulta y cumplían los criterios de inclusión y exclusión. A los pacientes que tomaban solo 3 hipotensores únicamente se les proponía participar si su PA en consulta era $\geq 140/90$ mmHg (criterio prerreclutamiento); posteriormente se comprobaba en la MAPA si estos pacientes cumplían los criterios exigidos por el estudio para definir HTA resistente no controlada con 3 fármacos. En todos los casos (3 o ≥ 4 fármacos antihipertensivos) se exigía que no hubiese habido cambios en el tratamiento hipotensor durante el último mes.

Previamente se excluyeron a todos los posibles candidatos a participar en el estudio que presentaban:

- otras posibles causas de HTA resistente secundaria^{2,11}, básicamente: causas vasculares (HTA vasculorrenal), endocrinas (principalmente, hiperaldosteronismo primario, trastornos tiroideos, síndrome de Cushing o feocromocitoma), uso de fármacos con efecto hipertensivo (principalmente, antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales, corticoides, vasoconstrictores nasales o consumo de regaliz);
- pseudorresistencia o
- sospecha de mala adherencia al tratamiento hipotensor.

Para ello se aplicó el protocolo del Servicio para despistaje de la HTA secundaria en todos los pacientes con HTA resistente y se descartó pseudorresistencia tras valorar el MAPA basal y la adherencia terapéutica mediante el test de Morisky-Green (TABLA 2) y la comprobación de la concordancia entre la medicación hipotensora prescrita que constaba en la historia clínica y la que el paciente decía tomar^{2,11}.

Se informó del estudio y de los criterios de inclusión y exclusión a todos los médicos del Servicio de Nefrología y se estableció un circuito asistencial para que pudiesen remitir a todos sus pacientes que eran potenciales candidatos para el ensayo clínico. Una vez incluidos en el estudio, y durante su participación en el mismo, los pacientes no debían modificar el tratamiento antihipertensivo salvo caso de necesidad clínica y, en tal caso, el paciente debía ser excluido del análisis. Durante el estudio los pacientes fueron controlados por un único

nefrólogo, que era el encargado de realizar las visitas del protocolo y el seguimiento de los pacientes. Al finalizar el estudio los pacientes siguieron sus controles asistenciales con su nefrólogo habitual.

Tabla 2. Test de Morisky-Green para evaluar la adherencia terapéutica.

<ol style="list-style-type: none">1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?4. Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?
<p>Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no).</p>

3.4. Criterios de inclusión y exclusión

Los **criterios de inclusión** consistían en cumplir todas y cada una de las siguientes cinco condiciones:

1. Pacientes de ambos sexos entre 18 y 70 años de edad,
2. con HTA resistente esencial definida a los efectos del estudio como aquella HTA en la que se había descartado una causa secundaria y que eran tratados:
 - con 4 o más fármacos antihipertensivos a dosis suficientes incluyendo un diurético (salvo casos de intolerancia) independientemente de sus niveles de PA por MAPA o
 - con 3 fármacos antihipertensivos a dosis suficientes incluyendo un diurético (salvo casos de intolerancia) y que además presentaban en la MAPA de 24 h al menos una de las siguientes condiciones:
 - una PA sistólica diurna ≥ 140 mmHg,
 - una PA diastólica diurna ≥ 90 mmHg,
 - una PA sistólica nocturna ≥ 125 mmHg o
 - una PA diastólica nocturna ≥ 80 mmHg
3. en los que el tratamiento antihipertensivo no se hubiese modificado en el mes previo a la visita basal del estudio ni en el mes previo a la realización de la MAPA inicial,
4. que presentaban en la polisomnografía convencional realizada tras la visita de prerreclutamiento un SAHOS con un índice de apneas-hipopneas por hora (IAH) superior a 15 y
5. que daban su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Los **criterios de exclusión** consistían en cumplir cualquiera de las siguientes condiciones:

- Cualquier causa de HTA secundaria, excluyendo el SAHOS.
- Sospecha de mal cumplimiento del tratamiento farmacológico.
- Diagnóstico previo de SAHOS o tratamiento previo o actual con CPAP.
- Demostración en la PSG de SAHOS postural definido como un IAH en decúbito supino de al menos el doble del IAH en decúbito lateral medidos por PSG²⁹.
- Somnolencia severa o incapacitante que implique riesgo para el paciente por retraso del tratamiento.

- Conductores profesionales o que trabajen con maquinaria peligrosa.
- Apneas de predominio central.
- Trabajar en horario nocturno.
- Alteraciones faciales o craneomandibulares que impidan la correcta utilización de CPAP nasal.
- Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73 m² (estadios G4 o G5 de la clasificación KDIGO)¹⁶¹ o con proteinuria superior a 3 g/24 h o en diálisis.
- Insuficiencia cardíaca, arritmias o cardiopatía isquémica o valvular inestables clínicamente.
- Hepatopatía crónica avanzada, cáncer u otras enfermedades intercurrentes graves que puedan interferir los resultados o comprometer la finalización del estudio.
- Mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilizaban un método anticonceptivo eficaz.

El paciente podía ser incluido en el estudio si simultáneamente cumplía los 5 criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Durante todo el período de estudio el paciente debía seguir tomando la misma medicación antihipertensiva que tomaba en la visita inicial. En caso de modificación de la medicación hipotensora durante el estudio por necesidad clínica el paciente debía ser excluido del análisis.

Cabe remarcar como aspectos importantes de estos criterios:

1. Que para poder ser incluido en el estudio y recibir tratamiento con CPAP no se exigía presentar clínica de SAHOS ni ser roncador o tener excesiva somnolencia diurna siempre que la PSG evidenciase un IAH >15.
2. Que los criterios de HTA resistente de nuestro estudio eran más exigentes que la definición de HTA resistente universalmente aceptada² pues se requería que los pacientes tratados con 3 fármacos antihipertensivos tuviesen unas cifras de PA mínimas en la MAPA mayores que los mínimos para definir hipertensión por MAPA establecidos en la guía vigente de la Sociedad Europea de Hipertensión¹ y comúnmente aceptados.

3.5. Protocolo del estudio

3.5.1. Valoración y seguimiento de los pacientes. Visitas del estudio.

3.5.1.1. Prerreclutamiento

A los potenciales candidatos para participar en el estudio se les citaba para una visita inicial de prerreclutamiento en las que se les explicaba el estudio y se les solicitaba el consentimiento informado tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Una vez firmado el documento de consentimiento informado se les programaba una MAPA y una polisomnografía en función del número de fármacos hipotensores que recibían:

- En el caso de los *pacientes tratados con 4 o más hipotensores* se programaba la PSG y, si se demostraba un SAHOS no postural con un IAH $\geq 15/h$, unas 2 semanas después se realizaba la MAPA y 24 h después (al acabar el período de 24 h de la MAPA) la visita inicial del estudio, donde se randomizaba al paciente. Si el paciente presentaba un IAH $< 15/h$ o bien se trataba de un SAHOS postural, se excluía del estudio.
- En los *pacientes tratados con 3 hipotensores* antes de programar la PSG se realizaba la MAPA basal. Si se cumplían los criterios de inclusión por MAPA exigidos por el protocolo del estudio en estos pacientes (PAS diurna > 140 , PAD diurna > 90 , PAS nocturna > 125 o PAD nocturna > 80 mmHg), se programaba la PSG y, si se confirmaba un SAHOS con IAH $\geq 15/h$ se programaba la visita inicial del estudio. Si por MAPA no se confirmaban los criterios de hipertensión definidos para los pacientes con 3 hipotensores, el paciente era excluido del estudio y no se realizaba la PSG, salvo que tuviese indicación clínica por sospecha de SAHOS. Si se realizaba la PSG y el IAH era menor de 15/h o presentaba un SAHOS postural, el paciente también era excluido del estudio.

En todos los casos se realizaban las pruebas funcionales respiratorias y la pulsioximetría basal en la mañana en que finalizaba la PSG.

Entre la MAPA basal y la visita de inicio del estudio se toleraba un período máximo de un mes. No obstante, en la gran mayoría de los pacientes la visita inicial se realizó en la mañana siguiente a la colocación de la MAPA de 24 h aprovechando que el paciente venía a que se le retirase el monitor de la MAPA.

3.5.1.2. Visita basal

La visita inicial del estudio constaba de dos partes: la primera parte se realizaba en el Servicio de Nefrología y la segunda, en el Servicio de Neumología.

Nefrología

En esta visita inicial (basal) ya disponíamos de la MAPA y de la PSG y se comprobaban de nuevo los criterios de inclusión y exclusión, incluyendo la adherencia terapéutica y que no se hubiese modificado el tratamiento hipotensor en el último mes y en el mes anterior a la realización de la MAPA. Si el paciente cumplía estos requisitos en la visita basal de Nefrología:

- Era randomizado a grupo CPAP o control.
- Se recogían los datos de la historia clínica: sexo, edad, historia de diabetes mellitus, de tabaquismo y de HTA, factores de riesgo cardiovascular, historia de lesión de órgano diana o de enfermedad cardiovascular o renal, índice de comorbilidad de Charlson y el tratamiento farmacológico (dosis y hora de administración).
- Se realizaba la exploración física que incluía medidas antropométricas (peso, altura, perímetro de cintura, perímetro de cadera y perímetro de cuello) y de la PA casual.
- El paciente contestaba de forma autoadministrada los cuestionarios para valorar la somnolencia diurna (Escala de Somnolencia de Epworth^{162,163}) y la calidad de vida (Cuestionario de Impacto Funcional del Sueño FOSQ [*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*]¹⁶⁴⁻¹⁶⁶, Cuestionario EuroQOL-5D^{167,168} y Escala Visual Analógica de Percepción Subjetiva de Enfermedad¹⁶⁹).
- Se realizaba un ECG.
- Se extraían las muestras de sangre y orina de 24 h, se procesaba en el laboratorio convencional y se separaba plasma, suero y orina en alícuotas que se conservaron congeladas a -80°C hasta su procesamiento.
- Se realizaba el estudio de rigidez arterial mediante tonometría de aplanamiento y, seguidamente, en un subgrupo de pacientes consecutivos, el estudio de función endotelial *in vivo* mediante pletismografía digital.
- Al paciente se le mantenía su tratamiento hipotensor previo y se le insistía en que mantuviese sin cambios los hipotensores durante el estudio salvo caso de necesidad de clínica y, en tal caso, se le instruía para que salvo caso de urgencia, y siempre que fuese posible, contactase previamente con el Servicio de Nefrología para valorar si era

necesario el cambio de medicación en cuyo caso el paciente debía ser excluido del análisis.

- Si el paciente no disponía de un ecocardiograma realizado en los 6 meses previos, se le programaba uno.
- Al acabar la visita de Nefrología, era visitado en la misma mañana en el Servicio de Neumología.

Neumología

En el Servicio de Neumología se realizaba la historia clínica de los trastornos respiratorios del sueño y la exploración física de cabeza, cuello y vía aérea superior.

Si el paciente era randomizado al grupo CPAP, se programaba el ajuste del nivel óptimo de la presión de CPAP en el Laboratorio del Sueño mediante un equipo de autoCPAP y en una visita posterior se le entregaba el aparato y se anotaba la fecha de inicio, la presión óptima y si el ajuste de CPAP era aceptable o no. Se programaron visitas intermedias en Neumología cada 4 semanas donde se registraba la tolerancia a la CPAP, el uso de la CPAP (h/noche) mediante la revisión del contador horario del aparato y si se había modificado el tratamiento hipotensor (ver apartado "Tratamiento con CPAP"). A los 3 meses desde el inicio de uso de la CPAP se programaba la visita final tras tratamiento.

A los pacientes del grupo CONTROL se les contactaba telefónicamente desde el Servicio de Neumología cada 4 semanas, se les preguntaba si habían modificado la medicación hipotensora y se les programaba la visita final a los 3 meses de la visita inicial.

3.5.1.3. Visita final

La visita final del estudio se realizaba 3 meses después de la inicial, una parte en el Servicio de Nefrología y otra en el Servicio de Neumología. Era una visita idéntica en todos los aspectos a la visita inicial excepto que:

- En el caso de pacientes fumadores se registraba también si habían dejado de fumar.
- Se anotaba si había habido cambios en el tratamiento hipotensor, eventos cardiovasculares u hospitalizaciones durante el estudio.

A los pacientes del grupo CPAP se les ofrecía continuar con CPAP en la visita final y se anotaba la decisión. Estos pacientes finalizaban aquí el estudio y pasaban a ser controlados por su nefrólogo habitual y por el neumólogo en Consultas Externas.

A los pacientes del grupo CONTROL se les iniciaba tratamiento con CPAP siguiendo un esquema igual al del grupo CPAP en los primeros 3 meses del estudio. Así, en esta visita final se programaba el ajuste y la titulación de la CPAP y en una visita posterior se le entregaba el aparato de CPAP y se anotaba la fecha de inicio, la presión óptima y si el ajuste de CPAP era aceptable o no. Se programaron también visitas intermedias en Neumología cada 4 semanas donde se registraba la tolerancia a la CPAP, el uso de la CPAP mediante la revisión del contador horario del aparato y si se había modificado el tratamiento hipotensor. Si era necesario se adaptaban las mascarillas de la CPAP. A los pacientes del grupo CONTROL se les realizaba una última visita 3 meses tras el inicio de uso de la CPAP (o sea, 6 meses tras el inicio del estudio) para valorar la tolerancia y el uso de la CPAP, el control tensional y si había cambios del tratamiento hipotensor. Tras esta última visita finalizaba el estudio y el paciente pasaba a ser controlado por su nefrólogo habitual y su neumólogo en Consultas Externas.

3.5.1.4. Aleatorización

Por orden cronológico en la visita inicial se adjudicaba a los pacientes un número de aleatorización consecutivo respecto al último paciente incluido y eran asignados por randomización a su grupo de tratamiento: CPAP o CONTROL.

Para ello la Oficina de Investigación de nuestro hospital había preparado 72 sobres opacos sellados en cuyo exterior figuraba el número de aleatorización y cuyo interior contenía una tarjeta donde constaba el grupo de tratamiento asignado a partir de una secuencia de aleatorización en bloques de 6 pacientes generada con un programa informático de números aleatorios. Los sobres se abrían de forma consecutiva. Los investigadores no conocían el grupo de tratamiento hasta abrir el sobre correspondiente.

3.5.1.5. Tratamiento con CPAP nasal

El ajuste de la presión óptima de CPAP en el grupo de tratamiento se realizó mediante un sistema de auto-CPAP validado (Autoset Spirit, Resmed Australia)¹⁷⁰. De acuerdo con el Consenso Nacional sobre el SAHOS²⁹, se analizó visualmente la gráfica, escogiendo la presión mínima que, sin tener en cuenta los picos de fuga, cubría en torno al 90% de toda la gráfica de presión. Si las fugas superiores a 0,4 L/min superaban más de un tercio de la noche, se consideraba que el registro no era válido para el análisis. Aunque idealmente deberían registrarse al menos 5 h válidas, se aceptó un mínimo de 3,5 horas/noche sin fugas significativas. Se utilizó máscara nasal, pero los pacientes que no la toleraban podían utilizar una máscara facial.

Control del tratamiento con CPAP. Tras el ajuste del nivel óptimo de presión, se entregó un aparato a los pacientes y se realizó un control semanal hasta conseguir la correcta adaptación del equipo. Si era necesario, se podía utilizar humidificación y corticoides nasales, pero en ningún caso vasoconstrictores nasales. Se realizó un control clínico y del contador horario a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento para registrar las horas de uso de la CPAP.

3.5.2. Variables del estudio. Metodología.

Se detallan a continuación las variables recogidas en el estudio y la metodología empleada para medirlas. Los datos fueron recogidos en un cuaderno de recogida de datos, codificados e introducidos en una base de datos.

3.5.2.1. Variables demográficas

- Edad (años).
- Sexo (masculino/femenino).

3.5.2.2. Historia clínica

En la visita inicial se recogieron las siguientes variables:

1. Historia de la HTA, de riesgo cardiovascular y comorbilidad.

- Historia de *diabetes mellitus*. Diferenciando entre diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, glicemia basal alterada o no diabéticos. Se definió diabetes mellitus como historia de diabetes o uso de hipoglicemiantes o dos glicemias basales en ayunas superiores a 125 mg/dL; se definió la glicemia basal por historia clínica o la presencia de una glicemia basal en ayunas entre 100 y 125 mg/dL. Todos los pacientes diabéticos del estudio eran del tipo 2.
- Historia de *tabaquismo*. Se diferenció entre fumadores activos, exfumadores (>1 año sin fumar) o nunca fumadores. En los exfumadores se registraron el número de años sin fumar y en los fumadores activos el número de años de tabaquismo y los paquetes-año.
- Historia de *enolismo*. Se diferenció entre los individuos que nunca bebían alcohol, quienes bebían ocasionalmente y los que lo hacían habitualmente, registrando en estos últimos el consumo de alcohol en g/día. Ningún paciente en nuestro estudio consumía más de 80 g diarios de alcohol.

- Historia de HTA:
 - Años desde el diagnóstico de HTA.
 - Tratamiento antihipertensivo (fármaco, dosis y horarios de administración).
 - Número de fármacos antihipertensivos.
 - Tipo de antihipertensivos utilizados: IECA, ARA2, calcioantagonistas, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes, antialdosterónicos (espironolactona o eplerenona) u otros fármacos. Solo un paciente recibía “otros fármacos”: se trataba de aliskirén (inhibidor de la renina).
- *Otros factores de riesgo cardiovascular*, definidos según la Guía Europea de HTA de la ESH/ESC¹:
 - Historia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, incluyendo muerte súbita, en hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65.
 - Dislipemia definida como un colesterol total >200 mg/dL, o triglicéridos >150 mg/dL o el uso de fármacos hipolipemiantes.
- *Historia o presencia de lesión asintomática de órgano diana*, definidos según la Guía Europea de HTA de la ESH/ESC¹:
 - Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por ECG, definida como un índice de Sokolow-Lyon >38 mm.
 - Hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma, definida como un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) >115 g/m² de superficie corporal en hombres y >95 g/m² en mujeres.
 - Historia de placa carotídea o grosor íntima-media carotídea >0,9 mm.
 - Insuficiencia renal ligera (FGe por fórmula de CKD-EPI 30-60 ml/min/1,73 m²).
 - Microalbuminuria: albúmina 30-300 mg/día.
- *Historia de enfermedad cardiovascular o renal establecida*¹:
 - Historia de accidente isquémico transitorio.
 - Historia de ictus isquémico o hemorrágico.
 - Historia de cardiopatía isquémica, definida como angina, infarto de miocardio o necesidad de revascularización coronaria.
 - Historia de insuficiencia cardíaca y clase funcional de la NYHA, en su caso.
 - Historia de arritmias.
 - Historia de arteriopatía periférica.
 - Historia de retinopatía avanzada (hemorragias, exudados o edema de papila).

- Historia de nefropatía diabética.
- Historia de proteinuria >300 mg/día.
- *Índice de comorbilidad de Charlson*¹⁷¹.
- *Tratamiento farmacológico no antihipertensivo.*

2. Clínica de trastornos respiratorios del sueño²⁹. Se codificó la clínica del paciente recogida por anamnesis al propio paciente y su pareja en el Servicio de Neumología:

- Ser roncador.
- Apneas observadas.
- Excesiva somnolencia diurna.
- Crisis asfícticas.
- Sensación de sueño no reparador.
- Cefalea por la mañana.
- Nicturia.
- Insomnio y si era de inicio, de mantenimiento o ambos.
- Número de horas que duerme diariamente.
- Si refiere obstrucción nasal habitual.
- Grado de la excesiva somnolencia diurna (ESD)²⁹ :
 - 1: No hay ESD
 - 2: Leve: episodios infrecuentes de ESD que ocurren en situaciones pasivas (viendo TV, leyendo, viajando como pasajero). Tienen poca repercusión sobre las actividades de la vida diaria
 - 3: Moderada: episodios de ESD que ocurren regularmente en situaciones que requieren cierto grado de atención (conciertos, teatros, reuniones). Producen cierto impacto en las actividades de la vida diaria
 - 4: Grave: episodios de ESD diarios en situaciones francamente activas (hablando, comiendo, paseando). Altera de forma importante las actividades habituales.
- Somnolencia al conducir.
- Aumento de peso reciente.
- Clínica de síndrome de piernas inquietas.
- Clínica de narcolepsia. Ningún paciente del estudio presentaba narcolepsia.

3.5.2.3. Exploración física

- *Variables antropométricas*¹⁷². En cada visita se midió:

- Peso (Kg).
- Altura (m).

Índice de masa corporal (IMC), en Kg/m², calculado como: $IMC = \frac{\text{Peso en Kg}}{(\text{Altura en m})^2}$

- Perímetro del cuello (cm).
- Perímetro de cintura (cm).
- Perímetro de cadera (cm).
- Índice cintura/cadera, calculado a partir de los anteriores:

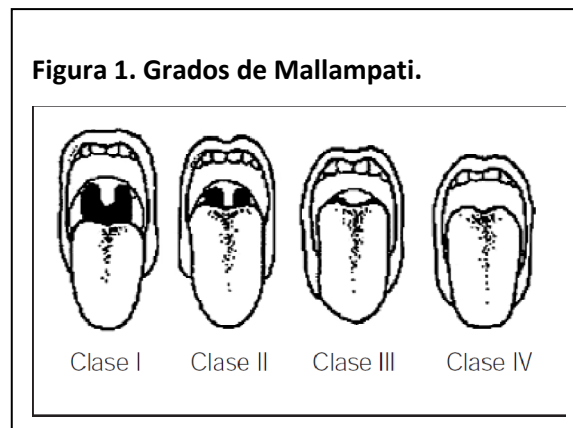
$$\text{Índice cintura/cadera} = \frac{\text{Perímetro de cintura (cm)}}{\text{Perímetro de cadera (cm)}}$$

- *Presión arterial casual en la consulta.* En cada visita tras 5 min de reposo, sentado, se realizaron 3 determinaciones de PA separadas por 1-2 min con un tensiómetro automático oscilométrico OMRON M6 (HEM-7001-E) validado¹⁷³ utilizando un manguito adecuado a la circunferencia del brazo del paciente y siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de HTA¹. En la visita prerreclutamiento se midió la PA en ambos brazos. Posteriormente, en la visita inicial y final se usó siempre el brazo no dominante a no ser que la diferencia de PA sistólica entre ambos brazos fuese superior a 10 mmHg en cuyo caso se utilizó siempre para determinar la PA el brazo con registros de PA más elevados. Se tomó como PA casual en consulta la media de las 2 últimas determinaciones. En caso de que las discrepancias entre estas dos medidas fuesen superiores a 5 mmHg, se realizaron nuevas determinaciones de PA cada 1-2 min hasta conseguir dos con diferencias entre ellas <5 mmHg y se tomó la media de los valores como PA casual en consulta. La PA media (PAM) se calculó como:

$$PA \text{ media (PAM)} = \frac{PAS + (2 \times PAD)}{3}$$

- *Variables de la exploración física de la vía aérea superior,* que se codificaron según el Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño²⁹:
 - Cuello corto.
 - Posición de la mordida: normal o anormal.

- Retrognatia.
- Deformidades faciales.
- Obstrucción nasal.
- Amígdalas: normales, ligeramente hipertróficas o claramente hipertróficas.
- Grados de Mallampati¹⁷⁴: Los anestesiólogos utilizan la clasificación de Mallampati para prever la dificultad de intubación y los neumólogos para evaluar la vía aérea superior. La exploración se realiza simplemente con el paciente sentado con la máxima apertura oral sin fonar. Valora la capacidad de visión que se tiene de la orofaringe distinguiendo 4 grados:
 - I: pueden verse el paladar blando, las fauces, la úvula y los pilares amigdalares.
 - II: pueden verse el paladar blando, las fauces y la úvula parcialmente. La úvula contacta con la base de la lengua.
 - III: pueden verse el paladar blando y la base de la úvula.
 - IV: puede verse únicamente paladar duro y el resto queda fuera de visión.



3.5.2.4. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

En la visitas inicial y final se realizó una MAPA usando siempre el mismo aparato de registro oscilométrico validado SpaceLabs 90217 (Redmont, WA, EUA)¹⁷⁵ que midió la PA sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca durante 24 h, cada 20 minutos durante el período diurno (considerado de 7 a 23 h) y cada 30 min durante el período nocturno (23-7 h). El monitor se colocó entre las 8:00 y las 9:00 h de la mañana entre lunes y jueves y se retiró al día siguiente a la misma hora. Se utilizó un manguito adecuado a la circunferencia del brazo del paciente. Se usó durante todo el estudio el mismo brazo utilizado para medir la PA casual (ver elección del

brazo para PA en el apartado anterior referente a la medición de la PA casual). El paciente registró en un diario las posibles incidencias durante la MAPA. En el caso de pacientes en tratamiento con CPAP debían usar la CPAP la noche de la MAPA.

La MAPA se realizó en situación basal (con una diferencia de tiempo respecto a la polisomnografía y a la visita basal inferior a un mes) y a los 3 meses de seguimiento. En los pacientes del grupo CONTROL se realizó una tercera MAPA al finalizar 3 meses de tratamiento con CPAP.

Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión²⁰, los registros de la MAPA se consideraron válidos cuando había al menos un 70% de mediciones correctas de PA en las 24 h, con un mínimo de 20 lecturas válidas durante el período diurno y 7 durante el nocturno. En caso de registros no válidos (lo que ocurrió en 3 ocasiones), se repitió la MAPA en un máximo de 2 semanas.

Se registraron las siguientes variables de la MAPA: PA sistólica, PA diastólica, PA media y frecuencia cardíaca medias y sus desviaciones estándar para el período de 24 h y los períodos diurno (7-23 h) y nocturno (23-7h). Se consideró variabilidad de la PA la desviación estándar de la PA media del período de 24 h.

Los MAPA de las diferentes visitas fueron codificados según las PA medias siguiendo la definición de HTA por MAPA de la Sociedad Europea de Hipertensión^{1,20} en:

- Hipertensión por MAPA de 24h si PAS media ≥ 130 o PAD media ≥ 80 mmHg.
- Normotensión por MAPA de 24 h si PAS media < 130 y PAD media < 80 mmHg.
- Hipertensión diurna si PAS media diurna ≥ 135 o PAD media diurna ≥ 85 mmHg.
- Normotensión diurna si PAS media diurna < 135 y PAD media diurna < 85 mmHg.
- Hipertensión nocturna si PAS media nocturna ≥ 120 o PAD media nocturna ≥ 70 mmHg.
- Normotensión nocturna si PAS media nocturna < 120 y PAD media nocturna < 70 mmHg.

Se calculó el cociente PA nocturna/diurna y el porcentaje de caída nocturna de PA tanto para la PA sistólica como para la diastólica usando las siguientes fórmulas:

$$\text{Cociente PAS nocturna/diurna} = \frac{\text{PAS media nocturna}}{\text{PAS media diurna}}$$

$$\text{Cociente PAD nocturna/diurna} = \frac{\text{PAD media nocturna}}{\text{PAD media diurna}}$$

$$\% \text{ Caída nocturna de PAS} = \left(1 - \frac{\text{PAS media nocturna}}{\text{PAS media diurna}}\right) \times 100$$

$$\% \text{ Caída nocturna de PAD} = \left(1 - \frac{\text{PAD media nocturna}}{\text{PAD media diurna}}\right) \times 100$$

Además los pacientes fueron clasificados según su patrón circadiano de MAPA²⁰ para la PA sistólica y diastólica, respectivamente, en:

- Patrón riser: cuando la media de la PA nocturna era mayor que la diurna.
- Patrón non-dipper: cuando la media de la PA nocturna disminuía entre un 0 y un 10% respecto a la diurna.
- Patrón dipper: cuando la media de PA nocturna disminuía más de un 10% pero menos del 20% respecto a la diurna.
- Patrón dipper extremo: cuando la media de la PA nocturna disminuía en más de un 20% respecto a la diurna.

3.5.2.5. Polisomnografía

En todos los casos el diagnóstico de SAHOS se realizó mediante una polisomnografía nocturna convencional. Se utilizó un sistema de registro digital de 57 canales con vídeo de infrarrojos sincronizado (Compumedics E-Series®) monitorizando señales de EEG (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), electrooculograma, electromiograma mentoniano, ECG, flujo de aire mediante cánula nasal y termopar nasobucal, esfuerzo respiratorio torácico y abdominal, pulsioximetría, ronquido, movimiento de piernas y posición corporal. El tiempo mínimo de registro fue de 6 horas y el tiempo mínimo de sueño para que se considerase válido fue de 3 horas. El análisis se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño²⁹. La codificación de las fases de sueño, de los microdespertares y de los movimientos de piernas se realizó siguiendo los criterios de la *American Academy of Sleep Medicine* y la de las apneas e hipopneas según el Consenso Nacional sobre el SAHOS²⁹.

Se definió como apnea obstructiva la ausencia o reducción superior al 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de más de 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.

Se consideró hipopnea una reducción discernible (>30% y <90%) de la amplitud de la señal respiratoria mayor de 10 segundos de duración que se acompañase de una desaturación $\geq 3\%$ y/o un microdespertar en el electroencefalograma.

Se diferenciaron las apneas obstructivas de las centrales en función de la presencia o ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales. En las apneas mixtas el evento respiratorio comienza con un componente central y termina con un componente obstructivo.

El número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño permitía calcular el índice de apnea-hipopnea (IAH).

Solo fueron elegibles para el estudio los pacientes con un IAH por hora de sueño ≥ 15 . Se incluyeron tanto los pacientes que tenían excesiva somnolencia diurna como los que no tenían. Se consideraron motivos de exclusión para participar en el estudio la demostración en la PSG de un SAHOS postural, definido como un IAH en decúbito supino de al menos el doble del IAH en decúbito lateral medidos por PSG²⁹, o bien la presencia de un síndrome de apneas-hipopneas del sueño central, que se caracteriza porque al menos el 50% de los eventos respiratorios son de origen central³².

Se recogieron las siguientes variables polisomnográficas:

- Tiempo total de sueño (min).
- Eficiencia del sueño: porcentaje del tiempo total de sueño sobre el período total del registro con luz apagada.
- IAH: índice de apneas-hipopneas.
- Número de apneas centrales, mixtas y obstructivas.
- Número de hipopneas.
- SaO₂ media: saturación media de oxígeno durante el sueño.
- SaO₂ mínima: saturación mínima de oxígeno durante el sueño.
- CT90: porcentaje del tiempo de sueño con saturación de oxígeno <90%.

- ID3%. Índice de desaturaciones de oxígeno del 3%, calculado como el número de desaturaciones de oxígeno $\geq 3\%$ por hora de sueño.
- ID4%. Índice de desaturaciones de oxígeno del 4%, calculado como número de desaturaciones de oxígeno $\geq 4\%$ por hora de sueño.
- SaO₂ basal: saturación de oxígeno en vigilia.

3.5.2.6. Escala de Somnolencia de Epworth

La somnolencia diurna de los pacientes del estudio se evaluó en las visitas inicial y final tras 3 meses de tratamiento mediante la Escala de Somnolencia de Epworth¹⁶² y cuya versión traducida al español ha sido validada¹⁶³. La escala de Epworth es un cuestionario sencillo, universalmente utilizado, que pregunta sobre la probabilidad de somnolencia en 8 situaciones habituales diferentes de la vida diaria como, por ejemplo “estar viendo la televisión” o “ir de pasajero en un coche”. El paciente en cada situación planteada debe marcar una de las cuatro posibles respuestas tipo Likert que puntúan de 0 a 3: 0= nunca se adormilaría, 1= pocas posibilidades de que se adormilase; 2= es posible que se adormilase; 3= grandes posibilidades de que se adormilase. La puntuación total se obtiene sumando los puntos de cada respuesta y puede ir de 0 a 24. Cuanto mayor es la puntuación de la escala mayor somnolencia diurna indica. Las puntuaciones mayores de 10 se consideran “somnolencia diurna excesiva”. En nuestro caso fue autoadministrado y en condiciones normales el paciente tardaba unos 3-4 minutos en contestarlo.

3.5.2.7. Cuestionarios de calidad de vida

Se utilizaron 3 instrumentos para valorar la calidad de vida que se aplicaron en la visita basal y en la final para estudiar los cambios con el tratamiento: el Cuestionario de Impacto Funcional del Sueño FOSQ, el cuestionario de calidad de vida EuroQOL-5D y la Escala Visual Analógica de Percepción Subjetiva de Enfermedad.

- El *Cuestionario de Impacto Funcional del Sueño FOSQ* [Functional Outcomes of Sleep Questionnaire] fue diseñado por Welch et al.¹⁶⁴ y del que se dispone de una versión validada en español¹⁶⁵. El cuestionario FOSQ valora el impacto de la somnolencia excesiva

sobre las actividades de la vida diaria y la calidad de vida preguntando al sujeto si tiene problemas para realizar determinadas actividades específicas de ocio o de la vida diaria porque está cansado o somnoliento. El cuestionario explica qué entiende por “cansado o somnoliento”: “la sensación de no poder mantener los ojos abiertos, de que se cae la cabeza de sueño, de que necesita dar una cabezada o siente la necesidad urgente de dormir” y subraya que no se refiere a la sensación de cansancio o fatiga tras haber hecho ejercicio. Consta de 30 preguntas categorizadas en 5 subescalas: 1) nivel de actividad (9 preguntas); 2) vigilancia (7 preguntas); 3) relaciones sexuales e intimidad (4 preguntas); 4) productividad general (8 preguntas) y 5) actividad social (2 preguntas). Las respuestas son de tipo Likert con una puntuación de 1 a 4: 1= mucha dificultad, 2= bastante dificultad, 3= poca dificultad y 4= ninguna dificultad. Existe la posibilidad de una respuesta alternativa, que puntúa 0, para indicar que la actividad no se realiza pero por otras razones que no tienen que ver con estar cansado o somnoliento. En cada subescala se obtiene una puntuación de 1 a 4, producto de la media de las respuestas de dicha categoría. La puntuación total se calcula sumando la de cada subescala y va de 5 a 20. Una mayor puntuación indica una mayor calidad de vida. El cuestionario es autoadministrado por escrito y se tarda en contestar unos 15-20 min. Se han publicado sus valores de referencia en población española sana y con SAHOS¹⁶⁶ y se ha usado en múltiples estudios para evaluar el impacto del tratamiento del SAHOS en la calidad de vida del paciente^{53,176-179}.

- El *cuestionario de calidad de vida EuroQOL-5D*^{167,168} es un instrumento genérico sencillo para medir calidad de vida relacionada con la salud tanto en sujetos sanos como en individuos con diferentes enfermedades. Consta de 5 preguntas que corresponden a 5 dimensiones de salud: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada pregunta tiene 3 niveles de respuesta que se puntúan de 1 a 3: 1= sin problemas, 2= algunos problemas o problemas moderados y 3= problemas graves. El sujeto ha de marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en el día que rellena el cuestionario. Además cuenta con una escala visual analógica milimetrada que va de 0 (el peor estado de salud imaginable) a 100 (el mejor estado de salud imaginable) donde el individuo ha de marcar el nivel que refleja mejor su estado de salud el día que responde el cuestionario. Dispone de un algoritmo para convertir las 5 dimensiones de salud en un índice que va de 0 (el peor estado de salud posible) a 1 (el mejor estado de salud posible).

- La *Escala Visual Analógica de Percepción Subjetiva de Enfermedad*¹⁶⁹ constaba de una línea horizontal no milimetrada que expresa todos los posibles estados de su enfermedad desde el extremo de la izquierda que sería el peor estado de salud imaginable hasta el de la derecha que sería el mejor estado de salud posible. El individuo debe marcar con una cruz la línea en el punto que cree que refleja su estado de salud en ese momento. Para valorarla se expresa como porcentaje el cociente entre la longitud desde la izquierda hasta la marca realizada por el paciente y la longitud total de la línea entre sus dos extremos. Es una prueba sencilla y rápida de realizar con una buena correlación con otros tests más complejos de calidad de vida¹⁶⁹.

3.5.2.8. Laboratorio

En la visita basal y final se extrajo entre las 9 y las 10 h de la mañana una muestra de sangre en ayunas de 8 h tras 15 min de sedestación. Además se procesó una muestra de la orina de 24 h recogida por el paciente desde la mañana anterior a la visita y se anotó la diuresis. Inmediatamente tras la extracción de las muestras se mantuvieron en reposo en frío durante 15-30 min. Las muestras para bioquímica especial de suero, plasma y orina se centrifugaron en frío a 4 °C a 3000g durante 10 min. Después se separaron alícuotas de plasma, suero y de orina, que se congelaron inmediatamente y se conservaron a -80°C hasta el momento de realizar las determinaciones.

La bioquímica convencional se realizó en el Laboratorio de Bioquímica Clínica de nuestro hospital por el circuito hospitalario convencional con los métodos habituales mediante autoanalizador e incluyó en cada visita:

- Analítica en sangre: Glicemia basal (método: glucosa/hexoquinasa), hemoglobina glicada (método: cromatografía líquida de alta resolución, HPLC), creatinina sérica (método: picrato alcalino cinético [Jaffé]), urea plasmática (método: ureasa cinético), proteínas totales sérica (método de Biuret) y albúmina sérica (método: verde bromocresol), colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol (método: colesterol esterasa/oxidasa), triglicéridos (método: lipasa/glicerolquinasa), proteína C reactiva (método inmunoturbidimétrico), fibrinógeno (método coagulativo), sodio y potasio plasmáticos

(potenciometría indirecta), ácido úrico en plasma (método: uricasa/peroxidasa) y hemograma.

- En orina: albuminuria (método inmunoturbidimétrico), creatinina (método: picrato alcalino cinético [Jaffé]), sodio y potasio en orina (método: potenciometría indirecta).
- Actividad renina plasmática (ARP) en ng/mL/h, aldosterona plasmática (ng/dL) y la aldosterona en orina de 24 h ($\mu\text{g}/24\text{ h}$), que se determinaron en los tres casos mediante radioinmunoensayos comerciales (DiaSorin, Italia).

El cociente aldosterona/renina plasmática se calculó con la aldosterona plasmática expresada en ng/dL y la ARP en ng/mL/h.

Se estimó el filtrado glomerular mediante la fórmula CKD-EPI¹⁶¹ y se utilizó la clasificación KDIGO¹⁶¹ de la enfermedad renal crónica (ERC) para dividir a los pacientes en función de su filtrado glomerular en las diferentes categorías de ERC:

- G1: $\geq 90\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$,
- G2: $60\text{-}89,9\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$,
- G3a: $45\text{-}59,9\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$,
- G3b: $30\text{-}44,9\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$,

y según la albuminuria en orina de 24 h se clasificaron en las categorías:

- A1: $<30\text{ mg}/\text{día}$,
- A2: $30\text{-}300\text{ mg}/\text{día}$,
- A3: $>300\text{ mg}/\text{día}$.

No había ningún paciente con ERC G4 o G5 ($\text{FGe} <30\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) porque era un criterio de exclusión del estudio.

3.5.2.9. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un trastorno complejo definido por un conjunto de factores interconectados que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2. Existen múltiples definiciones del síndrome metabólico¹⁸⁰ lo que provoca por cierta confusión. Por otra parte hay controversia sobre si estas definiciones identifican a los mismos individuos y también sobre si añaden información a la que ya proporcionan por separado los diversos factores de riesgo incluidos en su definición. Paradójicamente, se han añadido nuevas definiciones al intentar unificar las que existían previamente¹⁸¹.

En nuestro estudio se ha valorado la existencia de síndrome metabólico en la visita basal siguiendo tanto los criterios del *National Cholesterol Education Program - Adult treatment panel III (ATP-III)*¹⁸² como los de la *International Diabetes Federation (IDF)*¹⁸³, que suelen ser los más utilizados habitualmente.

Según los criterios del ATP-III¹⁸², el síndrome metabólico se define por el cumplimiento de al menos 3 de los siguientes criterios: 1) perímetro de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres; 2) PA \geq 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo; 3) glicemia en ayunas \geq 110 mg/dL o tratamiento hipoglicemiante; 4) colesterol-HDL <40 mg/dL en varones o <50 mg/dL en mujeres o tratamiento hipocolesterolemiante; 5) triglicéridos en ayunas \geq 150 mg/dL o tratamiento para la hipertrigliceridemia.

Por su parte, la IDF¹⁸³ estableció el diagnóstico de síndrome metabólico ante la presencia de obesidad abdominal definida específicamente según la procedencia étnica (en europeos, perímetro abdominal >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres) más dos de los siguientes criterios: 2) PA \geq 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo; 3) glicemia en ayunas \geq 100 mg/dL o tratamiento hipoglicemiante; 4) colesterol-HDL <40 mg/dL en varones o <50 mg/dL en mujeres o tratamiento hipocolesterolemiante; 5) triglicéridos en ayunas \geq 150 mg/dL o tratamiento para la hipertrigliceridemia.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina consiste en una disminución de la sensibilidad y, por tanto, una deficiente respuesta a las acciones metabólicas de la insulina. Se ha relacionado con alteraciones metabólicas, aterogénesis y un mayor riesgo cardiovascular. En este estudio hemos utilizado dos índices para valorar la insulín-resistencia: HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of insulin-resistance*) y QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*).

Índice HOMA.

El modelo homeostático de valoración de la resistencia a la insulina HOMA-IR fue descrito en 1985 y constituye una herramienta útil para la valoración de la resistencia a la insulina¹⁸⁴. Desde entonces se ha utilizado universalmente en multitud de publicaciones¹⁸⁵. El HOMA-IR varía con el sexo, la edad, la raza y la presencia de diabetes mellitus ya establecida. En este estudio hemos calculado el índice de insulín-resistencia (HOMA-IR) siguiendo la primera versión del HOMA mediante la siguiente ecuación simplificada:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Glucosa plasmática en ayunas} \times \text{insulinemia plasmática en ayunas}}{405}$$

donde la glicemia se expresa en mg/dL y la insulinemia en mU/L. Un mayor HOMA-IR indicaría mayor resistencia a la insulina.

En el caso de los pacientes diabéticos de nuestro estudio tratados con insulina, la analítica se extraía por la mañana en ayunas antes de la administración de la insulina por lo que la última dosis de insulina en los casos que utilizaban dosis nocturnas se administró unas 10-12 h antes de la extracción.

Existen estudios poblacionales en diferentes países que han intentado establecer niveles de corte de HOMA-IR para diagnosticar qué individuos presentan insulín-resistencia y por tanto un perfil de mayor riesgo cardiometabólico¹⁸⁶. Sus resultados han sido muy variables dependiendo del país y de los criterios para establecer los niveles de corte para el diagnóstico de insulín-resistencia que también son diversos: desde sobrepasar un determinado percentil del valor en la población general (generalmente, percentil 75, 80 o 90) hasta la correlación con la presencia de síndrome metabólico en sus diferentes definiciones. En España, el percentil 90 del HOMA-IR era de 3,46 en un estudio que analizaba una muestra poblacional española de

2459 adultos¹⁸⁷. Un estudio previo con menos pacientes realizado en Valencia había establecido el percentil 90 de HOMA-IR en pacientes sanos sin factores de riesgo cardiovascular en 3,8 (3,5 en varones y 3,9 en mujeres)¹⁸⁸.

QUICKI

El índice QUICKI^{184,185} ha sido también validado como marcador de insulín-resistencia contra el método de referencia: el clamp euglicémico. Es un indicador robusto, reproducible y ajustado y se considera que tiene el mayor poder predictor de desarrollo futuro de diabetes. En realidad su correlación con el HOMA-IR es excelente pues no deja de ser una transformación logarítmica del producto de la insulinemia y la glucemia basales en ayunas, utilizado para calcular el HOMA-IR. Se ha utilizado la siguiente ecuación para calcularlo:

$$QUICKI = \frac{1}{\log(\text{insulina plasmática en ayunas}) + \log(\text{glucemia basal en ayunas})}$$

donde la insulinemia se expresa en mU/L y la glucemia en mg/dL. Cuanto menor es el QUICKI mayor insulín-resistencia indica. En población sana española se ha publicado que el percentil 25 del QUICKI es de 0,33¹⁸⁹.

3.5.2.10. Rigidez arterial

En la visita basal y en la visita tras 3 meses de tratamiento se estudió la rigidez arterial mediante análisis de la morfología de la onda del pulso por tonometría de aplanamiento (SphygmoCor®, AtCor Medical, West Ryde, Australia) para medir los valores de:

- La PA central.
- El *augmentation index* (AI) y el *augmentation index* corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm (AIC).
- La velocidad de la onda del pulso (VOP) aórtica entre las arterias carótida y femoral.

La VOP carótida-femoral se considera el “patrón oro” entre las diferentes posibles medidas de rigidez arterial ya que se trata de una medida directa de rigidez arterial. La VOP es un fuerte predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad¹⁹⁰, especialmente en grupos

de alto riesgo cardiovascular como los hipertensos¹⁹¹. Así, un metaanálisis publicado en 2010 estimaba que por cada m/s de incremento de la VOP aumentaba alrededor del 15% el riesgo de eventos cardiovasculares, de mortalidad cardiovascular y total¹⁹¹. Los valores de VOP varían con la edad, la presión arterial y con el método utilizado para medirla¹⁹².

Tanto la PA central como el Alc son medidas indirectas de rigidez arterial^{193,194}. El programa informático del sistema Sphygmocor® usa una función matemática de transferencia validada para calcular la morfología de la onda de la presión del pulso central en la aorta a partir de la onda del pulso radial y a partir de aquí calcula los resultados de la PA central sistólica y diastólica, el *augmentation index* y el *augmentation index* corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm.

El *augmentation index* mide el aumento de la presión central aortica causado por el componente de la onda de presión del pulso reflejada. Aumenta con la edad conforme la arterias envejecen y se vuelven más rígidas. El AI se calcula como la diferencia entre el segundo (P2) y el primer pico de la presión sistólica (P1) dividida entre la presión del pulso (PP) expresada como porcentaje. La PP es igual a la PAS central menos la PAD central. Así,

$$AI = \frac{(P2 - P1)}{PP} \times 100$$

Básicamente, a mayor rigidez arterial, mayor velocidad de la onda del pulso que, por tanto, volverá desde la periferia más rápidamente por lo que el AI será mayor. Los valores del AI están influenciados por la frecuencia cardíaca por lo que para el estudio utilizaremos los valores de *AI corregidos para una frecuencia cardíaca de 75/min (AIC)* que proporciona el propio sistema.

La técnica empleada para medir VOP, AI y PA central muestra una reproductibilidad publicada excelente con una variabilidad intraobservador para la VOP aórtica¹⁹⁵ de 0,07±1,17 m/s e interobservador de -0,30±1,25 m/s; en el caso del AI, una variabilidad intraobservador de 0,49±5,37%¹⁹⁵ e interobservador de -0,30±1,25%¹⁹⁵ a 0,47±6,4%¹⁹⁶; y variabilidades interobservador medias de 0,1 ±1,7 y 0,1 ±0,7 mmHg para la PA central sistólica y diastólica¹⁹⁶, respectivamente.

Procedimiento

Todas las exploraciones fueron realizadas siempre por el mismo observador a la misma hora de la mañana (entre 9:00 y 10:30 h) en decúbito supino, en una habitación con temperatura controlada tras unos 15 min de reposo, con el paciente en ayunas y sin haber tomado aún la medicación hipotensora de la mañana. Previamente se había instruido al paciente para que no fumase, bebiese alcohol ni tomase bebidas con cafeína desde 8 h antes de la exploración.

Análisis de la morfología de la onda del pulso: PA central y AI. En resumen, la operativa consistía en buscar el pulso de la arteria radial con la muñeca extendida y la palma de la mano mirando hacia arriba y colocar la sonda con el tonómetro del sistema Sphygmocor® suavemente y sin ejercer presión sobre la arteria radial buscando que hubiese un plano óseo bajo la arteria para registrar la onda del pulso en condiciones óptimas. La sonda cuenta en la punta con un tonómetro Miller de alta precisión y ultrasensible. El tonómetro está conectado a un ordenador portátil con el software del sistema Sphygmocor®, que captura y digitaliza un mínimo de 10 ondas del pulso radial en cada medición. La morfología de las ondas se calibraba con la PA braquial previamente introducida en el programa informático Sphygmocor® y que había sido obtenida inmediatamente antes de forma protocolizada según el procedimiento descrito previamente (ver Exploración física). Tras aplicar la función de transferencia el programa proporciona los valores de la PA central sistólica y diastólica, el *augmentation index* (AI) y el *augmentation index* corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm (AIC), que quedaban registrados en el ordenador junto con las correspondientes ondas de presión del pulso y un índice de calidad proporcionado por el sistema en cada exploración. Las mediciones se repitieron al menos dos veces en cada visita. Solo se aceptaron los valores de AI, AIC y PA central con índices de calidad mayores o iguales al 80% obtenidos con una intensidad de señal mayor o igual a 500 unidades.

Valoración de la velocidad de la onda del pulso (VOP). La VOP aórtica entre las arterias carótida y femoral se midió también con el sistema Sphygmocor® inmediatamente después de obtener los valores de la PA central y el AI. La VOP se determinó a partir del análisis de la onda del pulso capturada consecutivamente en dos puntos del árbol arterial con monitorización simultánea del ECG. En nuestro estudio se exploraba, por este orden, primero la arteria carótida común derecha en el cuello y posteriormente en la arteria femoral común derecha. El sistema medía durante 10 latidos consecutivos el tiempo de tránsito entre el pie de la base de la onda del pulso y la onda R del ECG registrado simultáneamente y calculaba en cada latido

(es decir, en cada onda de pulso) el tiempo de retraso (t) como la diferencia entre los dos tiempos de tránsito. La distancia recorrida por la onda del pulso (d) era medida con una cinta métrica como la distancia en la superficie corporal entre el punto de medida en la arteria femoral y la escotadura esternal menos la distancia de la escotadura esternal al punto de medición en la arteria. El software del sistema, una vez introducida la distancia, proporcionaba ya calculada la VOP en m/s usando la ecuación $VOP = \frac{d}{t}$. Para asegurar una correcta calidad de las mediciones, solo se aceptaron como válidos los valores de VOP con una desviación estándar $\leq 10\%$ siempre que la desviación estándar de ambos tiempos de retraso (carotídeo y femoral) fuesen $\leq 6\%$.

Tanto en el caso del AI, Alc y PA central como en el de la VOP, las mediciones se repitieron al menos dos veces en cada visita y se descartaron aquellos valores que no superaban los criterios de calidad definidos en los párrafos anteriores. Se registraba como valor definitivo de VOP, AI, Alc y PA central de la visita la media de las medidas que hubiesen alcanzado la calidad mínima preestablecida.

3.5.2.10. Índice de hiperemia reactiva

Una vez ya iniciado el estudio principal, en un subgrupo de pacientes consecutivos del estudio no seleccionados previamente pudimos estudiar la función endotelial de forma no invasiva midiendo el índice de hiperemia reactiva (IHR) mediante tonometría arterial periférica con el dispositivo EndoPAT 2000® (Itamar Medical, Caesarea, Israel) tanto en la visita inicial como en la final tras 3 meses de intervención.

La disfunción endotelial conduce a cambios funcionales de la pared arterial que preceden el desarrollo de aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. EndoPAT 2000® es un dispositivo validado¹⁹⁸ que permite medir la función endotelial de forma no invasiva a través de los cambios en la amplitud de la onda de pulso tras un período de hiperemia reactiva a la isquemia. Valora la función vascular dependiente del óxido nítrico. El sistema utiliza dos sondas de tonometría arterial periférica especialmente diseñadas en forma de dedal para sendos dedos índices de ambas manos. Las sondas digitales alojan en su interior un par de biosensores pletismográficos modificados que cubren los dos tercios distales del dedo. Además la cara interior de las sondas está recubierta por un manguito de látex inflable que

cubre la parte distal del dedo y está conectado por unos tubos neumáticos a un aparato que mantiene una presión por debajo de la PA diastólica de acuerdo con un algoritmo controlado por el programa informático del sistema. Esta presión constante infradiastólica aplicada en la punta del dedo y mantenida durante toda la exploración, además de inmovilizar el dedo y disminuir la posibilidad de artefactos en la medición, evita el secuestro de sangre venosa en el período oclusivo de isquemia arterial y, por tanto, evita la vasoconstricción refleja venoarteriolar sin ocluir el flujo arterial en el dedo. Los cambios pulsátiles de volumen en el extremo distal del dedo provocan cambios de presión en el manguito interior de la sonda que rodea el dedo, que son captados por los transductores de presión alojados en la sonda y transmitidos para su registro al programa informático del sistema. Así, cuando disminuye el volumen de sangre arterial en la punta del dedo, disminuyen también los cambios pulsátiles de la columna arterial lo que se refleja en una disminución de la señal medida por el tonómetro arterial periférico alojado en la sonda y viceversa.

Tras un período de registro basal, se ocluye el flujo sanguíneo de la extremidad superior tras inflar un segundo manguito de presión que se aplica alrededor de uno de los dos brazos (“brazo ocluido”) para producir isquemia distal (período de oclusión). Al desinflar rápidamente el manguito de presión colocado en el antebrazo se restablece de forma brusca la circulación distal. La oleada de sangre producida al abrirse la arteria percute contra el endotelio, que en respuesta a la tensión de cizallamiento libera óxido nítrico lo que induce una hiperemia reactiva en el período post-oclusión. El otro brazo del paciente, que no se ha ocluido con un manguito de presión, se usa como control para detectar posibles cambios del tono vascular.

Si la función endotelial es normal tras la retirada del manguito compresivo del brazo ocluido se esperará un aumento súbito del flujo sanguíneo en dicho brazo en relación con el valor basal pre-oclusión y el flujo del brazo control no ocluido. Una respuesta anormal del endotelio vendría dada por un escaso o nulo aumento del flujo sanguíneo en el dedo del brazo ocluido respecto a los valores iniciales tras liberar la oclusión.

Aunque existen otros sistemas de valoración no invasiva de la función endotelial, Endo-PAT 2000[®] cuenta con varias ventajas¹⁹⁹: es fácil de utilizar y el análisis es automático con el software del sistema e independiente del operador por lo que no hay una curva de aprendizaje a diferencia de lo que con otras técnicas más complejas como, por ejemplo, el estudio de la dilatación mediada por flujo medida por ecografía en la arteria braquial, que es considerada el

“patrón oro” de las técnicas no invasivas de valoración de la función endotelial pero presenta los inconvenientes de ser difícil de estandarizar y muy dependiente del observador.

El IHR medido mediante EndoPAT ha mostrado en la literatura una buena repetitibilidad¹⁹⁹, también en pacientes con síndrome metabólico parecidos a los incluidos en nuestro estudio¹⁹⁷. McCrea et al.¹⁹⁹ estimaron que un estudio de grupos paralelos con pacientes podría detectar cambios post-intervención en el IHR de 0,4 unidades (alrededor de un 20-25%) con una potencia del 80% y un riesgo α del 5%.

Procedimiento

Las pruebas fueron realizadas por dos investigadores siempre por la mañana entre 9:00 y 10:30 h, en decúbito supino, en una habitación silenciosa, con poca luz y temperatura controlada (20-25 °C) tras un mínimo de 10 min de reposo con el paciente en ayunas de más de 8 h y sin haber tomado la medicación hipotensora de la mañana ni haber fumado o tomado alcohol antes de la exploración. Se elegía el brazo a ocluir y se dejaba colocado un manguito de tensiómetro desinflado de tamaño adecuado cubriendo la circunferencia del brazo. Según el protocolo establecido, el brazo a ocluir era el contrario a aquel en que se le tomó la PA y se le hicieron las MAPA durante todo el estudio.

Posteriormente se colocaban las sondas neumáticas en forma de dedal en los dedos índice de cada mano y se registraban las señales de ambos tonómetros arteriales durante toda la exploración. Inicialmente se obtenía un registro basal durante un período de 5 min. Inmediatamente después se inflaba rápidamente a 200-250 mmHg el manguito que rodeaba el brazo para ocluir el flujo sanguíneo de la extremidad e inducir isquemia durante 5 min y se obtenía el registro del período de oclusión, manteniendo no ocluido el brazo contralateral que servía de control. A los 5 min exactos de isquemia se desinflaba rápidamente el manguito del brazo ocluido para restablecer el flujo sanguíneo y se continuaba registrando las señales procedentes de ambos dedos durante 5 min más (período post-oclusión), al cabo de los cuales finalizaba la prueba.

Al término de la exploración, el software del sistema EndoPAT calcula el índice de hiperemia reactiva (IHR) como el cociente entre la amplitud de la onda de pulso media del brazo ocluido entre 90 y 150 segundos tras desinflar el manguito oclusivo y la amplitud media del registro basal preoclusión del mismo brazo dividida por el mismo cociente en el brazo de control, todo

ello multiplicado por un factor de corrección que aplica automáticamente el propio programa informático del sistema Endo-PAT 2000®.

3.6. Tamaño muestral

Dado que el objetivo principal del estudio consistía en comparar los dos grupos (CPAP y CONTROL) respecto a las diferencias entre los cambios de PA antes y después de la intervención, el tamaño muestral se calculó a partir de la desviación estándar de las diferencias entre las PA media en el período de 24 h medida por MAPA antes y después de 3 meses de tratamiento con CPAP nasal obtenidas en un estudio piloto previo de nuestro grupo⁷². Así, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior al 0,20 se requerían 31 sujetos en cada uno de los grupos para detectar una diferencia igual o superior a 5 mmHg con una desviación estándar de 7 mmHg en un contraste bilateral para comparar las medias de las diferencias de PA media en dos muestras independientes (grupo CPAP y CONTROL). Asumiendo una pérdida de un 10% de pacientes se calculó que era necesaria la randomización de un total de 70 pacientes: 35 en el grupo CPAP y 35 en el grupo CONTROL.

3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico²⁰⁰ se realizó mediante el programa informático IBM SPSS Statistics for Windows, versión 23.0. (IBM Corp., Armonk, NY, USA) como se describe a continuación.

- *Análisis descriptivo de las variables en la visita basal y a los tres meses de intervención del conjunto de los pacientes y por separado del grupo CPAP y CONTROL.* Las variables cuantitativas se expresaron como frecuencia absoluta (n) y relativa (porcentaje respecto del total). Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% para la media (IC95%) si seguían una distribución normal o la mediana y el rango intercuartílico (percentiles 25 – 75) en caso contrario.

- *Comprobación de normalidad.* La normalidad se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilks: una $P < 0,05$ permitía rechazar la hipótesis nula de que la variable seguía una distribución normal. Algunas variables no seguían una distribución normal en al menos uno de los dos grupos por lo que para su descripción se ha utilizado la mediana y el rango intercuartil ($p_{25} - p_{75}$) y para su análisis, la transformación logarítmica previa al uso de pruebas paramétricas. Si la distribución continuaba siendo sesgada tras la transformación, se usaban pruebas no paramétricas para el contraste de hipótesis²⁰¹⁻²⁰³. Las variables no normales fueron: el índice de Charlson, los años de evolución de la HTA y de la diabetes, el número de antihipertensivos, los perímetros de cuello, cintura y cadera, la albuminuria, el CT90, la hemoglobina glicada, la insulinemia, el HOMA-IR, la PCR estándar y ultrasensible, la ARP, la aldosterona plasmática y urinaria y el cociente aldosterona:ARP, el índice EuroQOL-5D y las puntuaciones totales y de las 5 subescalas del FOSQ, el IHR, la adiponectina, la leptina, la IL-6, el TNF- α , la ET-1, la sICAM-1 y el VEGF-A.
- *Comparación de variables entre los grupos CPAP y CONTROL en situación basal y tras tratamiento.* Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de X^2 , excepto en el caso de frecuencias esperadas inferiores a 5 en alguna casilla de la tabla de contingencia en que se usó la prueba exacta de Fisher. Para comparar variables cualitativas ordinales se usó la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar variables cuantitativas se usó la prueba de la t de Student para muestras independientes, con comprobación previa de la igualdad de varianzas mediante la prueba de Levene. Si las variables cuantitativas no se distribuían normalmente, se compararon usando la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de la mediana.
- *Comparación de variables dentro de cada grupo antes y después del tratamiento.* En el caso de las variables cualitativas se usó la prueba de McNemar. Se utilizó la prueba de la t de Student para muestras apareadas en caso de normalidad de la variable y la prueba de la U de Mann-Whitney en el caso de variables no normales.
- *Comparación del efecto del tratamiento entre los dos grupos (CPAP vs CONTROL).*

Para evaluar el efecto del tratamiento sobre el patrón circadiano o el control de la HTA en la visita final codificadas como variables cualitativas dicotómicas se utilizó la regresión logística para poder estimar la *odds ratio* de tener a los 3 meses de tratamiento un determinado patrón circadiano (o tener o no una PA adecuadamente controlada por

MAPA) en el grupo CPAP respecto al grupo control. La variable dependiente era la variable dicotómica en estudio en la visita final y la variable independiente, el grupo de tratamiento. La odds ratio se ajustó para los valores de la variable dependiente en la visita inicial (por ejemplo, el ritmo nictemeral o el estado de normo o hipertensión por MAPA en la visita inicial), que se usaron como covariable.

Para analizar el efecto de la CPAP sobre las variables de estudio cuantitativas se calcularon las diferencias crudas medias entre los valores de la variable al final de los 3 meses de tratamiento (CPAP o CONTROL) y el inicio con sus intervalos de confianza, que en caso de incluir el cero, implicaría ausencia de significación estadística con una $P > 0,05$. Los valores negativos de las diferencias (Δ) significan un descenso de la variable en la visita final y viceversa. Posteriormente se calculó para dichas variables el efecto de la CPAP midiendo la diferencia de cada variable en estudio (cambio en la visita final respecto a la inicial de cada variable del MAPA) entre el grupo de tratamiento con CPAP y el grupo CONTROL mediante análisis de la covarianza (ANCOVA) ajustando por los valores de cada variable en la visita inicial^{204,205}. Previamente se comprobó que la covariable estaba relacionada con la variable dependiente en cada grupo de tratamiento y que las pendientes de regresión de la variable independiente y de la covariable eran homogéneas, es decir, que la interacción entre ambas no era significativa estadísticamente. El análisis gráfico de los residuales permitió comprobar las asunciones de la regresiones lineales. En caso de variables cuantitativas no normales, se transformaron logarítmicamente para ajustarlas a la normalidad y, si no era el caso, se aplicaron pruebas no paramétricas como la U de Mann-Whitney.

Así, por ejemplo, en el caso de la PAS de 24 h se consideró variable dependiente el cambio de PAS (Δ PAS 24 h final - PAS 24 h inicial), como variable independiente el tratamiento (CPAP o CONTROL) y como covariable la PAS de 24 h inicial (basal). El efecto de la CPAP sería la diferencia entre CPAP y CONTROL calculada como:

$$\Delta = \Delta_{CPAP} - \Delta_{CONTROL} = (final - inicial)_{CPAP} - (final - inicial)_{CONTROL}$$

ajustada para los valores iniciales de la variable en la visita basal. Los valores negativos significan un mayor descenso en la visita final en el grupo CPAP al compararlo con el CONTROL, los valores positivos, un mayor aumento de la variable en la visita final en el grupo CPAP respecto al CONTROL. Las variables que no seguían una distribución normal se analizaron mediante ANCOVA tras su transformación logarítmica o bien mediante pruebas no paramétricas.

Se usó el coeficiente de correlación rho de Spearman para evaluar las correlaciones bivariadas.

- *Contraste de hipótesis.* Se realizaron contrastes de hipótesis bilaterales y se consideraron estadísticamente significativas las $p > 0,05$. En el caso de las variables dependientes cuantitativas que medían el efecto del tratamiento, también se consideraron estadísticamente significativos los intervalos de confianza del 95% que no incluían el 0. En el caso de que el efecto del tratamiento se midiese sobre una variable dependiente cualitativa dicotómica, se consideraron estadísticamente significativos los intervalos de confianza del 95% de la odds ratio que no incluían el 1.

Análisis realizados

En ningún caso se imputaron valores perdidos en las variables principales del estudio (PA por MAPA, rigidez arterial, disfunción endotelial y marcadores bioquímicos de disfunción endotelial, inflamación y adiponectinas), por lo que se excluyeron del análisis los casos en los que faltaba información.

Se realizó un análisis principal por intención de tratar en el que se incluyeron todos los pacientes randomizados de los que se disponía de visita inicial y final y dos análisis exploratorios por protocolo: en un primer análisis, se excluyeron del grupo CPAP los pacientes incumplidores que usaron < 4 h/noche la CPAP para comparar solo los pacientes que realmente cumplieron con el tratamiento con CPAP versus los controles; en un segundo análisis, se incluyeron solo los pacientes con HTA mal controlada de ambos grupos excluyendo los pacientes del grupo CPAP que la usaban < 4 h/noche.

3.8. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona y ha sido realizado de acuerdo con los principios éticos para la investigación biomédica recogidos en la Declaración de Helsinki y cumpliendo con la legislación vigente en materia de ensayos clínicos, investigación biomédica y protección de datos de carácter personal.

Todos los pacientes que participaron en el estudio dieron previamente su consentimiento informado por escrito. Los pacientes que participaron en el estudio fueron informados verbalmente y por escrito de los objetivos del proyecto y del protocolo del estudio (visitas, exploraciones, tratamientos y asignación de los grupos de tratamiento), así como de los posibles beneficios y riesgos (si los hubiera), y de que podían rechazar su participación en el estudio o bien dejar de participar en el estudio en cualquier momento sin que en ninguno de los casos ello repercutiese en la atención, cuidados o tratamiento recibidos. Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los datos.

Con objeto de evitar riesgos para los pacientes, fueron excluidos del estudio todos los sujetos que, a juicio de los investigadores, padecían un SAHOS de alto riesgo (ver criterios de exclusión).

En cuanto al retraso de 12 semanas en recibir el tratamiento con CPAP para el grupo control hay que tener presente que en las condiciones asistenciales habituales la lista de espera para PSG es más larga por lo que los pacientes del grupo control podrán CPAP antes de lo que habrían hecho de seguir en la lista de espera convencional de nuestro centro.

Registro del ensayo clínico. El proyecto está registrado como ensayo clínico en Clinicaltrials.gov con el número NCT00863135.

Financiación. Este estudio ha sido posible gracias a la financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS nº PI 07/0219; investigador principal: Dr. Jaume Almirall), una beca de la Societat Catalana d'Hipertensió Arterial y una beca de investigación del Comitè Institucional de Recerca de la Fundació Parc Taulí.

Conflictos de intereses. No existen conflictos de interés de los investigadores participantes en el estudio en relación con el mismo.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Flujo de pacientes

El reclutamiento de los pacientes se inició en mayo de 2008. En la fase de prerreclutamiento se consideraron como posibles candidatos para el estudio a 165 pacientes, de los que 97 fueron excluidos por las siguientes razones:

- 38 no cumplían los criterios de inclusión por MAPA.
- 18 no presentaban un SAHOS por PSG con IAH ≥ 15 .
- 15 por negativa a participar.
- 8 tenían una HTA secundaria (6 or enfermedad renal crónica, 1 de causa vasculorrenal y 1 hiperaldosteronismo primario).
- 6 presentaban inestabilidad clínica.
- 5 habían ya sido diagnosticados de SAHOS con anterioridad.
- 3 tenían más de 70 años.
- 2 eran trabajadores nocturnos.
- 1 era un conductor profesional.
- 1 por escasa adherencia terapéutica al tratamiento hipotensor.

Finalmente se incluyeron en el estudio 68 pacientes con HTA resistente al tratamiento farmacológico procedentes de la Consulta Externa de Hipertensión del Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell que presentaban SAHOS en el estudio polisomnográfico independientemente de que tengan o no una excesiva somnolencia diurna. Tras la aleatorización, 34 pacientes fueron asignados al grupo CPAP y 34 al grupo CONTROL. Hubo 3 pérdidas de seguimiento en el grupo CPAP y 1 en el grupo CONTROL por lo que finalizaron el estudio, y fueron incluidos en el análisis por intención de tratar, un total de 64 pacientes: 31 del grupo CPAP y 33 del grupo CONTROL.

Dadas los estrictos criterios de inclusión y exclusión ha sido muy dificultosa la inclusión de pacientes por lo que se decidió finalizar el reclutamiento en marzo de 2016 cuando se habían sobrepasado los 31 pacientes por grupo descontando pérdidas y se había llegado a los 68 pacientes aleatorizados. En todo caso, se cumplió el objetivo de mínimo número de pacientes a analizar por grupo en el tamaño muestral. El último paciente acabó el estudio en julio de 2016.

4.2. Descripción de los pacientes del estudio y comparación inicial entre los grupos

A continuación se analizarán las características basales de los pacientes incluidos en el estudio y se comprobará si había diferencias entre ambos grupos de tratamiento (CPAP vs CONTROL) al inicio.

4.2.1. Variables demográficas. Comorbilidad.

Los pacientes estudiados tienen una edad media de 60,5 años, con predominio de varones (73,4%), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPAP y CONTROL aunque las mujeres tendían a estar más representadas en el grupo CONTROL (26,4% vs 13,1%; χ^2 , P= 0,067) como se puede observar en la TABLA 3.

Presentaban un índice de comorbilidad de Charlson bajo (si descontamos la edad), con una mediana de 1 (RIC: 0-2), idéntico en ambos grupos (U de Mann-Whitney, P= 0,617).

Ningún paciente refería un consumo habitual de alcohol >80 g/día. Solo 7 pacientes (10,9% del total) reconocían beber alcohol habitualmente (mediana, 40 g/día). No había diferencias significativas en la distribución de abstemios (40,6% del total de pacientes), bebedores ocasionales (48,4%) y bebedores habituales entre los grupos CPAP y CONTROL.

TABLA 3. Características basales de los pacientes: variables demográficas y comorbilidad.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Edad (años)	60,5 (7,3)	60,5 (8,2)	60,4 (6,5)	0,951
Sexo masculino, n (%)	47 (73,4%)	26 (86,9%)	21 (63,6%)	0,067
Índice de Charlson (puntos), mediana (RIC)	3,5 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-4)	0,685
Índice de Charlson modificado (sin edad), mediana (RIC)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,617

RIC: rango intercuartil. Valores P según χ^2 , U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

4.2.2. Perfil de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo cardiovascular

La TABLA 4 compara los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes del grupo CPAP y CONTROL. Destaca la elevada frecuencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes en estos pacientes con HTA resistente y SAHOS.

- *Tabaquismo y antecedentes familiares.* El 18,8% eran fumadores activos. No había diferencias respecto al hábito tabáquico o los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz entre ambos grupos.
- *Obesidad y síndrome metabólico.* Según las recomendaciones al uso¹⁷², consideramos obeso a todo paciente con un IMC ≥ 30 Kg/m² y obesos mórbidos los IMC ≥ 40 Kg/m². Un 78,1% de nuestros pacientes eran obesos, con un peso medio de 97,5 Kg (rango, 61,9-136,5) e IMC medio de 35,6 Kg/m². El rango del IMC era de 27,9-51,3 Kg/m² por lo que todos los pacientes que no eran obesos presentaban sobrepeso. Además, el 21,4% de los pacientes del estudio eran obesos mórbidos, con un IMC ≥ 40 Kg/m². Por ello no sorprende el alto porcentaje de obesidad abdominal tanto definida por los criterios de la IDF¹⁸³ (96,9%) como por el de la ATP-III¹⁸² (85,9%) y, en consecuencia, la elevada proporción de síndrome metabólico (92,2% según los criterios de la IDF¹⁸³ y 100% de los pacientes según los criterios de la ATP-III¹⁸²). Al inicio del estudio no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPAP y CONTROL respecto al IMC, porcentaje de obesos, obesidad abdominal, perímetros de cuello, cintura y cadera, índice cintura/cadera o frecuencia de síndrome metabólico. Había una tendencia estadísticamente no significativa a una mayor proporción de obesos en el grupo CONTROL (87,9% vs 67,7% en el grupo CPAP; χ^2 , P= 0,051), sin que hubiese diferencias significativas en el IMC entre los grupos.
- *Trastornos del metabolismo de la glucosa.* El porcentaje de diabéticos era del 45,3%, muy similar en ambos grupos, con una mediana de 10,5 años (rango intercuartil [RIC]: 4-16,3) desde el diagnóstico. En todos los casos se trataba de diabéticos tipo 2. Además, un 20,3% de los pacientes tenían una glicemia basal alterada (100-125 mg/dL), sin reunir criterios de diabetes, por lo que en conjunto casi dos tercios de los individuos presentaban alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Así, la glicemia basal media era de 126 ± 48

mg/dL y la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) mediana de 6,2% (RIC: 5,7-7,1), sin diferencias entre ambos grupos.

- *Resistencia a la insulina.* En cuanto a los marcadores de resistencia a la insulina, la insulinemia y el índice HOMA-IR no seguían una distribución normal en nuestra población por lo que se utilizó la mediana como medida de tendencia central y se analizaron con pruebas no paramétricas. La insulinemia mediana fue de 12,3 µU/mL (RIC: 8,6-18), la mediana del índice HOMA-IR de resistencia a la insulina de 3,58 (RIC: 2,26-6,19) y el índice QUICKI medio de 0,317±0,031, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPAP y CONTROL. En ambos grupos la mediana del índice HOMA-IR se situaba alrededor el percentil 90 de la población española según varias publicaciones^{187,188} y el QUICKI por debajo del percentil 25¹⁸⁹, lo que sugería una elevada insulín-resistencia en estos pacientes.
- *Dislipemia.* Las medias para el conjunto de los pacientes del colesterol total fueron de 176±27 mg/dL; colesterol-HDL, 47±13 mg/dL; colesterol-LDL, 102±24 mg/dL y triglicéridos, 148±81 mg/dL, respectivamente, sin que se hallasen diferencias entre los grupos CPAP y CONTROL. Un 70,3% de los participantes en el estudio presentaban dislipemia y un 60,4% recibían estatinas, sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.
- *Tratamiento antiagregante o anticoagulante.* Un 37,5% de los pacientes eran tratados con antiagregantes, además 3 pacientes estaban anticoagulados, sin diferencias significativas entre el grupo CPAP y CONTROL.

TABLA 4. Características basales de los pacientes: factores de riesgo cardiovascular.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Tabaquismo				0,472
Activo	12 (18,8%)	5 (16,1%)	7 (21,2%)	
Exfumador	26 (40,6%)	11 (35,5%)	15 (45,5%)	
Nunca fumador	26 (40,6%)	15 (48,4%)	15 (48,4%)	
Antecedentes familiares de ECV precoz ^(a)	8 (12,5%)	2 (6,5%)	6 (18,2%)	0,470
Perfil glicémico				0,850
Glicemia basal alterada	13 (20,3%)	7 (22,6%)	6 (18,2%)	
DM2	29 (45,3%)	13 (41,9%)	16 (48,5%)	0,599
Años de evolución de la DM2, mediana (RIC)	10,5 (4-16,3)	12 (4-17,5)	10 (4-14)	0,892
Peso (Kg), media (DE)	97,5 (21,1)	99,6 (24,5)	95,5 (17,6)	0,446
IMC (Kg/m ²), media (DE)	35,6 (6,3)	35,4 (7,3)	35,8 (5,3)	0,798
Obesidad				
IMC ≥30 Kg/m ²	50 (78,1%)	21 (67,7%)	29 (87,9%)	0,051
Mórbida (IMC ≥40 Kg/m ²)	14 (21,4%)	8 (25,8%)	6 (18,2%)	0,461
Glucemia (mg/dL), media (DE)	126 (48)	120 (40)	133 (54)	0,280
HbA _{1c} (%), mediana (RIC)	6,2 (5,7-7,1)	6,2 (5,7-6,7)	6,2 (5,8-7,6)	0,563
Insulinemia (μU/mL), mediana (RIC)	12,3 (8,6-18,0)	13,0 (8,0-19,0)	12,0 (8,7-17,5)	0,984
HOMA-IR, mediana (RIC)	3,58 (2,26-6,19)	3,61 (2,07-5,76)	3,56 (2,29-7,05)	0,532
QUICKI, media (DE)	0,317 (0,031)	0,321 (0,032)	0,313 (0,029)	0,313
Colesterol total (mg/dL), media (DE)	176 (27)	174 (27)	177 (28)	0,589
Colesterol-LDL (mg/dL), media (DE)	102 (24)	100 (27)	104 (21)	0,462
Colesterol-HDL (mg/dL), media (DE)	47 (13)	48 (12)	46 (10)	0,478
Triglicéridos (mg/dL), media (DE)	148 (81)	149 (90)	148 (72)	0,993
Dislipemia	45 (70,3%)	21 (67,7%)	24 (72,7%)	0,786
Tratamiento con				
Estatinas	39 (60,4%)	18 (58,1%)	21 (63,6%)	0,648
Antiagregantes	24 (37,5%)	10 (32,3%)	14 (42,4%)	0,401
Anticoagulantes	3 (4,7%)	2 (6,5%)	1 (3,0%)	0,607
Perímetro (cm), mediana (RIC)				
Cuello	42 (40 - 45)	42 (40 - 45)	42,5 (40 - 44)	0,973
Cintura	112 (105-123)	108 (101-123)	114 (108-124)	0,347
Cadera	113 (104-118)	106 (102-124)	113 (106-118)	0,662
Índice cintura/cadera, media (DE)	1,02 (0,08)	1,02 (0,09)	1,02 (0,07)	0,804
Obesidad abdominal				
Perímetro cadera ≥94 cm ♂, ≥80 cm ♀ ^(b)	62 (96,9%)	29 (93,5%)	33 (100%)	0,231
Perímetro cadera ≥102 cm ♂, ≥88 cm ♀ ^(c)	55 (85,9%)	24 (77,4%)	31 (93,9%)	0,078
Síndrome metabólico				
Criterios IDF	59 (92,2%)	27 (87,1%)	32 (97,0%)	0,190
Criterios ATP-III	64 (100%)	31 (100%)	33 (100%)	-

n (%) en variables categóricas salvo que se indique lo contrario: media (DE) en variables continuas o mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. Valores P según X², prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

(a) Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz. Obesidad abdominal según los criterios de la IDF (b) o del ATP-III (c).

Lesión de órgano diana

Un 56,3% de los pacientes presentaban alguna lesión subclínica de órgano¹, sin que hubiesen diferencias significativas entre los grupos CPAP y CONTROL como refleja la TABLA 5:

- La *hipertrofia ventricular izquierda* por ecocardiograma estaba presente en un 43,8% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos. Solo en 2 pacientes constaba el hallazgo de una *placa carotídea* a raíz de un ecografía-Döppler de troncos supraaórticos realizada previamente.
- *Enfermedad renal crónica*. Pocos pacientes (9,4%) presentaban un filtrado glomerular estimado de 30-60 mL/min/1,73 m² por la fórmula CKD-EPI (categorías G3a y G3b de la KDIGO)¹⁶¹ y éstos se concentraron en el grupo CONTROL (U de Mann-Whitney, P= 0,029), por lo que la mediana del filtrado glomerular estimado era discretamente mayor en el grupo CPAP que en el CONTROL (92,7 vs 82,3 mL/min/1,73 m² respectivamente; U de Mann-Whitney, P=0,01), por el contrario no había diferencias respecto al aclaramiento de creatinina medido en orina de 24 h (132±51 mL/min en el grupo CPAP vs 123±51 en el grupo CONTROL; t de Student, P= 0,492), que probablemente refleja mejor la función renal real en nuestra población de estudio, con un elevado porcentaje de obesos mórbidos (21,4%)²⁰⁶ y con FGe >90 mL/min/1,73 m² en más de la mitad de los casos.
- *Albuminuria*. La albuminuria no seguía una distribución normal en el grupo CONTROL (Shapiro-Wilk, P =0,029) y se analizó con pruebas no paramétricas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mediana de la albuminuria de 24 h entre ambos grupos (15 en el grupo CPAP vs 22,5 en el grupo CONTROL; U de Mann-Whitney, P= 0,662). Tampoco las categorías de albuminuria¹⁶¹ se distribuían de forma diferente entre los grupos (U de Mann-Whitney, P=0,565) aunque los 3 pacientes con albuminuria >300 mg/día (categoría A3 de la KDIGO) estaban en el grupo CONTROL.

TABLA 5. Características basales de los pacientes: lesión de órgano diana.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Lesión de órgano diana	36 (56,3%)	17 (54,8%)	19 (57,6%)	1,000
Hipertrofia ventricular izquierda	28 (43,8%)	12 (38,7%)	16 (48,5%)	0,431
Historia previa de placa carotídea o engrosamiento de la pared ^(a)	2 (3,1%)	1 (3,2%)	1 (3,0%)	1,000
Creatinina sérica (mg/dL)	0,88 (0,22)	0,83 (0,13)	0,93 (0,28)	0,081
Aclaramiento de creatinina (mL/min)	127 (51)	132 (51)	123 (52)	0,492
Filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 m ²), media (DE)	87 (16)	93 (10)	82 (20)	0,01
Enfermedad renal crónica (categorías filtrado glomerular)				0,029
G1	36 (56,3%)	21 (67,7%)	15 (45,5%)	
G2	22 (34,4%)	10 (32,3%)	12 (11,3%)	
G3a	5 (7,8%)	0	5 (2,6%)	
G3b	1 (1,6%)	0	1 (0,5%)	
Enfermedad renal crónica (categorías de albuminuria)				0,565
A1	38 (59,4%)	19 (61,3%)	19 (57,6%)	
A2	23 (35,9%)	12 (38,7%)	11 (33,3%)	
A3	3 (4,7%)	0	3 (9,1%)	
Albuminuria (mg/24 h), mediana (RIC)	19 (9-101)	15 (8-101)	23 (9-118)	0,662

n (%) en variables categóricas salvo que se indique lo contrario: media (DE) en las variables continuas normales o mediana (RIC: rango intercuartil) en las variables cuantitativas no distribuidas normalmente. Valores P según X², prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

(a) En el estudio no se realizaron ecografías carotídeas. Los datos son recogidos por historia de los pocos pacientes a quienes en algún momento previo al estudio se les habían explorado las carótidas por otro motivo.

Enfermedad cardiovascular

Como se puede observar en la TABLA 6, un 34,4% de los pacientes tenían antecedentes previos de enfermedad cardiovascular, fundamentalmente cardiopatía isquémica (12,5%) o arritmias (6,3%), pero también enfermedad cerebrovascular (10,9%) o arteriopatía periférica (7,8%), sin que las frecuencias observadas en los dos grupos (CPAP y CONTROL) fuesen significativamente diferentes.

TABLA 6. Características basales de los pacientes: historia de enfermedad cardiovascular.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	22 (34,4%)	10 (32,3%)	12 (36,4%)	0,730
Accidente isquémico transitorio	2 (3,1%)	1 (3,2%)	1 (3,0%)	1,000
Ictus	5 (7,8%)	2 (6,5%)	3 (9,1%)	1,000
Cardiopatía isquémica	8 (12,5%)	6 (19,4%)	2 (6,1%)	0,142
Insuficiencia cardíaca	1 (1,6%)	1 (3,2%)	0	0,484
Arritmias	4 (6,3%)	2 (6,5%)	2 (6,1%)	1,000
Arteriopatía periférica	5 (7,8%)	2 (6,5%)	3 (9,1%)	1,000
Retinopatía	4 (6,3%)	1 (3,2%)	3 (9,1%)	0,614
Nefropatía diabética	6 (9,4%)	2 (6,5%)	4 (12,1%)	0,673

n (%) en todos los casos. Valores P según X^2 o prueba exacta de Fisher, según corresponda.

4.2.3. Clínica del SAHOS

La TABLA 7 resume la clínica de SAHOS que referían los pacientes. Prácticamente la totalidad eran roncadorees (96,9%) pero solo la mitad de los pacientes referían una excesiva somnolencia diurna definida por una puntuación de la escala de Epworth superior a 10. Era frecuente la presencia de apneas observadas (78,1%), la nicturia (62,5%), la sensación de un sueño no reparador (57,5%), las crisis asfícticas (34,4%), la historia de obstrucción nasal habitual (34,4%), el aumento de peso reciente (31,3%), la cefalea al despertar (23,4%), el insomnio (21,9%) y la somnolencia al conducir (18,8%, sobre el total de pacientes aunque algunos no conducían). Ningún paciente presentaba narcolepsia. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CPAP y el CONTROL respecto a la clínica del SAHOS en ninguno de los aspectos valorados incluida la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth.

TABLA 7. Características basales de los pacientes: clínica de SAHOS.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Epworth (puntos), media (DE)	11,1 (5,2)	11,5 (4,9)	10,7 (5,5)	0,531
Epworth ≥11	33 (51,6%)	16 (48,4%)	18 (54,5%)	0,622
Grados de somnolencia				0,281
Sin somnolencia excesiva	9 (14,1%)	4 (12,9%)	5 (15,2%)	
Leve	29 (45,3%)	15 (48,4%)	14 (42,4%)	
Moderada	13 (20,3%)	7 (22,6%)	6 (18,2%)	
Grave	13 (20,3%)	5 (16,1%)	8 (24,2%)	
Roncador	62 (96,9%)	30 (96,8%)	32 (97,0%)	1,000
Apneas observadas	50 (78,1%)	23 (74,2%)	27 (81,8%)	0,461
Somnolencia diurna	37 (57,8%)	18 (58,1%)	19 (57,6%)	0,968
Crisis asfícticas	22 (34,4%)	12 (38,7%)	10 (30,3%)	0,479
Sueño no reparador	35 (57,5%)	15 (48,4%)	20 (60,6%)	0,326
Cefalea al despertar	15 (23,4%)	5 (16,1%)	10 (30,3%)	0,181
Nicturia	40 (62,5%)	23 (74,2%)	17 (51,5%)	0,061
Historia de obstrucción nasal habitual	22 (34,4%)	10 (32,3%)	12 (36,4%)	0,730
Somnolencia al conducir ^(a)	12 (18,8%)	8 (25,8%)	4 (12,1%)	0,161
Aumento de peso reciente	20 (31,3%)	10 (32,3%)	10 (30,3%)	0,866
Narcolepsia	0	0	0	-
Piernas inquietas	5 (7,8%)	2 (6,5%)	3 (9,1%)	1,000
Insomnio	14 (21,9%)	5 (16,1%)	9 (27,3%)	0,281
De inicio	9 (14,1%)	3 (9,7%)	6 (18,2%)	
De mantenimiento	4 (6,3%)	2 (6,5%)	2 (6,1%)	
Mixto	1 (1,6%)	0	1 (3,0%)	

n (%) en todos los casos. Valores P según X^2 o prueba exacta de Fisher, según corresponda. (a) La frecuencia de somnolencia al conducir está calculada sobre el total de pacientes en el grupo, aunque algunos pacientes no conducían.

4.2.4. Exploración física de la vía aérea superior

La exploración de la vía respiratoria superior se realizó según las recomendaciones del Consenso Español sobre SAHOS²⁹. Un 35,9% de los pacientes (29% en el grupo CPAP y 42,4% en el CONTROL; χ^2 , $P= 0,264$) tenían un cuello corto valorado por la distancia hioides-mandíbula. La posición de la mordida era normal en todos los pacientes. Un paciente tenía una discreta deformación facial que no impedía el uso de las mascarillas de la CPAP. Se exploró también si había obstrucción nasal, amígdalas hipertróficas, retrognatia y los grados de Mallampati¹⁷⁴. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPAP y el CONTROL en ninguno de los parámetros evaluados de la exploración física de la vía aérea superior.

4.2.5. Polisomnografía

En la TABLA 8 se exponen los resultados de las variables polisomnográficas estudiadas y su comparación entre los grupos CPAP y CONTROL.

El IAH medio era de $53,5 \pm 25,2$ sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($58,4 \pm$ en el grupo CPAP vs $48,9 \pm 21,7$ en el grupo CONTROL; t de Student, $P= 0,136$). Un 78,1% presentaban un SAHOS grave definido como un IAH >30 , sin apenas diferencias entre ambos grupos. La presión óptima de CPAP del grupo CPAP fue de 10 ± 1 cmH₂O.

En conjunto los 64 pacientes estudiados presentaban un tiempo total de sueño de 307 ± 62 min, una eficiencia de sueño del $71,2 \pm 13,6\%$, un índice total de microdespertares de $31,1 \pm 21,5$ h⁻¹, un índice de microdespertares respiratorios de $25,1 \pm 21,1$ h⁻¹, un índice de desaturaciones de oxígeno del 3% (ID3%) de $50,4 \pm 25,8$ h⁻¹, un índice de desaturaciones de oxígeno del 4% (ID4%) de $40,9 \pm 26,4$ h⁻¹, una saturación arterial de oxígeno (SaO₂) media durante el sueño de $91,8 \pm 2,9\%$, una SaO₂ mínima de $75,6 \pm 9,2\%$ y una SaO₂ en vigilia de $95,7 \pm 1,8$. La mediana del porcentaje de tiempo de sueño con SaO₂ inferior al 90% (CT90%) fue del 9% con rango intercuartil de 3,3-33,4%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar ninguna de las variables polisomnográficas estudiadas (TABLA 8), aunque los pacientes del grupo CPAP tenían respecto a los CONTROLES un IAH mayor ($58,4 \pm 28$ vs $48,9 \pm 21,7$; t de Student, $P= 0,136$), un ID3% mayor ($56,3 \pm 28,1$ vs $44,9 \pm 22,3$; $P= 0,077$) y un ID4% mayor ($46,7 \pm 35,3$; $P= 0,086$).

TABLA 8. Polisomnografía.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
IAH (h ⁻¹)	53,5 (25,2)	58,4 (28,0)	48,9 (21,7)	0,136
SAHOS grave (IAH >30), n (%)	50 (78,1%)	24 (77,4%)	26 (78,8%)	0,895
Tiempo total de sueño (min)	307 (62)	316 (47)	300 (72)	0,296
Eficiencia (%)	71,2 (13,6)	74,8 (10,0)	68,2 (15,6)	0,054
Índice de microdespertares (h ⁻¹)	31,1 (21,5)	34,4 (24,5)	28,3 (18,5)	0,272
Índice de microdespertares respiratorios (h ⁻¹)	25,1 (21,1)	28,6 (24,1)	22,1 (18,0)	0,234
CT90 (%), mediana (RIC)	9 (3,3-33,4)	12,9 (2,9-25,8)	8,5 (3,7-38,4)	0,936
ID3% (h ⁻¹)	50,4 (25,8)	56,3 (28,1)	44,9 (22,3)	0,077
ID4% (h ⁻¹)	40,9 (26,4)	46,7 (28,3)	35,3 (23,5)	0,086
SaO ₂ media durante el sueño (%)	91,8 (2,9)	91,9 (3,0)	91,7 (2,8)	0,845
SaO ₂ mínima durante el sueño (%)	75,6 (9,2)	74,7 (10,1)	46,5 (8,4)	0,454
SaO ₂ en vigilia (%)	95,7 (1,8)	95,5 (2,0)	95,8 (1,5)	0,502
Presión óptima de CPAP (cmH ₂ O)	-	10 (1)	-	-

Media (DE), salvo que se indique lo contrario: n (%) en variables categóricas o mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. Valores P según χ^2 , U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

4.2.6. Hipertensión

Se compararon las características y el tratamiento de la HTA (TABLA 9), las PA basales (TABLA 10) y los patrones circadianos y el control de la HTA (TABLA 11) entre los grupos CPAP y CONTROL al inicio del estudio.

- *Tratamiento antihipertensivo.* Todos los pacientes del estudio eran hipertensos resistentes, con una larga evolución de su hipertensión arterial (mediana, 15,5 años [RIC: 9,5 – 23,8]). Recibían tratamiento con una mediana de 4 fármacos antihipertensivos (rango, 3-6). Todos tomaban diuréticos excepto 4 pacientes (6,2%) por intolerancia. Los 64 pacientes participantes en el estudio tomaban algún bloqueante del sistema renina-angiotensina como IECA (40,6%), ARA2 (67,2%), antialdosterónicos (espironolactona o eplerenona, 12,5%) o aliskiren (1,6%) y la inmensa mayoría recibían antagonistas del calcio (87,5%). Además, un 53,1% de los pacientes tomaban beta-bloqueantes y un 43,8%, alfa-bloqueantes. Cuando se compararon los grupos CPAP y CONTROL al inicio del estudio, no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número y al tipo de antihipertensivos usados, salvo un mayor uso de ARA2 en el grupo CONTROL (78,8% vs 54,8% en el grupo CPAP; χ^2 , $P= 0,041$) y una tendencia a un mayor uso de IECA en el grupo CPAP (51,6% vs 30,3% en el grupo CONTROL; χ^2 , $P= 0,083$), hallazgos que no consideramos relevantes pues del uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (suma del uso de IECA, ARA2 y aliskirén [un caso]) fue prácticamente idéntica en ambos grupos. No hubo cambios en el tratamiento hipotensor entre la visita inicial y la final tras 3 meses de tratamiento. (TABLA 9)
- *Comparación de las PA casuales y por MAPA entre los grupos CPAP y CONTROL al inicio del estudio.* En la visita basal los pacientes presentaban una PA casual media en la consulta de 153/83 mmHg (148/84 en el grupo CPAP vs 158/82 en el grupo CONTROL, $p= 0,075$) y no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPAP y CONTROL en cuanto a la PA sistólica (PAS), diastólica (PAD) ambulatorias de 24 h (139/80 mmHg en el grupo CPAP vs 141/77 en el grupo CONTROL; t de Student, $P >0,05$). Tampoco hallamos diferencias entre los grupos CPAP y CONTROL en relación a los valores basales de la PA ambulatoria sistólica, diastólica y media en los períodos diurno y nocturno, la frecuencia cardíaca media de 24 h o la presión del pulso media de 24 h. Como medida de variabilidad de la presión arterial durante las 24 h se analizó la desviación estándar de las PAM

ambulatorias de 24 h en la MAPA así como las PA máximas y mínimas diurnas y nocturnas, que tampoco fueron significativamente diferentes entre ambos grupos al inicio del estudio. (TABLA 10)

- *Comparación del grado de control tensional basal entre los grupos CPAP y CONTROL.* Cuando se analizaban las MAPA, un 85,9% de los pacientes presentaba al inicio del estudio una HTA resistente mal controlada según los criterios de la Sociedad Europea de Hipertensión¹ (PAS ambulatoria de 24 h ≥ 130 o PAD ≥ 80 mmHg), sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (80,6% en el grupo CPAP vs 90,9% en el CONTROL; prueba exacta de Fisher, P= 0,296). La HTA nocturna ($\geq 120/70$) era la norma en la práctica totalidad de los pacientes de ambos grupos (90,3% en el grupo CPAP vs 93,9% en el grupo CONTROL, prueba exacta de Fisher, P= 0,667). (TABLA 11)
- *Comparación del patrón circadiano basal de la PA entre los grupos CPAP y CONTROL.* Los patrones circadianos de PAD y PAS al inicio del estudio fueron similares en ambos grupos, con un predominio del patrón no dipper tanto si se consideraba la PAS (54,7% en el conjunto de pacientes) como la PAD (45,3%), el patrón dipper se daba en el 20,3% y 40,6% de los pacientes según se tuviese en cuenta la PAS o la PAD, respectivamente. (TABLA 11)

TABLA 9. Características basales de los pacientes: evolución y tratamiento de la hipertensión.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Años de evolución de la HTA, mediana (RIC)	15,5 (9,5-23,8)	17 (12-26)	13 (7,5-22,5)	0,253
Nº. antihipertensivos, mediana (RIC)	4 (3-4)	4 (4-5)	4 (3-4)	0,361
Diuréticos ^(a) , n (%)	60 (93,8%)	28 (90,3%)	32 (97,0%)	0,347
IECA, n (%)	26 (40,6%)	16 (51,6%)	10 (30,3%)	0,083
ARA2, n (%)	43 (67,2%)	17 (54,8%)	26 (78,8%)	0,041
Antagonistas del calcio, n (%)	56 (87,5%)	29 (93,5%)	27 (81,8%)	0,259
Beta-bloqueantes, n (%)	34 (53,1%)	17 (54,8%)	17 (51,8%)	0,790
Alfa-bloqueantes, n (%)	28 (43,8%)	14 (45,2%)	14 (42,4%)	0,825
Antialdosterónicos, n (%)	8 (12,5%)	4 (12,9%)	4 (12,1%)	1,000
Otros, n (%)	1 (1,6%)	1 (3,2%)	0	0,484

n (%) en variables categóricas o mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. Valores P según X^2 , prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney, según corresponda.

(a) Diuréticos, exceptuando antialdosterónicos.

TABLA 10. Características basales de los pacientes: presión arterial en consulta y ambulatoria por MAPA.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
PA en consulta				
PAS	153,0 (20,5)	148,4 (20,7)	157,5 (19,5)	0,075
PAD	83,0 (13,0)	84,2 (13,8)	81,9 (12,4)	0,482
PAM	106,3 (13,0)	105,6 (14,5)	107,1 (11,6)	0,650
Frecuencia cardíaca en consulta (lpm)	69,2 (13,5)	70,3 (14,2)	68,3 (13,1)	0,559
Frecuencia cardíaca en MAPA 24 h (lpm)	69,1 (11,2)	69,5 (10,6)	68,6 (11,8)	0,755
PA ambulatoria 24 h				
PAS	139,9 (13,9)	138,6 (14,7)	141,2 (13,2)	0,465
PAD	78,3 (11,9)	79,6 (13,0)	77,0 (10,9)	0,379
PAM	100,4 (10,4)	100,3 (12,0)	100,4 (8,7)	0,978
PA ambulatoria diurna				
PAS	142,5 (15,1)	141,4 (17,3)	143,6 (13,0)	0,567
PAD	78,3 (11,9)	81,9 (13,9)	79,1 (11,2)	0,382
PAM	102,6 (11,1)	102,9 (13,2)	102,4 (8,9)	0,876
PA ambulatoria nocturna				
PAS	135,0 (13,8)	133,2 (11,7)	136,7 (15,5)	0,316
PAD	73,6 (11,9)	75,1 (12,5)	72,1 (11,2)	0,325
PAM	95,9 (10,6)	95,8 (10,6)	96,0 (10,7)	0,952
PA ambulatoria máxima diurna				
PAS	171,7 (19,4)	169,5 (22,3)	173,7 (16,4)	0,394
PAD	100,3 (14,9)	100,7 (15,6)	99,9 (14,4)	0,819
PA ambulatoria máxima nocturna				
PAS	157,1 (17,5)	156,7 (16,9)	157,5 (18,3)	0,861
PAD	89,0 (13,6)	92,1 (14,2)	86,2 (12,5)	0,079
PA ambulatoria mínima diurna				
PAS	114,3 (14,4)	114,0 (14,9)	114,4 (14,1)	0,921
PAD	61,3 (11,9)	62,8 (14,0)	59,8 (9,5)	0,320
PA ambulatoria mínima nocturna				
PAS	114,1 (15,5)	111,0 (13,6)	117,0 (16,8)	0,122
PAD	58,4 (11,7)	59,1 (12,9)	57,8 (10,6)	0,651
Presión del pulso ambulatoria 24 h	61,7 (14,0)	59,0 (12,8)	64,2 (14,8)	0,138
Variabilidad de la PAM 24 h ^(a)	11,2 (2,7)	11,3 (3,2)	11,2 (2,1)	0,896

Media (DE), salvo que se indique lo contrario: n (%) en variables categóricas o mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. PA en mmHg. Valores P según t de Student para muestras independientes, según corresponda.

(a) Se ha definido la variabilidad como la desviación estándar de la PA media ambulatoria de 24 h.

TABLA 11. Características basales de los pacientes: patrón circadiano de la PA y control de la HTA.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
HTA mal controlada, n (%)				
24 h	56 (87,5%)	26 (83,9%)	30 (90,9%)	0,296
Diurna	48 (75,0%)	21 (67,7%)	27 (81,8%)	0,194
Nocturna	59 (92,2%)	28 (90,3%)	31 (93,9%)	0,667
Patrón circadiano de PAS, n (%)				0,319
Dipper	13 (20,3%)	8 (25,8%)	5 (15,2%)	
No dipper	35 (54,7%)	14 (45,2%)	21 (63,6%)	
Riser	16 (25,0%)	9 (29,0%)	7 (21,2%)	
Patrón circadiano de PAD, n (%)				0,344
Dipper	26 (40,6%)	10 (32,3%)	16 (48,5%)	
No dipper	29 (45,3%)	17 (54,8%)	12 (36,4%)	
Riser	9 (14,1%)	4 (12,9%)	5 (15,2%)	
Caída nocturna de la PAS (%)	4,9 (7,0)	5,2 (7,9)	4,8 (6,2)	0,822
Caída nocturna de la PAD (%)	8,2 (7,7)	7,8 (8,2)	8,6 (7,4)	0,696

En todos los casos, n (%). Valores P según X^2 o prueba exacta de Fisher o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

Se definió HTA mal controlada según los criterios de la ESC-ESH¹: PA ambulatoria de 24 h $\geq 130/80$, PA diurna $\geq 135/85$ y PA nocturna $\geq 120/70$ mmHg. La categoría dipper incluye los dipper extremos.

4.2.7. Laboratorio convencional. Renina y aldosterona.

En la TABLA 12 se comparan por grupos los resultados del laboratorio convencional en la visita basal excepto las variables referentes al metabolismo de la glucosa y a los lípidos que se han mostrado en la TABLA 4 sobre factores de riesgo cardiovascular y las que atañen a la función renal y albuminuria que se han expuesto en la TABLA 5 sobre lesión de órgano diana.

Respecto al total de los 64 pacientes del estudio, la hemoglobina media, un posible marcador de hipoxia, era de 141 ± 14 g/L y no mostró diferencias entre ambos grupos. Tampoco el ácido úrico. En cuanto a los marcadores de inflamación, la proteína C reactiva (por técnica convencional) mediana era de 0,4 (RIC 0,2-0,7) mg/dL y el fibrinógeno medio, un reactante de fase aguda, de $3,8 \pm 0,8$ g/L, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

Renina y aldosterona. Cuando se compararon los grupos CPAP y CONTROL tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas (RIC) de los valores basales de la aldosterona plasmática ($12,8$ [8,1-16,3] ng/dL en el grupo CPAP vs $12,1$ [7,7-17,2] los controles; U de Mann-Whitney, $P= 0,851$), la actividad renina plasmática (ARP) [$0,7$ (0,3-1,9) ng/mL/h vs $0,8$ (0,2-2,1); U de Mann-Whitney, $P= 0,701$], la aldosterona en orina ($14,4$ [12,4-23,7] $\mu\text{g}/24$ h vs $13,5$ [10,4-19,4]; $P= 0,181$) o el cociente aldosterona:renina plasmáticas ($18,3$ [4,8-38,7] $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ vs $12,3$ [4,0-47,4]; $P= 0,762$). Hay que resaltar que 8 pacientes (12,5%) recibían tratamiento con espironolactona. Algunos pacientes presentaban ARP inhibidas, en el límite inferior de la detección de la técnica ($0,2$ ng/mL/h) y cocientes aldosterona:ARP >30 $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ pero con aldosterona plasmática y urinaria normales. La natremia media era de 142 ± 2 mmol/L y la potasemia, de $4,0 \pm 0,5$, idénticas en ambos grupos.

TABLA 12. Características basales: laboratorio.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
Hemoglobina (g/L)	141 (14)	143 (15)	140 (13)	0,317
PCR estándar (mg/dL), mediana (RIC)	0,4 (0,2-0,7)	0,3 (0,1-0,7)	0,5 (0,3-0,9)	0,079
Fibrinógeno (g/L)	3,8 (0,8)	3,7 (0,8)	3,9 (0,8)	0,302
Na (mmol/L)	142 (2)	142 (2)	142 (2)	0,770
K (mmol/L)	4,0 (0,5)	4,0 (0,5)	4,0 (0,5)	0,960
Aldosterona plasmática (ng·dL ⁻¹), mediana (RIC)	12,8 (8,0-17,1)	12,8 (8,1-16,3)	12,1 (7,7-17,2)	0,851
ARP (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹), mediana (RIC)	0,7 (0,2-2,1)	0,7 (0,3-1,9)	0,8 (0,2-2,1)	0,701
Cociente aldosterona:ARP (ng·dL ⁻¹ / ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹), mediana (RIC)	18,0 (4,5-43,6)	18,3 (4,8-38,7)	12,3 (4,0-47,4)	0,762
Aldosterona en orina (µg/24 h), mediana (RIC)	13,7 (11,3-20,5)	14,4 (12,4-23,7)	13,5 (10,4-19,4)	0,181
Ácido úrico (mg/dL)	6,2 (1,2)	5,9 (1,2)	6,4 (1,3)	0,115

Media (DE), salvo que se indique lo contrario: n (%) en variables categóricas o mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. Valores P según la prueba U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

8.2.8. Calidad de vida

En la TABLA 13 se exponen los resultados de los tests de calidad de vida en la visita basal para cada uno de los grupos.

El 23,4% de los pacientes puntuaron al máximo nivel (“sin problemas”) las 5 dimensiones de EuroQOL-5D. La puntuación mediana del índice EuroQOL-5D fue de 0,74 (RIC 0,65-0,80). La puntuaciones medias de la escala visual analógica (EVA) del EuroQOL-5D y de la EVA de percepción subjetiva de enfermedad fueron muy similares, como era esperable: $66,1 \pm 17,7\%$ y $60,8 \pm 23,1\%$, respectivamente. En ninguna de estas variables hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CPAP y CONTROL.

Nuestros pacientes puntuaron en el EuroQOL-5D peor (0,74) que en el estudio observacional publicado por Mar et. al.¹⁷⁶ (0,86) en 124 pacientes con SAHOS antes de iniciar CPAP. Sus pacientes eran algo más jóvenes que los nuestros (55 años de edad media) pero con IMC e IAH medios similares a los de nuestro estudio (33 Kg/m^2 y 52 h^{-1} , respectivamente). Por otra parte, en el ensayo clínico de Durán-Cantolla et al.¹⁴⁰ realizado en múltiples centros españoles para evaluar el efecto de la CPAP en hipertensos (no resistentes) se publicó una puntuación basal de la EVA del EuroQOL-5D media de los dos grupos del 70,5%, algo mayor que la encontrada en nuestros pacientes (66,1%). Todo ello sugeriría que nuestra población de estudio, hipertensa resistente con SAHOS, percibe una peor calidad de vida relacionada con la salud.

Por lo que respecta al cuestionario FOSQ sobre impacto funcional del sueño, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a las puntuaciones basales totales (mediana [RIC] 18,4 [17,1-19,1] en el grupo CPAP vs 18,0 [16,0-19,4] en el grupo CONTROL) ni respecto a cada una de sus 5 subescalas (U de Mann-Whitney, $P > 0,05$ en todos los casos) como refleja la TABLA 13.

TABLA 13. Características basales: calidad de vida.

Variable	Total (n= 64)	Grupo CPAP (n= 31)	Grupo CONTROL (n= 33)	P
EuroQol-5D				
Índice (puntos), mediana (RIC)	0,74 (0,65-0,8)	0,75 (0,7-0,8)	0,74 (0,65-0,9)	0,542
Escala visual analógica (%)	66,1 (17,7)	68,6 (19,1)	63,8 (16,2)	0,277
Respuesta "11111", n (%)	15 (23,4%)	7 (22,6%)	8 (24,2%)	0,875
Escala visual analógica de percepción subjetiva de enfermedad (%)	60,8 (23,1)	64,7 (23,9)	57,1 (22,1)	0,189
FOSQ, mediana (RIC)				
Puntuación total	18,2 (16,2-19,2)	18,4 (17,1-9,1)	18 (16-19,4)	0,819
Nivel de actividad	3,5 (3,1-3,7)	3,5 (3,2-3,7)	3,4 (3-3,7)	0,633
Vigilancia	3,7 (3,1-4)	3,6 (3,1-4)	3,8 (3,1-4)	0,453
Relaciones sexuales	3,5 (3-4)	3,8 (3-4)	3,5 (2,9-4)	0,345
Productividad general	3,9 (3,6-4)	3,9 (3,6-4)	3,9 (3,6-4)	0,967
Actividad social	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	0,948

Media (DE), salvo que se indique lo contrario: n (%) en variables categóricas o mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. Valores P según χ^2 , prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

4.2.9. Rigidez arterial

El *augmentation index*, la PA central y la velocidad de la onda del pulso carótido-femoral se midieron mediante tonometría de aplanamiento en la arteria radial (Sphygmocor®). Los resultados de la exploración basal y la comparación entre grupos al inicio del estudio figuran en la TABLA 14.

- *Augmentation index*. En 4 pacientes (3 del grupo CPAP y 2 del grupo CONTROL), no se pudieron obtener registros de la morfología de la onda del pulso con suficiente calidad para su análisis en la visita inicial y final. En la mayoría de casos la causa fue la presencia de arritmias. Por lo tanto el *augmentation index* corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm (AIC) y la PA central solo se analizan en 60 pacientes (93,8% del total): 28 del grupo CPAP y 32 del grupo CONTROL. El AIC basal no mostraba diferencias entre los dos grupos: $26,5 \pm 7,3\%$ en el grupo CPAP vs $27 \pm 7,1\%$ en el CONTROL (t de Student, $P = 0,813$).
- *Presión arterial central*. Se pudo medir en 60 de los 64 pacientes (los mismos que el AIC). La PA central sistólica (CPAP vs CONTROL: 139 ± 20 mmHg vs 147 ± 21 mmHg), diastólica (87 ± 14 vs 82 ± 12 mmHg) y media (104 ± 14 vs 103 ± 11 mmHg) no reflejaban diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (t de Student, $P > 0,05$) como puede observarse en la TABLA 14.
- Velocidad de la onda del pulso (VOP). Dada la población de estudio, con una importante prevalencia de obesos mórbidos, en algunos pacientes encontramos dificultades para palpar los pulsos carotídeos (en un paciente, debido a antecedentes previos de endarterectomía carotídea) y, especialmente, femorales a pesar de varios intentos. Ello impedía capturar la onda del pulso con suficiente calidad en ambos puntos para obtener unas mediciones fiables de la VOP según los criterios preestablecidos explicados previamente. Por tanto solo ha podido analizar la VOP en 49 pacientes, de los que disponemos de medidas basales y finales de suficiente calidad: 25 del grupo CPAP y 24 CONTROLES. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos aunque el grupo CONTROL tendía a tener una mayor VOP ($10,4 \pm 2,2$ m/s) comparado con el grupo CPAP ($9,2 \pm 2,5$ m/s; t de Student, $P = 0,067$), lo que concuerda con el hallazgo en el grupo CONTROL de una mayor presión central del pulso, que es también

un marcador de rigidez arterial (grupo CONTROL, 65 ± 23 vs CPAP, 53 ± 16 mmHg; t de Student, $P= 0,018$).

4.2.10. Función endotelial

El *índice de hiperemia reactiva (IHR)* se valoró mediante por tonometría arterial periférica (EndoPAT 2000®). Solo pudimos disponer de esta exploración cuando ya estaba el estudio avanzado por lo que se analiza en los 33 pacientes (16 CPAP y 17 controles) en los que se pudo medir el IHR en la visita inicial y final. El IHR no se distribuía normalmente en nuestros pacientes por lo que se usaron pruebas no paramétricas para su análisis. No se hallaron diferencias significativas del IHR basal entre los grupos (mediana [RIC] de 1,91 [1,56-2,23] en el grupo CPAP vs 1,63 [1,56-2,17] en el grupo CONTROL; U de Mann-Whitney, $P= 0,465$). (TABLA 14)

TABLA 14. Características basales: rigidez arterial e índice de hiperemia reactiva.

Variable	Total	Grupo CPAP	Grupo CONTROL	P
Estudio de la morfología de la onda del pulso, media (DE)				
N	60	28	32	
Augmentation index corregido para una FC 75/min (%)	26,8 (7,1)	26,5 (7,3)	27,0 (7,1)	0,813
PAS central (mmHg)	143,3 (20,5)	139,2 (20,0)	146,9 (20,6)	0,151
PAD central (mmHg)	84,4 (12,8)	86,8 (13,9)	82,3 (11,6)	0,179
PAM central (mmHg)	103,7 (12,7)	104,2 (14,4)	103,3 (11,1)	0,774
Presión central del pulso (mmHg)	59,0 (20,5)	52,5 (15,7)	64,6 (22,6)	0,018
Estudio de velocidad de la onda del pulso				
N	49	25	24	
Velocidad de la onda del pulso (m/s), media (DE)	9,8 (2,4)	9,2 (2,5)	10,4 (2,2)	0,067
Función endotelial				
N	33	16	17	
Índice de hiperemia reactiva, mediana (RIC)	1,87 (1,56-2,19)	1,91 (1,56-2,23)	1,63 (1,56-2,17)	0,465

Media (DE). Mediana (RIC: rango intercuartil) en variables continuas no distribuidas normalmente. Valores P según U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

4.3. Análisis del efecto de la CPAP sobre las variables principales del estudio

4.3.1. Hipertensión

En las TABLAS 15-18 se analiza el efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria, el patrón circadiano y el grado de control de la PA por MAPA. Durante el estudio no se modificó el tratamiento antihipertensivo inicial (TABLA 9) ni varió significativamente el peso (+1,0 Kg [-0,3 a 2,3] en el grupo CPAP vs +0,1 Kg [-0,9 a 1,2] en el grupo CONTROL).

Efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria por MAPA.

En la TABLA 15 se detalla el efecto de la CPAP sobre los valores de PA y frecuencia cardíaca ambulatorias. La PA de 24 h pasó en promedio de 139/80 a 138/78 en el grupo CPAP y de 141/77 a 142/78 en el grupo CONTROL. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los cambios de PA ambulatoria ajustados a los valores basales en el grupo CPAP respecto al grupo CONTROL en ninguno de los parámetros analizados: PAS y PAD de 24 h, diurna y nocturna, respectivamente. En la mayoría de los casos se producía un mayor descenso de PA en el grupo CPAP de unos 2 mmHg en promedio. El mayor efecto de la CPAP se daba sobre la PA nocturna, tanto sistólica (-3,2 mmHg [IC95%, -9,1 a 2,7]), como diastólica (-2,8 [-6,5 a 0,9] mmHg) pero sin alcanzar la significación estadística ($P > 0,05$). Había una tendencia a un discreto enlentecimiento de la sobre la frecuencia cardíaca (FC) media de 24 h en el grupo CPAP respecto al control de dudoso significado clínico (diferencias entre grupos: -2,8 [IC95%: -6 a 0,3] min^{-1} ; $P=0,076$).

Se estudiaron también los posibles efectos sobre la variabilidad de la PA (TABLA 16) por lo que se analizó la desviación estándar de la PAM de 24 h como medida de variabilidad así como los valores máximos de la PAS y PAD de los períodos diurno y nocturno y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. No obstante, cabe destacar aquí también que el mayor efecto de la CPAP fue también sobre las PA nocturnas con un descenso de la PAS y PAD máximas nocturnas de -5,0 y -4,4 mmHg respecto al grupo CONTROL, que en el caso de la PAD máxima nocturna casi alcanza la significación estadística ($P= 0,063$).

Los efectos de la CPAP sobre la presión del pulso de 24 h (+0,3 mmHg [-2,6 a 3,1]) tampoco fueron estadísticamente significativos (P= 0,837) [TABLA 16].

Efecto de la CPAP sobre el grado de control de la HTA resistente

Para estudiar el grado de control de la HTA resistente se clasificaron a los pacientes en hipertensos mal o bien controlados en función de sus PA de 24 h, diurna y nocturna en la visita inicial y a los 3 meses de tratamiento, considerando hipertensos mal controlados a aquellos que con el tratamiento antihipertensivo prescrito no estaban normotensos según las definiciones de la Sociedad Europea de Hipertensión¹ (ver 7.5.2.3).

La proporción de hipertensos resistentes mal controlados era elevada en nuestra serie (del 87,5% si se consideraba la PA de 24 h) y no disminuyó significativamente con el tratamiento con CPAP, tanto si se consideraba globalmente el período de 24 h como cuando se analizaban por separado la HTA diurna y la nocturna (TABLA 17).

Efecto de la CPAP sobre el patrón circadiano de la PA

Cuando se analizó el efecto de la CPAP sobre la caída nocturna de la PA (TABLA 18) se observó un mayor porcentaje de descenso de la PA nocturna en el grupo CPAP (1,3%, [IC95%, -1,8 a 4,3]) para la PAS y algo superior para la PAD (2,1% [-1,5 a 5,6]), pero sin alcanzar la significación estadística (P> 0,05 en ambos casos).

En la TABLA 17 se exponen las frecuencias de los patrones circadianos de PA (dipper, no dipper o riser) para la PAS y la PAD basales y a los 3 meses para los dos grupos así como la odds ratio (OR) ajustadas por el estado basal y los valores P de la regresión logística binaria. No se hallaron efectos significativos de la CPAP sobre el patrón circadiano de PAS pero sí cuando se analizó la PAD. Así, en el grupo CPAP aumentaba significativamente la probabilidad de tener un patrón dipper de PAD a los 3 meses de tratamiento (OR ajustada por el estado dipper/no dipper basal: 3,30 [IC95%, 1,02 a 10,67]; P= 0,046) y disminuía la probabilidad de tener un patrón no dipper de PAD en la visita de seguimiento (OR: 0,27 [IC95%: 0,09 a 0,81]; P= 0,02).

TABLA 15. Efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria por MAPA.

Variable	Basal Media (DE)	Seguimiento Media (DE)	Cambio promedio respecto basal no ajustado Δ media (IC95%)	Diferencia ajustada entre CPAP y CONTROL Δ media (IC95%)	P
Peso (Kg)					
CPAP	99,6 (24,5)	100,7 (24,4)	1,0 (-0,3 a 2,3)	0,9 (-0,7 a 2,5)	0,263
Control	95,6 (17,6)	95,7 (17,9)	0,1 (-0,9 a 1,2)		
PAS 24h					
CPAP	138,6 (14,7)	138,0 (13,4)	-0,6 (-4,0 a 2,9)	-2,0 (-6,8 a 2,7)	0,394
Control	141,2 (13,2)	141,7 (12,6)	0,5 (-3,5 a 4,6)		
PAS diurna					
CPAP	141,4 (17,3)	141,1 (14,5)	-0,3 (-4,3 a 3,7)	-1,8 (-6,6 a 3,1)	0,468
Control	143,6 (13,0)	144,2 (12,6)	0,7 (-3,4 a 4,7)		
PAS nocturna					
CPAP	133,2 (11,7)	131,5 (13,3)	-1,7 (-5,9 a 2,4)	-3,2 (-9,1 a 2,7)	0,285
Control	136,7 (15,5)	136,8 (15,4)	0,1 (-4,8 a 5,0)		
PAD 24 h					
CPAP	79,6 (13,0)	78,1 (13,1)	-1,5 (-3,4 a 0,5)	-2,1 (-5,1 a 1,0)	0,179
Control	77,0 (10,9)	77,9 (11,0)	0,9 (-1,5 a 3,4)		
PAD diurna					
CPAP	81,9 (13,9)	80,6 (14,1)	-1,2 (-3,5 a 1,0)	-1,9 (-5,2 a 1,4)	0,251
Control	79,1 (11,2)	80,0 (12,0)	0,9 (-1,5 a 3,4)		
PAD nocturna					
CPAP	75,1 (12,5)	72,8 (12,6)	-2,3 (-4,9 a 0,4)	-2,8 (-6,5 a 0,9)	0,132
Control	72,1 (11,2)	73,5 (10,2)	1,3 (-1,7 a 4,3)		
PAM 24 h					
CPAP	100,3 (12,0)	99,7 (11,8)	-0,6 (-3,2 a 2,0)	-1,2 (-4,8 a 2,4)	0,506
Control	100,4 (8,7)	101,0 (9,1)	0,6 (-2,3 a 3,4)		
PAM diurna					
CPAP	102,9 (13,2)	102,2 (88,8)	-0,7 (-3,6 a 2,2)	-1,4 (-5,1 a 2,4)	0,461
Control	102,4 (8,9)	103,2 (9,7)	0,8 (-2,0 a 3,5)		
PAM nocturna					
CPAP	95,8 (10,6)	94,7 (11,3)	-1,1 (-4,3 a 2,0)	-2,0 (-6,4 a 2,3)	0,356
Control	96,0 (10,7)	96,8 (10,1)	0,8 (-3,0 a 4,7)		
FC media 24 h					
CPAP	69,5 (10,6)	67,8 (11,1)	-1,7 (-4,6 a 1,1)	-2,8 (-6,0 a 0,3)	0,076
Control	68,6 (11,7)	69,9 (10,8)	1,3 (-0,6 a 3,2)		

Grupo CPAP, n=31; grupo CONTROL, n= 33. PA en mmHg. FC en min^{-1} .

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el periodo inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

Comparaciones entre medias CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre medias CPAP vs control en la visita final: $p > 0,05$ en todos los casos (t Student para muestras independientes).

TABLA 16. Efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria por MAPA: variabilidad, PA máximas y mínimas.

Variable	Basal Media (DE)	Seguimiento Media (DE)	Cambio promedio respecto basal no ajustado Δ media (IC95%)	Diferencia ajustada entre CPAP y CONTROL Δ media (IC95%)	P
Variabilidad (DE PAM 24h)					
CPAP	11,3 (3,2)	11,2 (3,0)	-0,1 (-1,0 a 0,9)	-0,7 (-1,9 a 0,5)	0,258
Control	11,2 (2,1)	11,9 (2,5)	0,7 (-0,3 a 1,7)		
PAS máxima diurna					
CPAP	169,5 (22,3)	173,3 (19,4)	3,7 (-2,8 a 10,2)	1,5 (-5,8 a 8,8)	0,684
Control	173,7 (16,4)	174,0 (15,9)	0,2 (-5,6 a 6,1)		
PAS máxima nocturna					
CPAP	156,7 (16,9)	154,7 (17,6)	-2,0 (-8,9 a 4,9)	-4,4 (-12,1 a 3,4)	0,264
Control	157,5 (18,3)	159,5 (17,6)	2,0 (-3,9 a 7,9)		
PAS mínima diurna					
CPAP	114,0 (14,9)	115,7 (14,8)	1,7 (-3,3 a 6,6)	2,1 (-4,0 a 8,2)	0,488
Control	114,4 (14,1)	113,8 (13,3)	-0,6 (-5,9 a 4,6)		
PAS mínima nocturna					
CPAP	111,0 (13,6)	111,6 (14,1)	0,5 (-4,1 a 5,2)	0,5 (-6,4 a 7,4)	0,882
Control	117,0 (16,8)	114,5 (17,4)	-2,6 (-8,5 a 3,4)		
PAD máxima diurna					
CPAP	100,7 (15,6)	101,2 (15,7)	0,5 (-4,1 a 5,2)	0 (-5,6 a 5,7)	0,989
Control	100,9 (14,4)	100,6 (15,1)	0,7 (-4,0 a 5,4)		
PAD máxima nocturna					
CPAP	92,1 (14,2)	89,5 (14,6)	-2,6 (-6,5 a 1,3)	-5,0 (-10,4 a 0,3)	0,063
Control	86,2 (12,5)	91,0 (11,6)	4,8 (0,4 a 9,3)		
PAD mínima diurna					
CPAP	62,8 (14,0)	62,7 (13,3)	-0,2 (-4,3 a 4,0)	0,4 (-2,9 a 3,7)	0,913
Control	59,8 (9,5)	60,9 (10,8)	1,1 (-1,9 a 4,1)		
PAD mínima nocturna					
CPAP	59,1 (12,9)	56,6 (11,1)	-2,5 (-5,5 a 0,5)	-1,7 (-5,1 a 1,8)	0,348
Control	57,8 (10,6)	57,4 (9,5)	-0,4 (-3,1 a 2,4)		
Presión del pulso 24 h					
CPAP	59,0 (12,8)	59,9 (11,3)	0,9 (-1,3 a 3,1)	0,3 (-2,6 a 3,1)	0,837
Control	64,2 (14,8)	63,8 (13,5)	-0,4 (-2,7 a 1,9)		

Grupo CPAP, n=31; grupo CONTROL, n= 33. PA en mmHg.

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

Comparaciones entre medias CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre medias CPAP vs control en la visita final: $p > 0,05$ en todos los casos (t Student para muestras independientes).

TABLA 17. Efecto de la CPAP sobre el patrón circadiano y el control de la PA ambulatoria por MAPA.

Variable	CPAP (n= 31) n (%)		CONTROL (n= 33) n (%)		OR (IC95%)	P
	Basal	3 meses	Basal	3 meses		
Patrón circadiano de PAS						
Dipper	8 (25,8%)	11 (35,5%)	5 (15,2%)	5 (15,2%)	2,84 (0,76 a 10,54)	0,119
No dipper	14 (45,2%)	14 (45,2%)	21 (63,6%)	18 (54,6%)	0,53 (0,27 a 1,98)	0,533
Riser	9 (29,0%)	6 (19,3%)	7 (21,2%)	10 (30,3%)	0,47 (0,14 a 1,59)	0,222
Patrón circadiano de PAD						
Dipper	10 (32,3%)	16 (51,6%)	16 (48,5%)	11 (33,3%)	3,30 (1,02 a 10,67)	0,046
No dipper	17 (54,8%)	10 (32,3%)	12 (36,4%)	19 (57,6%)	0,27 (0,09 a 0,81)	0,020
Riser	4 (12,9%)	5 (16,1%)	5 (15,2%)	3 (9,1%)	3,00 (0,45 a 20,06)	0,258
HTA mal controlada						
24 h	26 (83,9%)	26 (83,9%)	30 (90,9%)	30 (90,9%)	1,23 (0,09 -16,6)	0,875
Diurna	21 (67,7%)	23 (74,2%)	27 (81,8%)	30 (90,9%)	0,34 (0,06 a 1,89)	0,255
Nocturna	28 (90,3%)	27 (87,1%)	31 (93,9%)	31 (93,9%)	0,45 (0,06 a 3,46)	0,445

En todos los casos, n (%).

Valores P de la odds ratio (intervalo de confianza del 95%) de tener un determinado patrón circadiano o control tensional en la visita a los 3 meses de tratamiento en el grupo CPAP en comparación con el CONTROL.

La odds ratio se estimó mediante regresión logística tras ajustar por el estado basal en la visita inicial [dipper, no dipper, riser o hipertenso mal controlado]. Grupo CONTROL: grupo de referencia.

Se definió HTA mal controlada según los criterios de la ESC-ESH¹: PA ambulatoria de 24 h $\geq 130/80$, PA diurna $\geq 135/85$ y PA nocturna $\geq 120/70$. La categoría dipper incluye los dipper extremos.

TABLA 18. Efecto de la CPAP sobre la caída nocturna de la PA ambulatoria.

Variable	Basal Media (DE)	Seguimiento Media (DE)	Cambio promedio respecto basal no ajustado Δ media (IC95%)	Diferencia ajustada entre CPAP y CONTROL Δ media (IC95%)	P
Caída nocturna PAS (%)					
CPAP	5,2 (7,9)	6,5 (6,9)	1,4 (7,5)	1,3 (-1,8 a 4,3)	0,406
Control	4,8 (6,2)	5,1 (7,4)	0,3 (6,2)		
Caída nocturna PAD (%)					
CPAP	7,8 (8,2)	9,3 (8,7)	1,4 (8,5)	2,1 (-1,5 a 5,6)	0,248
Control	8,6 (7,4)	7,6 (7,8)	-1,0 (7,0)		

Grupo CPAP, n=31; grupo CONTROL, n= 33.

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

Comparaciones entre medias CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre medias CPAP vs control en la visita final: $p > 0,05$ en todos los casos (t Student para muestras independientes).

Efectos de la CPAP sobre la PA: análisis por protocolo excluyendo uso subóptimo de la CPAP y normotensos con antihipertensivos

Se realizaron dos análisis por protocolo de los efectos de la CPAP sobre la PA, que se comparan en la TABLAS 20-22 con los resultados del análisis inicial por intención de tratar con el conjunto de los 64 pacientes. En el primer análisis se excluyeron del grupo CPAP a los 10 pacientes (32%) que hicieron un uso subóptimo de la CPAP definido como menos de 4 h/noche, lo que dejó 54 pacientes para el análisis: 21 tratados con CPAP y 33 controles. El segundo análisis pretendía valorar el efecto de la CPAP realizada un mínimo de 4 h/noche sobre los hipertensos refractarios mal controlados, por lo que además se excluyeron del análisis aquellos pacientes con una PA 24 h normal por MAPA (PAS 24 h <130 y PAD <80 mmHg)¹, dejando un total de 47 pacientes en el análisis: 17 tratados con CPAP y 30 controles.

- *Análisis de las diferencias entre los pacientes que hicieron un uso óptimo o subóptimo de la CPAP (TABLA 19).* El uso medio de la CPAP en el grupo CPAP fue de $4,7 \pm 2,5$ h/noche, incluyendo a dos pacientes que la usaron menos de una semana por intolerancia. Usaron

la CPAP <4h/noche 10 de los 31 pacientes del grupo CPAP (mediana [RIC], 1,8 [0-3,8] h/noche vs 5,7 [4,1-10,2] el resto). Los pacientes que hicieron un uso subóptimo de la CPAP o la intoleraron presentaban un mayor porcentaje de fumadores activos (40% vs 4,8%; prueba exacta de Fisher, P= 0,027), referían con mayor frecuencia crisis asfícticas (70% vs 23,8%; prueba exacta de Fisher, P=0,021) y tenían una PCR significativamente más elevada (mediana, 0,65 mg/dL [0,1-1,68] vs 0,3 [0,1-2,3]; U de Mann-Whitney, P= 0,019). No se diferenciaban significativamente de los pacientes que usaron la CPAP un mínimo de 4 h/noche durante los 3 meses del estudio en el resto de las variables principales analizadas: edad, sexo, IMC, somnolencia, IAH, porcentaje de SAHOS grave, SaO₂ mínima o media, ID3%, presión óptima de la CPAP, patrón circadiano de la PA, PA 24 h, control de la PA, albuminuria o puntuación total del cuestionario FOSQ.

Tras la exclusión del análisis de los pacientes que hicieron un uso subóptimo de la CPAP no se modificaron sustancialmente los resultados encontrados en el análisis inicial por intención de tratar respecto a la PA, FC, presión del pulso o la caída nocturna de la PA (TABLAS 20-21) aunque, en general, se observó un mayor descenso de la PAS y PAD que oscilaba alrededor de 2,5 mmHg para la PA de 24 h y la PA diurna, y llegaba a los 4,1 mmHg (IC95%: -10,8 a 2,6; P= 0,227) en el caso de la PAS nocturna, siempre sin alcanzar la significación estadística (TABLA 20). Cuando se aseguraba un uso adecuado de la CPAP también se observaba una mayor disminución de la variabilidad de la PAM (media: -1,3 [IC95%: 2,6 a 0,1], P= 0,066) y se incrementaba el efecto de la CPAP sobre la disminución de los picos de las PA nocturnas sistólica y diastólica (-6,6 mmHg [IC95%: -15 a 1,8], P= 0,123 y -4,8 [-10,4 a 0,7], P=0,087) aunque estos cambios tampoco eran estadísticamente significativos (TABLA 21).

El efecto de la CPAP sobre el grado de control de la HTA resistente no varió tras excluir del análisis a los pacientes con un uso insuficiente de la CPAP y seguía siendo no significativo (TABLA 22). Por otra parte, se seguía observando que el tratamiento con CPAP disminuía significativamente la probabilidad de tener un patrón no dipper de PAD (OR 0,27 [IC95%: 0,08-0,95], P= 0,042) [TABLA 22].

Los resultados fueron muy similares cuando se analizaron solo los 47 pacientes hipertensos mal controlados [TABLAS 20-22]. No obstante, cabe subrayar que en este subgrupo de pacientes el descenso de la PAS nocturna era aún mayor cuando se aseguraba un uso de la CPAP superior a 4 h/noche (-5,1 mmHg [-12,3 a 2,1]), aunque sin alcanzar la significación estadística (P= 0,160).

TABLA 19. Diferencias entre los pacientes del grupo CPAP que usaron la CPAP <4 h/noche y el resto.

Variable	CPAP ≥4 h/noche (n= 21)	CPAP <4 h/noche (n= 10)	P
Sexo masculino, n (%)	17 (81%)	9 (90%)	1,000
Edad (años)	62,6 (39-70)	60,4 (43-70)	0,693
IMC	34,1 (25-50,8)	34,8 (26,1-51)	0,787
Tabaquismo activo, n (%)	1 (4,8%)	4 (40%)	0,027
Diabetes tipo 2, n (%)	12 (57,1%)	6 (60%)	1,000
Epworth	10 (3-20)	11 (4-21)	0,546
IAH (h ⁻¹)	57 (23-108)	50 (15-115)	0,466
SAHOS grave (IAH ≥30), n (%)	16 (76,2%)	8 (80%)	1,000
Crisis asfícticas, n (%)	5 (23,8%)	7 (70%)	0,021
SaO ₂ media durante el sueño (%)	92 (82-97)	91,5 (89-96)	0,917
SaO ₂ mínima durante el sueño (%)	78 (49-85)	74,5 (55-90)	0,819
CT90 (%)	9,4 (0,2-83,2)	20,2 (0-48,9)	0,663
ID3%	56,4 (22,4-101,2)	44,7 (11,2-116,1)	0,724
Presión óptima CPAP (cmH ₂ O)	10 (8-12)	10 (8-14)	0,574
Uso CPAP (h/noche)	5,7 (4,1-10,2)	1,8 (0-3,8)	<0,0005
Nº antihipertensivos	4 (3-6)	4 (3-5)	0,663
PAS 24 h (mmHg)	140 (111-177)	139 (123-164)	0,852
PAD 24 h (mmHg)	80 (53-100)	78 (59-103)	0,884
HTA mal controlada (MAPA ≥130/80), n (%)	17 (81%)	8 (80%)	1,000
Patrón circadiano, n (%)			0,884
Dipper	5 (23,8%)	3 (30%)	
No dipper	10 (47,6%)	4 (40%)	
Riser	6 (28,6%)	3 (30%)	
PCR estándar (mg/dL)	0,3 (0,1-2,3)	0,65 (0,1-1,68)	0,019
Albuminuria (mg/24 h)	14,6 (3-217)	48 (3-277)	0,327
FOSQ. Puntuación total	18,38 (14,08-20)	18,08 (9,9-19,88)	0,983

Mediana (rango), salvo que se indique lo contrario. En variables categóricas, n (%).

Valores P según X², prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney para muestras independientes, según corresponda.

TABLA 20. Efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria. Análisis por protocolo en los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche y, posteriormente, excluyendo también a los hipertensos resistentes bien controlados con el tratamiento antihipertensivo.

Variable	Diferencias intergrupo ajustadas (Δ CPAP – Δ CONTROL) <i>Δ media (IC95%)</i>					
	Análisis por intención de tratar		Análisis por protocolo			
	Análisis por intención de tratar <i>n= 64</i>	P	Excluyendo uso CPAP <4 h/noche <i>n= 54</i>	P	Incluyendo solo CPAP ≥ 4 h/noche e HTA mal controlada <i>n=47</i>	P
PAS						
24h	-2,0 (-6,8 a 2,7)	0,394	-2,6 (-7,8 a 2,7)	0,338	-3,1 (-8,4 a 2,3)	0,255
Diurna	-1,8 (-6,6 a 3,1)	0,468	-2,4 (-7,8 a 3,0)	0,380	-2,7 (8,2 a 2,8)	0,333
Nocturna	-3,2 (-9,1 a 2,7)	0,285	-4,1 (-10,8 a 2,6)	0,227	-5,1 (-12,3 a 2,1)	0,160
PAD						
24h	-2,1 (-5,1 a 1,0)	0,179	-2,6 (-6,1 a 1,0)	0,150	-1,8 (-5,9 a 2,3)	0,380
Diurna	-1,9 (-5,2 a 1,4)	0,251	-2,6 (-6,4 a 1,1)	0,165	-2,2 (6,6 a 2,2)	0,320
Nocturna	-2,8 (-6,5 a 0,9)	0,132	-2,6 (-6,4 a 1,3)	0,185	-1,3 (-5,8 a 3,2)	0,608
PAM						
24h	-1,2 (-4,8 a 2,4)	0,506	-1,9 (-5,8 a 2,0)	0,337	-1,3 (-5,5 a 2,9)	0,531
Diurna	-1,4 (-5,1 a 2,4)	0,461	-2,2 (-6,3 a 1,8)	0,272	-1,6 (-6,0 a 2,9)	0,487
Nocturna	-2,0 (-6,4 a 2,3)	0,356	-2,6 (-7,3 a 2,1)	0,275	-1,9 (6,8 a 3,0)	0,434
FC media 24 h	-2,8 (-6,0 a 0,3)	0,076	-2,8 (-6,5 a 0,9)	0,137	-2,2 (-6,1 a 1,7)	0,268
Presión del pulso ambulatoria	0,3 (-2,6 a 3,1)	0,837	0,6 (-2,6 a 3,9)	0,694	-0,9 (4,4 a 2,5)	0,593

PA en mmHg.

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

TABLA 21. Efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria: caída nocturna, variabilidad y PA máximas y mínimas. Análisis por protocolo en los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche y, posteriormente, excluyendo también a los hipertensos resistentes bien controlados con el tratamiento antihipertensivo.

Variable	Diferencias intergrupo ajustadas (Δ CPAP – Δ CONTROL) <i>Δ media (IC95%)</i>					
	Análisis por intención de tratar		Análisis por protocolo			
	Análisis por intención de tratar <i>n= 64</i>	P	Excluyendo uso CPAP <4 h/noche <i>n= 54</i>	P	Incluyendo solo CPAP ≥ 4 h/noche e HTA mal controlada <i>n=47</i>	P
Caída nocturna (%)						
PAS	1,3 (-1,8 a 4,3)	0,406	1,5 (-2,0 a 5,0)	0,389	1,8 (-2,2 a 5,8)	0,385
PAD	2,1 (-1,5 a 5,6)	0,248	1,0 (-2,7 a 4,6)	0,606	1,1 (-2,9 a 5,1)	0,576
Variabilidad (DE PAM 24 h)	-0,7 (-1,9 a 0,5)	0,258	-1,3 (-2,6 a 0,1)	0,066	-1,2 (-2,7 a 0,4)	0,136
PAS máxima						
Diurna	1,5 (-5,8 a 8,8)	0,684	-1,9 (-9,9 a 6,0)	0,631	-1,4 (-9,7 a 6,9)	0,737
Nocturna	-4,4 (-12,1 a 3,4)	0,264	-6,6 (-15,0 a 1,8)	0,123	-6,3 (-15,3 a 2,7)	0,164
PAS mínima						
Diurna	2,1 (-4,0 a 8,2)	0,488	1,8 (-5,1 a 8,6)	0,607	1,6 (-5,2 a 8,3)	0,642
Nocturna	0,5 (-6,4 a 7,4)	0,882	-0,6 (-8,8 a 7,6)	0,881	-0,8 (-9,8 a 8,1)	0,849
PAD máxima						
Diurna	0 (-5,6 a 5,7)	0,989	-2,4 (-8,9 a 4,0)	0,455	-1,8 (-8,8 a 5,1)	0,599
Nocturna	-5,0 (-10,4 a 0,3)	0,063	-4,8 (-10,4 a 0,7)	0,087	-2,8 (-8,8 a 3,1)	0,343
PAD mínima						
Diurna	0,4 (-2,9 a 3,7)	0,913	-2,2 (-7,3 a 3,0)	0,403	0 (-5,9 a 5,8)	0,989
Nocturna	-1,7 (-5,1 a 1,8)	0,348	-0,5 (-4,4 a 3,3)	0,775	0,6 (-3,7 a 5,0)	0,775

PA en mmHg.

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

TABLA 22. Efecto de la CPAP sobre el ritmo circadiano y el control de la PA ambulatoria por MAPA. Análisis por intención de tratar y análisis por protocolo en los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche.

Variable	Análisis por intención de tratar <i>n= 64</i>		Análisis por protocolo excluyendo uso CPAP <4 h /noche <i>n= 54</i>	
	Odds ratio ajustadas (IC95%)	P	Odds ratio ajustadas (IC95%)	P
Patrón circadiano de PAS				
Dipper	2,84 (0,76 a 10,54)	0,119	3,78 (0,81-17,53)	0,09
No dipper	0,53 (0,27 a 1,98)	0,533	0,55 (0,18-1,72)	0,308
Riser	0,47 (0,14 a 1,59)	0,222	0,64 (0,17-2,40)	0,498
Patrón circadiano de PAD				
Dipper	3,30 (1,02 a 10,67)	0,046	3,06 (0,81-11,51)	0,098
No dipper	0,27 (0,09 a 0,81)	0,020	0,27 (0,08 a 0,95)	0,042
Riser	3,00 (0,45 a 20,06)	0,258	3,22 (0,48-21,65)	0,229
HTA mal controlada				
24 h	1,23 (0,09 -16,6)	0,875	1,48 (0,10-21,7)	0,774
Diurna	0,34 (0,06 a 1,89)	0,255	0,35 (0,06-2,02)	0,241
Nocturna	0,45 (0,06 a 3,46)	0,445	0,32 (0,03-3,99)	0,375

En todos los casos, n (%).

Valores P de la odds ratio (intervalo de confianza del 95%) de tener un determinado patrón circadiano o control tensional en la visita a los 3 meses de tratamiento en el grupo CPAP en comparación con el CONTROL.

La odds ratio se estimó mediante regresión logística tras ajustar por el estado basal en la visita inicial [dipper, no dipper, riser o hipertenso mal controlado]. Grupo CONTROL: grupo de referencia.

Se definió HTA mal controlada según los criterios de la ESC-ESH¹: PA ambulatoria de 24 h $\geq 130/80$, PA diurna $\geq 135/85$ y PA nocturna $\geq 120/70$ mmHg. La categoría dipper incluye los dipper extremos.

4.3.2. Somnolencia y calidad de vida

En la TABLA 23 se muestran para ambos grupos de tratamiento los valores basales y finales y los cambios de la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth, de la puntuación total del cuestionario de impacto funcional del sueño FOSQ, del índice de calidad de vida EuroQol-5D y de las escalas visuales analógicas (EVA) de calidad de vida (EuroQol-5D) y de percepción subjetiva de enfermedad. En el caso de FOSQ y el índice EuroQol-5D, que no seguían una distribución normal se transformaron logarítmicamente antes de ser analizados mediante ANCOVA con ajuste para los valores basales de cada variable, aunque los resultados se han expresado en la tabla como media (DE) o media (IC95%) sin transformar.

Como era esperable, la somnolencia diurna mejoró significativamente en el grupo CPAP respecto al CONTROL un promedio de -2 puntos de la escala de Epworth (IC95% -3,5 a -0,5; P= 0,01) [TABLA 23]. Cuando se analizaron solo los pacientes que usaron la CPAP ≥ 4 h/noche la mejoría de la somnolencia en el grupo CPAP se hizo mayor (-2,4; P= 0,001) con descensos de la puntuación de la escala de Epworth de hasta -2,5 puntos al considerar solo los hipertensos mal controlados (P= 0,01) [TABLA 24].

Además se observó una mejoría significativa de la calidad de vida en el grupo CPAP tras el tratamiento con CPAP cuando se midió mediante la EVA del cuestionario EuroQol-5D (media, 7,3 puntos [IC95% 1,2 a 13,4]) aunque las diferencias con el grupo CONTROL no alcanzaron significación estadística (5,3 [-1,5 a 12]; P= 0,124) [TABLA 23]. Cuando del análisis se excluyeron a los pacientes que usaron la CPAP menos de 4 h/noche, la mejoría de la EVA EuroQol-5D se hizo más importante y significativa (Δ 9,3 puntos [2,0 a 16,6]; P= 0,013 respecto al grupo CONTROL) [TABLA 24].

No se observaron diferencias significativas con la CPAP en la puntuación total del cuestionario FOSQ ni del índice EuroQol-5D o de la EVA de percepción de enfermedad ni en el análisis por intención de tratar (TABLA 23) ni en los dos análisis por protocolo (TABLA 24). La EVA del EuroQol fue más sensible para detectar cambios que la EVA de percepción subjetiva de enfermedad: la diferencia principal entre ambas es que la primera estaba milimetrada con una escala de 0 a 100 y la segunda, no (era una línea recta sin marcas).

TABLA 23. Efecto de la CPAP sobre la calidad de vida y la somnolencia diurna.

Variable	Basal Media (DE)	Seguimiento Media (DE)	Cambio promedio respecto basal no ajustado Δ media (IC95%)	Diferencia ajustada entre CPAP y CONTROL Δ media (IC95%)	P
Epworth					
CPAP	11,5 (4,9)	9,2 (5,0)	-2,3 (-3,5 a 1,1)	-2,0 (-3,5 a -0,5)	0,010
Control	10,7 (5,5)	10,5 (5,5)	-0,2 (-1,2 a 0,9)		
FOSQ. Puntuación total ^(a)					
CPAP	17,7 (2,1)	17,6 (2,3)	-0,1 (-0,7 a 0,6)	-0,3 (-1,0 a 0,4)	0,367 ^(a)
Control	17,6 (1,9)	17,8 (2,0)	0,3 (-0,1 a 0,6)		
EuroQol-5D. Índice ^(a)					
CPAP	0,77 (0,17)	0,79 (0,17)	0,02 (-0,04 a 0,08)	-0,02 (-0,07 a 0,10)	0,692 ^(a)
Control	0,74 (0,20)	0,77 (0,20)	0,02 (-0,06 a 0,10)		
Escala visual analógica EuroQol-5D					
CPAP	68,6 (19,1)	75,9 (16,6)	7,3 (1,2 a 13,4)	5,3 (-1,5 a 12,0)	0,124
Control	63,8 (16,2)	68,0 (16,4)	4,3 (-0,9 a 9,4)		
Escala visual analógica percepción enfermedad					
CPAP	64,7 (23,9)	64,6 (21,5)	-0,1 (-8,3 a 8,1)	1,2 (-8,4 a 10,7)	0,809
Control	57,1 (22,0)	60,1 (21,1)	3,0 (-5,1 a 11,1)		

Grupo CPAP, n=31; grupo CONTROL, n= 33. PA en mmHg.

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

Comparaciones entre medias CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre medias CPAP vs control en la visita final: $p > 0,05$ en todos los casos (t Student para muestras independientes).

(a) Las variables FOSQ y EuroQol-5D seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad por lo que se transformaron logarítmicamente antes de ser analizadas mediante ANCOVA pero en la tabla se muestran los valores no transformados. El valor P del ANCOVA corresponde a la variable transformada. Comparaciones entre medianas CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre grupos en la visita final: p bilateral $> 0,05$ en todos los casos (U de Mann-Whitney).

TABLA 24. Efecto de la CPAP sobre la calidad de vida y la somnolencia diurna. Análisis por protocolo de los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche y, posteriormente, excluyendo también a los hipertensos resistentes bien controlados con el tratamiento antihipertensivo.

Variable	Diferencias intergrupo ajustadas (Δ CPAP – Δ CONTROL) <i>Δ media (IC95%)</i>					
	Análisis por intención de tratar		Análisis por protocolo			
	Análisis por intención de tratar <i>n= 64</i>	P	Excluyendo uso CPAP <4 h/noche <i>n= 54</i>	P	Incluyendo solo CPAP ≥ 4 h/noche e HTA mal controlada <i>n=47</i>	P
Epworth	-2,0 (-3,5 a -0,5)	0,010	-2,4 (-4,0 a -0,9)	0,001	-2,5 (-4,4 a -0,6)	0,01
FOSQ. Puntuación total ^(a)	-0,3 (-1,0 a 0,4)	0,367	-0,1 (-0,9 a 0,7)	0,814	-0,2 (-1,1 a 0,7)	0,658
EuroQol-5D. Índice ^(a)	-0,02 (-0,07 a 0,10)	0,692	0,04 (-0,05 a 0,13)	0,268	0 (-0,06 a 0,14)	0,397
Escala visual analógica EuroQol-5D	5,3 (-1,5 a 12,0)	0,124	9,3 (2,0 a 16,6)	0,013	7,3 (-0,8 a 15,3)	0,076
Escala visual analógica de percepción de la enfermedad	1,2 (-8,4 a 10,7)	0,809	7,9 (-2,4 a 18,2)	0,130	5,8 (-5,5 a 17,0)	0,306

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la PA con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

(a) Las variables FOSQ y EuroQol-5D seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad por lo que se transformaron logarítmicamente antes de ser analizadas mediante ANCOVA pero en la tabla se muestran los valores no transformados. El valor P del ANCOVA corresponde a la variable transformada.

4.3.3. Albuminuria

La albuminuria no seguía una distribución normal por lo que se transformó logarítmicamente para poderla analizar mediante ANCOVA ajustando por los valores de albuminuria basales. En la TABLA 25 figuran los valores no transformados con el valor P del análisis con la variable transformada. No se observaron efectos de la CPAP sobre la albuminuria en nuestro estudio cuando se analizaron las diferencias ajustadas entre los grupos CPAP y CONTROL de los cambios de albuminuria entre la visita final y la inicial ajustados por la albuminuria inicial. Tampoco había diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaban entre ambos grupos la albuminuria basal, a los 3 meses o las diferencias crudas entre ambas visitas ($\Delta_{\text{final-inicial}}$). Así, por ejemplo las medias de las diferencias crudas del $\log(\text{albuminuria})$ entre la visita final y la inicial fueron de $-0,06 \pm 0,39$ para el grupo CPAP vs $-0,04 \pm 0,34$ para los controles (t Student, $P = 0,835$).

En el análisis por protocolo, que excluía a los pacientes con un uso subóptimo de la CPAP, el efecto sobre la albuminuria era más claro que en el análisis inicial por intención de tratar: la albuminuria descendía en la visita final en promedio $-2,6$ (IC95% $-24,3$ a $29,4$) mg/24 h más en el grupo CPAP tras ajustar por la albuminuria inicial pero el descenso no fue estadísticamente significativo. Los resultados fueron parecidos cuando en el análisis se incluían solo a los pacientes que inicialmente tenían una HTA resistente mal controlada. (TABLA 26).

4.3.4. Metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina

En la TABLA 25 se describe el efecto de la CPAP sobre el metabolismo de la glucosa. La insulinemia, la hemoglobina glicada y el HOMA-IR tenían distribuciones sesgadas no ajustadas a la normalidad por lo que se transformaron logarítmicamente antes de ser analizadas mediante análisis de la covarianza (ANCOVA) ajustando por los valores en la visita basal. En la tabla se muestran los valores no transformados con el valor P del ANCOVA de la variable transformada.

No se observaron efectos estadísticamente significativos de la CPAP sobre la glucemia basal, la insulinemia basal o los índices de resistencia a la insulina HOMA-IR y QUICKI en el ANCOVA. Tampoco había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CPAP y el CONTROL cuando se comparaban las diferencias no ajustadas de las medianas de las mismas variables mediante pruebas no paramétricas como la U de Mann-Whitney ($p > 0,05$): por ejemplo en el caso del índice HOMA-IR (mediana $\Delta_{\text{final-inicial}}$ [RIC]: -0,39 [-0,89 a 1,86] en el grupo CPAP vs 0,63 [-0,07 a 1,41] en el grupo CONTROL; $P > 0,05$) y en el caso del QUICKI ($\Delta_{\text{final-inicial}}$ -0,004 [-0,019 a 0,006] en el grupo CPAP vs -0,005 [-0,016 a 0,002] en los controles; $P > 0,05$). Los valores de HOMA-IR eran muy elevados y los de QUICKI bajos, indicando insulin-resistencia en ambos grupos antes y después del tratamiento.

Los resultados anteriores del efecto de CPAP sobre la resistencia a la insulina apenas variaron cuando se volvieron a analizar los datos excluyendo del grupo CPAP a los 10 pacientes del grupo CPAP que hicieron un uso subóptimo de la CPAP menos de 4 h por noche. Tampoco se modificaron los resultados respecto a glicemia, insulinemia, HOMA-IR o QUICKI en el análisis por protocolo que consideraba solo a los pacientes con HTA resistente mal controlada y, dentro del grupo CPAP, a quienes usaban más de 4 h/noche la CPAP. (TABLA 26).

TABLA 25. Efecto de la CPAP sobre la albuminuria y los índices de resistencia a la insulina.

Variable	Basal Media (DE)	3 meses Media (DE)	Cambio promedio respecto basal no ajustado Δ media (IC95%)	Diferencia ajustada entre CPAP y CONTROL Δ media (IC95%)	P
Albuminuria ^(a) (mg/24 h)					
CPAP	63,2 (83,7)	83,8 (165,9)	20,6 (-26,4 a 67,6)	29,6 (-21,1 a 80,2)	0,775 ^(a)
Control	121 (252)	106 (219,9)	-15,5 (-40 a 8,5)		
Glucemia (mg/dL)					
CPAP	120 (40)	131 (55)	10,9 (-1,0 a 22,8)	1,6 (-21,9 a 25,2)	0,890
Control	133 (54)	141 (74)	8,8 (-11,2 a 28,7)		
Insulinemia ^(a) (μ U/mL)					
CPAP	14,2 (7,5)	15,7 (10,8)	1,5 (-1,8 a 4,8)	-0,1 (-4,1 a 4,0)	0,980 ^(a)
Control	17,7 (19,7)	18,8 (16,8)	0,6 (-2,3 a 3,6)		
HOMA-IR ^(a)					
CPAP	4,55 (4,24)	5,90 (7,02)	1,35 (-0,20 a 2,99)	0,95 (-0,89 a 2,80)	0,483 ^(a)
Control	5,58 (5,74)	6,07 (6,18)	0,49 (-0,59 a 1,56)		
QUICKI					
CPAP	0,321 (0,032)	0,319 (0,044)	-0,003 (-0,018 a 0,013)	0,008 (-0,008 a 0,023)	0,329
Control	0,313 (0,029)	0,306 (0,024)	-0,007 (-0,015 a 0,001)		
Peso (Kg)					
CPAP	99,6 (24,5)	100,7 (24,4)	1,0 (-0,3 a 2,3)	0,9 (-0,7 a 2,5)	0,693
Control	95,6 (17,6)	95,7 (17,9)	0,1 (-0,9 a 1,2)		

Grupo CPAP, n=31; grupo CONTROL, n= 33. PA en mmHg.

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la variable con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

Comparaciones entre medias CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre medias CPAP vs control en la visita final: $p > 0,05$ en todos los casos (t Student para muestras independientes).

(a) La albuminuria, la HbA_{1c}, la insulinemia y el HOMA-IR seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad por lo que se transformaron logarítmicamente antes de ser analizadas mediante ANCOVA pero en la tabla se muestran los valores no transformados. El valor P corresponde a la variable transformada. Las comparaciones entre medianas CPAP vs CONTROL en la visita basal y entre grupos en la visita final: p bilateral $> 0,05$ en todos los casos (U de Mann-Whitney).

TABLA 26. Efecto de la CPAP sobre la albuminuria y los índices de resistencia a la insulina. Análisis por protocolo en los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche y, posteriormente, excluyendo también a los hipertensos resistentes bien controlados con el tratamiento antihipertensivo.

Variable	Diferencias intergrupo ajustadas (Δ CPAP – Δ CONTROL) <i>Δ media (IC95%)</i>					
	Análisis por intención de tratar		Análisis por protocolo			
	Análisis por intención de tratar <i>n= 64</i>	P	Excluyendo uso CPAP <4 h/noche <i>n= 54</i>	P	Incluyendo solo CPAP ≥ 4 h/noche e HTA mal controlada <i>n=47</i>	P
Albuminuria ^(a) (mg/24 h)	29,6 (-21,1 a 80,2)	0,775	-2,6 (-24,3 a 29,4)	0,847	-4,6 (-35,3 a 26,1)	0,140
Glucemia (mg/dL)	1,6 (-21,9 a 25,2)	0,890	1,7 (-27,0 a 30,3)	0,909	2,1 (-31,0 a 35,3)	0,898
Insulinemia ^(a) (μ U/mL)	-0,1 (-4,1 a 4,0)	0,980	-0,6 (-5,3 a 4,0)	0,193	-0,4 (-5,6 a 4,8)	0,202
HOMA-IR ^(a)	0,95 (-0,89 a 2,80)	0,483	0,58 (-1,46 a 2,62)	0,326	0,81 (-1,54 a 3,17)	0,330
QUICKI	0,008 (-0,008 a 0,023)	0,329	0,012 (-0,006 a 0,031)	0,193	0,014 (-0,007 a 0,036)	0,180
Peso (Kg)	1,0 (-0,7 a 2,7)	0,246	1,0 (-0,7 a 2,7)	0,246	0,9 (-1,0 a 2,8)	0,344

Los datos en el período inicial y de seguimiento se muestran como media (DE).

El cambio promedio desde el período inicial se ha calculado como valor final – inicial y se muestra como media (IC95%: intervalo de confianza del 95%): diferencias negativas significan descenso de PA con el tratamiento.

Los efectos de la CPAP se han calculado restando a la media de las diferencias final – basal del grupo CPAP la misma diferencia en el grupo CONTROL. Los valores de P se calcularon mediante ANCOVA para las diferencias entre grupo CPAP – grupo CONTROL de los cambios de cada variable entre la visita inicial y la final, con ajuste por los valores iniciales de la variable en estudio en la visita basal (covariable): diferencias negativas denotan un mayor descenso de la variable con el tratamiento en el grupo CPAP que en el CONTROL (Δ grupo CPAP – Δ grupo CONTROL).

(a) La albuminuria, la HbA_{1c}, la insulinemia y el HOMA-IR seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad por lo que se transformaron logarítmicamente antes de ser analizadas mediante ANCOVA pero en la tabla se muestran los valores no transformados. El valor P corresponde a la variable transformada.

4.3.5. Renina y aldosterona.

Se estudiaron los efectos de la CPAP sobre el eje renina-aldosterona tras excluir los 8 pacientes (4 de cada grupo de tratamiento) que tomaban antialdosterónicos (espironolactona en todos los casos). La aldosterona plasmática y urinaria, la actividad renina plasmática (ARP) y el cociente aldosterona:ARP y sus diferencias entre la visita final y la inicial no seguían una distribución normal por lo que se analizaron mediante pruebas de contraste no paramétricas (TABLA 27).

La comparación intergrupo de los cambios de la ARP tras el tratamiento fue estadísticamente significativa (mediana $\Delta_{\text{final-inicial}}$ [RIC], -0,2 [0,6 a 0,1] $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ en el grupo CPAP vs 0,2 [-0,3 a 0,9] en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,041). Este descenso de la ARP en el grupo CPAP sin cambios significativos en los niveles de aldosterona plasmática condujo a un aumento significativo del cociente aldosterona:ARP en el grupo CPAP respecto al control (mediana $\Delta_{\text{final-inicial}}$ [RIC], 2,0 [-4,5 a 15,3] $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ en el grupo CPAP vs -0,8 [-16,3 a 3,6] en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,035).

Asimismo se observó un descenso significativo de la mediana de la aldosterona urinaria en el grupo CONTROL de 13,5 a 11,0 ng/mL (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, P= 0,004) vs un aumento de 13,7 a 14,2 en el grupo CPAP (P= 0,382) que se confirmaba al comparar las diferencias intergrupos de los cambios entre la aldosterona urinaria final e inicial (mediana $\Delta_{\text{final-inicial}}$ [RIC] 0 ng/mL [-4,1 a 9,9] en el grupo CPAP vs -3,8 [-7,6 a 0,8] en el CONTROL, U de Mann-Whitney, P= 0,027). Estos resultados respecto a la aldosterona urinaria se mantuvieron sin grandes variaciones cuando se analizó el subgrupo de pacientes con buen cumplimiento de la CPAP (TABLA 28) y de los hipertensos mal controlados (TABLA 29).

Cuando se excluyeron del análisis los 10 pacientes que usaban la CPAP <4 h/noche (TABLA 28), se acentuaron las diferencias intergrupos de los cambios en el cociente aldosterona:ARP a expensas de un mayor ascenso del cociente en el grupo CPAP (mediana $\Delta_{\text{final-inicial}}$, 3,7 $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ vs -0,8 en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,002). Esta diferencia aumentó aún más cuando se analizó el subgrupo de los pacientes hipertensos mal controlados (mediana $\Delta_{\text{final-inicial}}$, 6 $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ en el grupo CPAP vs -2,7 en los controles; P= 0,035), a expensas de una mayor caída de la ARP en el grupo CPAP, nuevamente sin cambios significativos en los niveles de aldosterona plasmática (TABLA 29).

TABLA 27. Efecto de la CPAP sobre el eje renina-aldosterona tras excluir los pacientes de tomaban espironolactona (n= 56).

Variable	Basal Mediana (RIC)	3 meses Mediana (RIC)	P intragrupo ^(c) (compara basal y 3 meses)	Cambio respecto basal no ajustado Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ ^(d)
Aldosterona plasmática ^(a) (ng·dL ⁻¹)					
CPAP (n=27)	12,8 (8,1-15,6)	11,7 (9,6-16,3)	0,889	-0,4 (-2,6 a 4,3)	0,787
P entre grupos ^(b)	0,762 ^(b)	0,706 ^(b)			
Control (n=29)	10,3 (7,7-17,1)	12,0 (6,3-17,2)	0,634	0,2 (-3,7 a 5,7)	
ARP (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹) ^(a)					
CPAP (n=27)	0,8 (0,3-1,9)	0,7 (0,2-1,0)	0,059	-0,2 (-0,6 a 0,1)	0,041
P entre grupos ^(b)	0,792 ^(b)	0,068 ^(b)			
Control (n=29)	0,8 (0,3-2,0)	1,1 (0,5-3,1)	0,264	0,2 (-0,3 a 0,9)	
Cociente aldosterona:ARP ^(a) (ng·dL ⁻¹ /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹)					
CPAP (n=27)	18,3 (5,3-35)	20,4 (9,0-57,5)	0,101	2,0 (-4,5 a 15,3)	0,035
P entre grupos ^(b)	0,889 ^(b)	0,074 ^(b)			
Control (n=29)	12,3 (4,7-42,5)	9,8 (3,7-23,6)	0,243	-0,8 (-16,3 a 3,6)	
Aldosterona en orina (μ g/24 h) ^(a)					
CPAP (n=27)	14,4 (12,4-23,7)	14,5 (13,0-26,9)	0,447	0,5 (-2,5 a 7,3)	0,017
P entre grupos ^(b)	0,163 ^(b)	0,001 ^(b)			
Control (n=29)	13,5 (10,8-17,2)	11,0 (5,1-14,4)	0,004	-3,8 (-7,6 a 0,8)	

Se han excluido del análisis los 4 pacientes del grupo CPAP y los 4 del grupo CONTROL que tomaban espironolactona.

(a) Las variables seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad, alguna de ellas incluso tras la transformación logarítmica por lo que se han analizado con pruebas no paramétricas y se muestran como mediana (RIC: rango intercuartil).

(b): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos.

(c): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

(d): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento . Prueba no paramétrica: U de Mann-Whitney.

TABLA 28. Efecto de la CPAP sobre el eje renina-aldosterona. Análisis por protocolo tras excluir los que usaban la CPAP <4 h/noche o tomaban espironolactona (n= 46).

Variable	Basal Mediana (RIC)	3 meses Mediana (RIC)	P intragrupo ^(c) (compara basal y 3 meses)	Cambio respecto basal no ajustado Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ ^(d)
Aldosterona plasmática ^(a) (ng·dL ⁻¹)					
CPAP (n=17)	12,8 (7,8-17,1)	11,5 (10,0-15,3)	0,453	-0,4 (-2,4 a 1,3)	0,593
P entre grupos ^(b)	0,750	0,873			
Control (n=29)	10,3 (7,7-17,1)	12,0 (6,3-17,2)	0,634	0,2 (-3,7 a 5,7)	
ARP (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹) ^(a)					
CPAP (n=17)	0,9 (0,3-2,4)	0,7 (0,2-1,0)	0,099	-0,3 (-0,7 a 0,1)	0,053
P entre grupos ^(b)	0,591	0,083			
Control (n=29)	0,8 (0,3-2,0)	1,1 (0,5-3,1)	0,264	0,2 (-0,3 a 0,9)	
Cociente aldosterona:ARP ^(a) (ng·dL ⁻¹ /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹)					
CPAP (n=17)	13,8 (5,0-42,5)	20,4 (9,9-58)	0,004	3,7 (0,3 a 15,7)	0,005
P entre grupos ^(b)	0,741	0,078			
Control (n=29)	12,3 (4,7-42,5)	9,8 (3,7-23,6)	0,243	-0,8 (-16,3 a 3,6)	
Aldosterona en orina (μ g/24 h) ^(a)					
CPAP (n=17)	13,7 (11,0-18,0)	14,2 (9,9-25,7)	0,382	0 (-4,1 a 9,9)	0,027
P entre grupos ^(b)	0,657	0,014			
Control (n=29)	13,5 (10,8-17,2)	11,0 (5,1-14,4)	0,004	-3,8 (-7,6 a 0,8)	

(a) Las variables seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad, alguna de ellas incluso tras la transformación logarítmica por lo que se han analizado con pruebas no paramétricas y se muestran como mediana (RIC: rango intercuartil).

(b): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos.

(c): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

(d): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento. Prueba no paramétrica: U de Mann-Whitney.

TABLA 29. Efecto de la CPAP sobre el eje renina-aldosterona. Análisis por protocolo en los pacientes hipertensos resistentes mal controlados tras excluir los que usaban la CPAP <4 h/noche o tomaban espironolactona (n= 41).

Variable	Basal Mediana (RIC)	3 meses Mediana (RIC)	P intragrupo ^(c) (compara basal y 3 meses)	Cambio respecto basal no ajustado Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ ^(d)
Aldosterona plasmática ^(a) (ng·dL ⁻¹)					
CPAP (n=15)	11,7 (7,4-15,6)	10,9 (9,7-13,8)	0,379	-0,4 (-2,6 a 1,0)	0,718
P entre grupos ^(b)	0,862	0,659			
Control (n=26)	11,2 (8,1-17,7)	12,2 (6,4-17,2)	0,722	-0,6 (-4,0 a 6,5)	
ARP (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹) ^(a)					
CPAP (n=15)	0,9 (0,2-1,9)	0,5 (0,2-0,9)	0,025	-0,4 (-0,8 a 0)	0,019
P entre grupos ^(b)	0,799	0,026			
Control (n=26)	0,7 (0,4-2,0)	1,1 (0,5-2,9)	0,338	0,2 (-0,3 a 0,8)	
Cociente aldosterona:ARP ^(a) (ng·dL ⁻¹ /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹)					
CPAP (n=15)	13,8 (5,3-52)	22,3 (10,8-58,5)	0,005	6,0 (0,5 a 16,2)	0,002
P entre grupos ^(b)	0,820	0,046			
Control (n=26)	15,6 (6,3-41)	10,1 (3,7-23,5)	0,178	-2,7 (17,2 a 3,3)	
Aldosterona en orina (μ g/24 h) ^(a)					
CPAP (n=15)	13,7 (9,5-15,9)	19,6 (12,4-26,9)	0,131	1,0 (0 a 14)	0,002
P entre grupos ^(b)	0,862	0,005			
Control (n=26)	13,6 (10,9-18,9)	10,5 (4,7-15,1)	0,004	-3,9 (-9,1 a -0,4)	

Se han excluido del análisis los 4 pacientes del grupo CPAP y los 4 del grupo CONTROL que tomaban espironolactona. n= 41 (CPAP, n=15; CONTROL, n=26).

(a) Las variables seguían una distribución asimétrica no ajustada a la normalidad, alguna de ellas incluso tras la transformación logarítmica por lo que se han analizado con pruebas no paramétricas y se muestran como mediana (RIC: rango intercuartil).

(b): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos.

(c): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

(d): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento . Prueba no paramétrica: U de Mann-Whitney.

4.3.6. Rigidez arterial y función endotelial

Se analizó mediante pruebas de contraste no paramétricas el efecto de la CPAP sobre el *augmentation index* corregido para una frecuencia cardíaca de 75 lpm (AIC), la velocidad de la onda del pulso (VOP) y el índice de hiperemia reactiva (IHR) en los pacientes que disponían de la medida basal y tras 3 meses de tratamiento (TABLA 30).

La mediana del AIC disminuyó con el tratamiento alrededor de un 1% en ambos grupos, la VOP aumentó alrededor de 0,1 m/s en ambos grupos y el IHR prácticamente no varió en ninguno de los dos grupos. Por lo tanto, no se hallaron efectos estadísticamente significativos de la CPAP sobre los parámetros de rigidez arterial ni sobre el IHR (TABLA 30). Estos resultados prácticamente no variaron cuando se excluyeron del grupo CPAP los pacientes que la usaban <4 h/noche (TABLA 31) ni cuando se excluyeron los pacientes con la HTA bien controlada con el tratamiento antihipertensivo prescrito (TABLA 32).

TABLA 30. Efecto de la CPAP sobre la rigidez arterial y el índice de hiperemia reactiva. Análisis por intención de tratar.

Variable	Basal Mediana (RIC)	3 meses Mediana (RIC)	P intragrupo (compara basal y 3 meses) ^(b)	Cambio respecto basal no ajustado Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ ^(c)
<i>Augmentation index</i> corregido [AIC] (%)					
CPAP (n=28)	26,0 (23-31,8)	25,8 (20,1-29,9)	0,294	-1,0 (-5,3 a 2,6)	0,711
P entre grupos ^(a)	0,847	0,970			
Control (n=32)	26,8 (22,5-31,4)	25,2 (21,6-30,4)	0,096	-1,2 (-5,5 a 1,5)	
VOP (m/s)					
CPAP (n=25)	9,3 (7,2-11,1)	8,8 (7,2-12,3)	0,415	0,1 (-0,7 a 1,4)	0,660
P entre grupos ^(a)	0,064	0,171			
Control (n=24)	10,5 (9,0-11,5)	10,6 (9,4-12,0)	0,749	0,1 (-1,3 a 1,6)	
Índice de hiperemia reactiva (IHR) ^(a)					
CPAP (n=16)	1,91 (1,56-2,23)	1,90 (1,76-2,62)	0,460	0 (-0,21 a 0,64)	0,763
P entre grupos ^(a)	0,465	0,309			
Control (n=17)	1,63 (1,56-2,17)	1,86 (1,52-2,20)	0,653	0,01 (-0,17 a 0,22)	

Los datos se muestran como mediana (RIC: rango intercuartil) y se han analizado con pruebas de contraste no paramétricas. (a): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos. (b): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. (c): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento. Prueba no paramétrica: U de Mann-Whitney.

TABLA 31. Efecto de la CPAP sobre la rigidez arterial y el índice de hiperemia reactiva. Análisis por protocolo en los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche.

Variable	Basal Mediana (RIC)	3 meses Mediana (RIC)	P intragrupo (compara basal y 3 meses) ^(b)	Cambio respecto basal no ajustado Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ ^(c)
Augmentation index corregido [AIC] (%)					
CPAP (n=19)	26,0 (23-31)	26,0 (19,5-30,5)	0,705	0 (-3,0 a 3,0)	0,402
P entre grupos ^(a)	0,861	0,823			
Control (n=24)	26,8 (22,5-31,4)	25,2 (21,6-30,4)	0,096	-1,2 (-5,5 a 1,5)	
VOP (m/s)					
CPAP (n=19)	9,5 (7,3-11,5)	9,9 (7,1-12,3)	0,556	0,1 (-0,8 a 0,8)	0,807
P entre grupos ^(a)	0,203	0,405			
Control (n=24)	10,5 (9,0-11,5)	10,6 (9,4-12,0)	0,749	0,1 (-1,3 a 1,6)	
Índice de hiperemia reactiva (IHR) ^(a)					
CPAP (n=10)	1,96 (1,78-2,16)	1,85 (1,74-2,53)	0,959	-0,15 (-0,22 a 0,42)	0,749
P entre grupos ^(a)	0,359	0,570			
Control (n=17)	1,63 (1,56-2,17)	1,86 (1,52-2,20)	0,653	0,01 (-0,17 a 0,22)	

TABLA 32. Efecto de la CPAP sobre la rigidez arterial y el índice de hiperemia reactiva. Análisis por protocolo en los pacientes que usaban la CPAP ≥ 4 h/noche y, posteriormente, excluyendo también a los hipertensos resistentes bien controlados.

Variable	Basal Mediana (RIC)	3 meses Mediana (RIC)	P intragrupo (compara basal y 3 meses) ^(b)	Cambio respecto basal no ajustado Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ ^(c)
Augmentation index corregido [AIC] (%)					
CPAP (n=16)	26,5 (23,1-31)	26,0 (20,9-30,4)	0,572	-0,8 (-5,4 a 3,0)	0,484
P entre grupos ^(a)	0,847	0,627			
Control (n=29)	27,0 (22,6-31,3)	25,0 (21,8-30,3)	0,085	-2,0 (-5,8 a 1,8)	
VOP (m/s)					
CPAP (n=15)	9,5 (7,4-11,5)	9,9 (7,2-12,3)	0,660	0,1 (-1,5 a 1,6)	0,891
P entre grupos ^(a)	0,334	0,350			
Control (n=22)	10,2 (8,9-11,7)	10,9 (9,0-12,2)	0,348	0,2 (-0,3 a 0,8)	
Índice de hiperemia reactiva (IHR) ^(a)					
CPAP (n=7)	1,96 (1,51-2,13)	1,82 (1,73-2,49)	0,866	-0,16 (-0,21 a 0,32)	0,731
P entre grupos ^(a)	0,891	1,000			
Control (n=15)	1,68 (1,58-2,30)	1,88 (1,72-2,20)	0,609	0,03 (-0,23 a 0,27)	

Los datos se muestran como mediana (RIC: rango intercuartil) y se han analizado con pruebas de contraste no paramétricas (ver TABLA 30).

4.4. Subestudio del efecto de la CPAP sobre las adipocitoquinas y los marcadores bioquímicos de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial

4.4.1. Pacientes y métodos

En un subgrupo de 36 pacientes consecutivos del estudio principal además de las variables analizadas en el apartado 8.2 y 8.3 pudimos estudiar algunos marcadores bioquímicos de disfunción endotelial, inflamatorios, adipocitoquinas y moléculas de adhesión antes y después de 3 meses de tratamiento con el objetivo de evaluar si se modificaban con el tratamiento con CPAP.

En la visita basal y final se extrajo una muestra de sangre en ayunas de 8 h entre las 9 y las 10h de la mañana tras 15 min de sedestación. Además se procesó una muestra de la orina de 24 horas recogida por el paciente desde la mañana anterior a la visita y se anotó la diuresis. Inmediatamente tras la extracción de las muestras se mantuvieron en un período de reposo en frío de 15-30 min en reposo en frío. Las muestras para bioquímica especial de suero, plasma y orina se centrifugaron en frío a 4 °C a 3000g durante 10 min y después se separaron alícuotas de plasma, suero y de orina, que se congelaron inmediatamente y se conservaron a -80°C hasta el momento de realizar las determinaciones en un solo lote en el Reference Laboratory (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona) y por duplicado para cada muestra siguiendo las instrucciones de los respectivos fabricantes. A continuación se detallan los marcadores analizados y los métodos empleados:

- Adipocitoquinas:
 - Adiponectina en suero ($\mu\text{g/mL}$): enzimoimmunoanálisis comercial (Biovendor, Brno, República Checa; referencia nº. RD195023100).
 - Leptina en suero (ng/mL): enzimoimmunoanálisis comercial (Diagnostics Biochem Canada, Dorchester, Ontario, Canadá; referencia nº. CAN-L-4260).

- Marcadores de inflamación:
 - Proteína C reactiva en suero por técnica ultrasensible [PCRus] (mg/dL): ensayo inmunturbidimétrico mejorado con partículas de látex (Olympus, Alemania; referencia OSR6299).
 - Interleuquina-6 en suero [IL-6] (pg/mL): inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; referencia nº. 050109442). Límite inferior de detección, 1,5 pg/mL.
 - Factor de necrosis tumoral alfa en suero [TNF α] (pg/mL): enzimoimmunoanálisis (Immunotech, Marsella, Francia; referencia nº. IM1121).

- Marcadores de disfunción endotelial:
 - Se determinó endotelina-1 en plasma (ET-1) mediante un enzimoimmunoanálisis comercial (Biomedica, Viena, Austria; referencia nº. BI-20052) altamente sensible y específico.
 - Factor de crecimiento del endotelio vascular A en plasma, pg/mL (VEGF-A, *Vascular Endothelial Growth Factor A*): enzimoimmunoanálisis comercial (eBioscience, Viena, Austria; referencia nº. BMS277/2CE). Coeficiente de variación interensayo 4,3%.
 - Molécula de adhesión intercelular-1 soluble en plasma, ng/mL (sICAM-1, [*Human Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1*]): enzimoimmunoanálisis comercial (Invitrogen, Camarillo, CA, EUA; referencia nº. KHS5411). ICAM-1 es una glicoproteína de cadena única que se expresa en muchas células no hematopoyéticas, entre ellas en el endotelio vascular. Parece ser el marcador inicial de reacciones inflamatorias. Coeficiente de variación intraensayo 5,6%, interensayo 7,65%.

- Marcador de estrés oxidativo:
 - Los F2-isoprostanos en orina, también llamados 15-isoprostano F_{2t}, 8-iso-PGF_{2 α} u 8-isoprostanos, se determinaron mediante un enzimoimmunoanálisis comercial (Oxford Biomedical Research, Oxford, MI, EUA; referencia nº. EA85) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los isoprostanos son compuestos similares a las prostaglandinas producto de la peroxidación de lipoproteínas mediada por los radicales libres¹²⁷. Los resultados se expresaron en ng por mg de creatinina en orina.

Análisis estadístico

Se describen las variables en la visita basal como frecuencia absoluta (n) y relativa (%), media (DE) o mediana (rango intercuartílico), según se trate de variables categóricas, cuantitativas normales o no normales, respectivamente. Para las comparaciones intergrupo de las variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 , excepto en el caso de frecuencias esperadas inferiores a 5 en alguna casilla de la tabla de contingencia en que se usó la prueba exacta de Fisher. Para comparar variables cualitativas ordinales se usó la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar variables cuantitativas normales entre los grupos se usó la prueba de la t de Student para muestras independientes, con comprobación previa de la igualdad de varianzas mediante la prueba de Levene. En caso que tener que rechazar la hipótesis nula de igualdad de varianzas se aplicaba la prueba de Welch. Si las variables cuantitativas no se distribuían normalmente, se compararon usando la prueba de la U de Mann-Whitney.

La mayoría de los marcadores bioquímicos seguían una distribución sesgada alejada de la normalidad y, algunos de ellos no se normalizaban tras la transformación logarítmica por lo que dada la n, se decidió usar pruebas no paramétricas para analizarlos. Para las comparación de las medianas intergrupo se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para las comparaciones intragrupo de las diferencias entre el inicio y el final se usó la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon. El efecto de la CPAP sobre los marcadores estudiados se midió comparando entre los grupos las medianas de los cambios de concentraciones entre la visita final tras 3 meses de tratamiento y la inicial, de manera que las diferencias (Δ) positivas indican aumento de concentración con el tratamiento y viceversa. Se realizaron contrastes de hipótesis bilaterales y se consideraron estadísticamente significativas las $P < 0,05$.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático IBM SPSS Statistics for Windows, versión 23.0. (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

4.4.2. Características basales de los pacientes

Las características basales de los 36 pacientes de este subestudio son similares a las del conjunto de pacientes del que proceden y se detallan en las TABLAS 33-35. Básicamente se trata de pacientes hipertensos resistentes tratados con una mediana de 4 antihipertensivos, con PA ambulatoria de 24 h promedio de 141/78, con SAHOS grave en el 78% de los casos (IAH medio de 53 h^{-1}), predominantemente varones, de 60 años de edad media, con un 36% de diabéticos tipo 2, un 61% de dislipémicos, a menudo obesos (IMC medio de $36,5 \text{ Kg/m}^2$), con un 17% de fumadores activos, indicadores de insulín-resistencia elevada (HOMA-IR alto y QUICK bajo), un 56% de lesión subclínica de órgano diana e historia de enfermedad cardiovascular en el 14%.

De los 36 pacientes del subestudio, 16 habían sido asignados aleatoriamente al grupo CPAP y 20 al grupo CONTROL. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de este subestudio al inicio del tratamiento respecto al resto de variables evaluadas: edad, sexo, IMC, metabolismo de la glucosa o lípidos, perfil de riesgo cardiovascular, comorbilidad, somnolencia diurna, PA ambulatoria, patrón circadiano de la PA, albuminuria, aldosterona plasmática y urinaria, cociente aldosterona:ARP, rigidez arterial o índice de hiperemia reactiva (éste último en los 15 pacientes en los que se había podido evaluar). La únicas diferencias significativas entre los grupos al inicio del tratamiento fueron: un IAH mayor en el grupo CPAP (media \pm DE, $64,4\pm 22$ vs 44 ± 23 ; $P= 0,011$) y, en consecuencia, unos índices de desaturaciones ID3% e ID4% significativamente mayores que los controles ($P= 0,008$ y $0,014$, respectivamente) [TABLA 34], un filtrado glomerular estimado mayor en el grupo CPAP (92 ± 13 vs $79\pm 21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $P= 0,021$) [TABLA 35] y un impacto funcional del sueño menor y una mayor calidad de vida en el grupo CPAP que se reflejaba en una puntuación mediana del cuestionario FOSQ y de la EVA del cuestionario EuroQol-5D mayores que los controles ($P= 0,072$ y $0,046$, respectivamente) [TABLA 34].

TABLA 33. Estudio de marcadores bioquímicos. Características basales: demográficas y riesgo cardiovascular.

Variable	Total (n= 36)	Grupo CPAP (n= 16)	Grupo CONTROL (n= 20)	P
Sexo masculino, n (%)	24 (66,7%)	12 (75%)	12 (60%)	0,343
Edad (años), media (DE)	60,0 (7,4)	59,7 (9,0)	60,3 (6,1)	0,808
Enfermedad cardiovascular, n (%)	5 (13,9%)	2 (12,5%)	3 (15%)	1,000
Lesión de órgano diana, n (%)	20 (55,6%)	9 (56,3%)	11 (55%)	0,940
Tabaquismo activo, n (%)	6 (16,7%)	2 (12,5%)	4 (20%)	0,446
Peso media (DE)	98,8 (22,6)	104,3 (25,9)	94,4 (19,1)	0,197
IMC media (DE)	36,5 (6,3)	37,9 (8,0)	35,3 (4,3)	0,251
Perímetro cintura (cm), mediana (RIC)	111 (104-120)	110 (101-136)	111 (106-119)	0,987
Índice cintura/cadera, media (DE)	1,01 (0,08)	1,01 (0,10)	1,01 (0,06)	0,930
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	13 (36,1%)	5 (31,3%)	8 (40%)	0,587
Glucemia basal (mg/dL), media (DE)	127 (47)	119 (28)	134 (58)	0,336
HbA _{1c} , mediana (RIC)	6,2 (5,8-7,3)	6,3 (5,7-7,2)	6,1 (5,8-7,7)	0,863
HOMA-IR, mediana (RIC)	4,15 (2,31-7,35)	4,52 (2,79-6,80)	3,79 (2,13-7,61)	0,888
QUICKI, media (DE)	0,315 (0,026)	0,314 (0,025)	0,315 (0,027)	0,915
Colesterol total (mg/dL), media (DE)	175 (28)	174 (24)	176 (32)	0,893
Colesterol-LDL (mg/dL), media (DE)	102 (23)	100 (22)	104 (25)	0,620
Colesterol-HDL (mg/dL), media (DE)	46 (13)	47 (18)	45 (9)	0,650
Triglicéridos (mg/dL), media (DE)	152 (77)	164 (90)	141 (65)	0,366
Dislipemia, n (%)	22 (61,1%)	8 (50%)	14 (70%)	0,221
Uso de estatinas, n (%)	21 (58,3%)	8 (50%)	13 (65%)	0,364
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,789

Valores P según χ^2 , prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda. (a) Se ha definido la variabilidad como la desviación estándar de la PA media ambulatoria de 24 h.

TABLA 34. Estudio de marcadores bioquímicos. Características basales: polisomnografía y calidad de vida.

Variable	Total (n= 36)	Grupo CPAP (n= 16)	Grupo CONTROL (n= 20)	P
Epworth (puntos), media (DE)	10,9 (5,4)	10,5 (5,1)	11,3 (5,8)	0,687
Epworth ≥ 11 , n (%)	19 (52,8%)	7 (43,8%)	12 (60%)	0,332
IAH (h^{-1}), media (DE)	53,0 (24,5)	64,4 (22,0)	44,0 (23,0)	0,011
SAOS grave (IAH >30), n (%)	28 (77,8%)	14 (25)	14 (70)	0,257
CT90 (%), mediana (RIC)	13,2 (2,9-33,5)	19,7 (4,7-30,7)	7,0 (1,6-39,7)	0,498
ID3% (h^{-1}), media (DE)	50,3 (25,2)	62,4 (21,6)	40,6 (24,0)	0,008
ID4% (h^{-1}), media (DE)	40,6 (25,4)	52,0 (21,7)	31,6 (24,8)	0,014
SaO ₂ media (%), media (DE)	91,7 (2,9)	91,8 (2,6)	91,7 (3,1)	0,869
SaO ₂ mínima (%), media (DE)	75,0 (9,3)	73,6 (8,4)	76,1 (10,1)	0,426
SaO ₂ en vigilia (%), media (DE)	95,3 (2,0)	95,0 (2,3)	95,6 (1,7)	0,517
FOSQ. Puntuación total, mediana (RIC)	17,9 (16,0-19,1)	18,6 (17,4-19,5)	17,1 (15,0-18,9)	0,072
Escala visual analógica EuroQol-5D (%), media (DE)	64,1 (18,8)	71,0 (22,0)	58,5 (14,0)	0,046

Valores P según χ^2 , prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda. (a) Se ha definido la variabilidad como la desviación estándar de la PA media ambulatoria de 24 h.

TABLA 35. Estudio de marcadores bioquímicos. Características basales: HTA, laboratorio, rigidez arterial y función endotelial.

Variable	Total (n= 36)	Grupo CPAP (n= 16)	Grupo CONTROL (n= 20)	P
Nº antihipertensivos, mediana (RIC)	4 (4-4)	4 (4-5)	4 (3-4)	0,718
PAS 24 h (mmHg), media (DE)	140,9 (12,5)	139,1 (12,4)	142,3 (12,6)	0,447
PAD 24 h (mmHg), media (DE)	78,2 (11,4)	78,6 (12,6)	77,9 (10,6)	0,842
PAM 24 h (mmHg), media (DE)	100,6 (9,4)	99,4 (11,9)	101,5 (7,0)	0,521
FC 24 h (lpm), media (DE)	69,6 (11,9)	69,9 (9,0)	69,3 (14,9)	0,893
Variabilidad PAM 24 h, media (DE)	11,0 (2,3)	11,1 (2,9)	10,9 (1,7)	0,851
Caída nocturna PAS (%), media (DE)	5,4 (7,5)	6,6 (7,9)	4,5 (7,2)	0,423
Caída nocturna PAD (%), media (DE)	8,8 (8,6)	7,8 (8,5)	9,5 (8,7)	0,549
HTA mal controlada, n (%)	32 (88,9%)	14 (87,5%)	18 (90%)	1,000
Patrón circadiano PA ambulatoria, n (%)				0,671
Dipper	19 (52,8%)	8 (50%)	11 (55%)	
No dipper	11 (30,6%)	6 (37,5%)	5 (25%)	
Riser	6 (16,7%)	2 (12,5%)	4 (20%)	
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²), media (DE)	84,8 (18,7)	92,4 (12,5)	78,8 (20,9)	0,021
Albuminuria (mg/24 h), mediana (RIC)	15,7 (5,2-94,8)	18,8 (7,6-117)	15,3 (3-57,2)	0,422
Aldosterona plasmática ^(a) (ng·dL ⁻¹), mediana (RIC)	12,5 (7,4-17)	13,0 (7,1-16,1)	9,5 (7,5-17,0)	0,838
ARP (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹) ^(a) , mediana (RIC)	0,7 (0,3-1,9)	0,8 (0,4-3,7)	0,6 (0,2-1,3)	0,158
Cociente aldosterona:ARP ^(a) (ng·dL ⁻¹ /ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹), mediana (RIC)	18,3 (5,3-37,8)	12,7 (4,2-30,2)	19,6 (7,2-50,9)	0,158
Aldosterona en orina (µg/24 h) ^(a) , mediana (RIC)	15,8 (12,3-22,5)	16,4 (12,8-23,7)	13,8 (11-21,6)	0,422
Augmentation index corregido por FC (Aic), media (DE) ^(a)	n= 34 25,1 (7,8)	n= 15 24 (8,1)	n= 19 25,9 (7,6)	0,492
VOP ^(a) (m/s), media (DE)	n= 31 9,9 (2,5)	n= 15 9,7 (2,5)	n= 16 10,2 (2,6)	0,605
Índice de hiperemia reactiva, ^(a) mediana (RIC)	n= 15 1,94 (1,55-2,26)	n= 6 1,99 (1,74-1,99)	n= 9 1,59 (1,49-2,17)	0,607

Valores P según χ^2 , prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes, según corresponda.

^(a) No todos los pacientes tenían determinaciones válidas de Aic, VOP o RHI: se especifica la n en estos casos.

4.4.3. Efecto de la CPAP sobre los marcadores bioquímicos analizados

La TABLA 36 muestra el efecto de la CPAP sobre las adipocitoquinas (leptina y adiponectina) y los marcadores de inflamación (PCRus, IL-6 y TNF α séricos) mientras que la TABLA 37 refleja el efecto sobre los marcadores de estrés oxidativo (F2-isoprostano urinario), disfunción endotelial (endotelina-1, sICAM-1 y VEGF-A plasmáticos) y la albuminuria. Las TABLAS 38 y 39 reanalizan los resultados incluyendo en el grupo CPAP solo a los 12 de los 16 pacientes iniciales que habían usado la CPAP un mínimo de 4 h/noche, que se compararon con los 20 pacientes del grupo CONTROL.

4.4.3.1. Adipocitoquinas

En el análisis por intención de tratar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a los valores basales de adiponectina ($P= 0,320$) o leptina séricas ($P= 0,539$). Se observó un descenso de la mediana de la adiponectina sérica en el grupo CPAP de 7,2 (RIC: 6,2-9,9) $\mu\text{g/mL}$ a 7,1 (5,5-9,3) a los 3 meses de tratamiento (prueba de los rangos con signos de Wilcoxon, $P= 0,048$) sin que variasen significativamente durante el estudio las concentraciones medianas de adiponectina en el grupo CONTROL ($P= 0,550$). Las medianas de los cambios en las concentraciones de adiponectina entre la visita final y la inicial indicaban un descenso mediano de la adiponectina de -0,5 $\mu\text{g/mL}$ vs un aumento en el grupo CONTROL de 0,6 $\mu\text{g/mL}$ (U de Mann-Whitney, $P= 0,062$). Por lo que respecta a la leptina, se observó un aumento en el grupo CONTROL (de una mediana de 44,1 ng/mL a 48,7 ng/mL; prueba de los rangos con signos de Wilcoxon, $P= 0,046$) sin que se modificasen significativamente los niveles de leptina en el grupo CPAP (medianas, 45,4 ng/mL basales y 46,2 finales; $P= 0,496$) pero no había diferencias intergrupo entre las medianas de los cambios de las concentraciones de leptina entre la visita a los 3 meses y la inicial (-0,7 ng/mL en el grupo CPAP vs 3,0 en el grupo CONTROL; U de Mann-Whitney, $P= 0,124$). [TABLA 36].

4.4.3.2. Marcadores de inflamación

En la TABLA 36 figuran los resultados de los marcadores de inflamación analizados:

- *PCR ultrasensible sérica (PCRus)*. No había diferencias iniciales entre los grupos en los niveles de PCRus (mediana, 0,49 en el grupo CPAP vs 0,52 mg/dL en el CONTROL; U de Mann-Whitney, P=0,498). Tampoco se hallaron diferencias intragrupo estadísticamente significativas entre las visitas inicial y final en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Cuando se compararon intergrupo las medianas de las diferencias de PCRus entre la visita a los 3 meses y la basal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (-0,02 mg/dL en el grupo CPAP vs -0,05 en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,912). Los resultados eran muy similares para la PCR estándar. (TABLA 36).
- *IL-6 sérica*. Aunque los niveles iniciales de IL-6 fueron más elevados en el grupo CONTROL, no había diferencias significativas entre los grupos (mediana 3,5 vs 4,4 pg/mL, P= 0,249), se observó una disminución de la mediana de la IL-6 en el grupo CPAP (de 3,5 pg/mL al inicio a 2,4 tras 3 meses de CPAP; P= 0,142), que hizo que a los 3 meses los niveles de IL-6 en el grupo CPAP fuesen significativamente superiores a los del grupo CONTROL (2,4 vs 4,4 pg/mL, P= 0,009). No obstante, cuando analizamos las medianas de las diferencias de concentraciones de IL-6 entre el final y el inicio del estudio en ambos grupos no observamos diferencias estadísticamente significativas ($\Delta_{\text{final-inicial}}$ mediana, -0,5 pg/mL en el grupo CPAP vs 0 pg/mL en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,178).
- *TNF α sérico*. Los niveles de TNF α iniciales eran mayores en el grupo CPAP (mediana, 17,6 pg/mL vs 11,5 en los controles) sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas (P= 0,320). A los 3 meses los niveles de TNF α sérico se igualaron entre los grupos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar entre los grupos las diferencias de las concentraciones de IL-6 al final del estudio respecto al inicio ($\Delta_{\text{final-inicial}}$ mediana, +0,1 pg/mL en el grupo CPAP vs 2,5 en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,305).

4.4.3.3. Estrés oxidativo

Se cuantificó F2-isoprostano en orina antes y después del tratamiento con CPAP o CONTROL como marcador de estrés oxidativo (TABLA 37). Al inicio del estudio el grupo CPAP tendía a tener mayores concentraciones de F2-isoprostano urinario que los controles (mediana, 2,18 ng/mg Cr vs 1,47; U de Mann-Whitney, P= 0,083) pero con el tratamiento no hubo variaciones estadísticamente significativas intragrupo. No se encontraron diferencias cuando se analizó en ambos grupos el cambio en las concentraciones de F2-isoprostanos entre la visita a los 3 meses de seguimiento y la basal ($\Delta_{\text{final-inicial}}$ mediana, +0,25 ng/mg Cr en el grupo CPAP vs +0,12 en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,967).

4.4.3.4. Marcadores de disfunción endotelial

En la TABLA 37 figuran los resultados de los marcadores de disfunción endotelial analizados (ET-1, sICAM-1 y VEGF-A plasmáticos) a los que se ha añadido la albuminuria, a menudo asociada a disfunción endotelial.

- *Endotelina-1 (ET-1)*. Al inicio del estudio no había diferencias significativas en los niveles de ET-1 entre ambos grupos de estudio (mediana, 2,6 pg/mL en el grupo CPAP vs 3,0 en los controles, P= 0,352) pero se observó una tendencia al descenso en los niveles de ET-1 a los 3 meses en el grupo CPAP hasta 2,2 pg/mL (P= 0,083) mientras la ET-1 permanecía estable a los 3 meses en los controles (mediana, 3,0 pg/mL, P= 0,586). Ello hizo que tras 3 meses de tratamiento la ET-1 fuera menor en el grupo CPAP que en los controles (P de la comparación intergrupo= 0,049). A pesar de ello, no se hallaron diferencias significativas cuando se compararon entre ambos grupos las medianas de las diferencias de los niveles de ET-1 entre el final y el inicio del tratamiento ($\Delta_{\text{final-inicial}}$ mediana, -0,3 pg/mL en el grupo CPAP vs +0,1 en los controles; U de Mann-Whitney, P= 0,109).
- *sICAM-1, VEGF-A y albuminuria*. Por lo que respecta a los niveles de sICAM-1, VEGF-A plasmático y albuminuria, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos al inicio ni a los 3 meses de tratamiento. Al comparar los grupos CPAP y CONTROL tampoco se observaron diferencias entre los cambios de concentraciones de sICAM-1, VEGF-A y albuminuria al final del tratamiento respecto al inicio (TABLA 37).

TABLA 36. Estudio de marcadores bioquímicos de inflamación y adipocitoquinas: efecto de la CPAP.

Variable	Basal <i>Mediana (RIC)</i>	3 meses <i>Mediana (RIC)</i>	P intra-grupo ^(b) <i>(compara basal y 3 meses)</i>	Cambio respecto basal no ajustado ^(c) <i>Δ mediana (RIC)</i>	P inter-grupo de las Δ ^(d)
Adiponectina (μg/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	7,2 (6,2-9,9) 0,320 6,5 (5,4-8,2)	7,1 (5,5-9,3) 0,987 7,3 (5,3-8,8)	0,048 0,550	-0,5 (-1,2 a 0,2) 0,6 (-1,3 a 1,2)	0,062
Leptina (ng/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	45,4 (17,8-77,4) 0,539 44,1 (14,5-57,7)	46,2 (17,7-59,4) 0,765 48,7 (19,8-62,2)	0,496 0,046	-0,7 (-10,6 a 5,9) 3,0 (0 a 11,5)	0,124
PCR estándar (mg/dL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	0,40 (0,13-0,72) 0,320 0,45 (0,3-1,08)	0,30 (0,13-0,60) 0,539 0,50 (0,20-0,60)	0,683 0,075	0 (-0,13 a 0,08) -0,1 (-0,32 a 0)	0,249
PCRus (mg/dL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	0,49 (0,15-0,90) 0,498 0,52 (0,24-1,20)	0,34 (0,09-0,68) 0,236 0,62 (0,24-0,76)	0,328 0,295	-0,02 (-0,22 a 0,01) -0,05 (-0,26 a 0,14)	0,912
IL-6 sérica (pg/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	3,5 (1,6-4,7) 0,249 4,4 (1,8-6,0)	2,4 (1,5-3,5) 0,009 4,4 (3,2-5,3)	0,142 0,679	-0,5 (0 a 2,4) 0 (-0,8 a 0,5)	0,178
TNFα sérico (pg/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	17,6 (13,5-23,6) 0,320 11,5 (5,7-25,1)	19,2 (7,9-27,6) 0,582 19,2 (10-31,8)	0,918 0,083	0,1 (-4,8 a 6,4) 2,5 (-1,5 a 7,6)	0,305

(a): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos.

(b): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

(c): Cambio = final – basal.

(d): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento usando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

TABLA 37. Estudio de marcadores bioquímicos de estrés oxidativo, actividad simpática y disfunción endotelial: efecto de la CPAP.

Variable	Basal <i>Mediana (RIC)</i>	3 meses <i>Mediana (RIC)</i>	P intragrupo (b) <i>(compara basal y 3 meses)</i>	Cambio respecto basal no ajustado (c) Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ (c)
F2-isoprostano urinario (ng/mg Cr) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	2,18 (1,45-3,05) 0,083 1,47 (1,24-2,48)	2,31 (1,41-4,00) 0,937 2,05 (1,65-3,28)	0,501 0,313	0,25 (-0,56 a 1,31) 0,12 (-0,48 a 1,29)	0,937
Endotelina-1 plasmática (pg/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	2,6 (2,2-3,1) 0,352 3,0 (2,3-4,3)	2,2 (2,1-2,8) 0,049 3,0 (2,4-4,2)	0,083 0,586	-0,3 (-0,5 a 0,1) 0,1 (-0,2 a 0,4)	0,109
ICAM-1 soluble plasmática (ng/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	329 (298-354) 0,352 300 (260-366)	310 (257-365) 0,718 322 (289-352)	0,148 0,911	-23 (-52 a 13) -6 (-34 a 29)	0,223
VEGF-A plasmático (pg/mL) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	74,7 (44,8-189) 0,912 82,2 (54,9-132)	68,0 (56-122) 0,863 87,2 (50,7-113)	0,218 0,796	-5,6 (-49,1 a 16,5) 10,9 (-14,4 a 18,5)	0,648
Albuminuria (mg/24 h) CPAP (n=16) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	18,8 (7,6-117) 0,422 15,3 (3-57,2)	28 (3,1-126) 0,838 11,9 (6,1-58)	0,460 0,723	1,1 (-8,2 a 27,2) 0 (-10,7 a 4,8)	0,479

(a): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos.

(b): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

(c): Cambio = final – basal.

(d): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento usando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

8.4.3.5. Análisis excluyendo a los pacientes con un uso subóptimo de la CPAP

Se repitió el análisis incluyendo solo a los 12 pacientes del grupo CPAP con estudio de marcadores bioquímicos que hicieron un uso adecuado de la CPAP, definido como un mínimo de 4 h/noche, que se compararon con los 20 pacientes del grupo CONTROL. Los resultados fueron superponibles a los descritos anteriormente en el análisis inicial por intención de tratar, tal y como reflejan las TABLAS 38 y 39.

TABLA 38. Estudio de marcadores bioquímicos de inflamación y adipocitoquinas: efecto de la CPAP tras excluir a los pacientes del grupo CPAP que la usaban <4 h/noche.

Variable	Basal <i>Mediana (RIC)</i>	3 meses <i>Mediana (RIC)</i>	P intra-grupo (b) <i>compara basal y 3 meses</i>	Cambio respecto basal no ajustado (c) Δ mediana (RIC)	P inter-grupo de las Δ (d)
Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)					
CPAP (n=12)	7,9 (5,9-9,9)	7,3 (5,5-9,3)	0,119	-0,5 (-1,1 a 0,2)	0,116
P entre grupos ^(a)	0,346	0,924			
Control (n=20)	6,5 (5,4-8,2)	7,3 (5,3-8,8)	0,550	0,6 (-1,3 a 1,2)	
Leptina (ng/mL)					
CPAP (n=12)	45,4 (17,8-64,2)	46,2 (17,7-57,4)	0,929	1,2 (-7,3 a 6,4)	0,289
P entre grupos ^(a)	0,687	0,924			
Control (n=20)	44,1 (14,5-57,7)	48,7 (19,8-62,2)	0,046	3,0 (0 a 11,5)	
PCR estándar (mg/dL)					
CPAP (n=12)	0,30 (0,1-0,55)	0,2 (0,1-0,48)	0,293	0 (-0,18 a 0)	0,387
P entre grupos ^(a)	0,070	0,099			
Control (n=20)	0,45 (0,3-1,08)	0,50 (0,20-0,60)	0,075	-0,1 (-0,32 a 0)	
PCRus (mg/dL)					
CPAP (n=12)	0,31 (0,06 a 0,69)	0,16 (0,06-0,59)	0,097	-0,02 (-0,22 a 0)	0,716
P entre grupos ^(a)	0,158	0,015			
Control (n=20)	0,52 (0,24-1,20)	0,62 (0,24-0,76)	0,295	-0,05 (-0,26 a 0,14)	
IL-6 sérica (pg/mL)					
CPAP (n=12)	3,05 (1,5-4,7)	1,9 (1,5-3,0)	0,075	-0,15 (-1,6 a 0)	0,209
P entre grupos ^(a)	0,224	0,04			
Control (n=20)	4,4 (1,8-6,0)	4,4 (3,2-5,3)	0,679	0 (-0,8 a 0,5)	
TNF α sérico (pg/mL)					
CPAP (n=12)	19,2 (13,5-23)	22,1 (9,4-28,9)	0,410	1,4 (-2,5 a 8,3)	0,744
P entre grupos ^(a)	0,289	0,954			
Control (n=20)	11,5 (5,7-25,1)	19,2 (10-31,8)	0,083	2,5 (-1,5 a 7,6)	

TABLA 39. Estudio de marcadores bioquímicos de estrés oxidativo, actividad simpática y disfunción endotelial: efecto de la CPAP tras excluir a los pacientes del grupo CPAP que la usaban <4 h/noche.

Variable	Basal <i>Mediana (RIC)</i>	3 meses <i>Mediana (RIC)</i>	P intragrupo (b) <i>(compara basal y 3 meses)</i>	Cambio respecto basal no ajustado (c) Δ mediana (RIC)	P inter- grupo de las Δ (c)
F2-isoprostano urinario (ng/mg Cr) CPAP (n=12) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	2,53 (2-3,35) 0,012 1,47 (1,24-2,48)	2,76 (1,66-4) 0,632 2,05 (1,65-3,28)	0,754 0,313	0,28 (-0,94 a 1,31) 0,12 (-0,48 a 1,29)	0,687
Endotelina-1 plasmática (pg/mL) CPAP (n=12) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	2,7 (2,3-3,1) 0,477 3,0 (2,3-4,3)	2,8 (2,2-3,1) 0,209 3,0 (2,4-4,2)	0,350 0,586	0,-0,2 (-0,5 a 0,31) 0,1 (-0,2 a 0,4)	0,326
ICAM-1 soluble plasmática (ng/mL) CPAP (n=12) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	329 (298-348) 0,326 300 (260-366)	314 (263-365) 0,924 322 (289-352)	0,209 0,911	-13 (-52 a 13) -6 (-34 a 29)	0,326
VEGF-A plasmático (pg/mL) CPAP (n=12) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	74,7 (40,4-189) 0,774 82,2 (54,9-132)	67,3 (52,4-122) 0,833 87,2 (50,7-113)	0,638 0,218	-9,3 (-26,9 a 14,5) 10,9 (-14,4 a 18,5)	0,346
Albuminuria (mg/24 h) CPAP (n=12) P entre grupos ^(a) Control (n=20)	18,8 (7,6-117) 0,526 15,3 (3-57,2)	28 (3-121) 0,954 11,9 (6,1-58)	0,859 0,723	-1,5 (11,4 a 11,5) 0 (-10,7 a 4,8)	1,000

(a): P de la comparación de medianas entre los grupos CONTROL y CPAP en cada visita usando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de muestras no relacionadas intergrupos.

(b): P de la comparación de medianas intragrupo entre el final y el inicio del tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

(c): Cambio = final – basal.

(d): P de la comparación de medianas entre los grupos CPAP y CONTROL de las diferencias entre final e inicio del tratamiento usando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

8.5. Seguimiento de los pacientes del grupo CONTROL

A los 33 pacientes del grupo CONTROL se les prescribió CPAP en la visita final a los 3 meses, 9 de los 33 pacientes abandonaron la CPAP por intolerancia en el primer mes, los restantes 24 pacientes siguieron realizando CPAP y fueron visitados a los 3 meses de iniciado el tratamiento con CPAP: 17 de los 24 hacían un uso óptimo de la CPAP (≥ 4 h/noche) y 7 la usaban menos de 4 h/noche.

DISCUSIÓN

5. Discusión

Mientras que los primeros estudios observacionales notificaron descensos importantes de la PA en la HTA resistente con el uso de la CPAP, publicaciones posteriores con grupo control y algunos ensayos clínicos aleatorizados mostraron una respuesta a la CPAP más atenuada. En el presente trabajo analizamos los resultados obtenidos en un ensayo clínico randomizado que muestra que en pacientes con HTA resistente esencial y SAHOS moderado-severo, con o sin hipersomnolencia diurna, y con una elevada prevalencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, el uso de CPAP durante 3 meses disminuye significativamente la probabilidad de tener un patrón dipper. En cuanto a la PA, solo observamos una reducción de las PAS y PAD ambulatorias diurna y de 24 h de alrededor de 2 mmHg y un descenso de la PAS y PAD nocturna de unos 3 mmHg, que en ninguno de los casos alcanzaba la significación estadística. Si bien las caídas de la PA ambulatoria aumentaron en los pacientes que cumplieron adecuadamente con el tratamiento con la CPAP hasta aproximadamente 2,5 mmHg y llegaron a superar los 4 mmHg en el caso de la PAS nocturna, estos descensos tensionales con la CPAP seguían siendo no significativos estadísticamente. Los resultados fueron similares cuando se analizaron exclusivamente los pacientes cumplidores y aquellos con PA ambulatoria basal de 24 h mal controlada. Cabe destacar que durante el desarrollo del estudio el peso se mantuvo estable en los dos grupos de tratamiento y que no se modificó la medicación antihipertensiva.

Además del objetivo principal del estudio referente al efecto de la CPAP sobre la PA en la HTA resistente se estudiaron otros objetivos secundarios como los posibles efectos del tratamiento con CPAP sobre la rigidez arterial, sobre la función endotelial y sobre diferentes biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y adipocitoquinas. Nuestro estudio no evidenció ningún efecto significativo del tratamiento con CPAP durante 3 meses sobre los diferentes marcadores de insulín-resistencia analizados (insulinemia, HOMA-IR y QUICK). Tampoco pudimos detectar efectos de la CPAP sobre la rigidez arterial (VOP o A1c) o sobre la función endotelial (IHR o ET-1, VEGF-A y ICAM-1 plasmáticas). La CPAP tendía a reducir la adiponectina en el grupo CPAP pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas y se atenuaban al considerar solo los pacientes con buena adherencia al tratamiento. Cuando estudiamos el eje renina-aldosterona, detectamos una disminución de la renina en el grupo CPAP que podría estar relacionada por la menor activación simpática al tratar la hipoxia intermitente nocturna pero no observamos cambios en los niveles de aldosterona plasmática o urinaria en el grupo CPAP,

quizá porque el efecto de la CPAP sobre la aldosterona podría ser mayor en HTA menos severos o más precoces⁹¹.

Como era de esperar, la CPAP disminuyó la somnolencia de los pacientes medida con la puntuación de la escala de Epworth, especialmente en quienes la usaban más de 4 h/noche, y también mejoró algunos de los parámetros de calidad de vida percibida analizados como la EVA del cuestionario EuroQol-5D pero no variaron otros indicadores de calidad de vida evaluados como, por ejemplo, el FOSQ.

Existen algunas evidencias de que el tratamiento con CPAP reduce más la PA en el subgrupo de pacientes con SAHOS e HTA mal controlada^{144,146}. Los pacientes con HTA resistente serían probablemente un subgrupo de hipertensos en los que teóricamente la CPAP podría ejercer un mayor efecto hipotensor. Estos pacientes frecuentemente comparten rasgos fenotípicos con los pacientes con SAHOS: por ejemplo, tanto en los pacientes con SAHOS como la HTAR hay un elevado porcentaje de obesidad y de trastornos del metabolismo de la glucosa.

Los pacientes con HTA resistente y SAHOS que hemos estudiado son predominantemente varones de unos 60 años de edad media con una larga historia previa de HTA. Casi dos tercios de nuestros pacientes presentaban alteraciones del metabolismo de la glucosa en forma de diabetes tipo 2 (45%) o de glucemia basal alterada (20%) y un 70% presentaban dislipemia. Destacaba el alto porcentaje de obesos (78%), con un 21% de obesos mórbidos y un elevadísimo porcentaje de obesidad abdominal del 97% si se utilizaban los criterios para la población europea del IDF y del 86% cuando se usaban los criterios americanos del ATP-III. Por ello no resulta sorprendente que entre el 92 y el 100% de los pacientes cumplieran criterios de síndrome metabólico, dependiendo del criterio diagnóstico utilizado. Más de la mitad de los pacientes presentaban lesión de órgano diana, básicamente HVI o albuminuria y un tercio de los pacientes ya tenían historia de enfermedad cardiovascular previa. Es decir, se trata de una población de elevado riesgo cardiovascular.

Casi todos los pacientes del estudio eran roncadores, y en un 78% la familia refería apneas observadas cuando se les interrogaba, pero solo un 52% presentaba excesiva somnolencia diurna medida mediante un método subjetivo autoaplicado como es la escala de Epworth. Aun así en la PSG el SAHOS era severo en el 78% de los casos, con un IAH elevado.

Nuestros pacientes tomaban de base una mediana de 4 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético y un bloqueante del sistema renina-angiotensina en prácticamente todos los casos pero el uso de antialdosterónicos era relativamente bajo (12,5%).

Cuando comparamos los grupos de tratamiento al inicio del estudio, sus características más relevantes eran muy similares salvo por una discreta tendencia a que hubiese más mujeres en el grupo control. Tampoco había diferencias importantes en cuanto al número y tipo de fármacos que recibían, que no se modificaron durante el estudio.

La PA ambulatoria por MAPA también fue muy similar en ambos grupos al comenzar el estudio. Más del 90% de los pacientes presentaban HTA nocturna y un 75%, diurna. Solo un 20% de los pacientes exhibían un patrón circadiano dipper, sin diferencias iniciales entre los grupos.

Cuando analizamos el cumplimiento del tratamiento en los pacientes asignados al grupo CPAP, hallamos que el uso medio de la CPAP en nuestros pacientes fue de $4,7 \pm 2,5$ h y que 10 de 31 pacientes, lo que representa un 32,3%, siguieron de forma subóptima el tratamiento con la CPAP cuando lo definimos como un uso inferior a las 4 h/noche. En este recuento, y en el análisis por intención de tratar, se incluyeron dos pacientes que abandonaron la CPAP por intolerancia en la primera semana pero que realizaron la visita final del estudio. Los pacientes que usaron insuficientemente la CPAP o que la dejaron de usar por intolerancia solo se diferenciaban de los pacientes cumplidores en que fumaban con más frecuencia (40% vs 4,8%) y presentaban una PCR más elevada lo que sugería que estaban más inflamados. Los pacientes con una adherencia subóptima o intolerancia a la CPAP también referían clínica de crisis asfícticas con mayor frecuencia que los sujetos cumplidores, lo que podría deberse a que estos pacientes tolerarían peor el uso de la mascarilla nasal para la CPAP que los demás. En cuanto a la edad, obesidad, hipoxia nocturna, PA o tratamiento antihipertensivo, no hubo diferencias significativas entre los cumplidores de la CPAP y quienes la usaron menos de 4 horas por noche.

Tras iniciarse nuestro estudio se han publicado 5 ensayos clínicos randomizados en hipertensos refractarios que estudian el efecto de la CPAP sobre la PA ambulatoria mediante MAPA. La mayoría de ellos han aparecido en los últimos 3 años y que se resumen en la TABLA 40. Comentaremos también otro ensayo clínico cruzado realizado en Rusia²⁰⁷ cuyo objetivo

primario era valorar el efecto de la CPAP sobre la rigidez arterial en HTA resistentes y que, aunque no realizó MAPA, reportaba las cifras de PA casual y central.

TABLA 40. Ensayos clínicos randomizados que estudian el efecto de la CPAP en la PA de los pacientes con SAHOS e HTA resistente.

Autor, año	n	Edad	IMC	IAH	Semanas duración CPAP	Uso de la CPAP (h/noche)	Efecto sobre PA 24 h (mmHg)	Efecto sobre la PA en los cumplidores
Lozano et al. ¹⁵⁶ , 2010	41	59,2 (8,7)	30 (4,3)	52,7 (21,5)	12	5,6 (1,5)	PAS: -8,2 (NS) PAD: -4,8	<u>>5,8 h</u> PAS: -9,7 PAD: -7,0
Pedrosa et al. ¹⁵⁷ , 2013	35	57 (2)	36	36	24	6,1 (0,2)	PAS: -6,6 PAD: -4,5	
Litvin et al. ²⁰⁷ , 2013 ⁽¹⁾	44	55,5 (9,6)	37,7 (7,8)	63,4 (26,3)	3	5,1 (1,6)	PAS: -8,0 ⁽²⁾ PAD: -7,6 ⁽²⁾	
Martínez García et al. ¹⁵⁸ , 2013	194	56 (9,5)	34,1 (5,4)	41,3 (18,7)	12	5 (1,9)	PAS: -3,1 (NS) PAD: -3,2	<u>≥4 h</u> PAS: -4,9 PAD: -4,4
De Oliveira et al. ¹⁵⁹ , 2014	47	59,4 (7,7)	29,8 (4,4)	20	8	35% noches >4 h	PAS: -9,3 PAD: -4,4 (NS)	
Muxfeldt et al. ¹⁶⁰ , 2015	117	60,5 (8,2)	33,4 (5,3)	41 (21)	24	4,8	PAS: -0,5 (NS) PAD: -0,2 (NS)	<u>≥4 h</u> PAS: -3,2 PAD: -1,9
Presente estudio, 2016	64	60,5 (7,3)	35,6 (6,3)	53,5 (25,2)	12	4,7 (2,5)	PAS: -2,0 (NS) PAD: -1,8 (NS)	<u>≥4 h</u> PAS: -2,6 PAD: -2,6

(1) En todos los estudios la PA se valoró mediante MAPA excepto en el de Litvin et al.

(2) PA casual en consulta.

NS: no significativo estadísticamente

Lozano et al.¹⁵⁶ publicaron en 2010 el primer ensayo clínico randomizado sobre el tema. Estudiaron inicialmente a 75 pacientes diagnosticados de HTA resistente por PA casual en la consulta con un IAH ≥ 15 por PSG. Tras realizar una MAPA y descartar a los pacientes con HTA pseudorresistente, finalmente se randomizaron y completaron el estudio 41 pacientes con HTAR verdadera, que recibían con una media de 3,5 fármacos antihipertensivos. A las 12 semanas de CPAP observaron en el grupo CPAP una disminución del porcentaje de non-dippers del 51 al 24% y un descenso significativo de 4,8 mmHg de la PAD de 24h, sin cambios significativos de la PAS de 24 h. En los pacientes que usaron la CPAP más de 5,8 h/noche,

aumentó el porcentaje de dippers y disminuyó significativamente la PAS y PAD de 24 h $-9,71/-6,98$ mmHg, con descensos también significativos de la PAD diurna y de la PAS y PAD nocturna.

Pedrosa et al.¹⁵⁷ estudiaron a 40 pacientes, de los que finalmente completaron el estudio 35, con un IAH ≥ 15 diagnosticado por PSG e HTA resistente confirmada por MAPA y tratada con una mediana de 4 antihipertensivos. Los pacientes recibieron CPAP durante 6 meses o tratamiento antihipertensivo sin CPAP. A los 6 meses se redujo significativamente la PAS y PAD diurna en el grupo CPAP ($-6,5/-4,5$ vs $+3,1/+2,1$ mmHg) pero los cambios en la PA de 24 h y la PA nocturna no fueron estadísticamente significativos. Estos autores no informaron en su artículo de posibles cambios en el patrón circadiano de la PA.

Litvin et al.²⁰⁷ publicaron un ensayo clínico cruzado realizado en Rusia en el que 44 pacientes con HTAR con SAHOS severo (IAH ≥ 30 /hora) tras una pauta protocolizada de ajuste de la medicación hipotensora usando valsartán, amlodipino e hidroclorotiacida fueron aleatorizados a recibir CPAP a presión terapéutica o infraterapéutica (sham-CPAP) durante 3 semanas. El objetivo del estudio era valorar la PA central y la rigidez arterial y no se realizó MAPA aunque sí observaron un descenso de unos 5-6 mmHg de la PAS y PAD casuales en la consulta cuando añadían CPAP efectiva al tratamiento antihipertensivo.

Hasta la fecha, el mayor estudio publicado sobre SAHOS e HTA resistente es el estudio HIPARCO, que es un ensayo clínico randomizado multicéntrico desarrollado en España y publicado por Martínez-García et al. en 2013¹⁵⁸. El diagnóstico del SAHOS se realizó por poligrafía respiratoria. Los pacientes eran tratados con una media de 3,9 antihipertensivos y CPAP o tratamiento estándar durante 12 semanas. Un 72% usaron la CPAP más de 4 h por noche. Cuando compararon los cambios de PA entre los grupos, en el grupo CPAP disminuyó la PAM de 24 h 3,1 mmHg y la PAD 24 h, $-3,9$ mmHg pero no se modificaron de manera significativa ni la PAS de 24 h ni la PAS o PAD nocturna. Es interesante subrayar que en el grupo CPAP también aumentó el número de pacientes con patrón dipper respecto al grupo control. Estos autores observaron una correlación positiva entre las horas de uso de la CPAP y los descensos de la PAM de 24 h observados. Cuando analizaron el subgrupo de pacientes que usaron la CPAP más de 4 h, los descensos de PA con la CPAP se intensificaron de manera significativa tanto para la PA de 24 h ($-4,9/-4,4$ mmHg) como sobre todo para las PAS y PAD nocturnas ($-7,1/-4,1$ mmHg, respectivamente).

Posteriormente, De Oliveira et al.¹⁵⁹ compararon la CPAP terapéutica con CPAP placebo durante 8 semanas en 47 hipertensos resistentes con SAHOS moderado diagnosticado por poligrafía y tratados con una media de 4 fármacos antihipertensivos. Hubo una espectacular reducción de la PAS de 24 h, estadísticamente significativa, de -9,3 mmHg en el grupo que recibió CPAP efectiva respecto a la CPAP placebo, pero no varió significativamente ni la PAD de 24 h ni las PAS o PAD diurnas o nocturnas.

En nuestro conocimiento, el último ensayo clínico publicado con el objetivo de valorar el efecto de la CPAP sobre la PA fue el realizado por Muxfeldt et al.¹⁶⁰ en Brasil comparando CPAP terapéutica con CPAP placebo durante 6 meses en 117 pacientes con SAHOS moderado-severo e HTA resistente. En este ensayo clínico, la PA ambulatoria basal era menor que en otros estudios (PA 24 h basal, 129/75), a expensas de un mayor tratamiento antihipertensivo (mediana de 5 fármacos) que incluía en la mitad de los casos el uso de espironolactona. A diferencia del resto de las publicaciones mencionadas, y de lo habitual en el SAHOS, la mayoría de los pacientes de Muxfeldt et al. eran mujeres (60,2%). Estos autores no pudieron demostrar diferencias en la PAS o PAD de 24 h, diurna o nocturna, cuando compararon los cambios post-tratamiento en ambos grupos. El efecto más importante que observaron con la CPAP fue un descenso de la PAS nocturna, no significativo estadísticamente, de 4,7 mmHg y el consiguiente aumento de la caída nocturna de PAS, que fue un 2,2% mayor en el grupo CPAP que en el CONTROL¹⁶⁰.

Nuestros resultados se asemejan más a los del último estudio publicado por Muxfeldt que a los anteriores, en el sentido de que no hemos encontrado diferencias entre los grupos al analizar los cambios de PA ambulatoria de 24 h, diurna o nocturna. Al igual que en el estudio de Muxfeldt, en nuestros pacientes el mayor efecto de la CPAP se observó sobre la PAS nocturna (caída de 4,1 mmHg), aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. Hay que tener en cuenta que la muestra de pacientes de nuestro ensayo clínico estaba diseñada para detectar diferencias mínimas de 5 mmHg entre los grupos. Finalmente las desviaciones estándar de los cambios de PA con el tratamiento en cada uno de los dos grupos han sido mayores en algunos casos, especialmente por lo que respecta a las PAS, lo que ha reducido la potencia estadística del estudio al analizar esta variable. Con los resultados finales del estudio, hemos usado el programa G*Power²⁰⁸ para recalcular a posteriori la potencia de nuestro estudio para detectar diferencias significativas a partir de las desviaciones estándar de las diferencias realmente encontradas. Nuestro ensayo tiene una potencia ($1 - \beta$) superior al 80% para detectar con un riesgo α bilateral del 0,05 diferencias de 5 mmHg (que era el objetivo

inicialmente propuesto al diseñar el estudio) entre los grupos de PAD de 24 h y diurna, de 6 mmHg para la PAD nocturna, de 8 mmHg para la PAS de 24h y diurna y de 10 mmHg para la PAS nocturna, que es la que exhibe mayor variabilidad.

Nuestros pacientes, como los de Muxfeldt¹⁶⁰ son más hipertensos que los de los demás estudios, más obesos y tienen un SAHOS grave aunque los pacientes de Muxfeldt et al. tenían la HTA mejor controlada ya que usaban más fármacos. Cabría la posibilidad de que los pacientes con un tratamiento hipotensor más intensivo fuesen menos susceptibles a un posible efecto adicional de la CPAP sobre la medicación antihipertensiva que ya están recibiendo estos pacientes.

Un hallazgo importante de nuestro estudio es la importante disminución del patrón no-dipper tras el uso de la CPAP en nuestros pacientes, que pasó de un 54,8% a un 32,3% en el grupo CPAP contra una subida del 36,4% al 57,6% en los controles (OR 0,27; P= 0,02) lo que implica una mejoría del perfil circadiano de PA y un menor riesgo cardiovascular.

Tampoco podemos descartar que los descensos de PA observados, del orden de 2/3 mmHg en el grupo cumplidor del tratamiento con CPAP (hasta -4,1 mmHg en la PAS nocturna) puedan ser clínicamente relevantes para reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes a pesar de no alcanzar la significación estadística. En todo caso, esta hipótesis debería comprobarse mediante un estudio a largo plazo para valorar la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con HTA resistente y SAHOS con y sin hipersomnolencia, ya que ambas entidades comportan un elevado riesgo cardiovascular. A este respecto, existe un ensayo clínico publicado por Barbé et al.⁷⁶ en pacientes hipertensos no resistentes sin somnolencia pero los autores no hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de HTA o eventos cardiovasculares entre los pacientes tratados con CPAP y los controles, probablemente por una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias en su población.

Consideramos que nuestro estudio tiene varios puntos fuertes:

- Que la evaluación de la PA y el diagnóstico de la HTAR se realizó mediante MAPA lo que permite descartar HTA pseudorresistente y valorar las PA nocturnas.
- Que en todos los pacientes se habían descartado razonablemente otras causas de HTA secundaria.

- Que el SAHOS se diagnosticó mediante PSG a diferencia de algunos estudios que utilizan la poligrafía respiratoria, una técnica más accesible pero que puede infraestimar el IAH al valorar los eventos respiratorios por hora de registro y no por hora de sueño real.
- Que el SAHOS se ha definido con un IAH mínimo de 15/hora para excluir SAHOS leves.
- Que se mantuvo estable el tratamiento hipotensor y el peso de los pacientes durante el estudio.
- Que se han podido evaluar en el mismo grupo de pacientes otros biomarcadores supuestamente implicados en los mecanismos fisiopatológicos que relacionan al SAHOS con la HTAR antes y después del uso de la CPAP.
- Que se han podido medir parámetros de rigidez arterial como la VOP, las PA centrales y el *augmentation index* así como el índice de hiperemia reactiva como marcadores de disfunción endotelial.

Nos obstante nuestro estudio también adolece de limitaciones que vendrían dadas por:

- El tamaño de la muestra. Nuestro estudio estaba diseñado para encontrar ≥ 5 mmHg de diferencias entre grupos de los cambios de PA con el tratamiento. Las diferencias halladas son menores por lo que lógicamente no son estadísticamente significativas pero, como hemos señalado, no podemos descartar que las modestas diferencias de PA encontradas entre los grupos puedan ser significativas clínicamente por cuanto pudieran asociarse a una reducción no despreciable del riesgo cardiovascular. En todo caso, sería interesante contrastar esta hipótesis en un estudio a largo plazo diseñado a tal efecto.
- El análisis a corto plazo del efecto de la CPAP (3 meses). El limitar la duración del estudio a 3 meses nos ha facilitado dos cosas: 1) asegurar que no se modificaría la medicación antihipertensiva durante su desarrollo; y 2) soslayar los problemas éticos que podrían derivarse de dejar durante demasiado tiempo sin tratamiento con CPAP a los pacientes asignados al grupo control²⁰⁹. Ciertamente, no podemos asegurar que con un tratamiento más prolongado con CPAP los resultados pudiesen haber sido otros aunque los resultados del estudio brasileño de Muxfeldt a 6 meses son similares a los nuestros tras 3 meses de CPAP.

- La falta de cegamiento del estudio. Por las características del estudio, éste era abierto para los pacientes y los investigadores, que una vez randomizado el paciente conocían el grupo de intervención. En todo caso, las variables principales del estudio son medidas objetivas realizadas con instrumentos sin influencia del operador por lo que creemos que esta posible limitación no ha podido tener una influencia relevante en los resultados.
- La medición intermitente de la PA por la MAPA. Si bien la MAPA es el método de referencia actual para valorar la PA ambulatoria, se limita a medir la PA de forma intermitente (cada 30 min por la noche en nuestro estudio) por lo que podría no detectar picos de PA asociados con los episodios intermitentes de hipoxia nocturna y los microdespertares subsiguientes. Quizá el empleo de métodos no invasivos de medición de la PA latido a latido²¹⁰ pudiera aumentar la posibilidad de detectar los cambios de PA nocturna relacionados con la hipoxia intermitente asociada al SAHOS y, por tanto, mejorar la detección de posibles cambios de PA con la CPAP¹³⁷.

En resumen, en nuestra población de hipertensos resistentes con SAHOS moderado-severo la CPAP ha mejorado el patrón circadiano de PAD al disminuir significativamente el porcentaje de pacientes non-dipper pero no ha reducido de forma estadísticamente significativa la PA ambulatoria ni ha modificado los parámetros de rigidez arterial, función endotelial, los índices de insulín-resistencia ni los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo estudiados. En el mejor de los casos, podríamos decir que el efecto hipotensor que la CPAP aporta sobre el tratamiento antihipertensivo habitual de estos pacientes es modesto. Se necesitan más estudios a largo plazo para conocer si, añadiendo el uso de la CPAP al manejo optimizado del tratamiento antihipertensivo y del resto de factores de riesgo cardiovascular, se podría disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular de los sujetos con HTA resistente y SAHOS, que es nuestro principal objetivo terapéutico en este grupo de población.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El uso de la CPAP en los hipertensos resistentes con SAHOS moderado a severo aumenta significativamente la proporción de pacientes dipper a los 3 meses del tratamiento.
2. El uso de la CPAP en los hipertensos resistentes con SAHOS moderado a severo no ha reducido de forma estadísticamente significativa PA ambulatoria de 24 h, diurna o nocturna, aunque la PA diurna ha disminuido unos 2 mmHg y la nocturna, unos 3 mmHg en promedio. A pesar de la ausencia de significación estadística no podemos descartar que estos descensos puedan acompañarse de un beneficio clínico para estos pacientes en forma de un menor riesgo cardiovascular.
3. En los pacientes que usan la CPAP más de 4 h por noche el descenso de PA fue algo mayor y ascendía a unos 2,5 mmHg, la caída de PA respecto a los controles se incrementaba hasta los 4 mmHg para la PAD nocturna pero sin alcanzar en ninguno de los casos significación estadística.
4. No hemos observado cambios significativos en los parámetros de rigidez arterial o de función endotelial tras el uso durante 3 meses de CPAP en HTA resistentes con SAOS moderado-severo.
5. No hemos observado cambios significativos en los índices de insulín-resistencia o en las concentraciones séricas de adiponectina o la leptina tras el uso durante 3 meses de CPAP en HTA resistentes con SAOS moderado-severo.
6. No hemos observado cambios significativos en las concentraciones de los biomarcadores analizados de inflamación (PCRus, IL-6 y TNF- α séricos), de disfunción endotelial (ET-1, VEGF e ICAM-1 soluble plasmáticos) y de estrés oxidativo (F2-isoprostanos en orina) tras el uso durante 3 meses de CPAP en HTA resistentes con SAOS moderado-severo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51(6):1403-19.
3. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 2016;67(6):1085-92.
4. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18(11):1422-8.
5. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens* 2014;32(2):415-22.
6. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125(13):1635-42.
7. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: The reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):781-8.
8. Florczak E, Prejbisz a, Szwench-Pietrasz E, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013;27(11):678-85.
9. Limonta LBS, Valandro LDS, Shiraishi FG, Barretti P, Franco RJDS, Martin LC. Causes of resistant hypertension detected by a standardized algorithm. *Int J Hypertens* 2012;2012:392657.
10. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: Incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012;125(13):1594-6.
11. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* 2012;345(262):e7473.
12. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA* 2014;311(21):2216-24.
13. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28(8):463-8.

14. De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30(6):1211-6.
15. Armario P, Oliveras A, Hernández Del Rey R, Ruilope LM, De La Sierra A, Grupo de Investigadores del Registro de Hipertensión refractaria de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Prevalencia de lesión de órganos diana y alteraciones metabólicas en la hipertensión arterial refractaria. *Med clínica* 2011;137(10):435-9.
16. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57(5):898-902.
17. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Española Cardiol* 2008;61(10):1030-40.
18. Salles GF, Cardoso CL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2340-6.
19. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354(22):2368-74.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: What is the international consensus? *Hypertension* 2013;62(6):988-94.
21. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31(9):1731-68.
22. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46(1):156-61.
23. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension* 2014;64(3):487-93.
24. De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53(3):466-72.
25. Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10(5):611-6.
26. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, De la Sierra A, Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension* 2011;57(3):556-60.

27. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31(4):766-74.
28. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58(5):811-7.
29. Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41(Supplement 4):3-110.
30. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383(9918):736-47.
31. Usmani ZA, Chai-Coetzer CL, Antic N a, McEvoy RD. Obstructive sleep apnoea in adults. *Postgrad Med J* 2013;89:148-56.
32. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol* 2011;47(3):143-56.
33. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-76.
34. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(7):569-76.
35. Fietze I, Penzel T, Alonderis A, et al. Management of obstructive sleep apnea in Europe. *Sleep Med* 2011;12(2):190-7.
36. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-43.
37. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
38. Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):381-6.
39. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):685-9.
40. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373(9657):82-93.
41. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(1):50-9.

42. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. 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(9464):1046-53.
43. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):686-717.
44. Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(9):e45.
45. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283(14):1829-36.
46. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320(7233):479-82.
47. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):375-80.
48. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(11):1447-51.
49. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034-41.
50. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352(12):1206-14.
51. Marti S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20(6):1511-8.
52. Qaseem A, Holty J-EC, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159(7):471-83.
53. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):608-13.
54. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J* 2011;18(1):25-47.
55. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(9):e37-54.

56. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011;15(6):343-56.
57. Furukawa T, Suzuki M, Ochiai M, Kawashima H, Yokoyama N, Isshiki T. Long-term adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy by hypertensive patients with preexisting sleep apnea. *J Cardiol* 2014;63(4):281-5.
58. Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F, Spanish Sleep Network. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med* 2016;17:1-6.
59. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: An update. *Hypertension* 2014;63(2):203-9.
60. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest* 2015;148(3):824-32.
61. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev* 2014;18(6):509-19.
62. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015;29(12):705-12.
63. Cai A, Wang L, Zhou Y. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res* 2016;39(6):391-5.
64. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99(1):106-9.
65. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a Renin-Angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension* 2010;56(3):369-77.
66. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000;18(6):679-85.
67. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120(5):382-8.
68. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1746-52.
69. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2289-95.
70. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
71. Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307(20):2169-76.

72. Almirall J, Masdeu M, Ferrer A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea among patients with resistant arterial hypertension. Effects of CPAP on blood pressure. (Abstract). *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S202.
73. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Gil-Martínez T, Soler-Cataluña JJ, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con hipertensión arterial de difícil control. *Arch Bronconeumol* 2006;42(1):14-20.
74. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132(6):1858-62.
75. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19(19):2271-7.
76. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(20):2161-8.
77. Li J, Chen X, Sun J. Is the grading system of the severity of the OSAHS used presently rational or not?: From the view of incidence of hypertension in different severity groups. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2014;271(9):2561-4.
78. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111(5):614-21.
79. Baguet J-P, Hammer L, Lévy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23(3):521-7.
80. Seif F, Patel SR, Walia HK, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens* 2014;32(2):267-75.
81. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens* 2001;19(11):2071-8.
82. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):625-30.
83. Fox N, Ayas N, Park JE, et al. Carotid intima media thickness in patients with obstructive sleep apnea: Comparison with a community-based cohort. *Lung* 2014;192(2):297-303.
84. Sampol G, Romero O, Salas A, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1528-31.
85. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):61-72.

86. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7(6):435-40.
87. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest* 2014;124(4):1454-7.
88. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96(4):1897-904.
89. Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16(4):274-80.
90. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens* 2012;26(5):281-7.
91. Barceló A, Piérola J, Esquinas C, et al. Relationship between aldosterone and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: Effect of continuous positive airway pressure treatment. *PLoS One* 2014;9(1):1-7.
92. Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep* 2009;32(12):1589-92.
93. Lloberes P, Sampol G, Espinel E, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2014;32(8):1650-7.
94. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010;56(6):1077-82.
95. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014;32(3):673-80.
96. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):670-6.
97. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(1):H234-7.
98. Rahmouni K. Obesity-associated hypertension: Recent progress in deciphering the pathogenesis. *Hypertension* 2014;64(2):215-21.
99. Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the Physiology and Pathophysiology of Leptin With Special Emphasis on its Role in the Kidney. *Semin Nephrol* 2013;33(1):54-65.
100. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med* 2011;6(3):120-5.

101. Salord N, Gasa M, Mayos M, et al. Impact of OSA on biological markers in morbid obesity and metabolic syndrome. *J Clin Sleep Med* 2014;10(3):263-70.
102. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J* 2014;43(1):145-55.
103. Chen L-D, Liu J-N, Lin L, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Adiponectin in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0136837.
104. Wolk R, Svatikova A, Nelson CA, et al. Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte-derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res* 2005;13(1):186-90.
105. de Lima AMJ, Franco CMR, de Castro CMMB, Bezerra A de A, Ataíde L, Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2010;79(5):370-6.
106. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 2008;38(8):585-95.
107. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J* 2011;38(5):1089-97.
108. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2015;7(8):1343-57.
109. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JPH, Calverley PMA. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29(4):720-7.
110. Iftikhar IH, 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(4):475-85.
111. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos A-M, et al. Effect of CPAP on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;5159:1-49.
112. Martínez-Ceron E, Fernández-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2016;25:121-30.
113. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003;70(6):665-71.
114. de Araújo Freitas IG, de Bruin PFC, Bittencourt L, de Bruin VMS, Tufik S. What can blood biomarkers tell us about cardiovascular risk in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath* 2015;19(3):755-68.
115. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129(2):233-7.

116. Damiani MF, Zito A, Carratù P, et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Their Additive Effects on Atherosclerosis. *Biochem Res Int* 2015;2015:984193.
117. Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H. Roles of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms, serum IL-6 levels, and treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2016;20(2):719-31.
118. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126(5):1473-9.
119. Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999;87(1):10-4.
120. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94(1):179-84.
121. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 2010;5(8):1-8.
122. Zhao Q, Liu Z, Zhao Z, et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on cardiovascular risk in CAD patients. *Respir Med* 2011;105(10):1557-64.
123. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):566-70.
124. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
125. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127(5):1674-9.
126. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: Their role as an index of oxidant stress status in human pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(12 Pt 2):25-30.
127. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006;52(4):601-23.
128. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, et al. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2006;28(2):378-85.
129. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2005;26(22):2435-9.
130. Paz Y Mar HL, Hazen SL, Tracy RP, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Biomarkers: The Sleep Apnea Stress Randomized Controlled Trial. *Chest* 2016;150(1):80-90.

131. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17(1):61-6.
132. Carratù P, Ventura VA, Maniscalco M, et al. Echocardiographic findings and plasma endothelin-1 levels in obese patients with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016;20(2):613-9.
133. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(24):2265-75.
134. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32(4):447-70.
135. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(4):337-46.
136. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control* 2016;9:43-7.
137. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107(1):68-73.
138. Robinson G V, Smith DM, Langford BA, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27(6):1229-35.
139. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(7):718-26.
140. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *Bmj* 2010;341:c5991.
141. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50(2):417-23.
142. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185(2):67-72.
143. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(8):757-64.

144. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):587-96.
145. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;145(4):762-71.
146. Bakker JP, Edwards B a, Gautam SP, et al. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *J Clin Sleep Med* 2014;10(4):365-9.
147. Schein ASO, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RDM, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens* 2014;32(9):1762-73.
148. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* 2015;17(3):215-22.
149. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014;69(12):1128-35.
150. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LRA, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32(12):2341-50; discussion 2350.
151. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(2):153-8.
152. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957-67.
153. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
154. Thomopoulos C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Tsioufis C. Sleep Apnea: Secondary Cause or Risk Factor for Hypertension? *J Clin Hypertens* 2012;14(7):405-6.
155. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):523-38.
156. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010;28(10):2161-8.

157. Pedrosa RP, Drager LF, De Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: A randomized trial. *Chest* 2013;144(5):1487-94.
158. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(22):2407-15.
159. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(3):345-7.
160. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015;65(4):736-42.
161. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
162. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103(1):30-6.
163. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 1999;35(9):422-7.
164. Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997;20(10):835-43.
165. Ferrer M, Vilagut G, Monasterio C, Montserrat JM, Mayos M, Alonso J. Medida del impacto de los trastornos del sueño: las versiones españolas del cuestionario del impacto funcional del sueño y de la escala de somnolencia de Epworth. *Med clínica* 1999;113(7):250-5.
166. Vidal S, Ferrer M, Masuet C, Somoza M, Martínez Ballarín JI, Monasterio C. Valores de la versión española del Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ) en sujetos sanos y en pacientes con apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* 2007;43(5):256-61.
167. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16(3):199-208.
168. Herdman M, Badía X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28(6):1-7.
169. Spanish Group of Breathing Sleep Disorders, Masa JF, Jiménez A, et al. Visual analogical well-being scale for sleep apnea patients: validity and responsiveness. A test for clinical practice. *Sleep Breath* 2011;15(3):549-59.

170. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):734-40.
171. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
172. Cornier M, Després J, Davis N, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124(18):1996-2019.
173. Altunkan S, Ilman N, Kayatürk N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper-arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in adults and obese adults. *Blood Press Monit* 2007;12(4):219-25.
174. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(4):429-34.
175. Baumgart, Kamp. Accuracy of the SpaceLabs Medical 90217 ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit* 1998;3(5):303-7.
176. Mar J, Rivero-Arias O, Durán-Cantolla J, Luz Alonso-Álvarez M, Gaminde I, de La Torre-Muñecas G. Efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria durante la noche en la calidad de vida de los pacientes con apnea del sueño. *Med Clin (Barc)* 2005;125(16):611-5.
177. Andreu AL, Chiner E, Sancho-Chust JN, et al. Effect of an ambulatory diagnostic and treatment programme in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39(2):305-12.
178. Billings ME, Rosen CL, Auckley D, et al. Psychometric performance and responsiveness of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire and Sleep Apnea Quality of Life Index in a randomized trial: The HomePAP study. *Sleep J Sleep Sleep Disord Res* 2014;37(12):2017-24.
179. McFadyen TA, Espie CA, McArdle N, Douglas NJ, Engleman HM. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2001;18(6):996-1002.
180. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9(1):48.
181. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
182. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.

183. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
184. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2008;294(1):E15-26.
185. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.
186. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* 2015;9(6):380-5.
187. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2013;13(Cvd):47.
188. Ascaso JF, Real JT, Priego A, Carmena R, Romero P, Valdecabres C. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117(14):530-3.
189. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26(12):3320-5.
190. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113(5):664-70.
191. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1318-27.
192. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: Establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010;31(19):2338-50.
193. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-605.
194. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: Methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(2):232-9.
195. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 2):2079-84.

196. Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999;13(9):625-9.
197. Sauder KA, West SG, McCrea CE, et al. Test-retest reliability of peripheral arterial tonometry in the metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res* 2014;11(3):201-7.
198. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010;31(9):1142-8.
199. McCrea CE, Skulas-Ray AC, Chow M, West SG. Test-retest reliability of pulse amplitude tonometry measures of vascular endothelial function: Implications for clinical trial design. *Vasc Med* 2012;17(1):29-36.
200. Cleophas TJ, Zwinderman AH, Cleophas TF, Cleophas EP. *Statistics applied to clinical trials*. 4th ed. Springer; 2009.
201. Bland JM, Altman DG. Transforming data. *BMJ* 1996;312(7033):770.
202. Bland JM, Altman DG. The use of transformation when comparing two means. *BMJ* 1996;312(7039):1153.
203. Bland JM, Altman DG. Transformations, means, and confidence intervals. *BMJ* 1996;312(7038):1079.
204. Vickers AJ, Altman DG. *Statistics notes: Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements*. *BMJ* 2001;323(7321):1123-4.
205. Vickers AJ. Parametric versus non-parametric statistics in the analysis of randomized trials with non-normally distributed data. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:35.
206. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(4):720-7.
207. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, et al. Effects of CPAP on «vascular» risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:229-35.
208. Faul F, Erdfeld E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39(2):175-91.
209. Brown DL, Anderson CS, Chervin RD, et al. Ethical issues in the conduct of clinical trials in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7(1):103-8.
210. Parati G, Ongaro G, Bilo G, et al. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit* 2003;8(1):31-6.