



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”**

**EFFECTIVIDAD DEL CPAP NASAL SOBRE LA PRESIÓN DE LA
ARTERIA PULMONAR MEDIDA POR ECOCARDIOGRAMA EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL
SUEÑO, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DR. LUIS JOEL ARROYO HERNÁNDEZ

**TUTOR DE TESIS:
DR. ARMANDO ROBERTO CASTORENA MALDONADO**



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"
NEUMOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA.

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA.

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO
SALAS**
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO.

DR. ARMANDO ROBERTO CASTORENA MALDONADO
ASESOR DE TESIS. JEFE DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
INER.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	8
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	11
TABLAS.....	15

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), es un trastorno caracterizado por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el dormir, se estima que el 27% de los adultos en México presentan riesgo alto para SAOS²² y existe una prevalencia reportada del 10.1% en adultos de la Ciudad de México. La estimación aumenta al incrementar el índice de masa corporal (IMC), llegando a ser del 35% en sujetos con IMC mayor a 30 kg/m².^{2,3,4} . Existe una sobresposición entre los diagnósticos de SAOS y Diabetes Mellitus 2 de 23% y de hasta 75% en pacientes con SAOS moderado a grave.^{5,6,7} . La Hipertensión Pulmonar (HP) es una complicación hemodinámica de distintas enfermedades cardiopulmonares, entre ellas el SAOS⁸ . La prevalencia de HP en pacientes con SAOS varía según las series (desde 20 hasta 73%)¹³ sin embargo la prevalencia reportada mediante cateterismo cardiaco derecho es de 27% de (PmAP \geq 25 mmHg)¹⁴ . El ecocardiograma transtorácico es una herramienta no invasiva y disponible que brinda una estimación de la Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar (PSAP) la cual ha mostrado una buena correlación con las mediciones invasivas antes mencionadas⁹ . Los efectos de la presencia de HP en pacientes con SAOS han sido estudiados y demuestran una mayor mortalidad en pacientes con SAOS e HP¹⁵ . Los efectos del tratamiento con Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP) nasal nocturna en la presión de la arteria pulmonar son heterogeneos^{11, 16, 17,18} . Los resultados del metaanálisis de estos

estudios^{19,20} concluyen la existencia de un descenso significativo en la presión de la arteria pulmonar después del tratamiento con CPAP. Sin embargo en la mayoría de los estudios analizados se excluyen pacientes con otras patologías cardiopulmonares incluidos obesidad y Diabetes Mellitus. El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la terapia con CPAP nasal en pacientes con, obesidad, diabetes mellitus 2 y SAOS, dada la alta prevalencia en la sobreposición de estas enfermedades y la falta de información en esta población comúnmente excluida de los ensayos clínicos ya existentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio y Población

Con el objetivo de evaluar la efectividad del CPAP nasal en la disminución de la PSAP medida por ecocardiograma en pacientes con SAOS, diabetes mellitus 2 y obesidad, se realizó un ensayo clínico aleatorizado con grupos paralelos doble ciego, CPAP óptimo + control médico óptimo vs CPAP placebo + control médico óptimo, realizado en la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. La población a estudiar se reclutó de 2 centros de salud de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México y de la clínica de trastornos Metabólicos del Hospital Médica Sur. Los criterios de inclusión fueron, pacientes de género indistinto, mayores de 20 años, con cuadro clínico sugerente de SAOS (apneas presenciadas, ronquido habitual y escala de Epworth ≥ 9), diagnóstico de diabetes mellitus 2 en tratamiento médico con hipoglucemiantes orales apegado a últimas guías de tratamiento y padecer

Obesidad ($IMC \geq 29$), se excluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con insulina, antecedente de infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca o arritmias, necesidad de tratamiento urgente con CPAP (conductores de transporte o maquinaria pesada) y antecedente de SAOS en tratamiento

Estudio de sueño

A los pacientes elegibles se les realizó una poligrafía respiratoria con monitor tipo III, el cual se calificó manualmente de acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Medicina del Dormir para la obtención de eventos respiratorios. Aquellos con índice de apnea-hiponea ≥ 20 se incluyeron en la aleatorización.

Ecocardiograma

Se realizó un ecocardiograma transtoracico por la misma ecocardiografista experimentada utilizando un equipo iE33 (Royal Philips Electronics Eindhoven Holanda) estando cegada hacia que tratamiento utilizarían o utilizaron los sujetos. Se utilizó la ecuación simplificada de Bernulli para la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar, considerando hipertension pulmonar una PSAP ≥ 30 mmHg o una velocidad pico de regurgitación tricuspidea ≥ 3.4 m/s. asi mismo se estimaron otros valores de estructura y funcionamiento del ventrículo derecho como el desplazamiento sistólico del plano (VRT) del anillo tricuspideo (TAPSE) y grosor de la pared libre del ventrículo derecho (GPVD).

Tratamiento

Una vez concluidos los estudios basales, a los pacientes asignados al grupo de tratamiento con CPAP optimo se les otorgo un equipo de presión positiva CPAP autoajustable con presión mínima de 4 cmH₂O y presión máxima de 20 cmH₂O con mascarilla nasal y humidificador. A los sujetos asignados al grupo CPAP placebo se les otorgo un de presión positiva CPAP a 4 cmH₂O con una fuga artificial en la mascarilla y al igual que al grupo CPAP optimo también se les otorgó una mascarilla nasal y humidificador.

Análisis estadístico

El análisis se llevó a cabo bajo el principio de intención a tratar con las variables primarias (VRT, PSAP, TAPSE y GPVD). Se utilizó un modelo de regresión para sustituir los datos perdidos en el estudio post intervención donde la variable dependiente fue (VRT, PSAP, TAPSE y GPVD). Para estimar las diferencias en las características ecocardiográficas del VD se realizó un modelo de regresión logística bivariado y se estimó la significancia estadística con el test de Wilcoxon. Los datos se analizaron con el software Stata.

RESULTADOS

Características generales de la población y estudio de sueño.

De los pacientes aleatorizados (n= 78), no existió diferencia significativa entre el grupo de CPAP optimo (n=39) y CPAP placebo (n=39) en lo que respecta a género, edad, IMC, saturación de oxígeno, CO₂ Exhalado y niveles de presión arterial sistólica y diastólica. **Tabla 1.** En cuanto al diagnóstico de Sueño, el promedio de IAH de la población fue de 48.8 (\pm 18.4) y no existió diferencia

estadísticamente significativa en los IAH entre los dos grupos siendo de 51.4 (\pm 19.6) y de 45.9 (\pm 17) para el grupo de CPAP optimo y CPAP placebo respectivamente ($p = 0.22$). Tampoco existió diferencia estadísticamente significativa en los TC90, siendo de 66.8% (51.7) para grupo CPAP optimo y de 55.4 (63.6) para grupo CPAP placebo ($p = .24$). **Tabla 2**

Efecto del CPAP en las características ecocardiografías del corazón derecho y la presión de la arteria pulmonar

De acuerdo al modelo de regresión logística, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la variable de desenlace primaria VRT siendo de 2.95 vs 2.91 m/s pre y post tratamiento respectivamente ($p= 0.62$) para el grupo de CPAP optimo y de 2.9 vs 2.9 pre y post tratamiento para el grupo de CPAP placebo ($p= .72$). asi mismo tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa para las variables eco cardiográficas de función pulmonar PSAP, TAPSE y GPDV. **Tabla 3**

DISCUSION

En este ensayo clínico aleatorizado se demuestra que la terapia con presión positiva nasal mediante CPAP no es efectiva para disminuir la presión de la arteria pulmonar de manera significativa, al igual que para mejorar los principales marcadores de función cardiaca derecha disponibles por ecocardiograma.

Dichos hallazgos pueden deberse a las características especiales con las que contaba nuestra población, y que, como ya se ha mencionado antes, representa una buena porción de los pacientes atendidos en el primer nivel de atención. Dichas características se componen de diversas comorbilidades con alta prevalencia hoy en día desencadenadas sobre todo por la epidemia de Obesidad y síndrome metabólico. Estas condiciones comparten las características de afectar el funcionamiento cardiaco de manera global, aunque predominantemente el corazón izquierdo. En los metaanálisis antes mencionados se habían analizados los datos de pacientes con SAOS sin otras comorbilidades y que por lo tanto se tratarían de pacientes con HP del tipo 3 (secundarios a enfermedad hipoxémica), esto podría explicar la mejoría significativa en la presión de la arteria pulmonar. Otra característica de los estudios anteriores es que en la mayoría de ellos se utilizó como variable de desenlace primaria la PSAP, la cual hoy en día no está recomendada para el escrutinio y seguimiento de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de HP, lo cual podría explicar los hallazgos discordantes con dichos estudios. En el caso de este estudio se podría tratar de pacientes con HP predominantemente del grupo 2 (secundaria a falla cardíaca izquierda) y que por lo tanto no presentan la magnitud de cambio en presión de la arteria pulmonar mediante la terapia con CPAP, o que quizá necesiten mayor tiempo de tratamiento para lograr repercusión en la hemodinámica del corazón derecho.

En cuanto a las fortalezas de este estudio destaca la metodología empleada, siendo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con grupos paralelos, además de tratarse de una muestra poblacional obtenida del primer nivel de atención, lo

cual podría hacer menos propenso a sesgo de selección y brindar así mayor validez externa a los resultados.

En cuanto a las debilidades de este estudio destacan, el que quizá se requiera un mayor número de muestra para establecer la verdadera significancia de los resultados. Además no se realizó el estándar dorado para el diagnóstico de SAOS ni para el diagnóstico de HP, pudiendo de esta manera infraestimar la magnitud de la enfermedad y la magnitud de las variables hemodinámicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guilleminault C, Bassiri A. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome. In Kryger MH, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. Elsevier, fourth edition 2004:1043-1052
2. Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Sada-Ovalle I, Meza-Vargas MS. Mechanisms of cardiovascular damage in obstructive sleep apnea Rev Invest Clin. 2008;60:502-16.
3. Sergio Tufik, Rogerio Santos-Silva , Jose Augusto Taddei , Lia Rita Azeredo Bittencourt. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Medicine 11 (2010) 441–446
4. Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, de Oca MM, Talamo C, Valdivia G, Pertuze J, Menezes AM, Pérez-Padilla R; PLATINO Group. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. J Clin Sleep Med. 2008;4(6):579-85
5. Esra Tasali, ;Babak Mokhlesi, Eve Van Cauter, Obstructive SleepApnea and Type 2 Diabetes CHEST/133/2/ FEBRUARY,2008
6. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax 2006; 61:945–950

7. Foster GE, Kuna ST, Sanders MH, et al. Sleep apnea in obese adults with type 2 diabetes: baseline results from sleep AHEAD study [abstract]. *Sleep* 2005; 25:066

8. Nazzareno Galie`, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119

9. PAUL G. YOCK, RICHARD L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation *Circulation* 70, No. 4, 657-662, 1984.

10. Dimitar S., Tingting W., Nicholas A., Continuous Positive Airway Pressure Treatment Improves Pulmonary Hemodynamics In Patients With Obstructive Sleep Apnea, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 165 pp 15

11. Arias M. Garcia-Río F. Alonso-Fernandez A. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure A randomized, controlled cross-over study. *European Heart Journal* (2006) 27. Pp 1106-1113.

12.Moraes D. Colucci W. Givertz M. Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure The Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management. Circulation.2000;102:1718-1723

13.Kressler R. Chaouat A. Weitzenblum E. Pulmonary Hypertension in the Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: prevalence, cause and therapeutic consequences. Eur Respir J 1996,9, 787-794

14.Bady E. Achkar A. Pascal S. Pulmonary Hypertension in Patients with Sleep Apnoea Syndrome. Thorax 2000, 55, 934-939

15.Minani O. Ricaurte B. Kaw R. Frequency and Impact of Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Am J Cardiol 2009; 104, 1300-1306

16.Sajkov D. Wang T. Saunders N. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med Vol 165. Pp 152-158, 2002

17.Sforza E. Krieger J. Weitzenblum E. Long-term Effects of Treatment with Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Daytime Lung Function and Pulmonary Hemodynamics in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Am Rev Respir Dis 1990; 141; 866-870

18. Chaouat E. Weitzenblum R. Kressler M. Five-year Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10; 2578-2582

19. Sun X. Lou J. Xiao Y. Continuous Positive Airway Pressure is Associated with a Decrease in Pulmonary Artery Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnoea: A Meta-analysis. *Respirology* (2014) 19; 670-674

20. Imran T. Ghazipura M. Liu S. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Isolated Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016 sep; 21 (5) 591-8.

21. Kovacs G. Berghold A. Scheidl S. Pulmonary Arterial Pressure During Rest and Exercise in Healthy Subjects: a Systematic Review. *Eur Respir J* 2009, 34; 888-894

22. Guerrero S. Gaona E. Cuevas L. Prevalencia de síntomas de sueño y riesgo de apnea obstructiva del sueño en México. *Salud Publica Mex* 2018;60:347-355.

TABLAS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN				
	Todos	CPAP	Placebo	P
Género M/H	45/33	18/21	15/24	0.49
Edad	56 ± 9.6	56.4 ± 10.7	55.8 ± 8.6	0.85
Hipertensión arterial sistémica %	38 (48.7%)	17 (43.6%)	21 (53.8%)	0.23
Escala Epworth	11 (9)	11 (7)	10.5 (11)	0.82
IMC (kg/m ²)	35 (4)	35 (3)	34.9 (6)	0.44
Circunferencia de Cuello (cm)	41.7 ± 3.8	40.69 ± 3.4	42.86 ± 3.83	0.01
Perímetro abdominal (cm)	111.6 ± 9.8	111.82 ± 8.73	111.38 ± 11.29	0.65
Oximetría %	93.3 ± 2.5	93.46 ± 2.25	93.08 ± 2.72	0.52
Bióxido de carbono exhalado (mmHg)	31 (5)	32 (6)	30 (4)	0.14
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)	70.9 ± 10.7	69.89 ± 8.2	72.11 ± 12.96	0.38
Presión Sistólica mmHg	121.9 ± 15.3	120 ± 20	118 ± 18	0.19
Presión Diastólica mmHg	75.9 ± 8.33	76 .97 ± 7.09	74.73 ± 9.52	0.25

DIAGNOSTICO DE SUEÑO E INTERCAMBIO DE GASES

	Todos	CPAP	Placebo	P
IAH	48.8 ± 18.4	51.4 ± 19.6	45.9 ± 17	0.22
SPO2	88.6 ± 3.2	88.1 ± 3.4	89.2 ±	0.17
IDO	37.6 ± 18.6	40.2 ± 19.6	34.7 ± 17.3	0.22
TC90%	62.2 (57.6)	66.8 (51.7)	55.4 (63.6)	0.29
tcCO2 máximo	40.4 (6.3)	40.5 (6.2)	40 (6.6)	0.48
tcCO2 promedio	36.9 ± 3.8	37 ± 3.7	36 ± 3.9	0.74

EFFECTO DEL CPAP EN ESTIMACIÓN ECOCARDIOGRAFÍAS DE PRESIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR Y CORAZÓN DERECHO

	CPAP optimo (iqr) Basal/postintervencion		P	CPAP placebo (iqr) Basal/postintervencion		p
PSAP (mmHg)	43	42.5	0,16	43	42	0.53
	(6)	(3)		(5)	(5)	
TRV (m/s)	2.95	2.91	0.62	2.9	2.9	0.72
	(.21)	(.20)		(.24)	(.26)	
Espesor de pared libre VD (mm)	8	9	0.52	8	8.54	0.18
	(3)	(2)		(2)	(1)	
TAPSE (cm)	2.03	2.12	0.37	2.02	2.0	0.12
	(.30)	(.50)		(.30)	(.30)	