

¿Se asocia el síndrome de apnea obstructiva del sueño con la presencia de eventos renales?

Hwu DW, Lin KD, Lin KC, Lee YJ, Chang YH. The association of OSA and renal outcomes-a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2017;18:313.

Análisis crítico: **Pedro Jesús Labrador**^{1,4}, **Jaime Corral**^{2,3,4}, **Juan Ramón Gómez-Martino**^{1,4*}

¹ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

² Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

³ CIBER de Enfermedades Respiratorias. ISCIII. Madrid.

⁴ Investigadores del estudio RENAS (NCT03319888)

NefroPlus 2018;10(1):26-29

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Revisión sistemática y metaanálisis que seguían las guías PRISMA (elementos de referencia para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis) durante todas sus fases. Se registró en la base PROSPERO (CRD42015023791).

■ Objetivo

Proporcionar una visión más completa de la relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y la función renal.

■ Fuente de datos

Dos investigadores realizaron una búsqueda sistemática en PubMed, la Web of Science y el registro central de ensayos clínicos de Cochrane (CENTRAL) hasta marzo de 2017, siguiendo una combinación libre de las palabras clave "apnea obstructiva del sueño", "alteraciones respiratorias del sueño", "enfermedad renal crónica", "albuminuria", "proteinuria", "función renal" y "nefropatía", incluyendo sus términos MeSH. También examinaron las revisiones publicadas para identificar estudios potencialmente elegibles.

■ Estudios

■ Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron los estudios realizados en mayores de 18 años.

■ Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los artículos según los siguientes criterios: artículos de revisión de expertos, cartas y resúmenes de congresos, artículos no escritos en inglés y artículos que analizaban el SAOS en una población de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), dado que el objetivo de los autores era examinar los eventos renales en la población afectada de SAOS.

Las discrepancias se resolvieron por consenso con otros 2 revisores.

■ Extracción de datos

La extracción de datos se realizó mediante un formulario de extracción de datos estandarizado. Cuando un estudio examinaba más de una población de interés o evento renal, los resultados se trataron de forma independiente para cada subgrupo. En los estudios longitudinales, solo se recogieron los datos correspondientes a la variación final respecto a los valores basales del evento renal.

En el caso de pérdida importante de datos, se intentó contactar con los autores originales.

■ Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios se evaluó con la escala de Newcastle-Ottawa, que fue fuerte en 6 estudios, moderada en 8 y débil en 4. Los componentes de calidad más deficitarios fueron el enmascaramiento y el diseño del estudio.

No se encontraron sesgos de publicación con el test de Egger. Ningún estudio influyó de forma dramática en el resultado global del metaanálisis, de acuerdo con los resultados del test de sensibilidad de quitar un estudio.

■ Tratamiento de los resultados

La variable primaria de resultado fue el riesgo de desarrollar ERC (albuminuria/proteinuria o reducción del filtrado glomerular [FG]) en pacientes con SAOS. También se realizó un análisis por subgrupos en función del evento renal analizado (albuminuria/proteinuria o reducción del FG), la presencia o no de diabetes, la gravedad del SAOS o el tipo de estudio (longitudinal o transversal).

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para realizar el metaanálisis. Los datos se convirtieron en medias y sus desviaciones estándares cuando fue necesario. Las variables continuas se transformaron en *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para presentar la relación entre el SAOS y la ERC.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Promoción

Se declaró la ausencia de apoyo financiero o de conflicto de intereses por parte de los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Inicialmente se analizaron 1.240 estudios, de los que 37 se estudiaron en detalle. Finalmente se incluyeron en el metaanálisis 18 estudios que incluían a 7.090 pacientes. Todos los estudios eran transversales, excepto 2, que eran longitudinales. De los 18 estudios, en 14 de ellos se usó el índice de apnea-hipopnea para diagnosticar SAOS, en 2 estudios se usó el *respiratory disturbance index* (RDI) y, finalmente, en 2 de ellos se usó el índice de desaturación de oxígeno por hora de sueño (ODI). Asimismo, es destacable que, aunque en la mayoría de los estudios se realizó una polisomnografía (técnica de referencia para diagnosticar SAOS) para el diagnóstico, en 3 estudios se utilizaron métodos supersimplificados o estudios tipo IV según la AASM (American Academy of Sleep Medicine).

Se identificó una relación significativa entre el SAOS y una peor función renal (tanto con la presencia de albuminuria/proteinuria como con el deterioro del FG), con una OR agrupada de 1,77 (IC del 95%, 1,37-2,29; $p < 0,001$) (fig. 1), que no se modificó con el tipo de estudio o el evento renal analizado. Esta relación fue significativa tanto para pacientes diabéticos como no diabéticos, y fue mayor en pacientes con SAOS moderado-grave (OR: 2,39; IC del 95%, 1,96-2,9; $p < 0,001$), aunque también se observó la asociación con el deterioro renal en los pacientes con SAOS leve (OR: 1,45; IC del 95%, 1,19-1,77; $p < 0,001$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El SAOS se relaciona de forma significativa con una peor función renal, lo que sugiere que el diagnóstico de SAOS no se debería pasar por alto en la práctica clínica. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos más amplios para comparar los resultados renales en función de la intervención médica para proporcionar mayor evidencia sobre la relación entre el SAOS y la función renal, particularmente en pacientes con SAOS leve.

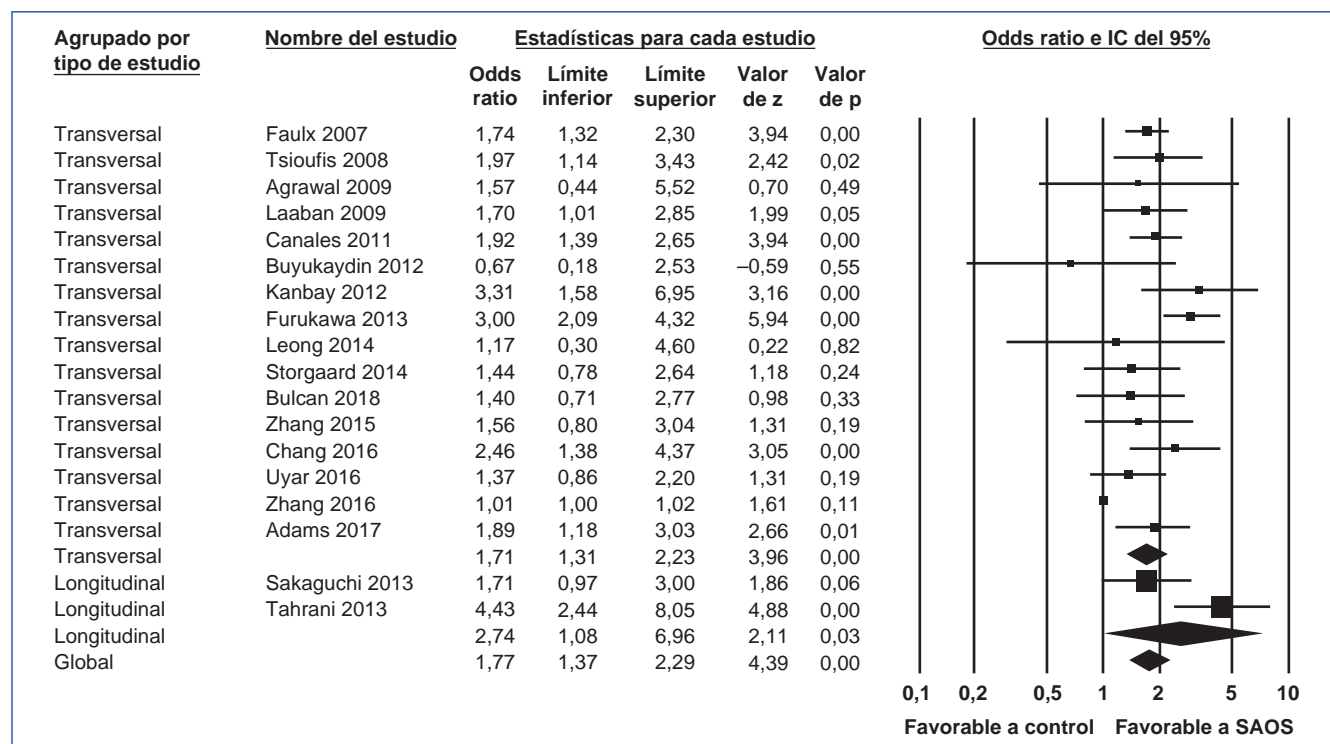


Figura 1. Resultados del metaanálisis respecto al impacto del síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) sobre la enfermedad renal crónica (ERC). Tomada de Hwu et al, 2017, publicado bajo los términos de la licencia CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

IC: intervalo de confianza.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El SAOS se ha relacionado con la aparición de diferente comorbilidad, fundamentalmente cardiovascular. Su asociación con la hipertensión arterial es sólida y frecuente, no solo de novo sino con la hipertensión arterial refractaria, en la que incluso el tratamiento de elección para el SAOS, que es la presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP), consigue disminuir las cifras de presión arterial si la adherencia a esta es adecuada. El SAOS también se ha asociado con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, ictus, diabetes mellitus tipo 2, fibrilación auricular, mayor accidentabilidad de tráfico o laboral e incluso distintos tipos de tumores¹. En la génesis de esta asociación, encontramos 3 hechos fundamentales: la hipoxia intermitente (mecanismo fundamental de las consecuencias clínicas derivadas del SAOS), la fragmentación del sueño y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Estos 3 mecanismos intermedios se producen cada noche y de forma repetida en los pacientes con SAOS. Así, durante el sueño se producen los eventos respiratorios (apneas o hipoapneas) que van a provocar el colapso de la vía aérea superior y, por consiguiente, fenómenos de hipoxia. Posteriormente, estos eventos se resolverán al producirse un despertar cerebral, con la liberación de catecolaminas que activarán a la musculatura dilatadora de la vía aérea superior, lo que producirá la reoxigenación. Así, por tanto, estos fenómenos de hipoxia-reoxigenación establecerán el *índice de hipoxia intermitente*, claramente asociado con el aumento del estrés oxidativo, la formación de especies reactivas de oxígeno, la disfunción endotelial y los fenómenos inflamatorios, y que es el principal responsable de las complicaciones clínicas derivadas del SAOS. Por otro lado, la *fragmentación del sueño* debida a los numerosos despertares durante el sueño y la *activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*, gracias a la liberación intensa de catecolaminas tras los episodios de apneas o hipoapneas, cierran el círculo patogénico del SAOS y su comorbilidad.

El SAOS, a través de estos 3 mecanismos, provocaría la elevación de la presión arterial sistémica e intraglomerular, y su asociación con la aparición y progresión de la ERC es más que razonable^{2,3}.

Los estudios recogidos en este metaanálisis muestran una gran homogeneidad en cuanto a los resultados, a pesar de su heterogeneidad y a que en su mayoría son estudios transversales. No obstante, aportan solidez a la relación entre el SAOS y el empeoramiento observado en las variables renales de estos pacientes, como indican los autores. Sin embargo, todavía se carece de evidencia clínica sólida que muestre esta asociación entre SAOS y ERC o que analice la eficacia del tratamiento con la CPAP en el declive de la función renal, incluso en los pacientes con SAOS menos grave (en los que el uso de la CPAP puede ser más controvertido), mediante el diseño de estudios prospectivos con tamaño muestral grande y cuyas variables de examen sean parámetros sobre la función renal. En este sentido, quizá los resultados del estudio RENAS (Effect of CPAP in the Worsening of Renal Function in Early Stages of Chronic Kidney Disease; NCT03319888)⁴, actualmente el mayor ensayo clínico controlado en marcha en el ámbito mundial, que trata de determinar la asociación entre el SAOS y la ERC y analizar el efecto que la CPAP puede tener en el enlentecimiento del deterioro de la función renal, aporten la evidencia que se necesita en un futuro próximo.

Finalmente, entre las limitaciones del presente metaanálisis está que la mayoría de estudios incluidos son transversales, que el diagnóstico de SAOS se estableció con diferentes criterios, igual que el diagnóstico de ERC (en unos casos por albuminuria/proteinuria, en otros por FG estimado y en otros por ambos), y que para comparar los resultados se ha realizado una transformación artificial a OR que sobrestima los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El metaanálisis nos ofrece resultados relevantes para la práctica clínica sobre la asociación del SAOS y la ERC, incluso en pacientes con SAOS leve. El tamaño del efecto de esta asociación es consistente. Sin embargo, se necesitarían estudios prospectivos que muestren más sólidamente esta asociación y si el tratamiento con CPAP es eficaz en frenar el declive progresivo de la función renal en estos pacientes, no solo en pacientes con SAOS grave sino incluso en aquellos con SAOS leve, y además de una forma coste-efectiva.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Enfermedad renal crónica. Diabetes. Proteinuria. Albuminuria

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, et al. Association of incident obstructive sleep apnea with outcomes in a large cohort of US Veterans. *Thorax*. 2015;70:888-95.
2. Hanly PJ, Ahmed SB. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*. 2014;146:1114-22.
3. Abuyassin B, Sharma K, Ayas N, Laher I. Obstructive sleep apnea and kidney disease: a potential bidirectional relationship? *J Clin Sleep Med*. 2015;11:915-24.
4. Corral J. Effect of CPAP in the worsening of renal function in early stages of chronic kidney disease (RENAS). *ClinicalTrials.gov*. NCT03319888 [consultado 6-3-2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03319888>