

LAS CITOCINAS EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

A. Barceló Bennassar, F. Barbé Illa

El estudio de las citocinas en los pacientes con un síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) tiene interés por varias razones. En primer lugar, porque actualmente puede considerarse a ciertas citocinas como factores relacionados con la regulación fisiológica del sueño. En este sentido, existen estudios que indican que la alteración en el patrón circadiano normal de secreción de algunas citocinas, con aumento de su producción durante el día, podría ser un mecanismo importante en el desarrollo de la somnolencia diurna y de la fatiga crónica excesiva que está presente en los pacientes con un SAHS. En segundo lugar, porque diversas investigaciones han apreciado una asociación entre el índice de masa corporal (BMI) y los niveles circulantes de la interleucina-6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral (TNF α). Esta asociación también se ha puesto de manifiesto en el SAHS, junto con el posible efecto independiente de la obesidad sobre la secreción de dichas citocinas en estos enfermos. Por último, porque también se ha sugerido que las citocinas juegan un papel como marcadores de la respuesta inflamatoria en la valoración del riesgo cardiovascular en el SAHS. Sin embargo, el factor de confusión que significa la obesidad, así como la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, dificultan la interpretación de los resultados. Es necesario profundizar en el estudio de este campo, para poder delimitar la trascendencia biológica de estas citocinas como marcadores de inflamación y, así, establecer el papel real de las mismas como indicadores de los diferentes procesos asociados al SAHS.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de los trastornos respiratorios que ocurren durante el sueño, junto con el desarrollo de ensayos sensibles que permiten detectar niveles fisiológicos de distintos mediadores biológicos, han evidenciado la existencia de interacciones entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y determinadas alteraciones endocrinas y metabólicas. Actualmente, uno de los campos de estudio más interesantes en los enfermos con SAHS es el de las citocinas, debido a su posible implicación en la patogenia de la somnolencia diurna y la fatiga de estos pacientes, su papel en el desarrollo de la insulín-resistencia y obesidad y su participación en la inflamación y la respuesta inmune, probablemente alteradas en estos enfermos^(1,2). En los pacientes con un SAHS se han detectado trastornos en el perfil circadiano de varias citocinas, señalándose diversos mecanismos a través de los cuáles se podría ver alterado este ritmo de secreción: a) la fragmentación del sueño; b) la hipoxia intermitente; c) el estrés oxidativo generado por la liberación de radicales libres secundarios a los episodios de hipoxia-reoxigenación; y d) la respuesta de “alerta” originada por el despertar que sigue a la apnea.

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular, generalmente glicosiladas, producidas por una gran variedad de tejidos celulares, que se generan en respuesta a un estímulo y que interactúan con receptores celulares específicos⁽³⁾. Las citocinas son funcionalmente activas a muy bajas concentraciones y en

TABLA 1. **Clasificación de las citocinas**

<i>Grupo general</i>	<i>Ejemplos</i>
Interleucinas (IL)	IL-1, IL-6, IL-8...
Interferones (IFN)	IFN α , IFN β ...
Factores de necrosis tumoral (TNF)	TNF α , TNF β ...
Factores de estimulación de colonias (CSF)	GM-CSF, M-CSF...
Proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP)	MIP-1 α , MIP-1 β ...
Factores de crecimiento (GF)	Fibroblasto-GF...

general actúan de forma autocrina o paracrina sobre las propias células que las sintetizan, aunque, en ocasiones, se comportan de forma endocrina, segregándose a la circulación y ejerciendo sus acciones a distancia^(3,4). Intervienen como integrantes de un sistema funcional con interconexiones en cascada y circuitos de retroalimentación positivos o negativos, ya que generalmente no actúan solas. Diferentes tipos de citocinas pueden ser secretados por una misma célula frente a un mismo estímulo. Asimismo, inducen la síntesis de otras citocinas sobre la célula en la que ejercen su efecto y actúan modulando positiva o negativamente el número y la afinidad de los receptores de otras citocinas y la expresión de sus propios receptores. Sus acciones potencian, cooperan o interfieren el efecto de otras citocinas.

Las citocinas son pleiotrópicas, es decir, actúan sobre varias células en las que inducen diversas respuestas. También son redundantes, esto es, diferentes citocinas tienen funciones similares. Por tanto, puede afirmarse que la respuesta celular a las citocinas depende del tipo celular, del número y la afinidad de los receptores que la célula exprese y de la concentración y el tiempo de exposición a esa citocina y a las otras a las que se halla expuesta concomitantemente^(3,4). Las citocinas desempeñan un papel clave en la intensidad, la duración y el tipo de respuesta inmune, así como en la intensidad y la naturaleza de la inflamación local y sistémica.

Intervienen en la hematopoyesis y en la remodelación de los tejidos y participan en la regulación del metabolismo intermediario y en el balance calórico⁽⁵⁾.

En el sistema nervioso central (SNC) las citocinas actúan modulando distintos procesos potencialmente importantes en el SAHS, como el sueño, el apetito, el control ventilatorio y la termorregulación. El SNC no sólo responde a los cambios en las concentraciones periféricas de las citocinas, sino que estas últimas también se producen y actúan en el SNC⁽¹⁾.

Existen diferentes denominaciones y clasificaciones de las citocinas según la actividad biológica y las células que las producen. De cualquier forma, todo intento de clasificación rígida fracasa a medida que se adquieren nuevos conocimientos, por lo que parece de utilidad adoptar una clasificación simple pero eficaz, similar a la expuesta en la tabla 1. En el presente capítulo se presenta, en primer lugar, una descripción general de las citocinas más estudiadas en relación con el sueño y, posteriormente, se discute su papel como posibles mediadores de la somnolencia diurna excesiva presente en los pacientes con un SAHS, su relación con la obesidad y su posible utilidad como marcadores de inflamación en la valoración del riesgo cardiovascular.

INTERLEUCINA 1 (IL-1)

Existen 2 tipos de IL-1, la IL-1 α y la IL-1 β . Ambos pertenecen a la misma familia, junto

a un antagonista (el IL-1ra), que actúa como un inhibidor competitivo de la IL-1.

La IL-1 se produce principalmente por los monocitos y los macrófagos, aunque también se sintetiza en las células epiteliales, linfoides y endoteliales y por los astrocitos en el SNC. La IL-1 β es la forma predominante que se detecta en el plasma y los líquidos tisulares⁽⁶⁾.

La IL-1 es una molécula proinflamatoria, que contribuye al crecimiento celular y a la remodelación de los tejidos. Promueve la respuesta inmune antígeno-específica y actúa de forma sinérgica con otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF α), compartiendo la capacidad para producir fiebre, inducir la síntesis hepática de proteínas plasmáticas de fase aguda e iniciar el desgaste metabólico⁽⁷⁾.

IL-1 y sueño

Los estudios experimentales de Krueger et al.⁽⁸⁾, realizados con conejos a los que se les había inyectado por vía intracerebroventricular IL-1, pusieron de manifiesto diversas observaciones, posteriormente reproducidas en otros estudios⁽⁹⁻¹²⁾: a) los efectos de la IL-1 sobre el sueño son dosis-dependientes; b) la IL-1 produce un incremento del sueño profundo (estadios 3 y 4) y suprime el sueño con movimientos oculares rápidos (REM); c) estos efectos son específicos de esta proteína; y d) además, son independientes del efecto pirogénico de esta citocina. Los efectos somatogénicos de la IL-1 también se han detectado en otras especies animales, constatándose un patrón de respuesta circadiano^(10,12). Esta respuesta tiempo-dependiente a la administración de IL-1 se debe, principalmente, al hecho de que el factor liberador de corticotropina (CRH) y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal constituyen un importante mecanismo de retroalimentación negativo sobre la síntesis y la secreción de IL-1 en el cerebro, donde antagonizan los efectos de esta citocina sobre el sueño⁽¹³⁾.

Por otra parte, si los animales de experimentación se tratan previamente con el anta-

gonista IL-1ra, se bloquea la respuesta somatogénica y febril observada tras la administración de la IL-1^(14,15). La administración de anticuerpos contra la IL-1 reduce los efectos sobre el sueño inducidos por esta citocina. Estos estudios, en los que se observa una reducción del sueño tras una intervención directa sobre el receptor de la IL-1 o sobre la unión de la IL-1 a este receptor, indican que esta citocina está, muy probablemente, implicada en la regulación del sueño. También hay evidencias referentes al papel de la IL-1 en la mediación de la respuesta a la privación de sueño. Así, se han detectado niveles plasmáticos circulantes elevados en seres humanos tras la privación de sueño y se ha observado un incremento en la expresión de esta citocina en el cerebro de animales sometidos a privación de sueño⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En resumen, las observaciones anteriores indican que la IL-1 participa en la regulación fisiológica del sueño y sugieren que probablemente también tiene un papel importante en la respuesta a la privación y alteración del mismo.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Existen dos formas solubles de TNF: el TNF- α o caquectina, producido principalmente por los monocitos y los macrófagos, y el TNF- β o linfotoxina, producido principalmente por los linfocitos. Estudios más recientes han demostrado que la expresión y la síntesis de esta sustancia puede observarse en células extrínsecas, como las del músculo esquelético y cardíaco, las del tejido adiposo y las del cerebro^(1,3).

La síntesis del TNF- α se induce por endotoxinas bacterianas, antígenos fúngicos y virus, lo que subraya la importancia de esta citocina en la infección y la inflamación. El TNF- α tiene funciones similares a las de la IL-1. Participa en la estimulación de la respuesta inmune, aumenta la expresión de moléculas de adhesión a nivel endotelial y estimula la síntesis de otras citocinas inflamatorias, como la IL-1, la IL-6 o el IFN γ . *In vivo*, la adminis-

tración del TNF- α induce importantes cambios fisiológicos: produce daño tisular y cambios metabólicos similares a los originados por el choque endotóxico e incrementa la actividad procoagulante del endotelio, favoreciendo la coagulación intravascular y la trombosis capilar.

La implicación del TNF- α en el metabolismo y el control de las reservas grasas se ha documentado en modelos animales, pero la significación biológica de esta citocina en el ser humano se conoce aún poco. Los resultados recogidos en la bibliografía son poco concluyentes en relación con los mecanismos biológicos y moleculares a través de los que el TNF- α puede regular el peso corporal, señalándose tres como principales: a) la inducción de la resistencia insulínica; b) la inhibición de la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa; y c) la modulación de los niveles de leptina. El hecho de que el TNF- α pueda intervenir y modular, de forma directa o indirecta, estos tres mecanismos confiere una especial relevancia al estudio de esta citocina en el conocimiento de la fisiopatología de la obesidad en los seres humanos⁽¹⁹⁾.

TNF- α y sueño

La respuesta biológica al TNF está mediada por receptores celulares específicos, que se designan como receptores 55kDa y 75 kDa⁽²⁰⁾. Los efectos somnogénicos del TNF parecen depender del receptor 55kDa, que es necesario para que se produzcan las acciones sobre el sueño que se observan al administrar esta citocina. En distintas especies animales se ha detectado un aumento del sueño profundo, acompañado de una reducción en el sueño REM, tras la administración del TNF, mientras que el bloqueo de esta citocina con anticuerpos anti-TNF reduce el sueño profundo⁽¹⁾.

Las interacciones entre la IL-1 y el TNF- α parecen importantes en la regulación del sueño⁽²¹⁾. Por ejemplo, los efectos de la IL-1 sobre el sueño se atenúan si previamente se administra un antagonista del TNF. Lo mismo ocu-

rrer con la acción del TNF, que puede inhibirse con un antagonista de la IL-1⁽²¹⁾.

En los seres humanos, los niveles plasmáticos del TNF- α exhiben un patrón circadiano. Las concentraciones más elevadas se detectan durante la noche^(18,22). El TNF también parece que podría estar implicado en la mediación de las alteraciones del sueño relacionadas con los cambios de temperatura ambiental⁽¹⁾. Aunque los mecanismos implicados en la termorregulación del sueño aún no se conocen, se ha observado una inhibición de los efectos que sobre el mismo induce el aumento de la temperatura ambiental si, previamente, se trata a los animales de experimentación con bloqueantes del sistema del TNF^(1,23).

INTERLEUCINA 6 (IL-6)

Es una citocina pleiotrópica con numerosas funciones fisiopatológicas⁽²⁴⁾. Se sintetiza principalmente por células inmunitarias, como monocitos o linfocitos, aunque también se produce en otros elementos celulares, como fibroblastos, células gliales y adipocitos^(5,24). Es, junto al TNF- α y la IL-1, un mediador clave en la respuesta de fase aguda de los procesos inflamatorios⁽²⁵⁾. Probablemente también es el mayor inductor fisiológico de la síntesis de las proteínas que forman parte de esta respuesta, como el fibrinógeno y la proteína C reactiva. Tiene, además, importantes funciones endocrino-metabólicas, como la estimulación de la liberación de corticoesteroides durante la inflamación y la regulación del metabolismo óseo, al actuar sobre el desarrollo y la función de los osteoblastos y los osteoclastos. Se considera como una "hormona de estrés" por su correlación con los niveles de catecolaminas circulantes y la posibilidad de inducir su secreción a través de los receptores β -adrenérgicos. También participa en la secreción de la vasopresina y de la hormona del crecimiento, además de incrementar la temperatura corporal y actuar inhibiendo la función tiroidea^(24,26).

IL-6 y sueño

El papel de esta citocina en la regulación fisiológica del sueño se ha estudiado menos que el de las dos citocinas expuestas anteriormente y los resultados no son concluyentes. Sin embargo, el patrón circadiano que exhiben los niveles plasmáticos de esta citocina, junto a la detección de una mayor elevación de esos niveles durante el día, en pacientes con trastornos que cursan con somnolencia diurna excesiva, sugiere la implicación, directa o indirecta, de esta sustancia en tales alteraciones^(1,27,28).

INTERFERÓN (IFN)

Existen tres tipos de interferón (IFN α , IFN β y IFN γ). Su nomenclatura se basa en su habilidad para "interferir" con el crecimiento viral. Los interferones son de las pocas citocinas que en la actualidad tienen una aplicación terapéutica en la práctica clínica^(3,5).

IFN y sueño

Existen pocos estudios sobre el papel de estas citocinas en la regulación fisiológica del sueño. Sin embargo, la posible relación entre los interferones y el sueño se documentó hace más de 20 años cuando se detectó que la privación de sueño estimulaba la síntesis de IFN en los leucocitos⁽²⁹⁾. Posteriormente se vio que en los cultivos celulares de muestras sanguíneas recogidas durante la noche la producción de IFN γ era mayor que la de las muestras extraídas durante el día^(30,31).

Existen, no obstante, varias observaciones que sugieren un importante papel para los interferones como mediadores de las alteraciones del sueño asociadas a las infecciones víricas. Estas alteraciones se han relacionado con diversos tipos de virus^(32,33). Por otra parte, se ha observado una excesiva somnolencia en los pacientes que reciben tratamiento con IFN⁽³⁴⁾.

Finalmente, se han detectado receptores para el IFN en el cerebro y en respuesta a infecciones. En realidad, casi todas las células nucleadas producen IFN. Es posible que la somno-

lencia y la fatiga crónica asociada a estas infecciones dependan de la respuesta del organismo en cuanto a la síntesis y liberación del IFN⁽¹⁾.

OTRAS CITOCINAS

En busca de una posible relación con la regulación del sueño se han estudiado diversas citocinas, como la IL-2, la IL-4 y la IL-10, y determinados factores de crecimiento⁽¹⁾. Sin embargo, los experimentos y los trabajos realizados todavía son preliminares y no existen evidencias claras sobre su posible contribución en dicho proceso. En este sentido, se han propuesto diversos criterios para que una sustancia pueda considerarse como un factor relacionado con la regulación del sueño. Estos criterios son los siguientes: a) la sustancia debe inducir sueño; b) los receptores de esta sustancia deben estar presentes en el cerebro, en regiones importantes para la regulación del sueño; c) las concentraciones de la sustancia o de su receptor deben cambiar con el paso del sueño a la vigilia; d) incrementos en la concentración de la sustancia deben acompañarse de un aumento del sueño; e) la inhibición de la sustancia o de su receptor debe reducir el sueño espontáneo; f) la eliminación de la sustancia o de su receptor debe reducir el sueño espontáneo; y g) la sustancia debe formar parte de una cascada bioquímica implicada en la regulación del sueño^(35,36).

Las citocinas anteriormente citadas cumplen sólo alguno de estos criterios, por lo que se necesitan nuevos estudios en los que se demuestre que una intervención directa sobre cada una de ellas tiene consecuencias sobre el ritmo fisiológico del sueño⁽¹⁾.

LAS CITOCINAS COMO MEDIADORES DE LA SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA Y DE LA FATIGA CRÓNICA

La alteración del patrón circadiano normal de ciertas citocinas somnogénicas, con aumento de su secreción durante el día, podría ser un mecanismo importante en el desarrollo de

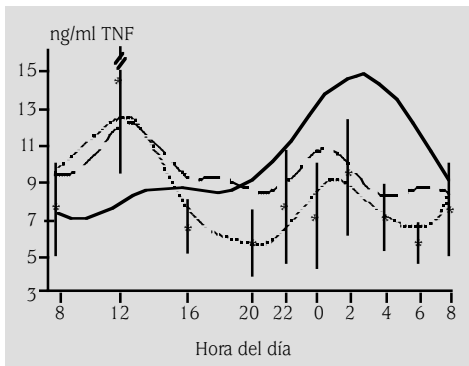


FIGURA 1. Variación circadiana en la secreción del factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) en individuos sanos (línea continua) y en pacientes con un síndrome de apneas-hipopneas del sueño, antes y durante el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) (líneas discontinuas). Adaptado de Entzian et al.⁽⁵⁷⁾.

la somnolencia diurna excesiva y de la fatiga crónica que presentan los pacientes con un SAHS. Existen algunos trabajos que así lo indican. Entzian et al.⁽⁵⁷⁾ estudiaron el perfil de la IL-1 β , la IL-6, el IFN γ y el $\text{TNF}\alpha$ en 10 enfermos con un SAHS y en 10 individuos sanos. La producción de estas citocinas se determinó en cultivos de células sanguíneas procedentes de muestras obtenidas cada 4 horas durante el día y cada 2 horas durante la noche. El resultado más relevante de este estudio fue la observación de una alteración del ritmo circadiano del $\text{TNF}\alpha$ en los pacientes con un SAHS (Fig. 1). El aumento en la concentración de esta citocina que ocurre durante la noche en los individuos sanos no se encontró en los enfermos con un SAHS. Por el contrario, en estos pacientes se detectaron niveles elevados de esta citocina durante la tarde, periodo en el que, en los sujetos sanos, las concentraciones del $\text{TNF}\alpha$ son mínimas. En cuanto a las otras citocinas estudiadas, aunque las concentraciones de la IL-1 y del IFN γ fueron más elevadas en los pacientes con un SAHS que en el grupo control, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. El perfil de secreción de la IL-6 tampoco

fue diferente entre los dos grupos. Además, las alteraciones detectadas en este estudio no se corrigieron tras un tratamiento con CPAP llevado a cabo durante tres meses, lo que sugiere la existencia de una posible base biológica para estas alteraciones, no explicables únicamente por la fragmentación del sueño y en las que probablemente participen diversos factores hasta ahora no identificados⁽⁵⁸⁾.

En otro estudio, Vgontzas et al.⁽⁵⁹⁾ observaron que, en muestras de sangre de pacientes afectados de un SAHS extraídas por la mañana, las concentraciones de la IL-6 y del $\text{TNF}\alpha$ eran más elevadas que las halladas en un grupo control y que, además, existía una correlación positiva entre estas citocinas y el grado de somnolencia. Aunque estos estudios refuerzan la hipótesis de que la somnolencia y la fatiga crónica de los pacientes con un SAHS pueden estar mediadas por citocinas somnológicas, hasta la actualidad no se ha demostrado la existencia de una relación causal. Los mecanismos biológicos implicados en estos cambios del ritmo de secreción todavía son desconocidos, necesiéndose nuevos trabajos que permitan caracterizar, con más precisión, la naturaleza de estas alteraciones. Por otra parte, no debe olvidarse que los estudios realizados hasta la fecha hacen referencia a concentraciones plasmáticas de citocinas. Aunque se sabe que el cerebro responde a los cambios periféricos en las concentraciones de las citocinas, no está del todo claro si estos cambios periféricos reflejan o son indicativos de las modificaciones que ocurren en el cerebro y hasta dónde puede influirse o modularse la actividad cerebral.

CITOCINAS Y OBESIDAD

La obesidad puede considerarse el resultado de un balance energético positivo que conduce a la expansión, en mayor o menor grado, de las reservas grasas del organismo. Las causas que originan estas alteraciones metabólicas son aún, en buena parte, poco conocidas. Sin embargo, en la actualidad puede afirmarse que se trata de un síndrome mul-

tifactorial complejo, en el que necesariamente deben interactuar factores genéticos y ambientales. Hoy en día tiende a considerarse el tejido adiposo como un órgano endocrino, con un papel activo en el sistema de regulación del peso corporal, que a través de diversas sustancias de naturaleza hormonal informaría al cerebro de la acumulación de grasa en el organismo⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Varios estudios han demostrado que el tejido graso sintetiza, en cantidades proporcionales a su masa, diferentes sustancias que podrían ejercer un efecto importante sobre el metabolismo energético^(19,40,42). Entre ellas se incluyen el TNF α y la IL-6, con un papel relevante en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Así, por ejemplo, el TNF α estimula la lipólisis del tejido adiposo y la lipogénesis hepática. También tiene un papel importante en la homeostasis de la glucosa. La administración crónica de TNF α induce resistencia a la insulina en los animales de experimentación⁽¹⁹⁾. Esta resistencia, tan frecuentemente asociada a la obesidad, parece ser un mecanismo de defensa frente a la expansión de las reservas grasas. En los seres humanos algunas investigaciones han apreciado la existencia de una importante relación entre la expresión tisular o los niveles plasmáticos del TNF α y los diferentes índices que evalúan, de forma indirecta, la resistencia a la insulina. Varios estudios apoyan la hipótesis de que la síntesis de leptina está regulada por el TNF α , subrayando la posible trascendencia biológica de esta citocina en el control ponderal y su papel en la obesidad humana⁽¹⁹⁾.

Los efectos de la IL-6 sobre el metabolismo lipídico parecen depender del estado de salud del individuo⁽²⁶⁾. Se ha detectado un polimorfismo en el gen de la IL-6 relacionado con los niveles circulantes de los triglicéridos, sin efecto sobre la concentración del colesterol⁽⁴³⁾, lo que sugiere que en condiciones basales la IL-6 tendría un efecto inhibitorio sobre la actividad de la lipoprotein-lipasa. Por otra parte, en situaciones de estrés, se conoce el efecto negativo de la IL-6 sobre las lipoproteínas plasmáticas, que se vería reflejado en un descenso de los

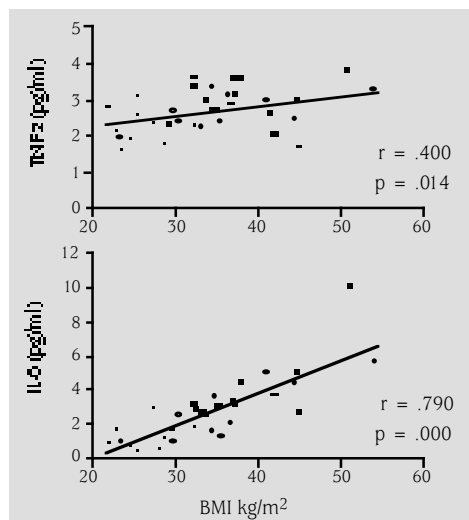


FIGURA 2. Correlación entre los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 6 (IL-6) y el índice de masa corporal (BMI). Adaptado de Vgontzas et al.⁽⁴⁶⁾.

niveles circulantes de colesterol, como el que se observa, por ejemplo, tras una intervención quirúrgica o post-infarto de miocardio.

Varios estudios han demostrado la existencia de una correlación positiva entre el índice de masa corporal (BMI) y los niveles circulantes de IL-6 y de TNF α . En enfermos obesos, Kern et al.⁽⁴⁴⁾ observaron una relación significativa entre la expresión adipocitaria del TNF α y el BMI o el porcentaje de masa grasa. La correlación entre el BMI y los niveles de IL-6 se ha demostrado tanto en varones como en mujeres postmenopáusicas^(39,45).

El estudio del TNF α y de la IL-6 en los pacientes con un SAHS⁽⁴⁶⁾ también ha puesto de manifiesto esta asociación (Fig. 2), aunque un efecto independiente del de la propia obesidad también parece influir en la secreción de estas citocinas en tales enfermos. En este sentido, en un análisis multivariante se ha observado una asociación significativa entre el índice de apnea-hipopnea (IAH) y los niveles de TNF α y de IL-6, no dependiente de la cantidad de tejido graso de los individuos estudiados. En cualquier caso, los resultados obtenidos subra-

yan la importancia de realizar nuevos trabajos que caractericen los fenotipos de la población de estudio, para poder delimitar la trascendencia biológica de estas citocinas en el SAHS.

CITOCINAS, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Desde que se reconoció que la arterioesclerosis es un proceso inflamatorio crónico, se han desarrollado numerosos estudios clínico-epidemiológicos que han intentado identificar algún marcador plasmático de inflamación que pudiera utilizarse, al mismo tiempo, como un marcador del proceso aterogénico y de sus complicaciones. La mayoría de los estudios se han centrado en el análisis de los denominados reactantes de fase aguda, como son la proteína C reactiva (PCR), la proteína sérica del amiloide A (SAA), algunas citocinas (IL-6) y algunas moléculas de adhesión solubles (la molécula de adhesión de las células vasculares o VCAM y la molécula de adhesión intercelular o ICAM)⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾.

Citocinas y PCR

La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado principalmente por el hígado. En situaciones de inflamación o de infección aguda aumenta su concentración plasmática hasta 1.000 veces por encima de su valor basal. La síntesis hepática de la PCR está directamente regulada por citocinas, fundamentalmente por la IL-6. La IL-6 se produce esencialmente en los leucocitos, pero también en otros tipos celulares como los fibroblastos, las células endoteliales, los adipocitos, etc.^(47,51). Los niveles de PCR son un índice más objetivo del estado inflamatorio que la determinación de esta citocina o de otras que también inducen su síntesis (TNF α , IL-1), ya que la PCR no experimenta variaciones circadianas. Además, su cuantificación es técnicamente posible mediante diferentes inmunoanálisis de alta sensibilidad, fácilmente automatizables^(48,51). Es importante señalar que los métodos utilizados para predecir una alteración cardiovascular han de presentar una elevada sensibilidad, ya que la

inflamación crónica inducida por la arterioesclerosis provoca aumentos discretos de la PCR, que están lejos de los observados en las respuestas inflamatorias agudas.

Numerosas evidencias subrayan el papel de la PCR como un factor independiente de riesgo cardiovascular en diferentes grupos de población: sujetos sanos, enfermos con una angina estable y pacientes con una enfermedad coronaria aguda^(48,52,53). Las concentraciones séricas de la PCR se relacionan directamente con factores relacionados con el riesgo cardiovascular (la edad, el tabaquismo, el BMI, la hipertensión arterial, la colesterolemia, la homocisteinemia) y se incrementan al aumentar el número de factores de riesgo que presentan los individuos⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Así pues, independientemente de su capacidad proaterogénica intrínseca, todos estos factores deben tenerse en cuenta al valorar la PCR de cada paciente.

En dos estudios publicados recientemente se ha detectado una elevación de los niveles de PCR en los enfermos con un SAHS^(57,58). En el trabajo de Yokoe et al.⁽⁵⁸⁾ se observó, además, una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de PCR y de IL-6 en los pacientes estudiados. En este último estudio se compararon 30 enfermos con un SAHS con 14 individuos sanos. Es importante señalar que, al subdividir a los pacientes en dos grupos (grupo 1: BMI = 25,1 \pm 0,6 kg/m²; grupo 2: BMI = 31,7 \pm 1,4 kg/m²), únicamente se observaron diferencias significativas en las concentraciones de la PCR y de la IL-6 entre el grupo 2 y el grupo control (BMI = 27,6 \pm 0,5 kg/m²) y entre el grupo 1 y el grupo 2, detectándose valores similares en el grupo 1 y el grupo control. En este mismo sentido, en un estudio realizado en nuestro centro⁽⁵⁹⁾, en el que se determinaron los niveles de la PCR en dos grupos de enfermos con un SAHS, pero con diferente BMI (grupo 1, obesos, con un BMI > 30 kg/m²; grupo 2, no obesos, con un BMI < 27 kg/m²), y en un grupo de individuos sanos, se detectaron concentraciones de PCR significativamente elevadas respecto a las del grupo control únicamente en los pacientes con

TABLA 2. Niveles séricos de proteína C reactiva en dos grupos de pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (obesos y no obesos) y en un grupo de individuos sanos

	<i>Grupo control</i> (n = 18)	<i>Pacientes no obesos</i> (n = 24)	<i>Pacientes obesos</i> (n = 23)
Edad (años)	47 ± 1	50 ± 2	47 ± 2
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 0,5	25,9 ± 0,4	34,9 ± 0,7***###
IAH (eventos/hora)	2 ± 0,5	43 ± 2***	49 ± 4***
Test de Epworth	3 ± 0,3	11 ± 1,0**	13 ± 1,0**
Log PCR (mg/dl)	0,86 ± 0,10	1,06 ± 0,10	1,51 ± 0,10***##

Abreviaturas y símbolos: **p < 0,01, ***p < 0,001 en relación al grupo control; ##p < 0,01, ### p < 0,001 en relación al grupo de pacientes no obesos; BMI índice de masa corporal; IAH índice de apnea-hipopnea; PCR proteína C reactiva.

un SAHS que eran obesos (Tabla 2). Estos resultados indican que la obesidad podría ser el principal desencadenante de la respuesta inflamatoria, que a su vez podría verse potenciada por la repetición de los episodios apneicos característicos del SAHS. En resumen, estas observaciones destacan la importancia de controlar el papel de confusión que tiene la obesidad en estos estudios, así como la presencia de otros posibles factores de riesgo cardiovascular, que pueden dificultar la interpretación de los resultados hallados para estos marcadores de inflamación en los enfermos con un SAHS.

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de evidencias que indican que la alteración en la secreción de algunas citocinas puede ser importante en la patogenia de la somnolencia diurna y de la fatiga de los pacientes con un SAHS. También tiene interés su estudio por su relación con la obesidad y su posible participación en el desarrollo de la insulín-resistencia, así como por su intervención en la inflamación y la respuesta inmune, que probablemente están alteradas en estos pacientes.

La medida de las citocinas es de difícil interpretación porque se hallan involucradas en complejas cascadas moleculares que, a su vez, se localizan en compartimentos tisulares específicos. Su determinación es poco estandarizable y su vida media es, en general, corta por lo que los resultados obtenidos en diferentes estudios no son siempre equiparables. Se necesita más investigación para poder establecer el papel real de las citocinas que se han relacionado con el SAHS y para conocer su variabilidad en diferentes tipos de pacientes. La mejor comprensión de estos aspectos ayudará a una posible utilización futura de alguna de estas sustancias como marcadores de diferentes procesos asociados al SAHS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opp MR. Cytokines and sleep promotion: a potential mechanism for disorders of excessive daytime sleepiness. En: Pack AI, ed. Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis and treatment. New York: Marcel Dekker Inc. 2002. p. 327-52.
2. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. J Intern Med 2003; 254: 32-44.

3. Santana A, Veiga E, Alfonso P, Aguilar JA. Citocinas. Clínica y laboratorio. *Quím Clin* 2000; 19: 361-9.
4. Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990; 36: 1269-81.
5. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S460-S475.
6. Dinarello CA. Biology of interleukin-1. *FASEB J* 1988; 2: 108-15.
7. Krueger JM, Fang J, Taishi P, Chen Z, Kushikata T, Gardi J. A physiologic role for IL-1 beta and TNF-alpha. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856: 148-59.
8. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 1984; 246: R994-R999.
9. Obal F, Opp MR, Cady AB, Postlethwaite AE, Poppleton H, Seyer JM, et al. Interleukin 1 alpha and an interleukin-1 beta fragment are somnogenic. *Am J Physiol* 1990; 259: R439-46.
10. Lancel M, Mathias S, Faulhaber J, Schiffelholz T. Effect of interleukin-1 beta on EEG power density during sleep depends on circadian phase. *Am J Physiol* 1996; 270: R830-7.
11. Gemma C, Imeri L, De Simoni MG, Mancina M. Interleukin-1 induces changes in sleep, brain temperature and serotonergic metabolism. *Am J Physiol* 1997; 272: R601-R606.
12. Opp MR, Toth LA, Tolley EA. EEG delta power and auditory arousal in rested and sleep deprived rabbits. *Am J Physiol* 1997; 41: R648-R655.
13. Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion by IL-1. *Science* 1987; 238: 452-6.
14. Imeri L, Opp MR, Krueger JM. An IL-1 receptor and an IL-1 receptor antagonist attenuate muramyl dipeptide- and IL-1-induced sleep and fever. *Am J Physiol* 1993; 265: R907-13.
15. Opp MR, Postlethwaite AE, Seyer JM, Krueger JM. Interleukin-1 receptor antagonist blocks somnogenic and pyrogenic responses to an interleukin 1 fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3726-30.
16. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorkzynski RM. The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med* 1986; 48: 309-18.
17. Opp MR, Krueger JM. Interleukin-1 is involved in responses to sleep deprivation in the rabbit. *Brain Res* 1994; 639: 57-65.
18. Gudewill S, Pollmächer T, Vedder H, Schreiber W, Fassbender K, Holsboer F. Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1992; 242: 53-6.
19. Bulló M, García-Lorda P, Argilés JM, Salas-Salvado J. Papel del factor de necrosis tumoral en el control de las reservas grasas y la obesidad. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 624-30.
20. Schall TJ, Lewis M, Koller KJ, Lee A, Rice GC, Wong GHW. Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell* 1990; 61: 361-70.
21. Takahashi S, Kapas L, Fang J, Seyer JM, Krueger JM. Somnogenic relationships between interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Sleep Res* 1996; 25: 31 (Abs).
22. Darko DF, Miller JC, Gallen C, White J, Koziol J, Brown SJ, et al. Sleep electroencephalogram delta-frequency amplitude, night plasma levels of tumor necrosis factor alpha, and human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12080-4.
23. Takahashi S, Krueger JM. Inhibition of tumor necrosis factor prevents warming-induced sleep responses in rabbits. *Am J Physiol* 1997; 272: R1325-R1329.
24. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
25. Helle M, Brakenhoff J, De Groot E, Aarden L. Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities. *Eur J Immunol* 1988; 18: 957-9.
26. Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1331-2.
27. Bauer J, Hohagen F, Ebert T, Timmer J, Gantner U, Krieger S. Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin Invest* 1994; 72: 315-8.
28. De Simoni MG, De Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfredi A, Ghezzi P. Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *Am J Physiol* 1993; 265: R739-R742.
29. Palmblad J, Pertrini B, Wasserman J, Kerstedt TA. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med* 1976; 41: 273-8.
30. Kimura M, Majde JA, Toth LA, Opp MR, Krueger JM. Somnogenic effects of rabbit and recombinant human interferons in rabbits. *Am J Physiol* 1994; 267: R53-R61.

31. Krueger JM, Dinarello CA, Shoham S, Davenport D, Walter J, Kubillus S. Interferon alpha 2 enhances slow-wave sleep in rabbits. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9: 23-30.
32. Krueger JM, Majde JA. Sleep as a host defense: its regulation by microbial products and cytokines. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 57: 188-99.
33. Toth LA. Sleep, sleep deprivation and infectious disease: studies in animals. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 79-92.
34. Smedley H, Katrak M, Sikora K, Wheeler T. Neurological effects of recombinant human interferon. *Br J Med* 1983; 286: 262-4.
35. Krueger JM, Obal F, Opp MR, Toth LA, Johannsen L, Cady AB. Somnogenic cytokines and models concerning their effects on sleep. *Yale J Biol Med* 1990; 63: 157-72.
36. Krueger JM, Fang J. *Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms*. BocaRaton FL: CRC Press. 1999.
37. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080-6.
38. Strohl KP. Tumor necrosis factor and sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 893-6.
39. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-6.
40. Soriguer FJ, Rojo G. La irresistible ascensión de la célula adiposa. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 619-21.
41. Alemany M, Remesar X, Fernández López JA. Implicación del tejido adiposo en la resistencia a la insulina y la obesidad. *Form Contin Nutr Obes* 2002; 5: 133-40.
42. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
43. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Interleukin-6 polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1334-9.
44. Kern PA, Saghidazdeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
45. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GAJ, Shunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1340-4.
46. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-8.
47. Whicher J, Biassuci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 495-503.
48. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
49. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-50.
50. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-82.
51. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
52. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niesen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 1999; 100: 96-102.
53. Koenig W, Sund M, Frölich M, Fisher HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
54. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
55. Frölich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.

56. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
57. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
58. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-34.
59. Barceló A, Barbé F, Llopart E, Mayorals LR, Lladria A, Bosch M, et al. Influence of obesity upon C-reactive protein and metabolic disturbances in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2004 (en prensa).