

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DR. ISMAEL COSIO VILLEGAS

“VALIDACIÓN DEL MODELO MORFOMETRICO DE KUSHIDA PARA
DIAGNOSTICO DE SAOS EN POBLACIÓN MEXICANA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE

CABEZA Y CUELLO

PRESENTA

DRA LAURA PATRICIA ESPINOSA MORETT

TUTOR: Dr. Armando Castorena Maldonado

Co-tutor: Dr. Fernando Arredondo del Bosque

Dr. Antonio Soda Merhy

Co-Tutor y Profesor Titular del Curso Universitario en
Otorrinolaringología



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.

Dr. Jorge Salas Hernández
Director de Enseñanza INER

Dr. Antonio Soda Merhy
Profesor Titular del Curso Universitario en Otorrinolaringología

Dr. Armando Castorena Maldonado
Jefe de Servicio de la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir
Asesor de Tesis

Dr. Fernando Arredondo del Bosque
Médico Adscrito al Servicio Otorrinolaringología INER
Co Asesor de Tesis

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Esto es para las personas más importantes en mi vida, a las que debo lo que hoy soy y por las que seré el resto de mis días. Mi papito y mi nenita amados, gracias por darme la vida, por darme un gran ejemplo todos los días, gracias por enseñarme tantas cosas, por el esfuerzo que hacen día a día, por levantarse con la frente en alto cuando se han caído, juntos, siempre juntos con la hermosa familia que me han dado.

Para mis hermanos Champ y Diego, esta vida es increíble y con ustedes como hermanos ha sido maravillosa, hasta el fin siempre juntos, los adoro. Gracias por su apoyo y por aportarme tantas cosas.

Para el gran jefe pluma blanca... ahora sí que soy tu doctorcita zocoyotita.. sé que estarías muy orgulloso de mí.

Para mi Angelines incondicional... gracias por consentirme tanto, éstos años sin duda fueron más fáciles gracias a ti, te adoro.

Para mi amigo y maestro Fernando, por todas tus enseñanzas, ejemplo y apoyo

A mi tutor el Dr. Armando Castorena por su dedicación en éste trabajo y por enseñarme que la pasión por las cosas hace que éstas sucedan.

Gracias al Dr. Alejandro Jiménez por su confianza, amistad y gran apoyo en éste tiempo.

A mis maestros Dr. Arturo Ramírez, Dr. Gabriel Tona, Dr. Bernardo Dávila, Dra. Maria Lidia Sánchez, Dra. Lisette Carranco, Dra. Carmen Tirado por sus invaluable enseñanzas, por su paciencia en cada día de quirófano, especialmente a la Dra Lisette Cristerna por su perseverancia y gran dedicación en mi formación.

A Schobert por ser parte de mi vida en éstos años, gracias por todos los momentos y experiencias a tu lado, que sin duda me hicieron ser mejor.

A Gabo por todo su apoyo y amistad en éstos años. A Jaimiiri, Karliti y Karenuchquis por un gran equipo. A Mario, Daniel e Ingeborg por sus enseñanzas, ejemplo y amistad.

Al Dr Soda por aceptarme como parte de su servicio y por su gran ejemplo.

A mis amigos y compañeros de residencia, Rosdberto, Iohannan, Talayero, Faby, Raúl, Jenny, Iván y Jesús por su apoyo e inolvidables experiencias que vivimos juntos.

Al Dr. Carrillo, Lulú, Sandra, Lucy, Rocío, Reyna y Marú por todo su apoyo para la realización de éste trabajo.

Gracias INER

INDICE

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCION	6
III. JUSTIFICACION	10
IV. OBJETIVO	10
V. HIPOTESIS	11
VI. MATERIALES Y METODO	11
VII. RESULTADOS	14
VIII. DISCUSION	19
IX. CONCLUSIONES	21
X. ANEXOS	22
XI. BIBLIOGRAFIA	25

Resumen

Introducción. El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es un problema de salud pública; en nuestro medio la disponibilidad para la valoración clínica especializada es limitada; provocando que el tiempo de espera para estudios sea prolongado. El Modelo Morfométrico propuesto por Kushida (MM), fue descrito como una herramienta de exploración craneofacial con una sensibilidad y especificidad perfectas para el escrutinio de pacientes con SAOS.

Objetivo. Validar el MM en nuestra población y compararlo con otras escalas clínicas de predicción comúnmente utilizadas en la consulta del médico otorrinolaringólogo.

Metodología. Estudio prospectivo, observacional y transversal. Se reclutaron a 97 individuos, de los cuáles se excluyeron a 36 por falta de piezas dentales. El modelo se integró con 61 individuos. Nueve correspondieron a sujetos y cincuenta y dos a pacientes consecutivos con diversos grados de SAOS diagnosticados por polisomnografía. Se obtuvieron las medidas de la cavidad oral, circunferencia de cuello e índice de masa corporal; para el cálculo del modelo se introdujo la fórmula en un programa estadístico que procesó los datos y arrojó los resultados de cada individuo.

Resultados. El MM fue significativamente diferente entre los sujetos y los pacientes, 41 (35.6-45.6) y 61.3 (45.5-75.3) respectivamente, bajo esta condición el área bajo la curva (ABC) fue de 0.83 (IC95% 0.71-0.94). Con el punto de corte de 70 la sensibilidad fue de 100% (IC95%82.4-100), la especificidad fue de 21.4% (IC95%10.3-36.8), el valor predictivo positivo fue de 36.5% (IC95% 23.6-51) el valor predictivo negativo 100% (66.4-100), con el 47.5% de los individuos correctamente clasificado. La confiabilidad inter-observador fue similar (coeficiente de correlación intraclase de 0.90 IC95%0.81-0.98). Con la finalidad de mejorar la especificidad del modelo recomendamos un punto de corte de 46, el cual mostró un ABC de 0.76 (IC95%0.61-0.92), la sensibilidad fue de 95.1% (IC95% 83.5-99.4), especificidad del 35%(IC95% 15.4-59.2) con un VPP del 75%(IC95% 61-86) y VPN 77.8% (IC95%40-97.2) con el 75.4% de los individuos correctamente clasificados.

Conclusiones. El MM es una excelente herramienta clínica para identificar a los pacientes pero tiene una limitada capacidad para identificar a los sujetos. No pudimos reproducir el alto desempeño del MM que originalmente reportó Kushida, probablemente porque nuestros rasgos craneofaciales sean diferentes, de tal forma que la principal contribución al modelo fue aportada por el componente derivado de la obesidad.

Palabras clave: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Modelo Morfométrico de Kushida, Validez.

Introducción

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad caracterizada por el colapso repetitivo de la vía aérea superior. Las manifestaciones clínicas son varias, sin embargo los datos clínicos que destacan son: ronquido habitual, pausas respiratorias durante el sueño, somnolencia diurna excesiva y los predictores clínicos, que la mayoría de las investigaciones han reportado: la circunferencia del cuello y el índice de masa corporal¹.

Tiene una prevalencia estimada en la población mexicana del 3.9% (2.4% en mujeres y 4.4% en hombres) en mayores de 40 años². Del grupo de pacientes que padecen la enfermedad se ha estimado que menos del 10% son diagnosticados y tratados.

El SAOS ha sido asociado con el incremento en la prevalencia de hipertensión arterial sistémica, resistencia a la insulina, infarto agudo al miocardio, muerte súbita, arritmias cardíacas, eventos vasculares cerebrales, hipertensión arterial pulmonar y aumento de accidentes de tránsito^{3,4}

La patofisiología de la enfermedad no es del todo entendida, pero se sabe que el fenómeno principal es la obstrucción de la vía aérea superior (VAS) que puede resultar de la obesidad, alteraciones anatómicas craneofaciales y obstrucción fija en algún punto de la faringe, además de un tono muscular alterado. Algunos de los factores implicados en el colapso de la VAS son: a) disminución de la actividad muscular dilatadora durante el dormir b) una vía aérea anatómicamente estrecha (espacio faríngeo posterior reducido, hipertrofia de amígdalas palatinas, macroglosia, pilares faríngeos posteriores engrosados, paladar blando redundante y úvula elongada y/o engrosada)^{5,6} c) aumento en el volumen total de grasa en espacio parafaríngeo.⁶ Algunas de las características craneofaciales que han sido relacionadas a SAOS y su gravedad son: retro posición maxilar, acortamiento de cuerpo mandibular, desplazamiento inferior de

hioides, retrognatia, maloclusión tipo 2 y paladar duro ojival. Contrario a lo anteriormente expuesto existen estudios que no han encontrado diferencia estadísticamente significativa para características anatómicas de la VAS entre personas sanas y pacientes con SAOS; solo resultaron predictivos de SAOS, el índice de masa corporal (IMC), la talla del cuello y el perímetro abdominal.⁷ En 2006 Nuckton et al, publicaron un estudio prospectivo en el cuál se validó la escala de Mallampati como herramienta clínica predictora, tanto de presencia como severidad de SAOS, siendo que cada grado eleva probabilidad de SAOS al doble. Con un riesgo de SAOS de 0.4 en pacientes con Mallampati clase I, 0.7 en clase II, de 1.6 en clase III y de 1.7 en clase IV.⁸

El estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad es la polisomnografía (PSG), la cual consiste en un estudio complejo, costoso, con una lista de espera prolongada y que requiere de personal altamente capacitado para su realización. En México se estima contar con solo 40 a 50 laboratorios de sueño en todo el territorio, con tiempo de espera para la realización de una PSG de aproximadamente 90 a 180 días.

En la búsqueda por tener una herramienta útil, de bajo costo, para poder priorizar el envío de pacientes a diagnóstico instrumentado se han diseñado modelos clínicos predictivos. Éstos utilizan síntomas referidos por los pacientes combinados con variables demográficas y antropométricas. Los modelos predictivos han sido diseñados con 3 objetivos: 1. Excluir el diagnóstico de SAOS cuando la probabilidad es tan baja que es innecesaria la realización de otro estudio. 2. Establecer una posibilidad de diagnóstico a priori, previo a la realización de un estudio dividido. 3. Priorizar a los pacientes que necesitan una polisomnografía. En general tienen una buena sensibilidad (>85%) pero baja especificidad (<55%), lo que indica que la mayoría de los pacientes con SAOS serán detectados, sin embargo muchos pacientes sin la enfermedad serán referidos para ser estudiados.⁹

Se han descrito en la literatura diversos modelos predictivos de SAOS; en 1990 Crocker¹⁰ utilizando modelos de regresión logística, realizó un modelo predictivo basado en la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS), apneas presenciadas, edad e índice de masa corporal (IMC) con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 51%; en 1991 Hoffstein¹¹ con los datos de edad, sexo, IMC y presencia de ronquido, realizaron un modelo que obtuvo una sensibilidad de 60% y una especificidad de 63% para clasificar a pacientes como portadores (Índice de apnea hipopnea (IAH) >10) o no de SAOS (IAH <10). En 1994 Flemons¹² realizó un modelo predictivo basándose en la circunferencia de cuello, presencia de HAS, ronquidos y apneas; el cuál demostró que los pacientes con un resultado > 15 tienen una probabilidad de 81% de padecer la enfermedad. En 2002¹⁰, se publicó una versión simplificada para el modelo de SACS (Sleep Apnea Clinical Score), el cual establece que basados en la circunferencia de cuello en centímetros y sumando 4 puntos en presencia de HAS, 3 puntos si es roncador habitual y 3 si presenta apneas, se tendrá un valor predictivo. Puntajes menores de 43 tienen baja probabilidad, puntajes de 43 a 48 son de probabilidad intermedia (4 a 8 veces más probable) y puntajes mayores de 48 de alta probabilidad (20 veces más probable) de padecer SAOS. En 1995 Maislin¹³ realizó otra ecuación que estima la probabilidad de que el paciente tenga un IAH >10, en base a datos clínicos: edad, IMC y sexo con un valor predictivo positivo (VPP) de 75%, valor predictivo negativo (VPN) 74%; sensibilidad 88% y especificidad 55%. Tsai¹⁴ en 2003 demostró que el espacio cricomental menor a 1.5cm, el grado faríngeo mayor a 2 y la presencia de maloclusión son predictores para la presencia de SAOS. Éste conjunto de hallazgos a la exploración física tienen un VPP de 95%, un VPN de 49%, sensibilidad de 40% y especificidad del 96%. Un espacio cricomental mayor a 1.5cm excluye la posibilidad de SAOS (VPN del 100%).

En un estudio prospectivo realizado en 2000 por Rowley et al⁹, se analizó la utilidad del modelo de Crocker, Maislin, Flemons y Hoffstein en 370 pacientes, concluyeron que éstos modelos no fueron lo suficientemente específicos para ser útiles en la discriminación de pacientes con o sin SAOS; pero los proponen como

una buena opción para priorizar a pacientes para estudios polisomnográficos divididos.

En 1997 Kushida¹⁶ publicó un modelo basado en medidas antropométricas craneofaciales. Este modelo se aplicó a 300 pacientes (224 hombres y 76 mujeres); en pacientes con IMC<25 sólo la primera parte de la fórmula es aplicable y refleja el involucro craneofacial, mientras que la segunda parte de la fórmula refleja el componente de la obesidad o sobrepeso. El punto de corte para ésta fórmula es 70, por debajo de éste se excluye la probabilidad de SAOS, mientras valores por arriba de 70 son predictivos para SAOS. Se obtuvo un VPP de 100% y VPN de 88.5% con una sensibilidad de 97% y especificidad del 100% para el diagnóstico de SAOS (IAH>5). Se muestra a continuación la tabla de resultados original del artículo. (Fórmula en anexo 1)

Variable	Patients with OSAS	Patients without OSAS	Total Patients	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive Predictive Value (95% CI)	Negative Predictive Value (95% CI)
	← n →						
Morphometric model value ≥ 70	248	0	248	97.6 (95–98.9)	100 (92–100)	100 (98.5–100)	88.5 (77–96)
Morphometric model value < 70	6	46	52				
Total	254	46	300				
BMI > 25 kg/m ²	235	12	247	92.5 (89.3–95.8)	73.9 (61.2–86.6)	95.1 (92.5–97.8)	64.1 (51.2–77.1)
BMI ≤ 25 kg/m ²	19	34	53				
Total	254	46	300				
Neck circumference ≥ 40 cm	154	3	157	60.6 (54.6–66.6)	93.4 (86.3–100)	98.1 (95.9–100)	30.1 (22.6–37.6)
Neck circumference < 40 cm	100	43	143				
Total	254	46	300				

* BMI = BMI; OSAS = obstructive sleep apnea syndrome.

En cuanto al componente craneofacial: un paladar alto, arcos dentales estrechos y un mayor traslape horizontal entre incisivos superiores e inferiores, son características craneofaciales que elevan la probabilidad de SAOS. En cuanto al componente de sobrepeso: mayor índice de masa corporal y mayor circunferencia de cuello, son características que elevan probabilidad de SAOS. (anexo 2)

El modelo ha sido estudiado en otras poblaciones sin obtenerse los mismos resultados^{17,18}. El grupo de Jung et al de Corea¹⁸, estudio una población de 70 pacientes, 16 de ellos sanos y 54 con diagnóstico de SAOS por polisomnografía, ellos al estudiar el modelo obtuvieron una sensibilidad de 89%, especificidad de 94% con un VPP de 98% y VPN de 71%. En 2006 Soares et al

¹⁷, en Brasil, estudió un grupo de 80 pacientes, 60 de ellos diagnosticados por polisomnografía con SAOS; ellos propusieron el modelo de Kushida como herramienta para intentar clasificar a los pacientes por gravedad de SAOS, sin lograr tal objetivo. Todos los valores del modelo que obtuvieron fueron menores de 70, incluso los pacientes con SAOS grave, sin embargo obtuvieron una diferencia significativa del valor del modelo entre los grupos.

Justificación

El SAOS es una enfermedad con una alta prevalencia y representa un problema de salud pública nacional. En México contamos con escasos laboratorios de sueño para poder detectar a toda la población que cursa con la enfermedad. Creemos que sería de enorme utilidad contar con una herramienta clínica para el otorrinolaringólogo que ayude a diferenciar a los sujetos, de los pacientes con SAOS. Lo anterior con la finalidad de dar prioridad a aquellos pacientes que requieran de manera más oportuna el estudio instrumentado y que se traduzca en un esquema de tratamiento expedito. De igual manera podría ser criterio para no realizar estudio en aquellos con una baja probabilidad de SAOS. Dado que el MM cuenta con virtudes notables como prueba predictiva, el equipo que requiere es de fácil acceso y costo, es sencilla de aplicar y puede ser de dominio y uso de cualquier otorrinolaringólogo y especialidades afines en el consultorio, creemos que es oportuno contrastar el desempeño en nuestra población..

Objetivo principal

Validar el MM propuesto por Kushida para escrutinio de pacientes con SAOS.

Objetivos secundarios

Comparar el desempeño del cuello ajustado para la predicción de apnea del sueño S.A.C.S. contra el MM.

Hipótesis nula: El MM no discriminará correctamente a los pacientes con SAOS

Hipótesis alterna: El MM discriminará correctamente a los pacientes con SAOS

Material y Métodos

Diseño del estudio: Prospectivo, observacional, transversal.

Criterios de Inclusión

1. Adultos mayores de 18 años
2. Saturación de Oxígeno > 88% alerta y en reposo

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que cursen con otros trastornos del dormir.
2. Deformidades craneofaciales
3. Paladar hendido
4. Maloclusión severa con clasificación Angle 2 o 3
5. Antecedente de cirugía maxilofacial reconstructiva.
6. Pacientes con apertura oral limitada, menor a 20° entre maxila y mandíbula
7. Ausencia de incisivos centrales y/o de segundos molares tanto superiores como inferiores.
8. Uso de prótesis dentales
9. Rechazo en la participación del protocolo

Criterios de Eliminación.

1. Edéntulo mandibular y/o maxilar de piezas dentales necesarias para obtener las mediciones.

Selección de pacientes

Se invitó a pacientes que acudieron por primera vez a la clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir, que fueron enviados por sospecha clínica de SAOS y además se reclutaron sujetos voluntarios sanos (asintomáticos y sin antecedentes patológicos relevantes) no obesos como grupo control. De manera inicial fueron valorados por un médico adscrito a la clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir del Instituto.

Polisomnografía

Se les realizó a todos los participantes polisomnografía nocturna basal o dividida, en caso de ameritar ventilación mecánica no invasiva con criterios de tratamiento de la Academia Americana de Medicina del Sueño, con un equipo Grass (Grass-Telefactor, Astro Med Inc., West Warwick, RI, EE. UU.); con señales para electroencefalograma (F4M1, C4M1, O2M1), electro-oculograma, electromiograma de mentón, electromiograma de tibial anterior, flujo por termistor y por punta nasal, micrófono para ronquido, sensor de posición corporal, electrocardiograma, saturación de oxígeno, esfuerzo respiratorio por pletismografía por inductancia. La calificación del estudio se realizó manual de acuerdo a los criterios actuales de la Academia Americana de Medicina del Sueño. Se definió apnea como un cese en la respiración de por lo menos 10 segundos, hipopnea como una reducción en la amplitud del flujo nasal mayor al 50% del basal por más de 10 segundos, asociado a una desaturación >3% o un alertamiento electroencefalográfico. Se clasificaron como eventos obstructivos cuando ocurren en asociación a esfuerzo inspiratorio, en contraste se clasifican como centrales cuando carecen de asociación con esfuerzo inspiratorio. Se clasificaron a los participantes de la siguiente manera: *Sin apnea* en presencia de un IAH<5, *SAOS leve* con IAH de 5 a 15, *SAOS moderado* de 15 a 30 y *SAOS grave* >30 eventos por hora.

Evaluación de pacientes

Posterior a la realización de PSG, en una primera fase del estudio, fueron examinados por un mismo otorrinolaringólogo, quien realizó las mediciones en dos ocasiones para obtener un promedio de ambas tomas. Posteriormente se realizaron las mismas medidas por un segundo examinador con la finalidad de evaluar el acuerdo entre dos examinadores independientes.

Las mediciones se realizaron en la sala de endoscopías de consulta externa del Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. En la misma báscula y por duplicado se realizaron las mediciones de peso y talla y posteriormente se calculó el IMC (peso en kg/ talla en m²). Se realizó la toma de tensión arterial posterior a 10 minutos de reposo con el mismo esfigmomanómetro y estetoscopio. Se midió la circunferencia del cuello con misma cinta métrica en centímetros, a nivel de la membrana cricotiroidea. En el sillón de exploración, sentado, con respaldo a 90° se realizan las mediciones de cavidad oral con un compás para electrocardiograma (Miltex Inc ref 1-3015), al cual se le retiró la punta filosa previo a su uso dejando una superficie roma para evitar lesionar la mucosa de los pacientes. Se colocaron los extremos del compás entre las estructuras orales a ser medidas y sin mover apertura se trasladó a regla flexible graduada en milímetros para registro de medida. Para la toma de altura de paladar se colocó compás previamente abierto a 20° con transportador, entre incisivos centrales derechos para obtener apertura oral deseada y se midió la distancia entre el paladar duro y el dorso de la lengua en reposo.

Análisis estadístico

Los datos se almacenaron en un programa Excel y se analizaron con el programa de estadística STATA 10. Las variables se reportan de acuerdo a su distribución para ulterior procesamiento en el análisis bivariado, análisis de varianza y modelos de regresión multivariable; asimismo para cálculo del desempeño diagnóstico se utilizó el modelo propuesto por Seed y colaboradores.²¹

La construcción de las curvas R.O.C. se realizó por el método no paramétrico. La variable dependiente fue el MM en un continuo, las independientes fueron derivadas del estudio de polisomnografía y clínicas.

Con la finalidad de eliminar errores con el cálculo manual, la fórmula se introdujo en el programa estadístico STATA 10 para el resultado de cada individuo.

Para el cálculo del tamaño de la muestra utilizamos los datos publicados por Kushida y colaboradores, 95.3 ± 21.2 para pacientes con SAOS y 61.6 ± 6.2 para controles, $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.90$ relación de muestras 1:5, resultaron 5 controles y 25 pacientes con SAOS con 20% de muestras perdidas la muestra fue de 6:30; asimismo el cálculo para ABC con $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.90$ con una relación 1:5 fue similar

$$t_{df} = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

Fórmula general para el cálculo muestral utilizando diferencias de medias para el MM.

Resultados

Se reclutaron a 97 pacientes de los cuáles se excluyeron a 36, todos ellos por ausencia de una o más piezas dentales necesarias para las mediciones. Las características de la población excluida se muestran en el anexo 3. Para la validación del MM se incluyeron a 61 pacientes. Se estudiaron a 9 sujetos y a 52 pacientes con SAOS. La mediana de edad del grupo sano fue de 31 años (29-43), y del grupo con SAOS de 40 (31-48). La mediana del IMC en el subgrupo de sanos fue de 24.87 kg/m^2 y del subgrupo de pacientes con SAOS de 31.72 kg/m^2 , lo cual resultó estadísticamente significativo ($p < 0.001$). En el cuadro 1 se muestran las características generales de la población. Las siguientes variables resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$): clase de Mallampati, circunferencia de cuello y SACS. En un modelo de regresión logística del MM 70 encontramos que la clase de Mallampati tuvo una RM de 3.34 (IC95% 1.65-6.74) R^2 0.20

$$\text{A.B.C.} = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{AUC - \min}{\max - \min} \right)$$

donde

$$\max = FPR2 - FPR1$$

$$\min = \frac{\max}{2} (FPR2 + FPR1)$$

Fórmula general para el cálculo muestral utilizando diferencias de Áreas Bajo la Curva (ABC) para el MM.

Características grupo de estudio	Control (n: 9)	Pacientes con SAOS (n:52)	p
Edad (años)	31 (29-43)	40 (31-48)	0.09
Género (F:M)	6/3	17/35	0.07
IMC(kg/m ²)	24.87 (23.4-27)	31.72 (26-35.3)	0.001
Clase de Mallampati	2 (1-2)	3 (2-4)	0.035
Amígdalas (0:1)	8:1	45:7	0.66
Perimetro cuello (cm)	34.5 (33-36)	39.8 (37.8-44)	0.001
Mx (mm)	41(38-42)	42 (40-43)	0.47
Mn (mm)	38.5 (36-41)	41 (39-42.5)	0.14
P (mm)	25 (20-30)	24 (20-29)	0.77
OJ (mm)	3 (2-4)	3 (2-4.3)	0.43
Escala de Epworth	7 (4-7)	8 (3-17)	0.20
IAH	1.2 (0.4 -2.4)	44.85 (13.6 - 80.8)	0.000
SpO ₂ PSG	94.5 (92.4-95.6)	91 (84-93)	0.003
Componente craneofacial	35 (34-40.5)	36 (32-41.75)	0.86
Componente obesidad	9.6 (4.12-12.61)	27.63 (16.4-41.04)	0.009
MM	41 (35.6-45.6)	61.3 (45.5-75.3)	0.001
SACS	36 (34-36.5)	45.25 (39-50.75)	0.000

CUADRO 1: F: femenino, M: masculino, IMC: índice de masa corporal (kg: kilogramo, m:metro), Amígdalas 0: no obstructivas, 1: obstructivas, Mx: Distancia intermolar maxilar, Mn: Distancia intermolar mandibular, P: alto paladar, OJ: Traslape horizontal de las coronas de los incisivos centrales derechos maxilares y mandibulares. IAH: índice de apnea hipopnea SpO₂ : saturación de oxígeno promedio durante polisomnografía, SACS: Sleep Apnea Clinical Score. Valores expresados en mediana (intervalo intercuartilar p25-p75)

En el cuadro 1 también se muestra la mediana de las medidas craneofaciales para cada uno de los subgrupos. Ninguna las medidas craneofaciales, es decir alto de paladar, distancia intermolar maxilar, distancia intermolar mandibular y traslape horizontal entre incisivos resultaron estadísticamente significativas.

La mediana del valor del MM en la población sana fue de 40.5 (35.6-45.6), del grupo de apnea leve 47.8 (44-62), apnea moderada de 49.4 (44.9-69.6) y el grupo de apnea grave 72 (48.7-80) (cuadro 2). Existe diferencia significativa de los valores del MM entre los grados de SAOS.

	Sanos (n=9)	Apnea leve (n=14)	Apnea moderado (n=7)	Apnea grave (n=31)	p
Componente cráneo facial	35 (34-40.5)	39 (33-45)	38 (34-42)	35 (30-40)	0.39
Componente obesidad	9.6 (4.1-12.6)	21.7 (16-25)	15.4 (3-27.6)	33.8 (25.4-42.8)	0.00
Kushida	40.5 (35.6-45.6)	47.8 (44-62)	49.4 (44.9-69.6)	72 (48.7-80)	0.00

Cuadro 2: Medianas e intervalo intercuartilar de los componentes craneofacial, componente de obesidad y valor del modelo morfométrico de Kushida.

Se decidió analizar si el componente craneofacial tenía diferencia significativa entre los grupos y para analizar la contribución de éste componente al valor final del modelo. Las medianas tanto del componente craneofacial como el componente de obesidad (IMC y circunferencia de cuello) se muestran en el cuadro 1. No existe diferencia estadística en la contribución de las medidas craneofaciales entre sujetos y pacientes con SAOS (p 0.86), contrario a esto se demostró diferencia estadística en el componente de obesidad (p 0.009). De igual manera como se muestra en el cuadro 2, tampoco resultó estadísticamente significativo el valor del componente craneofacial para los diferentes subgrupos de grado de SAOS (p 0.39). Sin embargo el valor final del modelo resultó ser estadísticamente significativo a expensas del componente de obesidad.

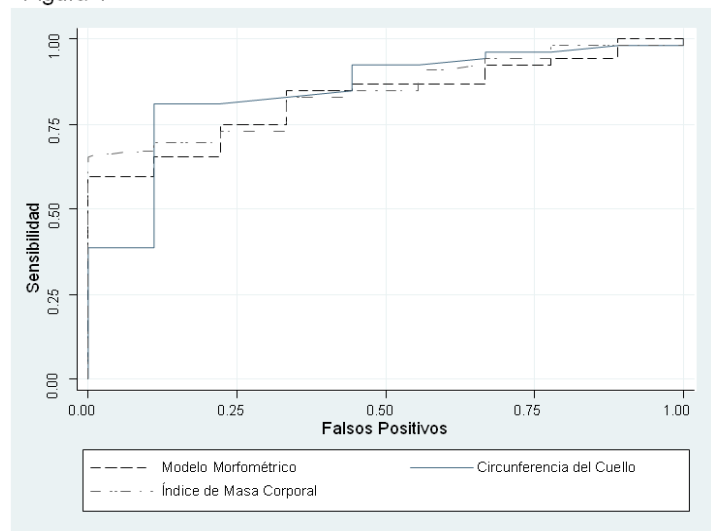
El MM con el punto de corte de 70, como originalmente descrito, se obtuvo una sensibilidad del 100%, especificidad del 21.43%, con VPP de 36.54% y VPN del 100% para diferenciar a los pacientes con SAOS (IAH >5) de los sanos (IAH <5) (cuadro 3). Con la finalidad de probar la utilidad del MM en la población con un IAH \geq 20 encontramos una sensibilidad de 89.5 (IC95% 67-99), especificidad de 52.4 (IC95% 36-68%), razón de verosimilitud positiva de 1.88 y negativa de 0.20, clasificando correctamente al 64% de la población (anexo 4)

Variable	Sanos (IAH <5)	Con SAOS (IAH >5)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
	n			%			
Kushida >70	0	19	19	100	21.43	36.54	100
Kushida <70	9	33	42	(82.35-100)	(10.3-36.81)	(23.6-51)	(66.4-100)
Total	9	52	61				
IMC >25 kg/m ²	4	43	47	91.49	35.71	82.69	55.56
IMC ≤ 25 kg/m ²	5	9	14	(79.62-97.63)	(12.76-64.86)	(69.67-91.77)	(21.2-86.3)
Total	9	52	61				
Cuello ≥ 40 cm	1	26	27	96.3	23.53	50	88.89
Cuello <40 cm	8	26	34	(81.03-99.91)	(10.75-41.17)	(35.81-64.19)	(51.75-99.7)
Total	9	52	61				

Cuadro 3: Kushida >70 SAOS >5 IMC: índice de masa corporal, IAH: índice de apnea hipopnea, ABC 0.83 (IC95% 0.71-0.94)

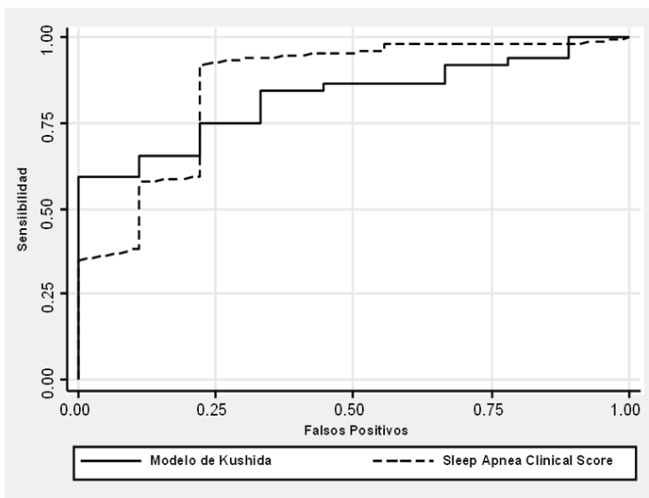
En la figura 1 se muestra una comparación de curvas ROC que muestra la similitud entre la capacidad del MM, IMC y circunferencia de cuello para discriminar pacientes con SAOS de sujetos.

Figura 1



Comparación de curvas R.O.C. Muestran capacidades similares para detectar a los pacientes con SAOS (P=0.96), el ABC para el MM fue de 0.83 (IC95%0.71-0.94), la circunferencia del cuello fue de 0.85 (IC95%0.71-0.98) y del IMC fue de 0.84 (IC95% 0.73-0.95)

Figura 2



Comparación de curvas R.O.C. entre el M.M. y S.A.C.S. No muestran ser diferentes estadísticamente P=0.77, el ABC del MM fue de 0.83 (IC95% 0.71-0.94) y del SACS 0.86 (IC95% 0.70-1)

En la figura 2 se muestra la comparación entre el MM y el modelo de SACS con curvas ROC; en las cuales se demuestra que el MM muestra desempeño similar al SACS para discriminar a los pacientes con SAOS

Confiabilidad interobservador.

En cuanto a la primera fase del estudio, el acuerdo interobservador fue analizado con el coeficiente de correlación intraclass (CCI) de una muestra aleatoria de 22 participantes (8 mujeres y 14 hombres), de los cuales 3 fueron sujetos y 19 con SAOS. En lo que se refiere a la altura del paladar el CCI fue de 0.40 (IC95% 0.21-0.75) y la probabilidad de que los dos examinadores fuera similar fue $P=0.03$, la distancia intermolar maxilar fue 0.92 (IC95% 0.85-0.99), en la distancia intermolar mandibular fue 0.91 (IC95% 0.83-0.98), el traslape horizontal de los incisivos fue de 0.91 (IC95% 0.84-0.94). Para el cálculo del MM el CCI fue de 0.90 (IC95% 0.81-0.98), la probabilidad de que las mediciones fueran similares fue 0.00, en la figura 2 se muestran el gráfico de Bland y Altman del modelo.

Figura 3

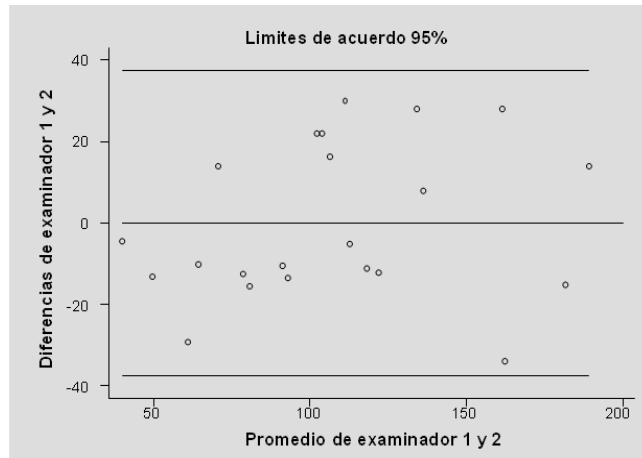


Gráfico de Bland y Altman que permite observar las diferencias entre el cálculo de las mediciones de dos examinadores independientes respecto del Modelo de Morfométrico. El CCI fue 0.90 (IC95%0.81-0.98), el promedio de las diferencias fue -0.13 ± 19 (IC95%-37.53 a 37.27)

De los acuerdos analizados se distingue la altura del paladar como la que mayores variaciones tuvo entre los dos examinadores pero no fue estadísticamente significativa y el cálculo para el modelo fue similar.

Punto de corte para nuestra población

Utilizando una de las mayores razones de verosimilitud pudimos encontrar un mejor punto de corte para nuestra población, el cual fue de 46 lo que nos permitió elevar la especificidad al máximo sin perder significativamente sensibilidad. Al establecer un éste punto, la sensibilidad fue del 95.1% (IC95% 83.5-99.4), especificidad del 35%(IC95% 15.4-59.2) con un VPP del 75%(IC95% 61-86) y

VPN 77.8% (IC95%40-97.2) LR+1.46(1.05-2.03) LR- 0.13(.03-.61), la RM fue de 10.5 como factor de riesgo para SAOS (IAH>5) (anexo 5).

Discusión

El MM con el punto de corte propuesto por Kushida no es reproducible en la población estudiada ya que se obtuvieron valores menores, con una sensibilidad y especificidad no tan buena como se describió. Sin embargo se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el valor del MM entre los subgrupos; ésta a expensas del componente de obesidad. No existió diferencia estadísticamente significativa en las medidas craneofaciales entre los subgrupos.

Las medidas craneofaciales tuvieron un promedio menor al reportado por Kushida¹⁶ y Jung¹⁸ y similar a los reportados por Soares¹⁴. Kushida en su estudio original reportó diferencias estadísticamente significativas entre medidas craneofaciales de pacientes sanos y pacientes con SAOS, esto puede estar relacionado a factores genéticos²⁰ ya que nuestra población es similar a la latina estudiada por Soares. Contrario a lo supuesto, no hubo contribución estadísticamente significativa de las medidas craneofaciales para predicción de SAOS, sin embargo de manera clínica analizamos casos individuales en los que no se tenía sobrepeso y fueron las alteraciones craneofaciales el único factor para colapso de la vía aérea y SAOS.

El MM mostró un buen desempeño al compararlo a través de curvas R.O.C. con otros marcadores clínicos predictivos, de efectividad comprobada, como lo son el IMC y la circunferencia de cuello^{5,7}, mostrando ABC similares. De igual forma el MM mostró su efectividad al ser comparado a través de curvas R.O.C. con ABC similares a la del SACS.

La repetitibilidad de las mediciones interobservador fue adecuada, ya que mostró un coeficiente de correlación interclase mayor de 0.9, esto nos habla de que el modelo podría ser realizado por cualquier profesional de la salud y obtener medidas confiables para la obtención del valor del modelo. El único valor que

mostro un CCI de 0.4 fue el alto del paladar y esto se debió a una mayor complejidad en la medición, ya que se debe establecer una apertura oral exacta de 20° y por cuestión de cooperación del paciente puede haber variabilidad. A pesar del CCI obtenido, la probabilidad de que fuera similar entre los dos examinadores fue de 0.03. Se deberá realizar en otra fase de éste estudio, medidas consecutivas para establecer la validez intraobservador.

Proponemos para nuestra población un punto de corte para el MM de 46, el cual tiene una sensibilidad del 95% con una mejor especificidad (35%), lo cual resultaría útil como prueba de consultorio para el escrutinio de pacientes y para poder priorizar a los pacientes para programación de polisomnografía. Además otra modificación propuesta, además del punto de corte, es utilizar el MM para discriminar a pacientes sanos de pacientes con apnea grave (IAH>20), lo cual nos da una sensibilidad de 73% y especificidad del 65%.(anexo 6)

El SAOS es una entidad compleja caracterizada por colapso/obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. El examen físico y exploración de la vía aérea superior da importantes datos para sospechar la enfermedad. Los modelos predictivos no podrían sustituir a la polisomnografía para el diagnóstico, pero tienen el potencial de hacer eficiente la atención de los pacientes que requieren ser estudiados o referidos a clínica de trastornos del sueño.

El promedio del IMC en la población estudiada fue de 30.8 lo cual corresponde a obesidad grado 1 según la WHO (World Health Organization), El grupo de SAOS tiene una diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo de sujetos, lo cual confirma que el IMC está relacionado con la presencia y severidad del SAOS⁴. De igual forma la mediana de la circunferencia del cuello del grupo estudiado fue de 39 cm, con diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos, lo anterior corrobora la relación descrita en la literatura, que a mayor circunferencia de cuello se incrementa la severidad de la apnea¹. Se estudió también el Modelo de Flemons SACS, el cual resultó al igual que lo reportado^{12,13}, estadísticamente significativo y correlaciona con el grado de apnea.

En cuanto la escala de Epworth, no resultó estadísticamente significativa entre los subgrupos, posiblemente se deba a que algunos de los controles son residentes de medicina y esto pueda condicionar somnolencia diurna debido a privación de sueño.

Existió diferencia significativa entre la SpO₂ basal y durante PSG, entre los subgrupos, lo que puede estar relacionado a la mayor colapsabilidad de la vía aérea en apneicos graves, debido a otros factores anatómicos que también resultaron estadísticamente significativos, como la clase de Mallampati, el grado de espacio faríngeo posterior y presencia de un espacio cricomenal menor de 1 cm.

Es importante notar que en ésta muestra de pacientes se excluyó al 37% de la población inicial, por falta de piezas dentales, lo que resulta una importante limitante de éste modelo predictivo en nuestra población.

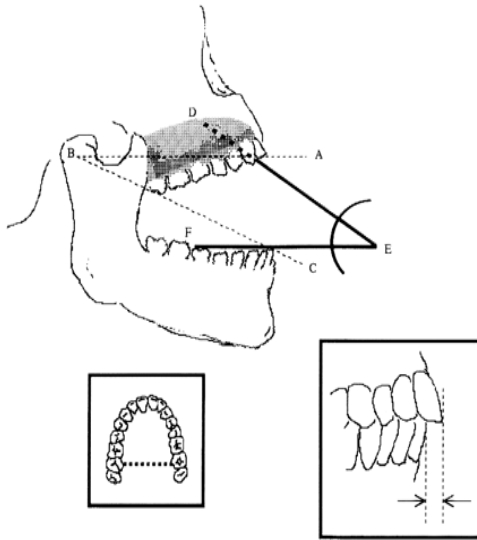
Aunque se cumplió con el tamaño de muestra calculado, se requiere de ampliar la población estudiada, sobre todo del grupo control para poder demostrar otras diferencias estadísticamente significativas. También una limitante del estudio, es que la población estudiada fue referida por sospecha clínica de SAOS, lo que hace que la muestra tenga en su mayoría pacientes con apnea grave y no se tenga una muestra con todo el espectro que se encontraría en una muestra de población general.

Conclusiones

El MM es una excelente herramienta clínica para identificar a los pacientes pero tiene una limitada capacidad para identificar a los sujetos. No pudimos reproducir el alto desempeño del MM que originalmente reportó Kushida, probablemente porque nuestros rasgos craneofaciales sean diferentes²⁰, de tal forma que la principal contribución al modelo fue aportada por el componente derivado de la obesidad. El IMC, el perímetro de cuello y el valor del SACS son parámetros de utilidad clínica en el abordaje de pacientes con SAOS.

ANEXO 1 : Modelo Kushida

$$P + (Mx - Mn) + 3 \times OJ + 3 \times [Max (IMC - 25,0)] \times (NC \div IMC)$$



P (alto paladar (mm)): distancia entre el dorso de lengua (surco lingual medio) y el punto más alto del paladar. La lengua en posición reposo y punta de incisivo maxilar y mandibular en ángulo de 20° con cóndilo mandibular.

Mx: Distancia intermolar maxilar (mm)- distancia entre superficies mesiales de las coronas de los segundos molares maxilares.

Mn: Distancia intermolar mandibular (mm) - distancia entre superficies mesiales de las coronas de los segundos molares mandibulares

OJ: Traslapo horizontal de las coronas de los incisivos centrales derechos maxilares y mandibulares.

IMC: índice de masa corporal (kg/m^2)

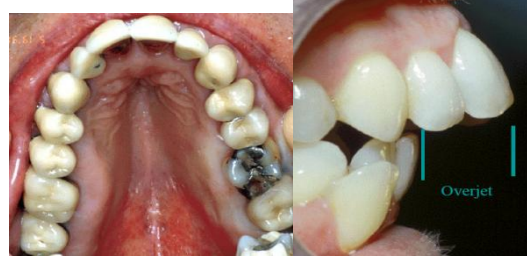
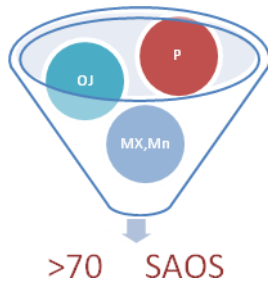
NC: Circunferencia de cuello(cm) a nivel de

membrana cricotiroidea

Un compás fijado en 20° se coloca entre los incisivos centrales derechos superior e inferior; obteniendo así la apertura oral deseada. Un segundo compás se coloca para obtener las medidas orales ya mencionadas y se mide la apertura del compás con regla graduada en mm.



ANEXO 2: Componentes craneofaciales del MM.



Alto del paladar

Traslape horizontal

ANEXO 3 Características del grupo de excluidos

Características grupo de excluidos	Excluidos				
	Sanos (n=4)	Apnea leve (n=6)	Apnea moderado (n=6)	Apnea grave (n=20)	Total (n=36)
Edad (años)	56.5 (43-60)	57 (55-59)	57 (45-67)	56.5 (46-63)	57 (46-62)
Genero (F:M)	2:2	5:1	3:3	13:7	23:13
IMC(kg/m ²)	31.47 (26.18-37.3)	33.54 (30.14-40.99)	29.35 (27.4-31.5)	38 (31.37-43.35)	33.55 (29.59-41.28)
Perimetro cuello (cm)	41.25 (37.25-44.5)	39 (38-44.5)	36.25 (35-41)	42.25 (40-45)	41.75 (37.5-44.5)
FC (lat/min)	74 (71-83)	77.5 (76-85)	76 (69-86)	71 (66.5-88.5)	76 (68.5-86.5)
SpO ₂ basal	93 (86.5-93.5)	92 (89-96)	92.5 (89-93)	92 (90-93.5)	92 (90-93.5)
Clase de Mallampati	2.5 (2-3.5)	3 (2-3)	3 (2-3)	3.5 (3-4)	3 (2.5-4)
Amígdalas	0=3 1=0	0=6 1=0	0=5 1=0	0=16 1=2	0=30 1=2
Epworth	7.5 (3.5-12)	5.5 (5-20)	16.5 (6-22)	13.5 (9-20)	12.5 (5.5-20)
SACS	46.75 (38.75-53)	47.5 (44-54.5)	41.25 (41-44)	48.75 (47-53)	48.25 (43.75-53)

F: femenino, M: masculino, IMC: índice de masa corporal (kg: kilogramo, m: metro), Amígdalas 0: no obstructivas, 1: obstructivas, . LAH: índice de apnea hipopnea SpO₂ : saturación de oxígeno promedio basal, SACS: Sleep Apnea Clinical Score. Valores expresados en mediana (intervalo intercuartil p25-p75)

ANEXO 4

	Sanos (IAH <20)	Con SAOS (IAH >20)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
n			%				
Kushida >70	2	17	19	89.47 (66.86-98.7)	52.38 (36.42-68)	45.95 (29.49-63.08)	91.67 (73-98.97)
Kushida <70	22	20	42				
Total	24	37	61				

Kushida 70 SAOS >20 ABC 0.7 (0.6-0.8) LR+ 1.84 (1.29-2.62) LR- 0.23(0.7-78) OR 7.68(1.79-32.9)

ANEXO 5 Análisis de diferentes puntos de corte para el modelo

	Sanos (IAH <5)	Con SAOS (IAH >5)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
n			%				
Kushida >40	6	45	51	88.2 (76.1-95.6)	30 (6.67-65.2)	86.5 (74.2-7.49)	33.3 (7.49-70.1)
Kushida <40	3	7	10				
Total	9	52	61				

Kushida 40 SAOS ABC 0.59 (.43-.74) LR+ 1.26(.83-1.91) LR- .39(.11-1.31)OR 3.21 (0.71-14.9)

	Sanos (IAH <5)	Con SAOS (IAH >5)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
n			%				
Kushida >43	3	43	46	93.5 (82.1-98.6)	40 (16.3-67.7)	82.7 (69.7-91.8)	66.7 (29.9-92.5)
Kushida <43	6	9	15				
Total	9	52	61				

Kushida 43 SAOS ABC 0.66 (.53-0.8) LR+ 1.56(1.02-2.37) LR- 0.16 (.04-.57) OR 9.56 (2.15-41.9)

	Sanos (IAH <5)	Con SAOS (IAH >5)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
n			%				
Kushida >46	2	39	41	95.1 (83.5-99.4)	35 (15.4-59.2)	75 (61.1-86)	77.8 (40-97.2)
Kushida <46	7	13	20				
Total	9	52	61				

Kushida 46 SAOS ABC 0.65 (.53-.76) LR+ 1.46(1.05-2.03) LR- .16 (.04-.63) RM 8.78 (1.85-41.7)

	Sanos (IAH <5)	Con SAOS (IAH >5)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
	n			%			
Kushida >50	1	32	33	97 (84.2-99.9)	28.6 (13.2-48.7)	61.5 (47-74.7)	88.9 (51.8-99.7)
Kushida <50	8	20	28				
Total	9	52	61				

Kushida 50 SAOS ABC 0.62 (.53-.71) LR+ 1.35(1-1.73) LR- .15 (.02-.79) RM 8.98(1.45-55.5)

ANEXO 6

	Sanos (IAH <20)	Con SAOS (IAH >20)	Total	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
	n			%			
Kushida >46	11	30	41	73.2 (57.1-85.8)	65 (40.8-84.6)	81 (64.8-92)	54.2 (32.8-74.4)
Kushida <46	13	7	20				
Total	24	37	61				

Kushida 46 SAOS 20 ABC 0.69 (.56-.81) LR+ 2.09(1.12-3.91) LR-.41 (.22-.75) RM 5.06 (1.64-15.7)

Bibliografía

1. Davies RJ, Ali NL, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992 (47):101-105
2. Bouscoulet LT, Vázquez G et al Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med* 2008 (6):579-585.
3. He J, Kryger, Zorick, Conway and Roth Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; (94)9-14
4. Alam I, Lewis K, Stephens JW and Baxter JN Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states *Obesity Reviews* 2006 8, 119-127
5. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M et al Clinical predictors of obstructive sleep apnea *Laryngoscope* 1999;109:1901-1907
6. Schwab Rj Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:874-80
7. Deegan PC, McNicholas Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnea syndrome *Eur Respir J* 1996 9, 117-124

8. Nuckton T, Glidenn D, Warren S et al Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea *Sleep* 2006;29(7):903-908
9. Rowley J, Aboussouan L et al The use of clinical prediction formulas in the evaluation of obstructive sleep apnea *Sleep* 2000; 23(7): 929-938
10. Crocker et al Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study *Am Rev Respir Dis* 1990;142:14-18
11. Hoffstein et al Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea *Sleep* 1993;16(2)118-122
12. Flemons et al Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1279-85
13. Flemons Obstructive sleep apnea *N Engl J Med* 2002 vol 347 No7 498-504
14. Maislin et al A survey screen for prediction of apnea *Sleep* 1995;18 (3): 158-166
15. Tsai et al A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 67:1427-1432
16. Kushida et al A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome *Ann Intern Med* 1997;127:581:587
17. Soares et al Application of the Kushida morphometric model in patients with sleep –disordered breathing *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72(4): 541-8
18. Jung Predictive value of Kushida Index and Acoustic Pharyngometry for the Evaluation of Upper Airway in Subjects With or Without Obstructive Sleep Apnea *J Korean Med Sci* 2004;19:662-7
19. Cakirer, Hans M, Graham G et al The Relationship Between Craniofacial Morphology and Obstructive Sleep Apnea in Whites and African-Americans *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Vol 163. pp 947–950,
20. Netzer et al Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome *Ann Intern Med* 1999;131:485-491
21. Harding Prediction formulas for sleep-disordered breathing *Curr Opinion in Pulmonary Medicine* 2001;2:381-385
22. Seed and A. Tobias. *Stata Technical Bulletin* 2004 59: 9–12. Reprinted in *Stata Technical Bulletin Reprints*, vol. 10, pp. 90–93.)

