

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Proyecto de investigación para la Maestría en Ciencias Médicas

TÍTULO DEL PROYECTO:

**REACTIVIDAD VASCULAR CEREBRAL EN PACIENTES CON
OBESIDAD**

Dra. Marcela Rodríguez Flores

Tutor: Dr. Carlos Cantú Brito

SEDE:

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

	Página
Portada	1
Síntesis	3
Antecedentes	5
Situación actual de la obesidad	5
Diagnóstico de la obesidad	5
Comorbilidades asociadas con la obesidad	6
Obesidad y Enfermedad Cerebrovascular	7
Obesidad y SAHOS	7
Diferentes consecuencias sobre la salud debido a la obesidad	9
Evaluación no invasiva de la circulación cerebral mediante Doppler Transcraneal	10
Planteamiento del problema	14
Justificación del estudio	14
Hipótesis	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Sujetos y métodos	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	16
Evaluación clínica	17
Exámenes de laboratorio	17
Evaluación de la hemodinámica cerebral	17
Definición de variables	18
Análisis estadístico	20
Cálculo del tamaño de muestra	20
Resultados	21
Discusión	33
Referencias	36
Aspectos éticos	42
Figuras	43

SINTESIS

La obesidad es una condición que incrementa el riesgo de desarrollar muchas enfermedades como consecuencia de las alteraciones metabólicas y por la repercusión mecánica que ocasiona en el organismo. Con respecto a sus efectos sobre el metabolismo, se sabe que a través de distintos mecanismos la obesidad puede generar enfermedades metabólicas, o agravarlas en quienes ya las padecen. El tejido adiposo es capaz de sintetizar un gran número de hormonas y citocinas que alteran el metabolismo de ácidos grasos y la homeostasis de muchos órganos y sistemas. De esta manera, incrementa el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial, que son los principales factores de riesgo cardiovascular, ya que cada uno acelera el desarrollo de aterosclerosis y disfunción vascular. Se ha demostrado que manifestar alguno de estos factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico incrementa la probabilidad de desarrollar eventos aterotrombóticos, incluyendo cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica.

Es importante señalar que las repercusiones sobre la salud relacionadas con la obesidad pueden ser muy variables. Existe suficiente evidencia que muestra que la obesidad no significa un riesgo paralelo de desarrollar enfermedades crónicas en todos los individuos que la padecen. Un ejemplo de esto es la identificación de las personas con obesidad sin factores de riesgo cardiometabólico, o metabólicamente sanas, quienes a pesar de presentar elevados índices de obesidad no manifiestan resistencia a la insulina, dislipidemia o aterosclerosis prematura. De manera paradójica, también se ha observado en diferentes estudios que el índice de masa corporal elevado (sobrepeso y obesidad grado I) en algunos grupos de edad y en diferentes etapas de la vida se relaciona con menor riesgo de eventos adversos para la salud. Esta observación ha llevado a que algunos grupos dedicados a estudiar y tratar la obesidad propongan clasificarla de acuerdo al grado de afección que ocasiona sobre la salud en lugar de guiar su tratamiento sólo por el peso o la adiposidad.

El Doppler transcraneal (DTC) permite la evaluación no invasiva de las velocidades (sistólica, media y diastólica) del flujo sanguíneo en las principales arterias cerebrales. Sus principales aplicaciones clínicas incluyen la identificación del grado de vasoespasmó durante la hemorragia subaracnoidea, la detección de enfermedad oclusiva intracraneal por

aterosclerosis, detección de microémbolos circulantes, y recientemente se está probando su utilidad para promover la recanalización de la circulación cerebral en combinación con el tratamiento trombolítico para pacientes con infarto cerebral agudo.

Además de las aplicaciones anteriores, es posible determinar el estado de la hemodinámica intracraneal a través de diversos índices que se obtienen de la relación entre las velocidades sistólica, diastólica y media, siendo los más conocidos el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia. Asimismo, las velocidades de flujo sanguíneo cerebral detectadas por DTC también pueden modificarse por situaciones que condicionen vasoconstricción o vasodilatación, lo cual permite determinar el estado de la reactividad cerebrovascular; las alteraciones en la misma preceden por mucho tiempo al desarrollo de eventos clínicos cerebrovasculares. La hipercapnia es un importante estímulo de vasodilatación cerebral, y esta condición ha permitido desarrollar una prueba no invasiva, conocida como prueba de apnea, para establecer el estado de la reactividad cerebrovascular en diferentes condiciones clínicas incluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus, demencia, insuficiencia cardíaca, etc.

Con base en la relación que guarda la obesidad con los factores de riesgo cardiovascular es relevante conocer si la obesidad ocasiona por sí misma alteraciones en la circulación cerebral o si requiere la presencia de su asociación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales para el desarrollo de alteraciones en la circulación cerebral. Con los antecedentes anteriores, se decidió llevar a cabo un estudio para evaluar la hemodinámica intracraneal, incluyendo índices de pulsatilidad y reactividad cerebrovascular, en pacientes con obesidad sin evidencia de factores asociados a enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo), y así establecer si la obesidad por sí misma se asocia a daño cerebrovascular asintomático.

ANTECEDENTES

Situación actual de la Obesidad

La obesidad constituye un problema de salud pública a nivel mundial en la actualidad, ya que ocasiona consecuencias significativas en los entornos de salud, económico y social.¹ Con base en que su prevalencia, tanto en niños como en adultos, se ha incrementado progresivamente en el transcurso de las últimas décadas, esta enfermedad se ha convertido en una prioridad de la atención médica.² La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 reportó una prevalencia de obesidad de 34.5% en mujeres y de 24.2% en hombres, con una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana al 70% para ambos sexos.³ La obesidad se reconoce como una de las principales causas de discapacidad^{4,5}, y se ha determinado que en México, el índice de masa corporal aumentado ocasiona el 5.1% de la carga total de enfermedad en la población.⁶ La obesidad incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades crónico-degenerativas y muerte prematura⁷ por medio de la función inadecuada del tejido adiposo, y también puede favorecer el desarrollo de otras enfermedades, como osteoartrosis e hipoventilación alveolar, por la elevada carga mecánica que conlleva.⁸

Diagnóstico de la Obesidad

Con el fin de diagnosticar la obesidad en los adultos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso emplear el Índice de Masa Corporal (IMC, peso dividido entre la talla elevada al cuadrado), para clasificar a las personas en los siguientes grupos:⁹

- Peso normal: IMC de 18.5 a 24.9 kg/m²
- Sobrepeso: IMC de 25.0 a 29.9 kg/m²
- Obesidad Grado I: IMC de 30.0 a 34.9 kg/m²
- Obesidad Grado II: IMC de 35.0 a 39.9 kg/m²
- Obesidad Grado III: IMC igual o mayor a 40 kg/m²

El perímetro de la cintura abdominal es otro parámetro mediante el cual se ha definido la presencia de obesidad abdominal y riesgo cardiovascular, cuando dicho perímetro es mayor a 90 cm en hombres y mayor a 80 cm en las mujeres (para población mexicana).¹⁰

Comorbilidades asociadas con la Obesidad

La III Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica (NHANES), reportó un incremento en la prevalencia de diferentes enfermedades conforme el IMC era mayor. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, en los varones se reportó una prevalencia de 2.03%, 4.93%, 10.10% y 10.65% para aquellos con IMC de 18.5 a 24.9 kg/m², 25 a 29.9 kg/m², 30 a 34.9 kg/m² y mayor o igual a 40 kg/m², respectivamente; mientras que en las mujeres la prevalencia fue de 2.38%, 7.12%, 7.24% y 19.98% en aquellas con IMC de 18.5 a 24.9 kg/m², 25 a 29.9 kg/m², 30 a 34.9 kg/m² y mayor o igual a 40 kg/m², respectivamente.¹¹ Lo anterior demuestra la relación que guarda el tejido adiposo con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2, ya que a medida que se incrementa el depósito de grasa corporal ocurren alteraciones en la liberación de ácidos grasos no esterificados, hormonas y citocinas que interfieren con el adecuado metabolismo de los carbohidratos y se genera un estado proinflamatorio y protrombótico, componentes de la diabetes mellitus tipo 2.¹² Esta gran variedad de citocinas y hormonas actúan tanto a nivel del mismo tejido adiposo como a distancia, en órganos como el músculo y el hígado generando alteraciones en el metabolismo celular que participan en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.¹³ Se han realizado una gran cantidad de estudios para conocer los mecanismos de la obesidad para ocasionar enfermedades metabólicas. Una causa fundamental de la relación que existe entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 es que los adipocitos secretan hormonas y citocinas con efectos positivos y negativos sobre la homeostasis de la glucosa.¹⁴⁻¹⁷ Se han identificado algunos de los mecanismos a través de los cuales la obesidad modifica la acción de la insulina promoviendo resistencia a la misma y generando otros defectos posreceptor en diversos tejidos.¹⁸⁻²⁰

Cuando se combina la resistencia a la insulina con dislipidemia e hipertensión arterial se incrementa aún más el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que cuando se manifiesta de forma aislada. Lo anterior llevó a considerar lo que ahora se conoce como síndrome metabólico. Se llevó a cabo un consenso para unificar los criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico por la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), la Asociación Americana de Cardiología (AHA), la Asociación Mundial de Cardiología (WHF), la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (IASO), el cual no considera un

criterio obligatorio para diagnosticar síndrome metabólico, pero recomienda tomar en cuenta el perímetro abdominal como una herramienta de escrutinio útil. Se establecieron los siguientes criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico:²¹

- Circunferencia abdominal elevada de acuerdo a las definiciones específicas para cada población o país; en Latinoamericanos >80 cm en mujeres y >90 cm en hombres.
- Triglicéridos elevados ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o con tratamiento para reducir los triglicéridos.
- Niveles bajos de HDL <40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres y <50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres o con tratamiento para HDL bajo.
- Cifras de tensión arterial elevada, sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg o con tratamiento antihipertensivo en una persona con antecedente de hipertensión arterial.
- Glucosa en ayuno elevada ≥ 100 mg/dL o con tratamiento para hiperglucemia.

Obesidad y Enfermedad Cerebrovascular

Dentro de los eventos aterotrombóticos, la enfermedad vascular cerebral causó 30,212 defunciones en el año 2008 en la población general y se considera la tercer causa de defunción en México,²² además de causar una gran discapacidad y daño a las familias de las personas que las padecen.²³ Se han reconocido como factores de riesgo modificables para enfermedad vascular cerebral la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad, el tabaquismo y la diabetes mellitus, y como factores de riesgo no modificables la edad, el género y la raza.²⁴ Un estudio realizado a 1137 personas (379 casos con EVC/AIT y 758 controles pareados para edad y sexo) encontró que los marcadores de obesidad, principalmente la obesidad abdominal, se asociaban significativamente con el riesgo de desarrollar EVC/AIT, independientemente de otros factores de riesgo vascular.²⁵

Obesidad y síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño

Con respecto a las complicaciones mecánicas de la obesidad, una de las que ocurre con mayor frecuencia en personas con esta condición es el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), trastorno caracterizado por un cierre repetitivo de la vía aérea superior durante el sueño y que por lo general se asocia con fragmentación del sueño, somnolencia e hipoxemia.²⁶ Se estima que afecta a 2-4% de la población general, pero se ha reportado hasta en

93% de personas con obesidad severa.²⁷ En personas con SAHOS, durante el día se incrementa la resistencia de la vía respiratoria que activa la respuesta de los mecanorreceptores para estimular al músculo dilatador de la faringe de forma refleja, manteniendo la permeabilidad de la vía aérea.²⁸ Durante el sueño, la actividad del músculo dilatador disminuye, provocando estrechamiento y colapso de la vía aérea superior. Esto puede conducir a una combinación de hipopneas (reducción del flujo aéreo asociada con una reducción de la saturación de oxígeno), o apneas (cese completo del flujo aéreo). El número de apneas e hipopneas por hora de sueño se denomina el índice apnea-hipopnea (IAH) y se ha empleado como marcador de la severidad del SAHOS. El diagnóstico de SAOS se establece cuando un paciente con somnolencia diurna excesiva tiene un IAH ≥ 5 .²⁹ El síndrome de obesidad e hipoventilación alveolar consiste en una combinación de hipercapnia crónica durante el estado de despierto ($\text{paCO}_2 \geq 45$ mmHg) con alteraciones en la respiración durante el sueño en pacientes con obesidad, en especial en los pacientes con obesidad severa.³⁰ En aproximadamente 90% de los pacientes con síndrome de obesidad e hipoventilación alveolar, el trastorno consiste en SAHOS. El restante 10% de los pacientes tienen un IAH < 5 y cursan con un incremento de la paCO_2 durante el sueño de 10 mmHg por arriba de la del estado de despierto o con una desaturación de oxígeno significativa que no se explica por apneas o hipopneas obstructivas. Existen varios métodos para cuantificar la severidad del SAHOS; una es el número de apneas o hipopneas por hora de sueño (IAH), la severidad de la desaturación durante el sueño, o la severidad del síntoma más comúnmente asociado, la somnolencia diurna. La polismonografía es un estudio realizado en condiciones de laboratorio u hospitalización monitoreado por personal médico o técnico que determina el tiempo de sueño y la respiración. Se considera el estándar de oro para el diagnóstico de SAHOS, pero es un estudio poco accesible para los pacientes, ya que requiere experiencia técnica y consume tiempo y recursos de forma importante. Por ello, se han buscado métodos alternos para realizar el diagnóstico. Se ha determinado que la combinación de la escala de somnolencia de Epworth (ESS) (Figura 1), la Escala Clínica de Apnea del Sueño (SACS) (Figura 2) y la oximetría ambulatoria se correlaciona significativamente con la polismonografía para establecer el diagnóstico de SAHOS.³¹ En un estudio de 798 pacientes, se encontró una prevalencia de SAHOS severo en 49% de los pacientes con una calificación de 10 o más en la ESS.³² El cuestionario SACS considera la circunferencia del cuello, la hipertensión arterial sistémica y la presencia de ronquido o apneas nocturnos para considerar la probabilidad de

tener SAHOS. Una calificación de 15 o más equivale a una razón de verosimilitud de 4.45 (prevalencia de 60%) de tener SAHOS moderado a severo.³³

Algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de desarrollar enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio e hipertensión arterial en personas con SAHOS.³⁴⁻³⁶ Recientemente, se ha reconocido una asociación entre la hipoxia persistente del SAHOS con la inflamación y la alteración de las adipocinas de la obesidad, lo cual podría contribuir en parte con la mayor prevalencia de síndrome metabólico que se observa en pacientes con SAHOS.³⁷ En animales con obesidad inducida por dieta, se ha demostrado el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica e incremento de la inflamación y el estrés oxidativo cuando son sometidos a hipoxia intermitente.³⁸

Diferentes consecuencias sobre la salud debido a la Obesidad

A pesar de que se conoce la predisposición que confiere la obesidad para desarrollar enfermedades metabólicas, y con ello enfermedades cardiovasculares, también se reconoce que existen pacientes obesos “metabólicamente sanos”.³⁹ En un estudio realizado en 314 individuos obesos se encontró que 25% de ellos no tenían evidencia de resistencia a la insulina o de aterosclerosis temprana, a diferencia de individuos con obesidad en quienes se encontraron estas características y además manifestaban la misma adiposidad abdominal pero un mayor depósito de grasa a nivel hepático y muscular que los individuos con mayor sensibilidad a la insulina.⁴⁰ En base a lo anterior, se ha postulado que a niveles similares de adiposidad las comorbilidades pueden ser diferentes, lo que sugiere que no todas las personas con obesidad tienen igual compromiso a la salud, metas de tratamiento y no requieren las mismas estrategias de manejo.⁴¹ Esto es apoyado por estudios que han mostrado una inexactitud del IMC, de la circunferencia abdominal y de la relación cintura-cadera para mejorar la predicción de enfermedad cardiovascular independientemente de los factores de riesgo clásicos⁴². También se ha demostrado que clasificar a las personas de acuerdo al IMC no predice mortalidad adecuadamente en comparación con la clasificación de los individuos de acuerdo a sus comorbilidades.⁴³

Evaluación no Invasiva de la Circulación Cerebral mediante Doppler Transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC) fue introducido por R. Aaslid et al en 1982 a través de un sistema de Doppler pulsado de baja frecuencia (2 MHz). Con suficiente penetración tisular, es posible medir varios parámetros fisiológicos de las velocidades de flujo sanguíneo (VFS) en las principales arterias basales intracraneales.⁴⁴ Es necesario utilizar vías ultrasónicas para obtener las señales Doppler, por lo que el transductor debe colocarse en las regiones del cráneo de baja densidad ósea o en agujeros naturales conocidos como “ventanas acústicas” para tener acceso a las arterias intracraneales. La ventana temporal arriba del arco zigomático permite evaluar las VFS en la arteria carótida interna (porción supraclinoidea), la arteria cerebral media (segmentos M1 y M2), la arteria cerebral anterior (segmento A1) y la arteria cerebral posterior (segmentos P1 y P2). La ventana transorbitaria permite evaluar la arteria oftálmica y la arteria carótida interna (sifón carotídeo) y a través del abordaje suboccipital se obtienen señales ultrasónicas de las arterias vertebrales y de la arteria basilar.

El DTC proporciona información sobre las VFS sistólica, diastólica y media. También pueden obtenerse otros parámetros relacionados con la estimación de la resistencia periférica cerebrovascular, a través del cálculo del índice de pulsatilidad de Gosling, el cual es una medida de la variabilidad de la velocidad en un vaso sanguíneo, y el índice de resistencia de Pourcelot, el cual refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición. Estos índices se obtienen con las siguientes fórmulas:

$$\text{INDICE DE PULSATILIDAD} = \text{VPS} - \text{VFD} / \text{MV}$$

$$\text{INDICE DE RESISTENCIA} = \text{VPS} - \text{VFD} / \text{VPS}$$

En donde VPS= Velocidad sistólica pico; VFD= velocidad al final de la diástole; VM= velocidad media, que se obtiene de: $\text{VPS} - \text{VFD}/3 + \text{VFD}$.

A continuación se describen las principales aplicaciones de la tecnología de DTC.⁴⁵

- Detección de estenosis intracraneal
 - Estenosis ateromatosa

- Enfermedad vascular cerebral aguda
- Enfermedad de células falciformes
- Hemorragia subaracnoidea
- Evaluación de la presencia de arterias de flujo colateral
- Medición de las respuestas de dinámica vascular cerebral
 - Reactividad al dióxido de carbono
 - Autoregulación dinámica
 - Acoplamiento vasoneural
- Monitorización transoperatoria
 - Endarterectomía carotídea
 - Bypass cardiopulmonar
 - Procedimientos neurorradiológicos intervencionistas
- Detección de señales microembólicas
- Detección y seguimiento de disecciones arteriales y de vasculitis cerebral
- Evaluación de hipertensión intracraneal en pacientes con trauma craneal
- Autorregulación cerebral en síncope y evaluación hemodinámica en migraña
- Evaluación de malformaciones arteriovenosas
- Evaluación de la isquemia posicional vertebrobasilar

En personas asintomáticas el DTC puede predecir el riesgo de enfermedad vascular cerebral al detectar señales de microémbolos circulantes.⁴⁶ Con este método también se puede evaluar la reactividad vasomotora determinando los cambios en las VFS en respuesta a la inyección de acetazolamida, hiperventilación o inhalación de CO₂. Las maniobras previas producen cambios a nivel de la circulación distal o microcirculación de forma que como consecuencia de la hipocapnia inducida por la hiperventilación se produce vasoconstricción, mientras que la hipercapnia inducida por la inhalación de CO₂ o aplicación de acetazolamida produce vasodilatación. Estos cambios se perciben fácilmente al estar realizando el registro de las velocidades de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media; la vasoconstricción se manifiesta por disminución de velocidades y la vasodilatación por incremento de las mismas. Lo anterior sería una forma de evaluar la llamada autorregulación cerebral o reactividad vascular cerebral.⁴⁷ Sus principales aplicaciones se han propuesto para: 1) evaluar el estado hemodinámico intracraneal en pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea con la

intención de predecir eventos vasculares cerebrales; 2) comparar la hemodinámica intracraneal antes y después de endarterectomía; 3) comparar la autorregulación y la circulación colateral en diferentes regiones del polígono de Willis; y para 4) predecir el desarrollo de demencia en pacientes con enfermedad vascular cerebral.⁴⁸ La PCO₂ arterial se eleva al realizarse una apnea. Aunque el aumento de la PCO₂ durante la fase apnéica no puede considerarse estrictamente proporcional a la duración de la misma (T_{apnea}), el efecto de la duración de la apnea sobre la velocidad de flujo (VF) puede determinarse dividiendo el aumento de la VF entre el T_{apnea} por 100. La VF debe registrarse por lo menos 1 minuto durante la respiración normal, después se le solicita al paciente que retenga la respiración por el mayor tiempo posible tras una inspiración normal. El T_{apnea} se mide durante el registro continuo de la VF y debe durar un mínimo de 30 segundos para obtener un resultado evaluable. La VF_{media} se calcula durante la fase de descanso de un minuto de duración previa a la apnea (VF_{descanso}). La VF_{máxima} (VF_{apnea}) se manifiesta unos 10 segundos después del fin de la apnea. La VF_{apnea} debe determinarse por el promedio de 2 ciclos respiratorios. El aumento inducido de la VF se cuantifica calculando el Índice de Retención Respiratoria (IRR, BHI de sus siglas en inglés Breath Holding Index): $100 * [(VM_{apnea} - VM_{descanso} / (VM_{descanso} * T_{apnea})] [100] = \% \text{ cm/seg.}$ ⁴⁹ Se obtuvo un valor promedio de 1.45 ± 0.50 para la ACM en una población normal.⁵⁰ Un estudio encontró un punto de corte de 0.69 para distinguir entre reactividad vascular normal y alterada en sujetos con estenosis carotídea.⁵¹

La evaluación de la reactividad cerebrovascular es de particular importancia para estimar el grado de afección de la hemodinámica cerebral cuando existe enfermedad oclusiva significativa de las arterias carótidas y el flujo colateral es deficiente. Esta prueba permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de hipoperfusión cerebral. Cuando la reactividad cerebrovascular está disminuida indica que la capacidad de la reserva de autorregulación cerebral está reducida y esto se correlaciona con riesgo de isquemia cerebral recurrente en pacientes con estenosis significativa u oclusión de la arteria carótida interna extracraneal. En los últimos años se ha demostrado que la alteración de la reactividad cerebrovascular se correlaciona con la afección de los pequeños vasos cerebrales en forma de microangiopatía usualmente como consecuencia de arterioloesclerosis. De tal forma, se considera que en ausencia de enfermedad oclusiva de las grandes arterias cerebrales (como carótidas extracraneales), la presencia de reducción de la reactividad cerebrovascular es equivalente a

una vasculopatía intracraneal de pequeños vasos y esta alteración suele asociarse a incremento en los índices de resistencia y pulsatilidad al aumentar la rigidez de las paredes arteriolares de la microcirculación cerebral.⁴⁸ Dentro de los métodos que existen para evaluar la reactividad cerebrovascular, el más ampliamente utilizado por su sencillez y bajo costo es la prueba de la apnea que produce hipercapnia y, por tanto, vasodilatación.⁵⁰

El DTC ha detectado la presencia de alteraciones subclínicas en el flujo vascular cerebral de pacientes con diferentes situaciones clínicas como diabetes mellitus tipo 2. Un estudio retrospectivo de 1208 pacientes a quienes se les realizó DTC sin haber padecido algún evento vascular cerebral determinó que los principales factores asociados con la presencia de aterosclerosis intracerebral eran la edad avanzada (>65 años), el tabaquismo, y la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus.⁵² En cuanto a la respuesta vasodilatadora cerebral, se ha observado una alteración de la misma en respuesta a la inhalación de CO₂ en sujetos con diabetes mellitus e hipertensión arterial.⁵³ Un estudio entró que la alteración de la reactividad vascular cerebral predijo eventos vasculares cerebrales en pacientes con enfermedad oclusiva de las arterias carótidas.⁵⁴ Al determinar la reactividad vascular cerebral en sujetos con SAHOS moderado a severo por medio de la reinhalación de CO₂, se observó que la vasodilatación hipercápnica estaba disminuida en individuos con SAHOS, en relación con la presencia de hipoxemia durante el sueño.⁵⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud pública con un impacto cada vez mayor en personas de todos los grupos de edad por las comorbilidades, pérdida de funcionalidad, disminución de la calidad y esperanza de vida, y por los costos directos e indirectos que ocasiona. Su tratamiento busca disminuir las enfermedades derivadas de ella o agravadas por ella y no solamente reducir el peso de los individuos con esta condición. Debido a la relación que guarda con los factores de riesgo vascular y a la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares que tienen los sujetos con obesidad, se desconoce si el daño vascular se atribuye esencialmente a los factores de riesgo usualmente asociados a la obesidad o si ésta participa independientemente en la afección vascular. Por consiguiente, resulta relevante conocer el efecto que confiere la obesidad sobre la hemodinámica cerebrovascular de manera independiente a otros factores de riesgo tradicionales.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Debido a la asociación que guarda la presencia de obesidad con la incidencia de desenlaces cardiovasculares, incluyendo a la enfermedad vascular cerebral, y a que se desconocen con precisión los mecanismos implicados en su patogenia, es fundamental conocer si existen alteraciones subclínicas de la circulación cerebral en pacientes con obesidad de manera independiente de otros factores de riesgo vascular. En la actualidad es posible determinar en forma no invasiva diversos parámetros de la hemodinámica cerebrovascular mediante la tecnología de Doppler transcraneal que permiten establecer la presencia de daño cerebrovascular subclínico (midiendo el índice de pulsatilidad y reactividad cerebrovascular). Con base en lo anterior, se justifica plenamente llevar a cabo un estudio sobre la hemodinámica cerebral utilizando esta tecnología en personas con obesidad que son evaluados en forma detallada en una Clínica de Obesidad de un hospital de tercer nivel permitiendo la evaluación integral de las características clínicas, bioquímicas y de la hemodinámica cerebral.

HIPÓTESIS

La obesidad se asocia a alteraciones de la hemodinámica intracraneal, determinadas por el índice de pulsatilidad y la reactividad cerebrovascular, en forma independiente de factores de riesgo vascular tradicionales (hipertensión, diabetes, tabaquismo y edad).

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el efecto de la obesidad, en forma independiente de factores de riesgo vascular tradicionales (hipertensión, diabetes, tabaquismo), sobre la hemodinámica de la circulación cerebral determinada en forma no invasiva mediante la evaluación del índice de pulsatilidad y reactividad cerebrovascular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar las velocidades de flujo sanguíneo cerebral, el índice de pulsatilidad y la reactividad cerebrovascular en sujetos en obesos sin factores de riesgo tradicionales (hipertensión, diabetes, tabaquismo) en comparación con sujetos sin obesidad.
2. Establecer la influencia de alteraciones metabólicas incipientes (resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemias), sobre la hemodinámica de la circulación cerebral en sujetos obesos sin factores de riesgo tradicionales (hipertensión, diabetes, tabaquismo y edad >60 años) en comparación con sujetos sin obesidad.
3. Determinar la influencia de las alteraciones de la mecánica ventilatoria (riesgo de SAHOS), sobre la hemodinámica de la circulación cerebral, en sujetos obesos sin factores de riesgo tradicionales (hipertensión, diabetes, tabaquismo y edad) en comparación con sujetos sin obesidad.

SUJETOS Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, comparativo, en el que se invitó a participar a pacientes consecutivos quienes acudieran para tratamiento de obesidad en la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, y a sujetos sin obesidad pareados por edad y sexo que aceptaron participar en el estudio de acuerdo con el consentimiento informado (anexo).

Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres de 18 a 59 años
- **Grupo de estudio:** sujetos con obesidad Grado II y III de acuerdo a los criterios de la OMS: IMC mayor de 35 kg/m²
- **Grupo de comparación:** sujetos con peso normal o sobrepeso: IMC de 18.5 a 29.9 kg/m², del mismo sexo de los pacientes con obesidad y con edad \pm 5 años).

Criterios de Exclusión:

- Diabetes mellitus tipo 2
- Hipertensión arterial sistémica
- Tabaquismo
- Enfermedad vascular conocida (cardiopatía isquémica, arritmias, insuficiencia cardiaca o renal, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia arterial periférica o estenosis carotídea)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Procesos infecciosos agudos
- Enfermedades inflamatorias o autoinmunes con repercusión vascular (Arteritis de Takayasu, Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nodosa, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide)

Criterios de eliminación:

- Decisión del paciente de separarse del estudio,
- Resultados de laboratorio con alteraciones metabólicas severas (v.gr., triglicéridos séricos superiores a 600 mg/dL)

- Cuando por motivos técnicos no fue posible realizar el estudio de Doppler Transcraneal (v.gr., ausencia de ventanas transtemporales). Cuando se detectó enfermedad oclusiva de arterias cerebrales medias durante la evaluación inicial de la circulación cerebral.

Evaluación clínica: A cada individuo se le realizó una evaluación clínica que incluyó los siguientes parámetros: Peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, circunferencia de cuello, tensión arterial, antecedentes de importancia (antecedente familiar de enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial), y cambios en el peso en los últimos 6 meses. El peso se midió al 0.5 cm más cercano con una báscula tipo tanita; la talla se determinó con un estadímetro de pared. Se aplicó a cada participante la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) y la Escala Clínica de Apnea del Sueño (ECAS) y oximetría nocturna. Aquellas personas con una calificación ≥ 10 en la ESS y/o una calificación ≥ 15 en la ECAS se consideraron con riesgo para la presencia de SAHOS.^{29,31}

Exámenes de laboratorio: A cada sujeto se le realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: Después de un ayuno de 8 a 14 horas se realizó una curva de tolerancia a la glucosa⁵⁶ tomando muestras de glucosa, insulina y perfil de lípidos a los 0 minutos y a los 120 minutos se tomaron muestras de glucosa e insulina. Se considera intolerancia a la glucosa cuando a las 2 horas la glucosa sérica es igual o mayor a 140 mg/dL.⁵⁷ Se calculó la resistencia a la insulina por medio del Índice HOMA, calculado con la siguiente ecuación: Glucosa en ayuno en mmol/dL X Insulina en ayuno mU/L/22.5⁵⁸ (los valores bajos se consideran alta sensibilidad a la insulina, mientras que los valores altos indican baja sensibilidad a la insulina o resistencia a la insulina.⁵⁹ La glucosa, el colesterol total y triglicéridos fueron determinados utilizando métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim). Los niveles de colesterol de alta densidad (c-HDL) y colesterol de baja densidad (c-LDL) fueron cuantificados después de precipitación con ácido fosfotúngstico y Mg²⁺ (Boehringer Mannheim); la insulina plasmática fue determinada con un ensayo inmunoenzimático en micropartículas (MEIA, Abbott Laboratories).

Evaluación de la hemodinámica cerebral: Se realizó Doppler transcraneal para evaluar los siguientes parámetros de la circulación cerebral en las arterias cerebrales medias (ACM):

- Velocidades de flujo sanguíneo (VFS) cerebral: pico sistólico, velocidad media y al final de la diástole.

- Determinación del índice de pulsatilidad y de resistencia de acuerdo a las fórmulas establecidas (ver pág. 10)
- Evaluación de la reactividad cerebrovascular mediante la prueba de la apnea de la siguiente forma: Se pide a la persona que contenga la respiración durante al menos 30 segundos al momento de registrarse las VFS en la ACM a través de la ventana temporal. Se registran el pico sistólico y el valle diastólico en los 10 segundos de terminada la apnea. Se determina la reactividad vascular cerebral mediante el cálculo del IRR (BHI)(página 12). Se consideró para el análisis el IRR de la ACMD izquierda ya que es la primera arteria en la cual se evalúa la reactividad vascular y la prueba requiere un tiempo considerable para la recuperación de la reactividad vascular, algunos sujetos requirieron más de una prueba en la misma arteria y un número significativo requerían un tiempo de recuperación mayor.

Definición de Variables

Dependientes: Se consideró como variables de respuesta a la VFS IP y al IRR

Independientes: Con y sin obesidad

Confusoras: Circunferencia de cuello, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, somnolencia diurna, probabilidad clínica de SAHOS.

Variables Dependientes:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de medición
Velocidades de Flujo Sanguíneo (VFS)	Velocidad del flujo sanguíneo a través de una determinada arteria	Cambio de frecuencia del eco emitido por una fuente de sonido en movimiento	Cuantitativa continua	Cm/seg
Índice de pulsatilidad	Estimador de la resistencia cerebrovascular distal	$VPS - VFD / MV$	Cuantitativa continua	Porcentaje (cm/seg)
Índice de Resistencia	Estimación de la resistencia microvascular cerebral	$VPS - VFD / VPS$	Cuantitativa continua	Porcentaje (cm/seg)
Índice de Retención Respiratoria (Reactividad Vascular Cerebral)	Capacidad autoregulatoria de la vasculatura cerebral	$[(VS_{apnea} - VS_{descanso}) / (VS_{descanso} * T_{apnea})] [100]$	Cualitativa Cuantitativa continua	Porcentaje (cm/seg)

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de medición
Obesidad	Exceso de adiposidad corporal	IMC ≥ 30 kg/m ² , peso medido en una báscula tipo tanita	Cualitativa Nominal	IMC ≥ 30 kg/m ² : Obesidad, IMC < 30 kg/m ² : No obesidad
Índice de Masa Corporal (IMC)	Relación de la talla con el peso, Índice de Quetelet	Peso / talla ²	Cuantitativa continua	Kg/m ²

VARIABLES CONFUSORAS:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de medición
Circunferencia de cuello	Perímetro del cuello	Perímetro del cuello por debajo del cartílago tiroideos	Cuantitativa continua	Cm
Resistencia a la insulina	Resistencia de diferentes tejidos (hepático, pancreático, muscular y adiposo a la acción de la insulina)	Glucosa en ayuno en mmol/dL X Insulina en ayuno mU/L/22.5	Cualitativa Nominal	Unidades HOMA ≥ 2.5 presente, < 2.5 ausente
Intolerancia a la glucosa	Niveles postprandiales elevados de glucosa inferiores a los que ocurren en la diabetes mellitus tipo 2	Glucosa sérica ≥ 140 mg/dL 2 horas después de una carga de 75 g de glucosa anhidra	Cualitativa Nominal	Mg/dL ≥ 140 mg/dL presente, < 140 mg/dL ausente
Triglicéridos	Triglicéridos séricos	Triglicéridos séricos después de un ayuno de 8 horas	Cuantitativa continua	Mg/dL
Colesterol total	Colesterol sérico total	Colesterol sérico total después de un ayuno de 8 horas	Cuantitativa continua	Mg/dL
HDL	Lipoproteínas de alta densidad	Colesterol sérico después de un ayuno de 8 horas	Cuantitativa continua	Mg/dL
Somnolencia diurna	Probabilidad de quedarse dormido durante el día	Puntuación en el cuestionario de Epworth > 10	Cualitativa Nominal	Puntos: Presente ≥ 10 , Ausente < 10
Probabilidad clínica de SAHOS	Conjunto de características sugestivas de SAHOS	Puntuación en el cuestionario SACS > 15	Cualitativa Nominal	Puntos: Presente ≥ 15 , Ausente < 15

Análisis estadístico

Se detectó por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, qué variables tenían un comportamiento normal para poder ser evaluadas con estadísticas paramétricas o no paramétricas según correspondiera. Las variables independientes (edad, género, índices de obesidad, circunferencia de cuello, circunferencia de cintura, glucosa en ayuno, insulina en ayuno, síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III;⁶⁰ resistencia a la insulina, considerando el punto de corte para resistencia a la insulina con una puntuación de HOMA \geq 2.5, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, calificación de los cuestionarios de Epworth y SACS, y velocidades e índices en el Doppler transcraneal) se compararon entre los grupos de personas con y sin obesidad por medio de la prueba t de student para comparación de medias (o U de Mann Whitney para variables con distribución no normal) o χ^2 en el caso de las variables categóricas (o con la prueba exacta de Fisher para variables con distribución no normal). Posteriormente, se realizaron correlaciones entre aquellas variables metabólicas correlacionadas linealmente con la reactividad vascular cerebral para descartar colinealidad. Después de eliminar a las variables colineales, las variables independientes con una relación lineal con la reactividad vascular cerebral se analizaron por un modelo de regresión lineal múltiple con el IRR (BHI) y también se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación de la reactividad vascular cerebral con la obesidad abdominal. Se realizó un análisis de regresión logística para el cual se consideró reactividad vascular cerebral normal cuando los valores del IRR fueron mayores al percentil 10 de los controles. Se consideró significativo un valor de P menor de 0.05. El análisis se llevó a cabo con el paquete Statistical Package for the Social Sciences versión 17.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, Ill).

Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra en la evaluación de diferencias en el IRR se utilizó la fórmula para la comparación de dos medias como se describe a continuación:

$$n_1 = (S_1^2 + S_2^2 * K) * \frac{(\alpha + \beta)^2}{(1 - 2)^2} \qquad n_2 = \left(\frac{S_1^2}{K} + S_2^2 \right) * \frac{(\alpha + \beta)^2}{(1 - 2)^2}$$

Donde:

S = DE para el grupo control = 0.5 (es la DE del IRR del grupo control)

$Z_{\alpha} = 0.05 \rightarrow 1.96$

$$Z\beta = 0.20 \rightarrow 0.84$$

$$\mu_1 = 1.3$$

$$\mu_2 = 1.105$$

Δ = Diferencia mínima clínicamente importante = podría ser de 0.15

$$= (.7 + .7 * 2) * \frac{(1.96 + .84)^2}{(1.3 - 1.105)^2}$$

$$N = 64 + 20\% \text{ de pérdidas (por ventanas ultrasónicas inadecuadas)} = 83$$

Para el cálculo de tamaño de muestra para evaluar diferencias en el Índice de Pulsatilidad se consideró anormal un IP ≥ 1.2 , ya que se consideró normal entre 0.6 y 1.1 (Alexandrov AV, ed. Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment. New York: Blackwell Publishing; 2004:81–129.) Se utilizó la siguiente fórmula para diferencia de proporciones con IP normal y anormal:

$$N1 = \frac{(z_{\alpha} \sqrt{\pi \bar{\theta} (1+k)} + Z\beta \sqrt{k(\pi_1 \theta_1 + \pi_2 \theta_2)})^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2} \quad N2 = \frac{N1}{k}$$

Donde:

P1 = Proporción de personas sin obesidad con alteraciones del IP = 0.10

P2 = Proporción de pacientes con obesidad con alteraciones del IP = 0.30

$$P = \frac{P1}{2} + \frac{P2}{2} = \frac{0.10}{2} + \frac{0.30}{2} = 0.20$$

$$Q = 0.80$$

PQ = Varianza de una proporción = 0.16

$$\Delta = 0.20$$

$$Z\alpha = 0.05 \rightarrow 1.96$$

$$Z\beta = 0.20 \rightarrow 0.84$$

$$= \frac{(1.96 \sqrt{.16(1+2)} + .84 \sqrt{2(.1 \times .9 + .3 \times .7)})^2}{(.10 - .30)^2}$$

$$N1 = 100 \quad N2 = 50$$

RESULTADOS

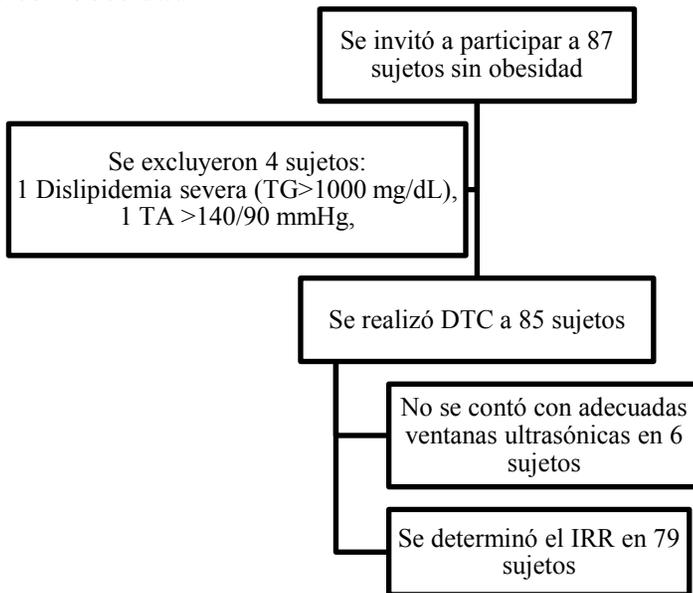
Características clínicas de pacientes obesos y sujetos sin obesidad

Se incluyó a un total de 170 sujetos en el estudio; 85 sujetos en el grupo de expuestos a obesidad y a 85 sujetos sin obesidad. La distribución de las variables demográficas, antropométricas y metabólicas con respecto a los grupos de comparación se muestran en el Cuadro 1A. Los datos demográficos fueron similares en ambos grupos con predominio de mujeres (80%), esto en relación a la mayor participación de las mujeres en los programas de obesidad de donde se obtuvo la muestra de estudio. Como era de esperarse, hubo diferencias significativas en los parámetros antropométricos asociados con la obesidad incluyendo la circunferencia abdominal (mediana 117 cm en sujetos obesos versus 76 cm en sujetos sin obesidad; $p<0.001$), circunferencia de cuello (40 cm versus 31 cm, respectivamente; $p<0.001$) y la proporción de sujetos con obesidad abdominal (17% versus 100%, respectivamente; $p<0.001$).

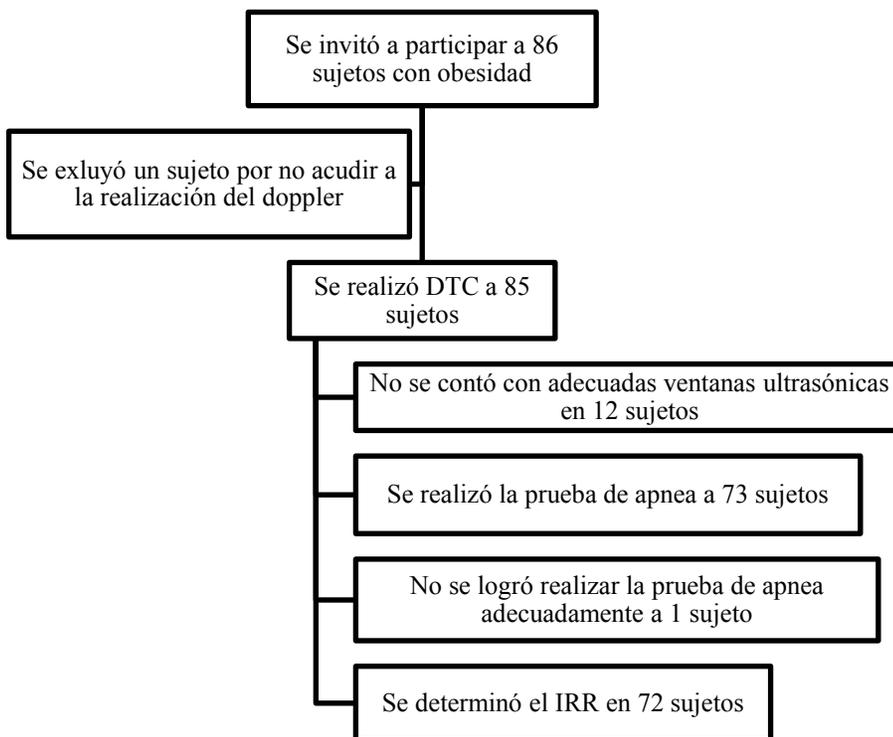
En la clasificación de obesidad por IMC, los parámetros metabólicos tuvieron diferencias significativas con valores de triglicéridos más elevados en los sujetos con obesidad (mediana 138 mg/dL, versus 95 mg/dL, $p<0.001$), y valores más bajos de HDL (mediana 42 mg/dL, versus 53 mg/dL $p<0.001$), y con frecuencias más altas de intolerancia a la glucosa (29% versus 1% $p<0.001$), de síndrome metabólico (38% versus 2%, $p<0.001$), y de resistencia a la insulina por índice HOMA (65% versus 15%, $p<0.001$). Con relación a los cuestionarios para síntomas de SAHOS, hubo pocos sujetos con puntuación ≥ 15 ($n=4$) en el cuestionario de la Escala Clínica de Apnea del Sueño (SACS) todos en el grupo de sujetos con obesidad, mientras que el porcentaje de sujetos en el cuestionario de somnolencia de Epworth con puntuación ≥ 10 fue mayor en sujetos con obesidad (21% versus 8%; $p<0.001$). En sujetos sin obesidad abdominal y con obesidad abdominal también hubo diferencias significativas en los niveles de triglicéridos (mediana 90 versus 138 mg/dL), de HDL (mediana 54 versus 43 mg/dL), en la proporción de pacientes con síndrome metabólico (1% versus 36%), resistencia a la insulina (11% versus 69%), intolerancia a la glucosa (1% versus 24%) y con somnolencia diurna por calificación en el cuestionario de Epworth (8% versus 21%), respectivamente.

Gráfico 1. Diagrama de flujo de sujetos incluidos en el estudio

Sujetos con obesidad



Sujetos sin obesidad



Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio

	No obesos (n= 85)	Obesos (n=85)	P
Edad, años; mediana (RIC)	36 (26-44)	37 (27-44)	0.97
Sexo, n (%)			
Mujeres	68 (80)	68 (80)	1.00
Hombres	17 (20)	17 (20)	
Variables antropométricas:			
Peso, Mediana (RIC)	58.6 (54-62.8)	107.4 (95.6-123.2)	<0.001
Talla, Mediana (RIC)	160 (156-168)	161 (154-167)	0.82
IMC, Mediana (RIC)	22.9 (21.3-24.7)	41.2 (38.5-45)	<0.001
Clasificación por IMC, n (%)			
Normal	69 (81)	0	<0.001
Sobrepeso	16 (19)	0	<0.001
Obesidad Grado II	0	32 (37)	<0.001
Obesidad Grado III	0	53 (62)	<0.001
Circ Abdominal, Mediana (RIC)	76 (71-81.2)	117 (108.5-128)	<0.001
Circ. Cuello, Mediana (RIC)	31 (29-33)	40 (37.8-42)	<0.001
Obesidad abdominal, n (%)	15 (17)	84 (100)	<0.001
Variables metabólicas:			
Glucosa 0 min, Mediana (RIC)	86 (80-91)	90 (83-97)	0.002
Glucosa 2 h, Mediana (RIC)	88 (78-100.5)	112 (95-144)	<0.001
Insulina 0 min, Mediana (RIC)	7.3 (5.8-9.8)	19 (12.9-26.5)	<0.001
Insulina 2 h, Mediana (RIC)	41.5 (25.8-57.2)	83.7 (50.0-165.7)	<0.001
HOMA, Mediana (RIC)	1.6 (1.1-2.2)	4.4 (2.9-6)	<0.001
RI por HOMA, n (%)	13 (15)	56 (65)	<0.001
Intolerancia a la glucosa, n %	1 (1)	25 (29)	<0.001
Triglicéridos, Mediana (RIC)	95 (73-131)	138 (102-188.5)	<0.001
Col. Total, Mediana (RIC)	181 (164-203)	173.8 (152.8-201.5)	0.084
HDL, Mediana (RIC)	53 (44-62)	42 (35-50)	<0.001
LDL, Mediana (RIC)	109 (89.5-122)	101.4 (82.4-121.1)	0.23
Síndrome metabólico, n (%)	2 (2)	33 (38)	<0.001
Variables de SAHOS:			
SACS, n (%)	0	4 (4)	0.121
Epworth, n (%)	7 (8)	18 (21)	0.017

Estadística de prueba: χ^2 , prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; RI resistencia a la insulina; HOMA, Homeostasis Model Assessment ; ICHO, intolerancia a la glucosa; SAHOS, Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño; SACS, Sleep Apnea Clinical Scale (Escala Clínica de Apnea del Sueño); RIC, Rango Intercuartilar

El análisis de las características clínicas entre los sujetos con y sin obesidad abdominal mostró características muy similares que con la clasificación por IMC. (Cuadro 1B)

Cuadro 1B. Características demográficas y clínicas en los sujetos con y sin obesidad abdominal

	Sin obesidad abdominal (n= 85)	Con obesidad abdominal (n=85)	P
Datos demográficas:			
Edad, años; mediana (RIC)	35.5 (26-44)	37 (27-44)	0.97
Sexo, n (%)			
Mujeres	56 (41)	79 (59)	1.00
Hombres	14 (41)	20 (59)	
Variables antropométricas:			
Peso, Mediana (RIC)	57.3 (54-61.4)	103.6 (89.8-121.2)	<0.001
Talla, Mediana (RIC)	160 (157-168)	161 (154-169)	0.82
IMC, Mediana (RIC)	22.5 (21-23.8)	40.4 (36-44.1)	<0.001
Clasificación por IMC, n (%)			
Normal	70 (82)	15 (17)	<0.001
Obesidad	0	84 (100)	<0.001
Circ Abd., Mediana (RIC)	74 (69-78)	115 (102-125)	<0.001
Circ. Cuello, Mediana (RIC)	31 (28.5-33)	39 (36-42)	<0.001
Variables metabólicas:			
Glucosa 0 min, Mediana (RIC)	85.5 (80-91)	90 (83-97)	0.002
Glucosa 2 h, Mediana (RIC)	87 (78-98)	110 (92-138)	<0.001
Insulina 0 min, Mediana (RIC)	7.3 (5.6-9.4)	17.37 (10.8-24.2)	<0.001
Insulina 2 h, Mediana (RIC)	39.1 (25.6-54.4)	78.8 (48-160)	<0.001
RI por HOMA, n (%)	10 (11)	59 (69)	<0.001
Intolerancia a la glucosa, n %	1 (1)	24 (24)	<0.001
Triglicéridos, Mediana (RIC)	90 (64-120)	138 (99-182)	<0.001
Col. Total, Mediana (RIC)	180 (163-202)	176 (154.7-203)	0.084
HDL, Mediana (RIC)	54 (44-62)	43 (35-50)	<0.001
LDL, Mediana (RIC)	109 (89.5-122)	101.4 (82.4-121.1)	0.23
Síndrome metabólico, n (%)	1 (1)	35 (36)	<0.001
Variables de SAHOS:			
SACS, n (%)	0	4 (4)	0.121
Epworth, n (%)	7 (8)	18 (21)	0.017

Estadística de prueba: χ^2 , prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; RI resistencia a la insulina; HOMA, Homeostasis Model Assessment ; ICHO, intolerancia a la glucosa; SAHOS, Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño; SACS, Sleep Apnea Clinical Scale (Escala Clínica de Apnea del Sueño) ; RIC, Rango Intercuartilar

Hemodinámica cerebrovascular en pacientes obesos y sujetos sin obesidad

No se encontraron diferencias significativas en la velocidad media (VM) en reposo en los sujetos con obesidad en comparación con los sujetos sin obesidad en la ACMD (mediana de 60 cm/seg versus 63 cm/seg; $p=0.73$) y en la ACMI (mediana de 58 cm/seg versus 59 cm/seg; $p=0.35$). La reactividad vascular cerebral fue significativamente menor en el grupo de sujetos con obesidad (mediana de IRR 0.83 y 0.89, en las ACMD y ACMI, respectivamente) en comparación con el grupo de sujetos sin obesidad (mediana de IRR 1.27 y 1.14, en las ACMD y ACMI, respectivamente) ($p<0.001$). (Cuadro 2A, Gráfico 1). El análisis entre grupos con y sin obesidad abdominal fue muy semejante al análisis por IMC. No se encontraron diferencias en las velocidades en reposo y hubo diferencia significativa en el IRR entre los grupos de comparación en los sujetos con obesidad abdominal (mediana de IRR 0.92 y 0.94, en las ACMD y ACMI, respectivamente) en comparación con el grupo de sujetos sin obesidad abdominal (mediana de IRR 1.26 y 1.14, en las ACMD y ACMI, respectivamente) ($p<0.001$). (Cuadro 2B). El IRR tuvo una distribución no normal por lo que se realizó una transformación con raíz cuadrada para realizar una regresión lineal (Figura 2). Las variables con una correlación lineal significativa con la reactividad vascular en la regresión simple fueron el peso, el IMC, la obesidad abdominal, la circunferencia abdominal, la circunferencia de cuello, la resistencia a la insulina por HOMA y la intolerancia a la glucosa. No hubo una correlación lineal con los niveles de glucosa, de insulina, de triglicéridos, de HDL, ni con la mediana en los cuestionarios Epworth. (Cuadro 3) Se eliminó del análisis de regresión el síndrome metabólico por haber menos de 5 casos en el grupo de los sujetos. Se realizó un análisis de correlación de Spearman entre las variables continuas relacionadas con la reactividad vascular cerebral para descartar colinealidad entre ellas. Se consideró colinealidad un coeficiente de correlación ≥ 0.8 , eliminándose del análisis de regresión múltiple el peso, el IMC, la circunferencia abdominal, y la circunferencia de cuello (Cuadro 4).

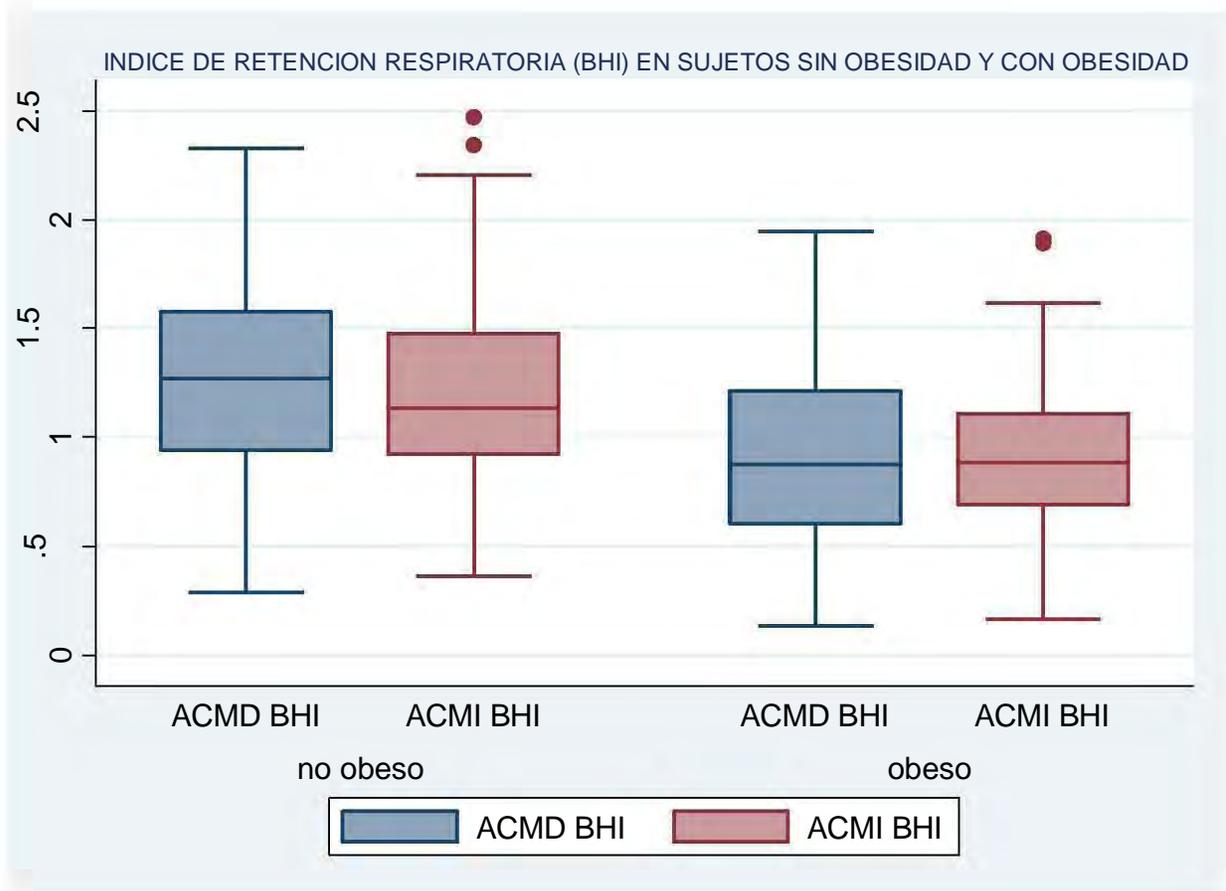
Cuadro 2A. Velocidades e índices en el Doppler por grupo de estudio, mediana (RIC), n (%)

Arteria	Velocidad/Índice	No obesos n=79	Obesos n=72	P
ACMD	VS	95.5 (85-106)	95 (86-107)	0.84
	VD	41 (38-46)	41 (36-46)	0.69
	VM	59.3 (53.7-66)	60 (52.3-66)	0.73
	VM apnea	82 (73-91)	76 (64-86)	0.01
	IP	0.89 (0.81-1)	0.90 (0.81-1.03)	0.70
	IR	0.56 (0.52-0.6)	0.56 (0.53-0.6)	0.68
	IRR (BHI)	1.27 (0.94-1.58)	0.83 (0.56-1.21)	<0.001
			No obesos n=79	Obesos n=73
ACMI	VS	95 (86-105)	91 (82-108)	0.34
	VD	41 (37-47)	41 (34-46)	0.38
	VM	59 (55-66.3)	58 (51-66)	0.35
	VM apnea	81.33 (73.33-90.33)	74.16 (64-85.33)	0.01
	IP	0.89 (0.8-1)	0.92 (0.79-1)	0.50
	IR	0.56 (0.52-0.6)	0.57 (0.52-0.6)	0.50
	IRR (BHI)	1.14 (0.92-1.48)	0.89 (0.69-1.11)	<0.001

Estadística de prueba: U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: ACMD, arteria cerebral media derecha; ACMI, arteria cerebral media izquierda; PS, pico sistólico; VD, valle diastólico; PS apnea, pico sistólico post apnea; VD apnea, valle diastólico post apnea; VM, velocidad media; IP, índice de pulsatilidad; IR, índice de resistencia; IRR, índice de retención respiratoria, BHI, breath holding index; RIC, Rango Intercuartilar

Gráfico 2. Índice de Retención Respiratoria, IRR (Breath Holding Index, BHI) en los sujetos sin obesidad y con obesidad



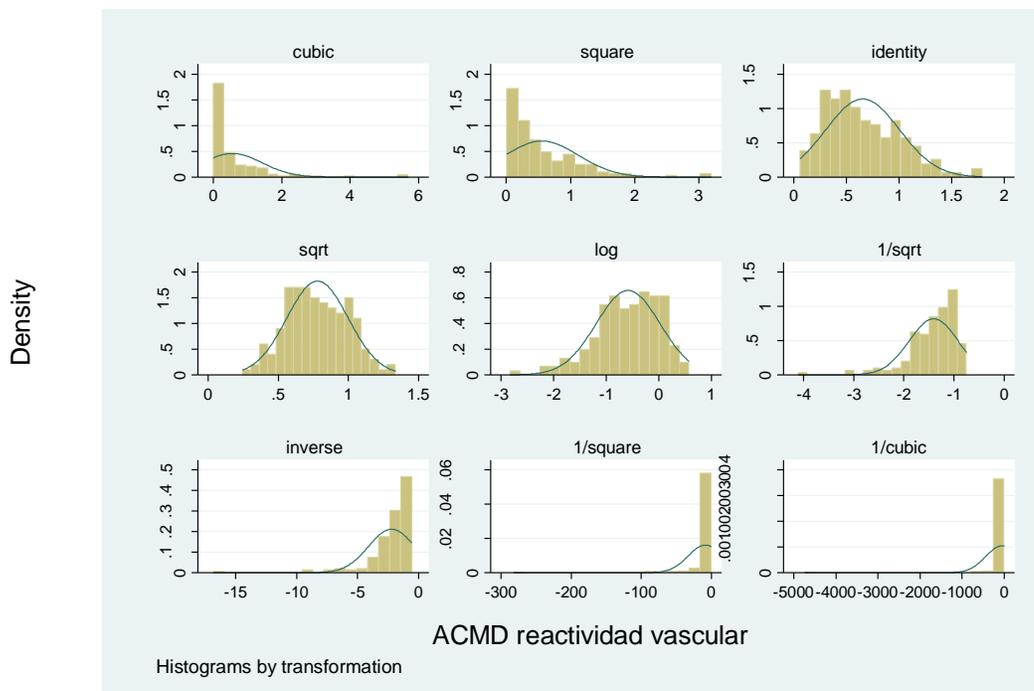
Cuadro 2B. Velocidades e índices en el Doppler en los sujetos con y sin obesidad abdominal, mediana (RIC)

Arteria	Velocidad/Índice	Sin obesidad abdominal n=79	Obesidad abdominal n=72	P
ACMD	PS	96.5 (84.5-106.5)	95 (86-107)	0.65
	VD	41 (38-46.5)	41 (36-46)	0.62
	VM	60 (53.8-66.3)	60.5 (53-66)	0.58
	VM apnea	82.7 (73.2-91)	77 (65-86.3)	0.02
	IP	0.89 (0.8-1)	0.88 (0.82-1)	0.97
	IR	0.56 (0.52-0.6)	0.56 (0.53-0.6)	0.97
	IRR (BHI)	1.26 (0.94-1.54)	0.92 (0.64-1.31)	0.002
		No obesos n=79	Obesos n=73	
ACMI	PS	95.5 (86-106.5)	91 (82-105)	0.13
	VD	41 (38-46.5)	41 (34-47)	0.48
	VM	58.8 (54.8-67)	58 (50.7-65.7)	0.58
	VM apnea	81.5 (74.8-93.2)	74.8 (63.7-86)	0.01
	IP	0.9 (0.83-0.98)	0.91 (0.78-1)	0.58
	IR	0.56 (0.53-0.6)	0.57 (0.52-0.6)	0.6
	IRR (BHI)	1.14 (0.93-1.5)	0.94 (0.74-1.18)	<0.001

Estadística de prueba: U de Mann-Whitney

Abreviaturas: ACMD, arteria cerebral media derecha; ACMI, arteria cerebral media izquierda; PS, pico sistólico; VD, valle diastólico; PS apnea, pico sistólico post apnea; VD apnea, valle diastólico post apnea; VM, velocidad media; IP, índice de pulsatilidad; IR, índice de resistencia; IRR, índice de retención respiratoria, BHI, breath holding index; RIC, Rango Intercuartilar

Gráfico 3. Normalización de la variable Índice de Retención Respiratoria o Breath Holding Index para reactividad vascular cerebral



Cuadro 3. Regresión lineal simple de las variables independientes con la reactividad vascular cerebral en la ACMI

	r^2	β	β Std.	t	p
Peso	0.06	-0.002	0.001	-3.07	0.003
IMC	0.06	-0.005	0.002	-3.19	0.002
Obesidad por IMC	0.10	-0.127	0.031	-4.09	<0.001
Obesidad abdominal	0.09	-0.119	0.032	-3.71	<0.001
Circ. Abdominal	0.07	-0.002	0.001	-3.39	0.001
Circ. Cuello	0.05	-0.008	0.003	-2.85	0.005
Glucosa 0 min	0.02	-0.003	0.002	-1.94	0.05
Glucosa 120 min	0.02	-0.001	0.001	-1.73	0.09
Insulina 0 min	0.03	-0.002	0.001	-2.03	0.04
Insulina 120 min	0.01	-0.000	0.000	-1.35	0.18
RI por HOMA	0.06	-0.094	0.032	-2.88	0.005
Triglicéridos	0.02	-0.000	0.000	-1.51	0.13
HDL	0.01	0.001	0.001	1.14	0.26
Intolerancia a la glucosa	0.03	-0.094	0.045	-2.08	0.04
Somnolencia (Epworth)	0.01	-0.062	0.047	-1.3	0.2
Hipotiroidismo	0.01	1.03	0.018	-0.97	0.33

Cuadro 4. Correlaciones de los controles y el grupo de pacientes con obesidad con las variables independientes asociadas con la obesidad

	Peso	IMC	Circ. Abdominal	Circ. cuello	HOMA
Peso	1.00				
IMC	0.94**	1.00			
Circ. Abdominal	0.95**	0.94**	1.00		
Circ. cuello	0.85**	0.8**	0.86**	1.00	
HOMA	0.58**	0.55**	0.54**	0.48**	1.00

** La correlación es significativa a nivel <0.001

Se realizó un análisis de regresión lineal multivariado para la reactividad vascular cerebral (IRR) como la variable dependiente y con la obesidad como exposición. En el modelo 1 se ajustó por las variables que en el análisis bivariado obtuvieron una $p < 0.05$ (resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa). Se mantuvo una correlación significativa entre la reactividad vascular al comparar a los sujetos con obesidad por IMC, con una r^2 de 0.1 (Cuadro 5), y al comparar a los sujetos con y sin obesidad abdominal, con una r^2 de 0.09 (Cuadro 6).

Cuadro 5. Regresión lineal múltiple de las variables asociadas con la Reactividad Vascular Cerebral en la ACMI (sqrACMIRR) de acuerdo a obesidad por IMC

V. Independientes	β	βE	t	P	IC 95%	
Obesidad	-0.111	0.041	-2.72	0.007	-0.19	-0.03
Resist. Insulina	-0.024	0.04	-0.59	0.553	-0.1	0.55
Intolerancia a la glucosa	0.013	0.05	-0.27	0.789	-0.11	0.09

Cuadro 6. Regresión lineal múltiple de las variables asociadas con la Reactividad Vascular Cerebral en la ACMI (sqrACMIRR) de acuerdo a Obesidad Abdominal

V. Independientes	β	βE	t	P	IC 95%	
Obesidad Abdominal	-0.091	0.037	-2.44	0.02	-0.17	-0.02
Resist. Insulina	-0.038	0.038	-1.00	0.32	-0.11	0.03
Intolerancia a la glucosa	-0.034	0.051	-0.67	0.50	-0.13	0.07

En el modelo 2 se ajustó además por circunferencia de cuello perdiéndose la asociación significativa entre la reactividad vascular cerebral y la obesidad por IMC ($p=0.051$, r^2 0.11), y por circunferencia abdominal ($p=0.098$, r^2 0.10). Al ajustar por circunferencia abdominal también se perdió la asociación ($p=0.15$, r^2 0.11). Se mantuvo la asociación significativa al ajustar por glucosa e insulina basales y en ayuno, triglicéridos, colesterol total, HDL, somnolencia diurna, probabilidad de SAHOS y por hipotiroidismo. Se realizó un análisis de regresión logística considerando reactividad vascular cerebral anormal cuando los valores del IRR fueran inferiores al percentil 10 de los controles (punto de corte 0.708). Se encontró una asociación significativa entre la reactividad vascular y la obesidad al ajustarse por resistencia a la insulina, e intolerancia a la glucosa (Cuadro 7). Al incluir en el modelo circunferencia de cuello se perdió la asociación ($p=0.069$), pero al incluir circunferencia abdominal permaneció la asociación ($p=0.039$). El análisis de regresión logística para reactividad vascular cerebral anormal en presencia de obesidad abdominal ajustado para resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, también encontró una asociación significativa (Cuadro 8). Al incluir en el modelo circunferencia de cuello se perdió la asociación ($p=0.13$) y al incluir circunferencia abdominal también se perdió la asociación ($p=0.12$).

Cuadro 7. Regresión logística de las variables asociadas con la Reactividad Vascular Cerebral en la ACMI (sqrACMIRR) de acuerdo a obesidad por IMC

V. Independientes	β	βE	z	OR	P>(z)	IC 95%	
Obesidad	1.328	0.578	2.3	3.77	0.02	0.2	2.46
Resist. Insulina	0.047	0.553	0.08	1.05	0.93	-1.04	1.13
Intolerancia a la glucosa	-0.234	0.61	-0.38	0.79	0.71	-1.45	0.98

Cuadro 8. Regresión logística de las variables asociadas con la Reactividad Vascular Cerebral en la ACMI (sqrACMIRR) de acuerdo a Obesidad Abdominal

V. Independientes	β	βE	z	OR	P>(z)	IC 95%	
Obesidad Abdominal	1.128	0.565	2.00	3.1	0.05	0.02	2.236
Resist. Insulina	0.23	0.521	0.44	1.26	0.66	-0.79	1.251
Intolerancia a la glucosa	-0.02	0.625	-0.03	0.98	0.98	-1.24	1.206

DISCUSION

Algunos estudios han encontrado que el diagnóstico de la obesidad a partir del IMC y otros indicadores de adiposidad no son buenos predictores independientes de la incidencia de eventos cardiovasculares al ajustarse por factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabaquismo).⁶¹ También se ha observado que el IMC predice pobremente mortalidad por todas las causas en comparación con una clasificación de la obesidad que considera la presencia o ausencia de comorbilidades^{43,62} y en comparación con la identificación de diabetes mellitus e hipertensión.⁶³ En este contexto, en años recientes ha surgido el interés por conocer la asociación de otros parámetros antropométricos para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha observado una asociación significativa entre la circunferencia de cuello y varios factores de riesgo cardiovascular,⁶⁴ y también se considera un mecanismo principal que contribuye con la obstrucción respiratoria en individuos con circunferencia de cuello elevada.²⁸ La inclusión en el estudio de pacientes con obesidad severa conlleva una probabilidad elevada de incluir pacientes con SAHOS,²⁷ por lo que además de haber utilizado cuestionarios con moderados valores predictivos, sensibilidad y especificidad para detectar SAHOS en la población,³² al excluir a pacientes con hipertensión arterial, disminuye significativamente el riesgo de que este grupo tuviera mayor daño arterial por este mecanismo, ya que la hipertensión arterial es una de las condiciones asociadas con mayor frecuencia con el SAHOS⁶⁵ y el principal mecanismo por el cual se ha atribuido al SAHOS el incremento de las enfermedades cardiovasculares. Además del SAHOS, también se ha demostrado que los trastornos de la respiración en los individuos con obesidad pueden favorecer estados inflamatorios, activación de las células de músculo liso, disfunción endotelial y promoción de algunos marcadores subrogados de aterosclerosis prematura.⁶⁶

En el presente estudio se encontró una disminución significativa de la reactividad vascular cerebral en pacientes con obesidad y alteraciones metabólicas incipientes, la cual al ajustarse por resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, mantuvo una asociación independiente con la obesidad de acuerdo a la clasificación por IMC. También al clasificar a los sujetos por obesidad abdominal se encontró una menor reactividad vascular cerebral en aquellos con circunferencia abdominal elevada y la asociación se mantuvo al ajustar por las alteraciones metabólicas. Sin embargo, al ajustar esta asociación independiente por circunferencia de cuello, se perdió la significancia en la relación (no se muestra el análisis). Lo anterior debe interpretarse dentro de la probabilidad de que siendo la circunferencia de cuello

colineal con el IMC y la obesidad abdominal, la alteración en el análisis pueda deberse a la adición de una variable más y no a una verdadera modificadora de efecto.

Encontramos una asociación lineal entre diferentes variables metabólicas y antropométricas con la reactividad vascular cerebral; sin embargo, los modelos reportan coeficientes de determinación bajos para cada una de las variables con asociación positiva, lo cual demuestra la multifactoriedad del desarrollo de alteraciones en la hemodinámica vascular cerebral, la cual no se puede explicar con el presente estudio a partir de una sola característica clínica o bioquímica. La asociación lineal entre la circunferencia de cuello y la disminución de la reactividad vascular cerebral se perdió al ajustar por intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, lo que en este estudio sugiere que la presencia de obesidad por IMC o por circunferencia abdominal constituye el factor asociado con más fuerza a la alteración observada en la reactividad vascular cerebral, mostrando que esta condición puede ocasionar efectos mecánicos además de metabólicos con repercusión vascular.

Está demostrado el efecto de las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial para ocasionar daño vascular y eventos cardiovasculares. El estudio de sujetos sin factores de riesgo vascular francos no mostró alteración avanzada de la hemodinámica vascular cerebral, ya que la elevación de la VM y del IP el cual traduce resistencia vascular distal, son los cambios encontrados en el daño vascular cerebral clínico,⁶⁷ y en esta evaluación no encontramos diferencias en esos parámetros entre los sujetos con obesidad. La reducción de la reactividad vascular cerebral se traduce en una alteración de la capacidad de vasodilatación de las arterias cerebrales, lo cual se ha asociado con el desarrollo de enfermedad vascular cerebral.⁶⁸ No se encontró una asociación entre la presencia de alteraciones metabólicas incipientes con un parámetro de disfunción vascular también incipiente, sino que la disminución de la reactividad vascular cerebral parece estar relacionada a algún fenómeno acompañante del IMC elevado. Este estudio no midió todos los complejos mecanismos mecánicos e inflamatorios con repercusión vascular que pueden ocurrir en la obesidad y ello constituye una limitación para descartar la presencia de otros factores que pueden contribuir con la alteración de la reactividad vascular que se encontró.

Se requieren estudios adicionales para conocer con más exactitud cómo se promueven los desenlaces clínicos en presencia de esta disminución de la reactividad vascular cerebral, así como para investigar otros diferentes mecanismos que también contribuyan con el desarrollo de la enfermedad vascular cerebral.

REFERENCIAS

1. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime Health and Economic Consequences of Obesity. *Arch Intern Med*. 1999;159:2177-2183.
2. Barquera S. Hipertensión arterial en México. En: Orea TA, Castillo ML, Rodríguez GC, eds. Factores de riesgo cardiovascular e insuficiencia cardiaca. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2005:11-17.
3. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
4. Soham AS, Ottenbacher KJ, Markides KS, Kuo YF, Eschbach K, Goodwin JS. The Effect of Obesity on Disability vs Mortality in Older Americans. *Arch Intern Med* 2007;167:774-780.
5. Alley DE, Chang VW. The Changing Relationship of Obesity and Disability. *JAMA*.2007;298(17):2020-2027.
6. Stevens G, Dias RH, Thomas KJA, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S, et al. Characterizing the Epidemiological Transition in Mexico: National and Subnational Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors. *Plos Med*. 2008;5(6):900-910.
7. Barquera S, Rivera-Dommarco J, Rogers B, Must A, Peterson K, Houser R, Olaiz G. Insulin-resistance, hyperinsulinemia and obesity in Mexico: Regional patterns and epidemiological transition. Analysis of the Mexican national chronic diseases survey. *Ann Nutr Metab* 2001;45 suppl 1:146-147.
8. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA* 2002; 288:1758–1761.
9. WHO (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation on Obesity.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation 2006.
11. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, 1988-1994.
12. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-846.

13. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):355-365.
14. Guerre-Millo M. Adipose tissue adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004;30(1):13-19.
15. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J. Clin. Invest*. 2006; 116:1767-1775.
16. Minokoshi Y, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415:339–343.
17. Hung J, McQuillan BM, Thompson PL, Beilby JP. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *Int J Obes*. 2008;32(5):772-9.
18. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(5A):11G-18G.
19. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes*. 1990;39:865–870.
20. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:85-96.
21. K.G.M.M. Alberti, FRCP; Robert H. Eckel, MD, FAHA; Scott M. Grundy, MD, PhD, FAHA; Paul Z. Zimmet, MD, PhD, FRACP; James I. Cleeman, MD; Karen A. Donato, SM; Jean-Charles Fruchart, PharmD, PhD; W. Philip T. James, MD; Catherine M. Loria, PhD, MS, MA, FAHA; Sidney C. Smith, Jr, MD, FAHA. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
22. Sistema Nacional de Información en Salud. Mortalidad. Información Tabular. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
23. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementeria F, Ramos-Moreno A; PREMIER Investigators. The first Mexican multicenter register on ischaemic stroke (the PREMIER study): demographics, risk factors and outcome. *Int J Stroke*. 2011;6(1):93-4.

24. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583-1633.
25. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008;39:3145-3151.
26. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-1239.
27. Valencia-Flores M, Rebollar V, Santiago V, Orea A, Rodríguez C, Resendiz M, et al. Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude. *Int J Obes*. 2004;28:1174-1180.
28. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522–530.
29. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.
30. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent Advances in Obesity Hypoventilation Syndrome. *Chest* 2007;132:1322-1336.
31. Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan F. Diagnosis and Initial Management of Obstructive Sleep Apnea without Polysomnography. *Ann Intern Med*. 2007;146:157-166.
32. Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, Ryan CF. Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006;2:281-7.
33. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1279-85.
34. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447-1451.

35. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-264.
36. Nieto F, Young T, Lind B, Shahar E, Samet J, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*. 2000; 283:1229-1236.
37. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea, Inflammation, and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):271-278.
38. Drager LF, Li J, Reinke C, Bevans-Fonti S, Jun JC, Polotsky VY. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. *Obesity*. 2011;19:2167-2174.
39. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-1624.
40. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Sshick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1609-1616.
41. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Obesity*. 2009;33:289-295.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085-95.
43. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ* 2011;183(14):E1059-E1066.
44. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*. 1994;25(4):793-7.
45. Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull*. 2000;56(2):378-88.
46. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(12):3711-7.
47. Settakis G, Lengyel A, Molnar C, Bereczki D, Csiba L, Fulesdi B. Transcranial Doppler study of cerebral hemodynamics changes during breath-holding and hyperventilation test. *J Neuroimaging* 2002;12:252-258.

48. Gur AY, Bornstein NM. TCD and de Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol.* 2001;35(Suppl1):51-6.
49. Markus HS, Harrison M. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:669-673.
50. Jiménez-Caballero PE, Segura T. Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the Breath-Holding Test. *Rev Neurol.* 2006;43(10):598-602.
51. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000;283(16):2122-7.
52. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, Pandey DK. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(4):355-60.
53. Sigimori H, Ibayashi S, Fujii K, Sadoshima S, Kuwabara Y, Fujishima M. Can Transcranial Doppler Really Detect Reduced Cerebral Perfusion States? *Stroke.* 1995;26:2053-2060.
54. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke.* 1999;30(3):593-8.
55. Morgan BJ, Reichmuth KJ, Peppard PE, Finn L, Barczi SR, Young T, Nieto FJ. Effects of sleep-disordered breathing on cerebrovascular regulation: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1445-52.
56. World Health Organization definition of the Oral Glucose Tolerance Test.
57. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31(1):S55-S60.
58. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
59. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:57-63.
60. Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (2001) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program

- (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 285:2486–2497.
61. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085-1095.
 62. Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36:570-576.
 63. Jerant A, Franks P. Body Mass Index, Diabetes, Hypertension, and Short-Term Mortality: A Population-Based Observational Study, 2000-2006. *J Am Board Fam Med* 2012;25:422-431.
 64. Rosner Preis S, Massaro JM, Hoffman U, D'Agostino RBS, Levy D, Robins SJ, et al. Neck Circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3701-3710.
 65. Williams AJ, Yu G, Santiago S, Stein M. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score. *Chest*. 1991;100:631-635.
 66. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140(2):534-42.
 67. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. The prognostic value of pulsatility index, flow velocity, and their ratio, measured with TCD ultrasound, in patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(4):238-44.
 68. Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol*. 2001;58(4):577-81.

Aspectos éticos

Todos los procedimientos propuestos en este protocolo tienen su fundamento en las normas éticas vigentes, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en la Declaración de Helsinki. A los sujetos incluidos en el estudio, se les tomaron muestras de sangre para evaluar el perfil metabólico. Se les explicó ampliamente el propósito y fin del estudio, se les entregó para firmar una carta de consentimiento informado y al término del estudio un reporte de sus resultados de laboratorio y un informe de los hallazgos en el estudio del Doppler Transcraneal con recomendaciones cuando se encontraron alteraciones.

Escala de somnolencia de Epworth:

Evalúa la probabilidad de quedarse dormido o “cabecear” en diferentes situaciones en los últimos días o semanas:

Situación	<u>QUE POSIBILIDAD TIENE DE QUEDARSE DORMIDO O DE “CABECEAR”</u>			
	NADA (0)	LEVE (1)	MODER ADA (2)	ALTA (3)
Sentado leyendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viendo televisión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado sin hacer nada en un lugar público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Como pasajero en un carro o autobús en viajes de más de una hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acostándose a descansar por la tarde si su trabajo se lo permite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado platicando con alguien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Descansando sentado después de la comida sin haber tomado bebidas alcohólicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En un carro o autobús mientras se detiene por pocos minutos en el tráfico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Se considera somnolencia severa una puntuación mayor o igual a 15.

Escala Clínica de Apnea del Sueño:

Se pregunta al paciente las siguientes preguntas y se utiliza la tabla para estimar el riesgo de SAOS:

1. ¿Padece hipertensión arterial o se le han prescrito medicamentos para el tratamiento de la hipertensión?

Sí

No

2. Las personas que comparten (o han compartido) la habitación conmigo me dicen que ronco.

Escoja la mejor respuesta para la frecuencia del ronquido:

No sé

Nunca

Raramente (1-2 veces por año)

Ocasionalmente (4-8 veces por año)

Algunas veces (1-2 veces por mes)

Frecuentemente (1-2 veces por semana)

Por lo general (3-5 veces por semana) [Equivale a 1 “Antecedente de Manifestación”]

Siempre (Todas las noches) [Equivale a 1 “Antecedente de Manifestación”]

3. Me han dicho otras personas que me ahogo mientras duermo. Escoja la mejor respuesta para la frecuencia de estos síntomas:

No sé

Nunca

Raramente (1-2 veces por año)

Ocasionalmente (4-8 veces por año)

Algunas veces (1-2 veces por mes)

Frecuentemente (1-2 veces por semana)

Por lo general (3-5 veces por semana) [Equivale a 1 “Antecedente de Manifestación”]

Siempre (Todas las noches) [Equivale a 1 “Antecedente de Manifestación”]

4. Medida del cuello: ___ cm.

Número total de Antecedentes de manifestaciones: _____

<u>Predicción de SAHOS</u>						
Marque la calificación del paciente						
	Escala Clínica de Apnea del Sueño					
	Sin hipertensión			Hipertensión arterial		
	Antecedente de Manifestación*			Antecedente de Manifestación*		
Circ.cuello (cm)	No	Una	Ambas	No	Una	Ambas
<30	0	0	1	0	1	2
30/31	0	0	1	1	2	4
32/33	0	1	2	1	3	5
34/35	1	2	3	2	4	8
36/37	1	3	5	4	6	11
38/39	2	4	7	5	9	16
40/41	3	6	10	8	13	22
42/43	5	8	14	11	18	30
44/45	7	12	20	15	25	42
46/47	10	16	28	21	35	58
48/49	14	23	38	29	48	80
>49	19	32	53	40	66	110

*Antecedente de Manifestación: 1. Ronquido habitual

2. Acompañante refiere ahogamiento

Probabilidad de Apnea del Sueño

	Baja – Escala Clínica de Apnea <15
	Alta – Escala Clínica de Apnea ≥ 15