



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

**EL SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DE
SUEÑO Y SU ASOCIACIÓN CON LA DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN ADULTOS OBESOS**

LICENCIATURA EN PSICOLOGÍA

KENIA KARINA MORALES BERMEO

No. CUENTA 306221578

TESIS DE INVESTIGACIÓN EMPÍRICA

DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

DIRECTORA DE TESIS

México 2014



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.

Agradecimientos:

A mi tutora Matilde Valencia, a Victoria Santiago y Montserrat Reséndiz por todo el apoyo y enseñanza antes y durante la elaboración de esta tesis. A todos los miembros de la clínica de trastornos del dormir del INCMNSZ. Gracias a mis sinodales por el tiempo invertido en este documento.

Gracias a mi familia, a mis papás Arnulfo y Anita y a mi hermana Stephany, a mis abuelos Roberto, Lucio y Yolanda. A mis amigos quienes estuvieron apoyándome y alentándome directa e indirectamente durante este proceso, gracias Nad, Joss y familia Salvatierra, Mariani, Joce, Pedro, Montse, Chicho, Raque, Josué, familia Díaz, familia Páez. Gracias Chris por mostrarme sin querer que a esto debía dedicarme.

Gracias a todos pero sobre todo gracias a Dios porque por Él, de Él y para Él es todo lo que hago.

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	7
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	8
Marco teórico	10
El Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva de sueño (SAHOS).....	10
Mecanismos fisiopatológicos.....	10
Diagnóstico del SAHOS.....	12
SAHOS, obesidad y otras comorbilidades.....	13
El endotelio.....	14
Disfunción endotelial.....	15
Diagnóstico de la Disfunción endotelial.....	17
Factores que intervienen en la disfunción endotelial.....	17
La relación del SAHOS y la DE.....	19
Antecedentes.....	20
Método cuantitativo	22
Objetivos.....	22

Pregunta de investigación.....	23
Hipótesis.....	23
Consideraciones previas.....	23
Variables.....	24
Tipo de estudio.....	30
Población.....	30
Muestreo.....	30
Muestra y participantes.....	31
Materiales e instrumentos.....	36
Procedimiento.....	39
Análisis estadístico.....	43
Resultados.....	45
Discusión.....	53
Conclusión.....	56
Referencias.....	57
Anexos.....	65

RESUMEN

El Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva de Sueño (SAHOS) es un trastorno del sueño caracterizado por episodios repetidos de obstrucción total o parcial de la vía aérea superior, incluyendo la desaturación de oxígeno y la fragmentación de sueño. Independientemente de la obesidad (AASM, 2005) es bien sabida la relación que existe entre el SAHOS y la presencia y progresión de alteraciones cardiovasculares, principalmente la hipertensión arterial sistémica y la disfunción endotelial (DE) definida como el desequilibrio de factores derivados del endotelio que afectan su adecuado funcionamiento. Recientemente la fotopletismografía se ha utilizado como indicador de DE ya que es un método no invasivo, de bajo costo y accesible a la población que requiere ser validado en las diferentes poblaciones que sean estudiadas. **Objetivo:** fue determinar la asociación entre el SAHOS, la gravedad del SAHOS y la disfunción endotelial en pacientes con sospecha de SAHOS. **Método:** Se reclutaron un total de 29 pacientes, de los cuales se excluyeron dos. La muestra final quedó formada por 27 pacientes quienes fueron evaluados durante una noche de polisomnografía de noche dividida con lo que se diagnosticó SAHOS ($IAH \geq 5$), se realizó fotopletismografía, pruebas de laboratorio, cuestionarios de autoreporte que valoraron somnolencia, fatiga y depresión entre otras. **Resultados:** el 66.7 % (20/27) de los pacientes tuvieron el SAHOS (11.1% con SAHOS leve y el 55.6% con SAHOS severo). El 51.9% (14/27) de la muestra tuvieron disfunción endotelial de acuerdo a la fotopletismografía, de los cuales el 37% de los pacientes tenían SAHOS vs 14.8% de los pacientes con disfunción endotelial no tenían SAHOS lo

cual no fue estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con disfunción endotelial con SAHOS y sin SAHOS en cuanto a la edad, sexo, obesidad, comorbilidades (DM2, HAS, dislipidemia), uso de medicamentos y el fumar. Se encontró que la gravedad del SAHOS no se relacionó a la presencia de disfunción endotelial ($\rho = -0.106$, $p = .599$) y tampoco se encontró una asociación entre el hábito tabáquico y el SAHOS ($\rho = -0.116$; $p = .563$). El análisis de regresión mostró que el fumar es el factor que se asocia con la presencia de disfunción endotelial, mientras que la edad, sexo, obesidad, SAHOS no contribuyen a la presencia de disfunción endotelial ($R^2 = .559$, $p = .018$). **Conclusión:** Hay un considerable porcentaje de pacientes con disfunción endotelial diagnosticados con la técnica de fotopletimografía en pacientes con SAHOS (37%), sin embargo no se encontró relación entre la disfunción endotelial y el SAHOS ni la gravedad de este ni otras variables antropométricas ni de comorbilidad. El único factor asociado a la DE fue el fumar.

Palabras clave: Síndrome de apnea obstructiva de sueño, obesidad, disfunción endotelial.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva de Sueño es un trastorno del sueño caracterizado por episodios repetidos de obstrucción total o parcial de la vía aérea superior, incluyendo la desaturación de oxígeno y la fragmentación de sueño. El SAHOS afecta principalmente a pacientes con obesidad y se conoce bien la relación que existe entre el SAHOS, la obesidad y la presencia y progresión de trastornos cardiovasculares, principalmente la hipertensión arterial sistémica (Arias, 2007) y la disfunción endotelial (Stiefel, 2013). El endotelio es un tejido que regula la interacción de las células, proteínas y sustancias en la pared vascular, ejerce un papel central como sensor y transmisor de señales que permiten la homeostasis vascular, la vasoconstricción y la contractibilidad de los vasos sanguíneos de todo el sistema cardiovascular (Badimón, 2006). Se considera como disfunción endotelial (DE) al desequilibrio de factores derivados del endotelio que afectan su adecuado funcionamiento. La DE es determinada con diferentes métodos siendo la medición del óxido nítrico el estándar de oro (Flammer, 2010), sin embargo es costosa y no está disponible para la población en general. Recientemente la fotopletomografía que es un método no invasivo que mide la onda de flujo arterial mediante un sensor de oximetría es utilizada como indicador de la DE ya que es de bajo costo y accesible a la población (Millasseau, 2006). La DE puede asociarse con hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, enfermedades inflamatorias e infecciones, edad avanzada y en los últimos años se ha propuesto al SAHOS como factor de riesgo, a causa de la hipoxemia intermitente resultado de la

obstrucción total o parcial de la vía aérea, la cual incrementa el estrés oxidativo y reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, provocando un desequilibrio en las funciones del endotelio (Dumitrascu, 2013). La relación del SAHOS y la DE ha sido establecida, sin embargo esta pudiera no ser concluyente debido a la falta de control de variables que afectan el endotelio como son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, edad y la gravedad del SAHOS. Algunos autores han propuesto que la disfunción endotelial aparece antes del desarrollo de la hipertensión (Esposito, 2008) y de otros trastornos cardiovasculares como la arteriosclerosis y enfermedades coronarias (Flammer, 2010), y por lo tanto el SAHOS no es la causa de la disfunción endotelial sino un agravante. En la actualidad hay controversia en los hallazgos obtenidos, aunque se sabe que existe asociación entre la DE y el SAHOS no se sabe con exactitud qué inicia primero o si esta asociación es bidireccional.

Justificación

La disfunción endotelial es una afección asociada a un alto porcentaje de morbilidad y mortalidad (Davel, 2011). No existe un tratamiento de primera elección para la DE y su manejo es de forma indirecta a través del uso de fármacos para enfermedades identificadas como factores de riesgo (Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial), el uso de Estatinas (Carrasco, 2006), y más recientemente se ha empezado a utilizar el CPAP para controlar SAHOS y de manera secundaria mejorar la DE. No se sabe si la DE es más grave

en los adultos mayores (>60 años) con SAHOS comparados con adultos menores de 60 con SAHOS y mismas comorbilidades debido a la diferencia fenotípica en los mecanismos fisiológicos de la vía aérea superior entre ambos grupos de edad (Edwards, 2013), siendo el SAHOS más grave en el adulto mayor. Uno de los objetivos es determinar si el SAHOS, independientemente de otros factores como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y edad, contribuye más al desarrollo de disfunción endotelial. Con esto se aportaría información al campo de los trastornos del dormir sobre la importancia de tratar el SAHOS en el control de la disfunción endotelial, así como de la comorbilidad que comparten (HAS, DM2, DLP, tabaco etc.) el SAHOS y DE en población mexicana.

Considerando que en México la obesidad y el sobrepeso son un problema de salud pública, lo que sugiere un aumento de la prevalencia de SAHOS y enfermedades cardiovasculares que pueden asociarse con DE independientemente de la edad y el género, resulta de suma importancia determinar la presencia y asociación de la DE con SAHOS y otros factores. Así mismo no se ha estudiado el impacto de la edad y la gravedad del SAHOS y su relación con la DE en población mexicana. Es por todo lo anterior que el objetivo de este estudio fue estudiar la asociación del SAHOS y la gravedad del SAHOS y la presencia de la disfunción endotelial en pacientes adultos con obesidad controlando otros factores confusores como la edad avanzada, el sexo y la presencia de enfermedades comórbidas utilizando la fotopleitismografía como método para determinar la DE.

MARCO TEÓRICO

Síndrome de apnea hipopnea obstructiva de sueño

El SAHOS es un trastorno del sueño caracterizado por episodios repetidos de obstrucción parcial o total de la vía aérea superior, incluyendo la desaturación de oxígeno y la fragmentación de sueño (American Academy of Sleep Medicine, 2012). El SAHOS se caracteriza por manifestaciones clínicas como ronquido, pausas respiratorias, somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, dificultad para iniciar o mantener el sueño, fatiga o cansancio excesivo y dolor de cabeza al despertar (Jordan, 2014).

La prevalencia a nivel internacional del SAHOS se encuentra entre el 2% en mujeres y el 4% en hombres (Young, 2002), mientras que en México, únicamente se cuenta con la estimación de la prevalencia en el área metropolitana a través de un cuestionario de síntomas relacionados al trastorno y esta es de 2.7% en mujeres y 4.6% en hombres (Bouscoulet, 2008).

Mecanismos fisiopatológicos del SAHOS

Los mecanismos fisiopatológicos del SAHOS son complejos, existen múltiples factores mecánicos, anatómicos y fisiológicos que condicionan la permeabilidad de la vía aérea superior (VAS) (West, 2004). Se sabe que el lugar donde se produce la obstrucción en los pacientes con SAHOS es limitado a nivel

de la zona traspalatal (velofaringe) y de la hipofaringe además estos pacientes tienen un diámetro faríngeo diferente al de las personas sin SAHOS, el exceso de tejido adiposo reduce el diámetro de la VAS y las estructuras craneofaciales y una lengua grande pueden intervenir en el adecuado funcionamiento para el paso del flujo aéreo. La colapsabilidad de la VAS es otro de los mecanismos que se encuentran en los pacientes con SAHOS y ocurre principalmente en la zona orofaríngea, los individuos normales resisten sin colapsarse -30 cm de H₂O mientras que el cierre de la VAS en los sujetos con SAHOS aparece con presiones entre 0 y -8 cm de H₂O, esta colapsabilidad depende de las características intrínsecas de los tejidos faríngeos, el tono muscular de los músculos vasodilatadores de la VAS y en algunos casos del daño muscular, edemas y congestión vascular (Jiménez, 2002). Otro factor que interviene en la formación de apneas e hipoapneas es el desequilibrio de presiones intra y extraluminales en la VAS como consecuencia del juego de fuerzas implicadas en la respiración y sus relaciones temporales entre el diafragma y los músculos dilatadores de la VAS. La actividad de los músculos vasodilatadores de la VAS precede a la del diafragma adecuando su amplitud y duración a las condiciones homeostáticas del CO₂ y O₂ lo que facilita la ventilación. Durante el sueño, este mecanismo de reactividad ante el CO₂ (loop gain ventilatorio) es el único disponible para equilibrar las oscilaciones ventilatorias y cuando este falla, da paso a diferentes trastornos respiratorios durante el sueño como la respiración periódica, la apnea central del sueño y el SAHOS (Edwards, 2013). El resultado de esta compensación del control ventilatorio del sistema ante los niveles de CO₂ debido a la excesiva colapsabilidad de la VAS es la aparición de microdespertares o activaciones o

alertamientos (arousals) repetidos característicos del SAHOS y responsables de la fragmentación del sueño y la somnolencia excesiva diurna del paciente, (Jiménez, 2002; Dempsey, 2010). Hay evidencia acerca de la diferencia fenotípica entre jóvenes y adultos mayores (> 60 años) en los mecanismos fisiológicos de la VAS, se sabe que en los adultos mayores la colapsabilidad de la vía aérea es mayor pero que presentan una mayor sensibilidad ventilatoria en respuesta a la saturación de O₂ y CO₂ en comparación con los adultos jóvenes quienes tienen una menor colapsabilidad, pero una demanda y respuesta ventilatoria (loop gain) mayor (Edwards, 2013). Los episodios de obstrucción total o parcial en la VAS que suceden en el SAHOS producen desaturación de oxígeno arterial (hipoxemia), aumento del dióxido de carbono arterial (hipercapnia) y oscilaciones en la presión intratorácica. Los cambios oscilatorios de la presión intratorácica durante los eventos obstructivos afectan directamente la función y a largo plazo la estructura cardíaca de los pacientes con SAHOS; Por otra parte, la hipoxemia resultado de la obstrucción total o parcial de la VAS disminuye el aporte de O₂ al miocardio, aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, induce apoptosis de células cardíacas y endoteliales favoreciendo la aparición de diversas comorbilidades metabólicas, cardíacas (Arias, 2007) e incluso la incidencia de síntomas como la somnolencia excesiva diurna y síntomas de depresión y ansiedad (Franco, 2012).

Diagnóstico del SAHOS

El SAHOS es diagnosticado mediante la polisomnografía (PSG) que es el estándar de oro y es un estudio no invasivo de monitorización del sueño en el que

se registran simultáneamente diferentes variables fisiológicas como la actividad electroencefalográfica (EEG), actividad ocular (EOG), actividad muscular (EMG), actividad cardíaca (ECG), variables respiratorias (esfuerzo respiratorio, flujo respiratorio y ronquido), saturación de oxígeno y dióxido de carbono espirado. El SAHOS se diagnostica con un índice de apnea hipopnea (IAH: apnea + hipopneas por hora de sueño) mayor o igual a 5 y la gravedad del SAHOS es clasificada como leve (IAH ≥ 5 a ≤ 15), moderada (IAH ≥ 15 a ≤ 30) y grave con un IAH ≥ 30 (Young, 1993; Epstein, 2009).

Otros patrones en EEG y la estructura de sueño en los pacientes con SAHOS pueden ser observados como el aumento de la vigilia sostenida y el sueño ligero (etapa N1 y N2), la disminución o ausencia del sueño de ondas lentas (etapa N3) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y la constante aparición de microdespertares que aparecen comúnmente después de un evento obstructivo. Por esta razón la eficiencia de sueño y calidad del mismo se ven afectados y producen la sintomatología característica del SAHOS.

SAHOS, obesidad y otras comorbilidades

El SAHOS afecta principalmente a pacientes con obesidad del 70 al 98% de los casos, siendo el grupo de la población más afectado. La fisiopatología de la obesidad y el SAHOS están estrechamente relacionadas debido a que los pacientes obesos tienen un aumento de tejido adiposo en la VAS lo que promueve una mayor colapsabilidad sobre todo durante el sueño de movimientos oculares

rápidos, etapa en la cual hay una pérdida del tono muscular. Aunado a esto, hay un aumento en los depósitos de grasa debajo de la mandíbula y paladar lo cual modifica la estructura normal y es otro factor para la colapsabilidad de la VAS (Surani, 2014). La obesidad no solo ha sido relacionada a la presencia de SAHOS, ha sido vinculada a la aparición de trastornos cardiovasculares como la hipertensión arterial sistémica, a la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la dislipidemia. Curiosamente el SAHOS es mencionado como uno de los factores que contribuye a la aparición de las mismas comorbilidades, una de ellas es la disfunción endotelial (Stiefel, 2013; Surani, 2014).

El endotelio

El endotelio es una capa de células que recubre los vasos sanguíneos y cuya función principal es regular la interacción de otras células, proteínas y sustancias en la pared vascular, protegiéndola de lesiones y regulando la homeostasis a través del control y adaptación de los estímulos que recibe (Badimón, 2006). El endotelio responde a la variación de fuerzas hemodinámicas de distintas sustancias producidas por células sanguíneas y otros tejidos mediante la producción de sustancias que promueven la vasodilatación, constricción, anticoagulación, antiproliferación y antiinflamación de los vasos sanguíneos. Estas sustancias son denominadas factores derivados del endotelio y existen dos tipos: los factores relajantes derivados del endotelio cuya función es vasodilatadora, entre los que está la prostaciclina (PG12), el óxido nítrico (ON) y el factor

hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), y los factores contráctiles como la endotelina (ET) y la angiotensina II (AG-II) cuya función es la vasoconstricción. El funcionamiento adecuado del endotelio depende del equilibrio entre estos factores, sobre todo del predominio de las sustancias vasodilatadoras, principalmente el ON. El ON es un radical libre que interviene en la señalización de diferentes procesos biológicos, su producción enzimática es a partir del aminoácido L-arginina y mediada por tres sintasas (NOS) siendo en este caso la de mayor relevancia la sintasa endotelial del ON (eNOS) debido a que es esencial para el mantenimiento del tono vascular basal que es un tono vasoactivo participante en la regulación del flujo sanguíneo. Una vez sintetizado, el óxido nítrico es liberado y difundido hacia las células de músculo liso vascular adyacente y dentro de ellas se une al hierro de la enzima guanilato ciclasa activándola para catalizar la producción de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) la cual al ser un segundo mensajero, activa diferentes procesos biológicos como la vasodilatación de las arterias (Concalves, 2009).

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial (DE) es definida como una condición patológica caracterizada por un desequilibrio entre factores relajantes y factores contráctiles derivados del endotelio que se relacionan con cambios en la síntesis, biodisponibilidad y la acción de factores endoteliales y cuyo resultado es la reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio o en un aumento de la respuesta a los agonistas vasoconstrictores, la inflamación y el incremento de la

permeabilidad vascular. (Davel, 2011). Existen distintos niveles en los cuales el endotelio se ve afectado (Badimón, 2006) los principales son:

- Modificación de la permeabilidad vascular, que consiste en la pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite un mayor depósito de moléculas circulantes como el fibrinógeno y lipoproteínas de baja densidad así como el inicio de un proceso de contracción celular mediado por el calcio y una desorganización del citoesqueleto celular.
- Inflamación debida al aumento de las moléculas de adhesión y factores quimiotácticos que facilitan la unión y la migración en las áreas de lesión y que son activadas por los agentes proinflamatorios y aterogénicos del endotelio debido a la falta de inhibición por parte del ON.
- Desregulación del tono vascular debida a la alteración en la producción de ON; la disminución de la dilatación dependiente de ON es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial.
- Promoción de estados protrombóticos debido a la disfunción de ON.
- Muerte celular debido a que las células endoteliales tienen un índice de regeneración muy bajo y a que factores patogénicos como las citosinas inflamatorias, la angiotensina II y las especies reactivas de oxígeno promueven el proceso de apoptosis.
- Lesión vascular ya que la pérdida de endotelio activa la inmediata adhesión de plaquetas que liberan factores de crecimiento y sustancias vasoactivas que contribuyen al desarrollo de las lesiones.

Diagnóstico de la Disfunción endotelial

La DE es determinada con diferentes métodos siendo la medición de ON el estándar de oro, sin embargo este procedimiento es costoso y no está disponible para la población general. Recientemente la DE se ha medido con fotopletismografía por ser un método no invasivo, de menor costo y con mayor accesibilidad para la población en general. La fotopletismografía consiste en el registro y control del volumen del pulso arterial a través de la lectura de dos señales: medida de la onda y velocidad de pulso de propagación de la forma de la onda arterial y su onda reflejada (Arrebola-Moreno, 2012), por medio de las cuales se obtiene un índice de tiempo de amplitud máxima de la onda entre el tiempo total (TAM/TT) y el porcentaje de cambio de la amplitud de onda con el que se determina la presencia de DE. Se clasifica como paciente con DE con un índice TAM/TT ≥ 30 o un porcentaje de la amplitud de onda $\leq 10\%$ o ambos criterios (Millasseau, 2006; Orozco-Gutiérrez, 2010).

Factores que intervienen en la Disfunción endotelial

Existen diversos factores que promueven la disfunción endotelial entre ellos la edad, se ha descrito que a partir de los 30 años empieza el declive de la capacidad de las células de sintetizar ON ya que las células endoteliales no vuelven a regenerarse, además de que el estrés oxidativo característico del envejecimiento juega un papel importante al reducir la disponibilidad del ON (Sánchez, 2011). También es sabido que la función endotelial en los hombres va en declive a partir de los 40 años y en la mujeres es aproximadamente a los 50

años cuando comienza la menopausia, estas diferencias se deben al factor protector que los estrógenos ejercen sobre las mujeres, sin embargo la pérdida gradual de la DE en las mujeres es mucho más rápida en comparación con los hombres; De esta manera la DE está presente en casi todos los sujetos mayores a 65 años (Celermajer, 1994). El tabaco daña de forma directa al endotelio debido a la alta concentración de radicales libres de oxígeno que disminuyen la actividad de la eNOS. La dislipidemia aumenta la producción de caveolin-1, que es una proteína que inhibe la función de la eNOS impidiendo la síntesis de ON (Jiménez, 2010). La hiperglucemia crónica se asocia con un aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación (PAGEs) y una hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C, lo cual provoca, por mecanismos complejos, un incremento del estrés oxidativo. Por su parte, en la diabetes mellitus tipo 2 hay una disminución de síntesis y sensibilidad del músculo liso hacia el ON y una alteración en el músculo esquelético que promueve un déficit de la actividad de la eNOS (Badimón, 2006), además de esto la hiperglucemia crónica se asocia con un aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación (PAGEs) y una hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C, lo cual provoca un incremento del estrés oxidativo. En la hipertensión arterial el endotelio está deteriorado y promueve cambios en la pared vascular debido a la disfunción de la actividad del ON. Y en la obesidad existe una producción de radicales libres que empobrecen la producción de ON además del crecimiento corporal que implica el incremento de tejido adiposo el cual es clave en el proceso de inflamación del endotelio; aunado a esto la obesidad es un factor predisponente para desarrollar enfermedades que contribuyen al desarrollo de la DE como la

DM2, dislipidemia y SAHOS (Esposito, 2008). La DE es considerada como la precursora de la hipertensión arterial sistémica, arterioesclerosis, hipertensión arterial pulmonar, isquemias y daño cardiaco, pero todas ellas también son afectadas y agravadas por el SAHOS (Lavie, 2008).

La relación del SAHOS y la disfunción endotelial

Recientemente el SAHOS se ha asociado a la disfunción endotelial debido a la hipoxemia intermitente resultado de la obstrucción total o parcial presente en SAHOS puesto que incrementa el estrés oxidativo y reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico provocando un desequilibrio en las funciones del endotelio (Dumitrascu, 2013).

La hipoxemia intermitente (ciclos de desaturación de O₂ y re oxigenación) provoca la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) resultante de la activación de la enzima NADPH-oxidasa la cual es activada en las células endoteliales debido al estiramiento mecánico de las arterias causado por la hipertensión resultado de la hipoxemia, este mismo estiramiento incrementa la producción de angiotensina II que a su vez activa la NADPH-oxidasa, ambos mecanismos provocan la formación de radicales libres. Estos radicales libres fomentan un desacople de la eNOS a través de la formación de peroxinitrito, activan la xantina oxidasa, aumentan la expresión de NADPH-oxidasa y disminuyen la actividad de las enzimas superóxido dismutasas incrementando nuevamente la formación de radicales libres; Esta cadena de reacciones mantiene

un mecanismo de retroalimentación positiva de ROS que a largo plazo disminuye la producción de ON. Otra vía descrita acerca de la DE relacionada al SAHOS es la vía inflamatoria a causa de la activación del factor nuclear de transcripción kB (NFkB) resultado del estrés oxidativo; la activación del NFkB incrementa la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas inflamatorias favoreciendo la DE. Por otro lado las ROS inician una cascada de procesos inflamatorios que también desencadenan en la sobre expresión de moléculas de adhesión y citoquinas inflamatorias. Esta adhesión de moléculas facilita la acumulación de leucocitos y plaquetas que revisten la vasculatura y promueven la interacción de leucocitos polimorfonucleares, monocitos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales lo que resulta en un daño al endotelio (Lavie, 2008). La hipoxia intermitente también incrementa los niveles de la proteína HIF-1 α que es un factor de transcripción esencial para la homeostasis del oxígeno que es activada en respuesta a la hipoxia sin embargo esta activación tiene efectos negativos como la hipertensión, el daño isquémico y la DE (Kaczmarel, 2013). (Figura 1).

Antecedentes

Diversos estudios han descrito la relación entre el SAHOS y la aparición de alteraciones cardíacas y vasculares, no obstante muy pocas investigaciones han estado dirigidas a estudiar directamente la relación entre la disfunción endotelial, la gravedad del SAHOS, la edad y las diferencias entre sexo, ya que se sabe que en el hombre el SAHOS es más grave. Un estudio experimental en un modelo

animal realizado en 2013 por Rio Dumitrascu y colaboradores plantea que la hipoxemia intermitente es la causa principal de la reducción de la respuesta vasodilatadora del endotelio resultante del incremento del estrés oxidativo y la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico. Además, señala que la DE es precursora de afectaciones vasculares como la arterioesclerosis que a su vez se ve afectada por el SAHOS. Por otro lado, en 2004 Mary S. evaluó la función del endotelio con doppler y vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo en 28 hombres obesos con SAHOS de moderado a severo (IAH=46±14.5), con una edad promedio 42.7± 9, los cuales dividieron en 2 grupos: 1) grupo SAHOS+CPAP y 2) grupo SAHOS+Sin CPAP y valoraron antes y después de un mes de uso de presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP por sus siglas en inglés) que es el tratamiento de primera elección para el SAHOS; Los resultados indicaron que el SAHOS está relacionado con la DE y que el uso de CPAP en pacientes con SAHOS puede controlar la DE, sin embargo el estudio tiene como limitación el uso de doppler para medir DE y los datos no se pueden generalizar, dado que los pacientes estudiados no tenían HAS, ni ninguna comorbilidad cardiovascular y la muestra fue muy pequeña. En otro estudio realizado por El Solh y colaboradores en 2006, se mostró indirectamente la relación entre la DE y el SAHOS, mediante la administración de Alopurinol a pacientes con SAHOS, ya que este fármaco inhibe la xantina oxidasa previniendo la formación de radicales libres que dañan el endotelio producto de la hipoxemia inducida por el SAHOS. En 2008 Amy Atkeson menciona que la DE es el proceso mediante el cual el SAHOS contribuye a la aparición de enfermedades cardiovasculares y que todo paciente con SAHOS tiene DE. Sin embargo estos estudios tienen algunas limitaciones

como el uso de diferentes técnicas para evaluar la DE, un tamaño de la muestra pequeño, considerar solo la presencia o ausencia del SAHOS sin tomar en cuenta gravedad del SAHOS ni la presencia de otras comorbilidades y otras condiciones como la edad que pueden causar y agravar la DE.

MÉTODO CUANTITATIVO

Objetivos

General.

- Determinar la presencia de Disfunción endotelial en pacientes con sobrepeso y obesos con Síndrome de apnea hipopnea obstructiva de sueño.

Particulares.

- Determinar si el SAHOS es un factor que contribuye a la presencia de disfunción endotelial independientemente de factores como Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, edad y tabaquismo.
- Determinar la asociación de la disfunción endotelial y la gravedad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva de sueño en adultos obesos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación del SAHOS y la disfunción endotelial en pacientes con obesidad?

Hipótesis

- La Disfunción endotelial se presenta en mayor proporción en los pacientes con SAHOS independientemente de la edad, obesidad Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, edad y tabaquismo.

- Hipótesis particular
 - Los pacientes con SAHOS tienen mayor riesgo de tener disfunción endotelial que los pacientes sin SAHOS independientemente de la edad, obesidad Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, edad y tabaquismo.

 - Los pacientes con SAHOS grave tienen mayor disfunción endotelial que los pacientes con SAHOS leve-moderado independientemente de la edad, obesidad Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, edad y tabaquismo.

Consideraciones previas

Se realizó la valoración de disfunción endotelial mediante fotopletismografía cuya técnica fue empleada en pacientes con enfermedad cardiaca (insuficiencia

cardiaca y disfunción sistólica) en población mexicana, si bien estos estudios tuvieron como finalidad probar dos retos terapéuticos, los resultados dieron alguna evidencia de su utilidad en la valoración de DE (Orozco-Gutiérrez, 2010). A la fecha no se ha realizado la estandarización del procedimiento y técnica con un grupo control sano para establecer los puntos de corte para DE en población mexicana dado que la comparación de la fotopletismografía contra el estándar de oro (óxido nítrico) resulta poco factible por costo y accesibilidad. Por esta razón el diagnóstico de presencia o ausencia de DE fue determinado y valorado por un médico especialista en cardiología, utilizando los resultados de la fotopletismografía y el juicio clínico.

Variables

Variable dependiente

- Disfunción endotelial.
 - Definición conceptual

Condición patológica caracterizada por un desequilibrio entre factores relajantes y factores contráctiles derivados del endotelio que se relaciona con cambios en la síntesis, biodisponibilidad y/o la acción de factores endoteliales que resulta en la reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio y/o en un aumento de la respuesta a los agonistas vasoconstrictores. (Davel, 2011).

- Definición operacional

La disfunción endotelial en los pacientes con Síndrome de Apnea hipopnea obstructiva de sueño fue medida a través de fotopletimografía, un método fisiológico no invasivo utilizado para el registro y control del volumen del pulso arterial a través de la lectura de dos señales: medida de la onda y velocidad de pulso de propagación de la forma de la onda arterial y su onda reflejada (Arrebola-Moreno, 2012), donde se determinó que el paciente tenía disfunción endotelial si tenía un índice TAM/TT mayor o igual a 30 o una elevación de amplitud de onda postisquemia menor o igual al 10% y tomando en cuenta la evaluación del médico especialista en cardiología quién evaluó a cada paciente.

Variables independientes

- Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva de Sueño.
 - Definición conceptual

Trastorno de la respiración durante el sueño caracterizado por episodios repetidos de obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior que ocurren durante el sueño. Estos eventos a menudo resultan en una reducción en la saturación de oxígeno en sangre, terminando en despertares y fragmentación de sueño. (AASM, 2005)
 - Definición operacional

El Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva de Sueño se diagnosticó mediante polisomnografía, técnica no invasiva de monitorización del sueño en la que se registran simultáneamente diferentes variables fisiológicas como la actividad electroencefalográfica (EEG), actividad ocular (EOG), muscular (EMG), actividad cardiaca (ECG) y variables respiratorias. Se determinó que el paciente tenía Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva de Sueño si su índice de Apnea/hipopnea fue mayor o igual a 5. La severidad se clasificó como leve con un IAH ≥ 5 a ≤ 15 , moderada con un IAH ≥ 15 a ≤ 30 y severa con un IAH ≥ 30 (Young, 2002).

- Hipertensión Arterial Sistémica

- Definición conceptual

- Trastorno crónico degenerativo que consiste en la elevación de la presión arterial hasta un nivel que aumenta el riesgo de lesión en distintos lechos vasculares, especialmente retina, cerebro, corazón y riñones (OMS, 2012).

- Definición operacional

- Se determinó si el paciente tenía hipertensión arterial a través de la medición de la tensión arterial, medida de la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo y diámetro del lecho arterial a través de un baumanometro,

tomando en cuenta que valores de tensión sistólica mayores o iguales a 140 y de diastólica mayores o iguales a 90 indican hipertensión arterial (OMS, 2012).

- Dislipidemia

- Definición conceptual

Alteración de la concentración normal de los lípidos en la sangre: colesterol total (CT), colesterol de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (TG), (OMS, 2012).

- Definición operacional

Se determinó si el paciente tenía Dislipidemia mediante el perfil de lípidos considerando cualquier alteración en los siguientes valores: CT >200 mg/dl, TG > 200 mg/dl y C-LDL \geq 130 mg/dl. Y se clasifico como pacientes sin dislipidemia aquellos que tuvieron valores en CT, C-LDL y TG dentro de parámetros normales (OMS, 2012).

- Diabetes mellitus tipo 2

- Definición conceptual

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina (OMS, 2012).

- Definición operacional

El médico tratante del paciente diagnosticó con diabetes mellitus tipo 2 si en la CTOG el paciente tuvo un valor en la medición de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (OMS, 2012).

- Obesidad y sobrepeso
 - Definición conceptual

La obesidad y sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2012).
 - Definición operacional

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar la obesidad en los adultos y se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Se clasificaron a los individuos con sobrepeso si tenían un IMC 25-29.9 kg/m^2 y con obesidad con IMC ≥ 30 kg/m^2 (OMS, 2012).

- Tabaquismo
 - Definición conceptual

El tabaquismo es una enfermedad crónica y adictiva que involucra un patrón desadaptativo del consumo de tabaco total o parcial (que contienen nicotina) que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo (OMS, 2013).

- Definición operacional

Se determinó si el paciente fumaba o no mediante una pregunta en la entrevista clínica para determinar presencia o ausencia de hábito tabáquico. Además se determinó el consumo de tabaco mediante el índice tabáquico (IT). El IT se calculó multiplicando el número de cigarrillos consumidos por día por el tiempo en años que se ha consumido dividido entre 20 y se determinó la gravedad del tabaquismo de acuerdo a los siguientes puntos de corte según la OMS en 2013: sin tabaquismo (IT=0), tabaquismo leve (IT<5), tabaquismo moderado (IT= 5 a 15) y tabaquismo intenso (IT > 15).

- Edad
 - Definición conceptual

Se refiere al tiempo de existencia de la persona desde el momento de su nacimiento hasta la fecha presente (OMS, 2012).
 - Definición operacional

La edad del paciente en años cumplidos desde su nacimiento hasta la fecha de la realización del estudio.

- Sexo
 - Definición conceptual

Se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer (OMS, 2012)
 - Definición operacional

Se definió el sexo (hombre o mujer) del paciente de acuerdo a sus características biológicas.

Tipo de estudio

Exploratorio, observacional y comparativo.

Población del estudio

Pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, hospital de concentración de Tercer Nivel, referidos a la Clínica de Trastornos del Dormir por sospecha de SAHOS de al menos 18 años de edad, referidos por los Servicios de Cardiología, Neumología, Obesidad, medicina interna a partir de 01 de junio de 2012 y hasta el 30 de Marzo de 2014. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Muestreo

No probabilístico, casos consecutivos hasta completar un tamaño de muestra de 29 pacientes.

Muestra

Grupo de pacientes con SAHOS

Criterios de inclusión casos

- Pacientes del sexo masculino o femenino
- Edad de al menos 18 años
- Índice de Masa Corporal ≥ 25 Kg/m²
- Que supieran leer y escribir
- Diagnóstico de SAHOS por polisomnografía.
- Laboratorios recientes o de los últimos 6 meses previos a la polisomnografía (curva tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, perfil de lípidos completo y gasometría arterial)
- Ecocardiograma (del último año previo a la realización de la fotopleletismografía)
- Fotopleletismografía en los últimos 6 meses
- Consentimiento informado

Criterios de Exclusión casos

- Participación en otro estudio clínico 2 meses previos a la polisomnografía (PSG)
- Trastorno endocrino incluyendo: hipotiroidismo, acromegalia, orquidectomía por cáncer de próstata, cirrosis hepática.

- Insuficiencia respiratoria secundaria a enfermedad neuromuscular, hipoescoliosis o hipoventilación alveolar, respiración tipo Cheyne Stokes, asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Enfermedad Neurológica: enfermedad vascular cerebral (EVC), demencia, historia de epilepsia o convulsiones, miastenia gravis, lesión craneal grave en el último año.
- Enfermedad psiquiátrica de acuerdo al DSM-V: Depresión, Ansiedad, Psicosis, Trastorno obsesivo compulsivo, Pánico, Retraso mental.
- Enfermedad reumática o inmunológica: Artritis reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)
- Insuficiencia renal
- Cáncer de cualquier tipo, displasia o tumor maligno
- Infección viral reciente (<10 días)
- Consumo de bebidas que contengan xantinas (té negro, verde, café o refrescos de cola) en cantidad mayor de 5 tazas o vasos por día
- Historia de abuso o dependencia a sustancias dentro del año anterior al estudio
- Estar sujeto a un empleo con turno rotatorio
- Dormir menos de 6 horas por día
- Tratamiento médico con corticoesteroides, hormonas sexuales, Benzodiazepinas o alguna droga psicoactiva, Inhibidores de la recaptura de serotonina, hipnóticos o sustancias que afecten SNC tres semanas previas al estudio, algún tipo de tratamiento para

disminución de peso corporal, bajo tratamiento con anticonceptivos, en mujeres y citrato de sildenafil, en hombres.

- Estar bajo tratamiento con oxígeno suplementario y/o tratamiento con presión aérea positiva.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Pacientes fallecidos durante el periodo del estudio
- Pacientes que cambien de residencia y sea imposible comunicarse con ellos
- Pacientes iniciaron el uso de CPAP, Binivel u oxígeno suplementario antes de concluir el estudio.

Grupo de pacientes sin SAHOS (grupo control).

Criterios de inclusión control

- Pacientes del sexo masculino o femenino
- Edad de al menos 18 años
- Índice de Masa Corporal ≥ 25 Kg/m²
- SIN SAHOS descartado por polisomnografía
- Laboratorios recientes o de los últimos 6 meses previos a la polisomnografía (curva tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, perfil de lípidos completo y gasometría arterial)

- Ecocardiograma (del último año previo a la realización de la fotopletismografía)
- Fotopletismografía en los últimos 6 meses
- Consentimiento informado

Criterios de Exclusión sin SAHOS (grupo control).

- Participación en otro estudio clínico 2 meses previos a la polisomnografía (PSG)
- Trastorno endocrino incluyendo: Hipotiroidismo, Acromegalia, Orquidectomía por cáncer de próstata, Cirrosis hepática.
- Insuficiencia respiratoria secundaria a enfermedad neuromuscular, hipoescoliosis o hipoventilación alveolar, respiración tipo Cheyne Stokes, asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Enfermedad Neurológica: enfermedad vascular cerebral (EVC), demencia, historia de epilepsia o convulsiones, miastenia gravis, lesión craneal grave en el último año.
- Enfermedad psiquiátrica de acuerdo al DSM-V: Depresión, Ansiedad, Psicosis, Trastorno obsesivo compulsivo, Pánico, Retraso mental.
- Enfermedad reumática o inmunológica: Artritis reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)
- Insuficiencia renal
- Cáncer de cualquier tipo, displasia o tumor maligno
- Infección viral reciente (<10 días)

- Consumo de bebidas que contengan xantinas (té negro, verde, café o refrescos de cola) en cantidad mayor de 5 tazas o vasos por día
- Historia de abuso o dependencia a sustancias dentro del año anterior al estudio
- Estar sujeto a un empleo con turno rotatorio
- Dormir menos de 6 horas por día
- Tratamiento médico con corticoesteroides, hormonas sexuales, Benzodiazepinas o alguna droga psicoactiva, Inhibidores de la recaptura de serotonina, hipnóticos o sustancias que afecten SNC tres semanas previas al estudio, algún tipo de tratamiento para disminución de peso corporal, bajo tratamiento con anticonceptivos, en mujeres y citrato de sildenafil, en hombres.
- Estar bajo tratamiento con oxígeno suplementario y/o tratamiento con presión aérea positiva.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Pacientes fallecidos durante el periodo del estudio
- Pacientes que cambien de residencia y sea imposible comunicarse con ellos
- Pacientes iniciaron el uso de CPAP, Binivel u oxígeno suplementario antes de concluir el estudio.

Material e Instrumentos

- Instrumentos y pruebas de selección
 - Expediente clínico de INCMNSZ
 - Pruebas de Gabinete y Laboratorio: gasometría arterial, perfil de lípidos, Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG), ecocardiograma.

- Instrumentos para valoración clínica previa a registro polisomnográfico
 - Material: estetoscopio marca Licman, Baumanometro de pared, Tallímetro y báscula.
 - Entrevista estructurada de sueño para la exploración de datos generales (sexo, edad, diagnósticos, medicamentos, etc.), medidas antropométricas (Peso, talla, IMC, circunferencia de cuello, tórax, abdomen y cintura), exploración física (tensión arterial, malformaciones, estomatología, obstrucción nasal, etc.), horario habitual de sueño, síntomas principales relacionados a sueño, evaluación de somnolencia diurna, otros aspectos a valorar de manera general como alteraciones en cognición, factores de riesgo para problema respiratorio, horario habitual de alimentos (cantidad de estimulantes e ingesta de líquidos previos a la hora de dormir) y valoración del dolor incluyendo cefalea.
 - Inventario de Depresión de Beck I (IDB-I), escala autoaplicable utilizada para evaluar la severidad de los síntomas de depresión

desarrollada por Beck en 1988 y validada para población mexicana en 1998 por Jurado y cols. Está conformado por 21 reactivos que pueden ser contestados con base a cómo se ha sentido el paciente en las últimas dos semanas en una escala del 0 al 3 donde 0 indica ausencia del síntoma y 3 presencia del síntoma. El puntaje total se obtiene de la suma de los 21 reactivos y se determinó el diagnóstico y severidad tomando en cuenta los siguientes puntos de corte: 0-9 depresión mínima, 10-17 depresión leve, 18-22 depresión moderada y 23-63 depresión severa (Jurado, S. y cols, 1998).

- Escala de somnolencia Epworth, escala autoaplicable utilizada para la exploración de somnolencia excesiva diurna, Consta de 8 reactivos que deben ser contestados con base en la posibilidad de quedarse dormido ante algunas situaciones cotidianas en los últimos 7 días en una escala del 0 al 3 donde 0 es la nula posibilidad de quedarse dormido y 4 indica la alta posibilidad de quedarse dormido ante esa situación. El puntaje total se obtiene de la suma de los 8 reactivos, donde un puntaje igual o mayor a 10 indica somnolencia, y un puntaje igual o mayor a 18 indicó la presencia de somnolencia excesiva diurna (Chiner, E. 1999).
- Escala de fatiga (FSS) Krupp. Es un cuestionario de autoreporte, diseñado por Krupp y colaboradores en 1989 para evaluar la fatiga incapacitante. Consta de 9 preguntas, utiliza una escala Likert de 7 puntos, donde 0 es completamente en desacuerdo y 7 completamente de acuerdo. Las puntuaciones de cada pregunta se sumaron donde

mayor puntuación indicó mayor fatiga. La puntuación total para el FSS se calculó con el promedio de las respuestas de los reactivos individuales. Se consideró como paciente con fatiga con un puntaje ≥ 4 y sin fatiga un puntaje < 4 . (Castro, P. 2000).

- Material y equipo para registro Polisomnográfico
 - Electroodos reutilizables de copa de oro y copa de plata de 10 mm, con cable flexible de 1.5 m. de longitud y conector tipo Din marca Nicolet, Cánula de presión de aire nasal para registro de flujo, Termistor oronasal para registro de flujo de aire marca ProTech, Bandas de pletismografía por inductancia para esfuerzo respiratorio marca ProTech, Sensor de ronquido pizoeléctrico, Sensor de oximetría de oreja, Pilas AAA y de 9 volts, Gasas, Algodón, Alcohol, Acetona, Pasta dermoabrasiva, Colodión al 10%, Pasta conductora, Cinta micropore, Cinta adhesiva, Crayón de cera rojo, Peine, Tijeras, Cinta métrica de 150 cm de longitud, Aire comprimido.
 - Equipo: Unidad de trabajo para la realización de estudios de Polisomnografía con 32 canales, marca Nic One modelo M-40. Unidad de trabajo para la realización de polisomnografía marca Grass. Dispositivo para capnografía y oximetría nocturna marca BCI modelo Capnocheck Sleep, diseñado para el monitoreo de señales ETCO₂, curva de ETCO₂, CO₂ inspirado, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y SaO₂.

- Material y equipo para Fotopletismografía
 - Baumanómetro, Sensor de oximetría de dedo, Cronómetro, Laptop y Software para medición de onda diseñado por el departamento de ingeniería biomédica de Instituto Nacional de Cardiología.

PROCEDIMIENTO

Selección de muestra

Revisión del expediente clínico donde se tomaron los datos de los estudios de laboratorio de los últimos 6 meses previos a la PSG (curva tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, perfil de lípidos completo, gasometría arterial y ecocardiograma).

Noche de registro polisomnográfico

- Valoración y entrevista clínica. Aplicación de la entrevista clínica estructurada enfocada a trastornos del dormir que consiste en: datos generales, medidas antropométricas, exploración física, horario habitual de sueño, síntomas principales relacionados a sueño, somnolencia diurna, valoración muy general de alteraciones en cognición, factores de riesgo para problema respiratorio, horario habitual de alimentos y valoración del dolor incluyendo cefalea.

- Medidas antropométricas. Se pesó al paciente de acuerdo a estándares y posteriormente se midió la talla, circunferencia del cuello a la altura de la parte más prominente de la laringe, circunferencia del tórax, cintura y cadera bajo técnicas estándares. Se tomó la presión arterial al paciente bajo técnica estándar
- Valoración de estado de ánimo, fatiga y somnolencia. Se le proporcionó al paciente un Folleto con todos los instrumentos autoaplicables.
- Instrumentación para registro PSG. Se colocaron los electrodos y sensores de acuerdo a las normas internacionales del manual de calificación de sueño y eventos asociados de la Academia Americana de Medicina del Dormir.
 - Montaje básico de sueño por sospecha de SAHOS: Electroencefalografía (EEG) con derivaciones F4-M1, C4-M1, O2-M1, F3-M2, C3-M2 y O1-M2; E1-M2 y E2-M2, (referencias y tierra), de acuerdo al sistema internacional 10-20, electrooculograma (EOG) ojo derecho e izquierdo, electromiograma (EMG) de tibiales derecho e izquierdo y mandíbula, electrocardiografía con derivación II, micrófono, bandas de pletismografía por inductancia en el tórax y abdomen para medir el esfuerzo respiratorio, cánula de flujo para medir flujo respiratorio y dióxido de carbono, termistor para flujo respiratorio y sensor de oximetría en la oreja para medir saturación de oxígeno.

- Ajuste de especificaciones técnicas. Se ajustaron ganancias, filtros y frecuencias de acuerdo a estándares internacionales (Figura 1).

Figura 1. Especificaciones técnicas para realización de PSG

	Frecuencia	Filtro bajo	Filtro Alto
EEG	500 Hz	0.3 Hz	35 Hz
EOG	500 Hz	0.3 Hz	35 Hz
EMG	500 Hz	10 Hz	100 Hz
ECG	500 Hz	0.3 Hz	70 Hz
Flujo y esfuerzo respiratorio	100 Hz	0.1 Hz	15 Hz
Ronquido	500 Hz	10 Hz	100 Hz

- Registro polisomnográfico. Se realizó la calibración de las señales fisiológicas del paciente de acuerdo a estándares establecidos por el manual de la AAMS. Durante todo el estudio PSG se llevó una bitácora en la cual cada 10 minutos se registró posición, etapa de sueño, saturación de oxígeno, niveles de dióxido de carbono, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, eventos respiratorios (apneas, hipopneas, disminución de flujo y desaturaciones), movimientos periódicos de las extremidades, despertares y ronquido.
- Calificación e interpretación de PSG. Cada estudio PSG se estadificó, calificó e interpretó de acuerdo al Manual de Calificación de Sueño y Eventos asociados de la Academia Americana de Medicina del Dormir 2012

versión 2.0 por un experto en sueño y de acuerdo a los resultados se determinó qué paciente sería incluido en el estudio.

Fotopletismografía

- Entrevista clínica. Realizada por un experto en cardiología quien además corroboró los datos de los pacientes y consultó el expediente gris para determinar tensión arterial basal, diagnósticos, uso de medicamentos y datos generales.

- Realización de fotopletismografía.
 - Instrumentación para fotopletismografía. Se colocó el brazalete del baumanometro en el brazo izquierdo y el sensor de oximetría en el dedo índice de la misma mano, este fue conectado a la estación base que envía la información de la onda de pulso detectada por el equipo.
 - Registro fotopletismográfico: Se inició la adquisición y durante los primeros 2 minutos se tomó una medida basal (preischemia), posterior a esto se detuvo la adquisición y se insufló en el brazalete a una presión de 40 mmHg mayor a la TA habitual del paciente provocando una isquemia durante 5 minutos, al término del tiempo se inició la adquisición y se liberó el aire de la válvula para determinar la medición postischemia durante otros 2 minutos.

Análisis estadístico

Para caracterizar a la muestra general de estudio se realizó un análisis con estadística descriptiva con pruebas de tendencia central (media, desviación estándar) de las variables de sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades y tratamiento.

Para determinar diferencias en el porcentaje de características antropométricas, presencia de comorbilidades y toma de medicamentos entre el grupo sin SAHOS y Grupo con SAHOS se utilizó la prueba estadística no paramétrica de Chi cuadrada. Mientras que para determinar las diferencias entre los grupos de estudio se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes y se analizó las variables de la estructura de sueño y fragmentación de sueño: latencia a sueño, latencia a sueño MOR, eficiencia de sueño, % de tiempo en cada etapa de sueño y vigilia, índice de microdespertares y las variables PSG respiratorias tales como índice de apnea hipopnea, índice de desaturación de oxígeno, índice de saturación de oxígeno <90%, <80% y <60%, y, índice de movimiento periódico de las extremidades. Así como para las variables derivadas de la fotopletoisgrafía: disfunción endotelial, tiempo de amplitud máxima basal, tiempo total basal, Índice de relación del tiempo de amplitud máxima y el tiempo total, amplitud basal de la onda, amplitud total postisquemia y porcentaje de cambio de la onda se calculó la media y la desviación estándar a través de la prueba t de Student para muestras independientes.

Para determinar la contribución del SAHOS en la disfunción endotelial independientemente de comorbilidades como la obesidad, DM2, HAS, dislipidemia y tabaquismo se realizó una regresión logística considerando como variable dependiente disfunción endotelial y como variables independientes SAHOS grave, edad, IMC, Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y tabaquismo. Se determinó la asociación entre gravedad del SAHOS con la DE e índice tabáquico a través de una correlación de Spearman.

Se realizó un análisis igualando la muestra a 7 pacientes con SAHOS y 7 sin SAHOS (controles) para comparar variables de comorbilidad, tratamiento, fotopletismografía y disfunción endotelial utilizando las pruebas no paramétricas chi cuadrada para variables dicotómicas y t de student para las variables continuas.

Se realizó la sustitución de tres pacientes cuyos datos en las variables polisomnográficas respiratorias y en el índice de movimiento periódico de las extremidades fueron outliers, cada dato se sustituyó por el valor promedio de los pacientes que constituyeron el grupo con SAHOS y tuvieron mismas características en cuanto a sexo y grupo de edad. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 19.

RESULTADOS

De una muestra total (N=29), dos pacientes fueron excluidos del análisis estadístico final debido a que estaban bajo tratamiento para trastorno de la respiración durante el sueño en el momento de realizar la fotopletismografía.

La muestra final quedó constituida por 27 pacientes (9 hombres, 18 mujeres), con una edad promedio de 58.15 ± 14.06 , donde el 44.4% de los pacientes tuvieron más de 60 años de edad, y con un IMC de 35.69 ± 7.33 , de los cuales el 74.1% fue obeso (ver tabla 1). En cuanto a las comorbilidades se encontró que el 7.4% tenían DM2, el 14.8% eran hipertensos y en el 14.8% coexistía la DM2 con la HAS, mientras que el 33.3% tenía HAS más dislipidemia y el 18.5 % cursaban con 3 comorbilidades HAS, DM2 y dislipidemia. Del total de los pacientes del 29-37% estaban bajo tratamiento por sus comorbilidades. El 33.3% de los pacientes refirió fumar (ver tabla 2).

Los datos mostraron que el 66.7% (20/27) de los pacientes tuvieron SAHOS, de los cuales el 11.1% tuvo SAHOS leve ($IAH \geq 5$ a 15) y el 55.6% tuvieron SAHOS grave ($IAH \geq 30$). El 51.9% (14/27) de los pacientes fue diagnosticado con disfunción endotelial por fotopletismografía (ver tabla 2). Se encontró que en el grupo con SAHOS había mayor proporción de pacientes con disfunción endotelial (37%) versus el grupo sin SAHOS (14.8%), no obstante esta diferencia no fue estadísticamente significativa (ver tabla 6).

No se encontraron diferencias estadísticamente entre los pacientes con SAHOS vs sin SAHOS en cuanto variable antropométricas: edad, sexo, IMC,

circunferencia de cuello. Una comparación entre los grupos y las variables de comorbilidades (DM2, HAS, dislipidemia), uso de medicamentos y consumo de tabaco mediante la prueba de Chi-cuadrada no mostró diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 3).

En cuanto a la estructura de sueño y la fragmentación de sueño se encontró que los pacientes con SAHOS tuvieron mayor porcentaje de la fase de sueño N1 estadísticamente significativas (SAHOS = 31.31 ± 19.04 vs sin SAHOS = 12.94 ± 7.05 , $t = -2.467$, $p = .023$), en el resto de las variables de la estructura de sueño no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 4).

Por otro lado, al comparar las variables polismonográficas respiratorias (IAH, índice de desaturación total e índice de saturación <90%, <80% y <60%, saturación mínima en sueño y en vigilia) entre los grupos de estudio, lo que se encontró fue que los pacientes con SAHOS tenían un mayor índice de desaturación de 90% (SAHOS= 34.05 ± 20.62 vs sin SAHOS= 36.06 ± 7.33 , $t = -3.475$, $p = .006$) e índice de desaturación de 80% (SAHOS= 17.97 ± 24.88 vs sin SAHOS= $.0074 \pm .0194$, $t = -1.886$, $p = .013$), con una saturación de oxígeno en promedio durante el sueño menor que los pacientes sin SAHOS (SAHOS = 80.50 ± 12.31 vs sin SAHOS = 94.10 ± 2.95 , $t = 1.144$, $p = .018$) (Ver tabla 5).

Al comparar a los pacientes sin y con SAHOS y la presencia de disfunción endotelial a través de la prueba de Chi-cuadrada el grupo con SAHOS presentó mayor proporción de pacientes con disfunción endotelial (37%) versus el grupo sin SAHOS (14.8%), no obstante esta diferencia no fue estadísticamente significativa

(ver tabla 5). En un análisis más detallado en el que se analizan los parámetros de la fotopletismografía, la prueba t de Student no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (ver tabla 6).

En un intento de explorar cuál de los factores valorados pudiera tener relación con la disfunción endotelial incluyendo el SAHOS, se realizó un análisis de regresión logística el cual mostró que el fumar contribuye a la presencia de la disfunción endotelial ($R^2 = .559$, $p = .018$), mientras que la gravedad del SAHOS, IMC, DM2, HAS y dislipidemia no contribuyeron a la presencia de disfunción endotelial (Ver tabla 7). No se encontraron diferencias significativas entre la gravedad del SAHOS y la DE al realizar un correlación de Spearman elial ($\rho = -0.106$, $p = .599$). En cuanto a la asociación entre SAHOS y el tabaquismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\rho = -0.116$; $p = .563$).

El análisis donde se igualó la muestra a 7 pacientes con SAHOS y 7 sin SAHOS (controles) comparando variables de comorbilidad, tratamiento, fotopletismografía y disfunción endotelial mediante chi cuadrada para variables dicotómicas y t de student para las variables continuas las cuales no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos.

Tabla 1. Características antropométricas de la muestra general (N=27)

Variable	
Sexo (M/F) %	33.3 (9) / 66.7(18)
Edad	58.15 ± 14.06

Grupo de edad	
18-59 años %	55.6 (15)
≥60 años %	44.4 (12)
IMC	35.69 ± 7.33
Sobrepeso %	25.9 (7)
Obesidad %	74.1 (20)

M = masculino; F = femenino; IMC = índice de masa corporal.

Los datos representan la media y la desviación estándar para las variables continuas (edad, IMC), así como el porcentaje de pacientes con la característica analizada y el valor dentro del paréntesis representa el número de pacientes con la característica analizada (variables dicotómicas).

Tabla 2. Comorbilidad y tratamiento farmacológico de la muestra general

(N=27)

Variable	%
Sin comorbilidad	11.1 (3)
DM2	7.4 (2)
HAS	14.8 (4)
DM2 + HAS	14.8 (4)
HAS + Dislipidemia	33.3 (9)
DM2 + HAS + Dislipidemia	18.5 (5)
Tabaquismo	33.3 (9)
Uso de antidiabéticos	37 (10)

Uso de Estatinas	40.7 (11)
Uso de IECA	37 (10)

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; HAS = hipertensión arterial sistémica; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los datos representan el porcentaje de pacientes con comorbilidad y que estaban bajo tratamiento farmacológico. El valor dentro del paréntesis representan el número de pacientes con la característica analizada.

Tabla 3. Medidas antropométricas, comorbilidades y uso de medicamentos entre pacientes sin SAHOS y con SAHOS (N=27).

	Sin SAHOS (n= 7)	Con SAHOS (n= 20)	Valor <i>p</i>
Sexo (M/F) %	11.1(3) /14.8(4)	22.2 (6)/ 51.9 (14)	.542
Edad	50.29 ± 14.12	60.90 ± 13.30	.086
18-59 años (%)	14.8 (4)	40.7(11)	.923
≥60 años (%)	11.1(3)	33.3 (9)	.923
IMC	34.42 ± 6.15	36.14 ± 7.79	.604
Cuello	38.72 ± 4.34	41.42 ± 3.91	.709
Obesidad (IMC >30) %	18.5 (5)	55.6 (15)	.855
DM2 %	18.5 (5)	22.2 (6)	.060
HAS %	25.9 (7)	59.3 (16)	.208
Dislipidemia %	14.8 (4)	37(10)	.749
Tabaquismo %	11.1 (3)	22.2 (6)	.542
Antidiabéticos %	14.8 (4)	22.2 (6)	.209

Estatinas %	18.5(5)	22.2 (6)	.716
IECA %	11.1(3)	25.9 (7)	.060

M= masculino, F= femenino; IMC = Índice de masa corporal, DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; HAS = Hipertensión arterial sistémica, y IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los datos representan la media y la desviación estándar para las variables continuas (edad, IMC, circunferencia de cuello) y valores p de la prueba t de student. Para las variables de comorbilidad, uso de medicamentos, sexo y grupo de edad los datos representan el porcentaje y el valor dentro del paréntesis es el número de pacientes con la característica analizada y valor p mediante la prueba de Chi cuadrada.

Tabla 4. Estructura y fragmentación de sueño entre pacientes sin SAHOS y con SAHOS (N=27).

	Sin SAHOS (n= 7)	Con SAHOS (n= 20)	Valor p
Eficiencia de sueño	80.75 ± 17.60	75.25 ± 17.01	.679
Latencia a sueño	6.82 ± 6.08	11.87 ± 15.29	.143
Latencia a sueño MOR	78.02 ± 45.10	92.97 ± 90.46	.178
% Vigilia	16.45 ± 19.52	26.20 ± 29.83	.379
% Sueño N1	12.94 ± 7.05	31.31 ± 19.04	.023
% Sueño N2	50.52 ± 11.43	53.00 ± 16.66	.234
% Sueño N3	11.97 ± 13.46	7.03 ± 10.76	.357
% Sueño MOR	15.15 ± 8.53	7.32 ± 5.98	.178

WASO	67.91 ± 43.78	56.77 ± 55.85	.426
Índice de microdespertares (arousal) total	46.85 ± 37.02	89.55 ± 66.65	.165
Índice de MPE total	6.47 ± 10.05	9.77 ± 11.53	.784

WASO = Vigilia después de iniciado el sueño (por sus siglas en inglés); índice de MPE= índice de movimiento periódico de las extremidades

Los datos representan la media y la desviación estándar. La comparación entre los grupos fue a través de una prueba t de Student.

Tabla 5. Variables polisomnográficas respiratorias entre pacientes sin SAHOS y con SAHOS (N=27).

	Sin SAHOS (n= 7)	Con SAHOS (n= 20)	Valor p
IAH	2.65 ± 1.25	50.45 ± 27.47	.000
Índice de desaturación total	7.59 ± 7.41	56.00 ± 22.42	.160
Índice de desaturación <90%	6.06 ± 7.33	34.05 ± 20.62	.006
Índice de desaturación <80%	.00 ± .01	17.97 ± 24.88	.013
Índice de desaturación <60%	1.51 ± 4.01	3.98 ± 7.35	.270
Saturación de oxígeno promedio en vigilia	94.70 ± 2.72	88.92 ± 5.09	.338
Saturación de oxígeno promedio en sueño	94.10 ± 2.95	80.50 ± 12.31	.018

Saturación de oxígeno mínima en sueño	82.41 ± 6.24	61.64 ± 11.83	.026
--	---------------------	----------------------	-------------

IAH = índice de apnea hipopnea; índice de MPE= índice de movimiento periódico de las extremidades

Los datos representan la media y la desviación estándar. La comparación entre los grupos fue a través de una prueba t de Student.

Tabla 6. Presencia de disfunción endotelial y parámetros de fotopleletismografía entre pacientes sin SAHOS y con SAHOS (N=27).

	Sin SAHOS (n=7)	Con SAHOS (n=20)	Valor p
*Disfunción endotelial (n)	14.8 (4)	37(10)	.749
TAM basal	161.62 ± 51.98	151.83 ± 40.96	.167
TT basal	908.60 ± 374.00	817.75 ± 134.33	.064
ITAM/TT	20.36 ± 8.38	20.70 ± 4.39	.297
Amplitud basal	101.42 ± 40.20	85.75 ± 46.14	.712
Amplitud postisquemia	111.52 ± 51.09	111.22 ± 55.51	.651

TAM basal = Tiempo de amplitud máxima basal; TT = Tiempo total basal; iTAM/TT = Índice de relación del tiempo de amplitud máxima y el tiempo total; DE = Disfunción endotelial.

*La variable dicotómica representa el porcentaje y el valor dentro del paréntesis es el número de pacientes con DE y la diferencia entre los grupos mediante la prueba de Chi cuadrada. Los datos para las variables cuantitativas representan la media y la desviación estándar y las comparación entre los grupos a través de la T de Student.

Tabla 7. Variables que contribuyen a la disfunción endotelial en pacientes con sospecha de SAHOS (N=27)

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Edad >60 años	-2.520	1.400	3.239	1	.072	.080
Obesidad	.361	1.220	.087	1	.767	1.435
Tabaquismo	3.856	1.626	5.624	1	.018	47.290
SAHOS grave	.616	.926	.443	1	.506	1.851
DM2 no tratada	1.627	1.279	1.618	1	.203	5.090
HAS no tratada	.477	1.030	.214	1	.644	1.611
Dislipidemia no tratada	.030	.979	.001	1	.975	1.031
Constante	-2.499	2.297	1.184	1	.277	.082

SAHOS = Síndrome de Apnea Hipopnea obstructiva de sueño; DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; HAS = Hipertensión arterial sistémica.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio no replican los resultados obtenidos en estudios previos acerca de la presencia de disfunción endotelial (DE) en pacientes con SAHOS (Stiefel, 2013, El sohl, 2006). No se encontró una relación entre la disfunción endotelial y el SAHOS ni la gravedad de este, lo cual va en contra a los hallazgos de estudios anteriores en los cuales se establece la relación entre el SAHOS y la DE e incluso se plantea el uso de presión positiva como posible tratamiento para controlar la DE (Mary, 2004). Estos resultados pueden deberse a

una de las limitaciones del estudio como el tamaño de la muestra que fue pequeña; sin embargo, estudios realizados con anterioridad con un número similar de pacientes mostraron una asociación, por ello una posible explicación es que la técnica de fotopleletismografía que se empleó para evaluar la DE no es lo suficientemente sensible y requiere de mayor trabajo de validación y estandarización como estudiar a un grupo control sano que permita establecer puntos de corte para diagnosticar DE en población mexicana (Orozco-Gutiérrez, 2010).

Con los datos obtenidos no se encontró al SAHOS como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción endotelial como lo reportado en los estudios mencionados en el presente trabajo donde se muestra que el SAHOS es un factor que contribuye tanto a la DE como a las diferentes enfermedades cardiovasculares (Arias, 2007; Dumitrascu, 2013; Kaczmarek, 2013). Tampoco se encontró una relación entre la edad avanzada, DM2, HAS y dislipidemia y la presencia de DE como se ha descrito en los estudios realizados por Johnstone (2014) y los diversos estudios de David Celermajer y colaboradores desde 1994. La única asociación encontrada fue entre el hábito de fumar y la presencia de DE, lo cual coincide con estudios previos en los que se explica esta asociación debido al proceso inflamatorio por el efecto directo de la nicotina y a la presencia de radicales libres que promueven estrés oxidativo y DE (Neunteufl, 2002).

Es interesante que en la literatura se reporta la relación entre tabaquismo y el SAHOS debido a los efectos inflamatorios que tiene la nicotina sobre la vía aérea superior y la actividad de los músculos involucrados en el control

respiratorio. Además de promover los eventos obstructivos durante el sueño, fumar incrementa el riesgo de roncopatía, aumenta la duración de los episodios de desaturación y provoca un mayor número de microdespertares. Diversos estudios reportan que debido a esta relación, un sinergismo entre el hábito tabáquico y la presencia de SAHOS promueve en mayor medida las afecciones cardíacas como la DE (Lin, 2012), sin embargo no se encontró una asociación entre SAHOS y el tabaquismo.

Entre las fortalezas del presente trabajo está el estudio de la población más vulnerable a desarrollar DE y otras alteraciones cardiovasculares. La evaluación de la DE y su relación con el SAHOS no había sido estudiada en población mexicana y por ello no hay un punto de referencia acerca de cómo se da este fenómeno en este tipo de población, además los estudios ya realizados no incluían pacientes con comorbilidades ni con obesidad mórbida como es el caso del presente estudio, lo cual podría marcar la diferencia en los resultados encontrados en este tipo de población que además del sobrepeso y obesidad tiene dos o más comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica. Por otro lado, los resultados obtenidos permiten elaborar más preguntas de investigación acerca de ¿qué otros factores o la suma de qué factores intervienen en la presencia de DE?, además de los que ya han sido descritos en los últimos años.

CONCLUSIÓN

No se encontró relación entre la disfunción endotelial y el SAHOS ni la gravedad de este. Ni tampoco se encontró relación entre factores antropométricos como el IMC y la edad, ni con comorbilidades previamente descritas como la DM2, HAS y dislipidemia. Dichos resultados pueden deberse a la técnica de fotopletismografía para valorar DE que fue poco sensible en esta población y requiere mayor trabajo de validación y estandarización, así como aumento del tamaño de la muestra lo cual debería ser considerado en futuras investigaciones. El único factor relacionado con la DE encontrado fue fumar y resulta de suma importancia ya que está bien descrito que este hábito también está relacionado con la presencia de SAHOS y el sinergismo de ambos es un factor de riesgo para alteraciones cardiovasculares.

REFERENCIAS

- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International Classification of Sleep Disorders – Second Edition (ICSD-2)*. Chicaho, Ill.
- American Academy of Sleep Medicine. (2012). AASM criteria for scoring events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. *Sleep*, 425-432.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep Disorders – 3 Edition*. Darien, Illinois.
- Arias, M., García-Río, F., Alonso-Fernández, A., & Sánchez, A. (2007). Síndromes de apneas-hipopneas durante el sueño e insuficiencia cardiaca. *Revista Española de Cardiología*, 60(4), 415-427.
- Arrebola-Morenoa, A., Laclustrac, M., & Kaskia, J. (2012). Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Revista española de Cardiología*, 80–90.
- Asociación Mexicana para la Salud Sexual. (2014). *AMSSAC asociación*. Retrieved from <http://www.amssac.org/>
- Atkeson, A., & Jelic, S. (2008). Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*, 1327–1335.
- Aversa, A., Bruzziches, R., Francomano, D., Natali, M., Gareri, P., & Spera, G. (2010). Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man. *International Journal of Urology*, 17, 38-47.

- Badimón, L., & Martínez-González, J. (2006). Disfunción endotelial. *Revista Española de Cardiología*, 21A-30A.
- Balderas-Munoz, K., Castillo-Martínez, L., Orea-Tejeda, A., Infante-Vázquez, O., Utrera-Lagunas, M. M.-M., Keirns-Davis, C. B.-L., & Sánchez-Vidal, B. (2012). Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation. *Cardiology Journal*, 612-617.
- Bouscoulet, L., Vazquez, J., & Muiño, A. (2008). Prevalence of Sleep Related Symptoms in Four Latin American Cities. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4(6).
- Carraso, O., & Vidrio, H. (n.d.). Estatinas y disfunción endotelial. México: Facultad de medicina, UNAM.
- Castro, P., Abad, E. b., & Rotger, J. (2000). Esclerosis Múltiple y fatiga. *ANALES*, 441-450.
- Cecilia, V., & Cecilia, M. (n.d.). Endotelio vascular e hipertensión. *Federación Argentina de cardiología*, 1-21.
- Celermaje, D., Sorensen, K., Spiegelhalter, D., Georgakopoulos, D., Robinson, J., & Deanfil, J. (1994). Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *JACC*, 471-476.
- Chiner E, A. J.-C. (1999). Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Archivo Bronconeumología*, 422-427.

- Daniel, B., Charles, R., Timothy, M., Susan, B., & David, K. (1988). The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Elsevier*, 1993-213.
- Davel, A., Wenceslau, C., Akamine, E., Xavier, F., Couto, G., Oliveira, H., & Rossoni, L. (2011). Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 920-932.
- Dempsey, J., Veasey, S., Morgan, B., & O'Donnell, C. (2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiology review*, 47-112.
- Dias, R., Negrao, C., & krieger, M. (2009). Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética . *Sociedad Brasileira de cardiología*, 68-75.
- Dumitrascu, R., Heitmann, J., Seeger, W., Weissmann , N., & Schulz, R. (2013). Obstructive sleep apnea, oxidative stress and cardiovascular disease: lessons from animal studies. *Hindawi Publishing Corporation*, 7.
- Edwards, B., Wellman, A., Sands, S., Owens, R., Eckert, D., White, D., & Malhotra, A. (2013). Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. *N/A*.
- El Solh, A., Saliba, R., Bosinski, T., Grant, B., Berbary, E., & Miller, N. (2006). Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *European Respiratory Journal* , 997–1002.

Epstein, L. K., Strollo, P., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S., Ramar, K., . . .

Weinstein, M. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinic Sleep Medicine, 263-276.*

Esposito, K., Giugliano, F., Ciotola, M., De Sio, M., Armiento, M., & Giugliano, D.

(2008). Obesity and sexual dysfunction, male and female. *International Journal of Impotence Research, 358–365.*

Flammer, A., & Luscher, T. (2010). Three decades of endothelial research. frome

the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial disfunction measuraments in cardiovascular diseases. *Swiss Medical weekly.*

Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of*

Medical Psychology, 32, 50–55.

Jiménez, A., Villafranca, C., Macias, E., & B, D. (2002). Fisiopatología de la apnea

del sueño. *RCOE, 369-374.*

Jiménez-Rosales, A., Domínguez García, V., & Amaya-Chávez, A. (2010). El papel

del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis.

CIENCIA ergo sum.

Jurado, S., Villegas, E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R.

(1998). La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental, 26-31.*

- Kaczmarek, E., Bakker, j., Clarke, D., Csizmadia, E., Kocher, O., Veves, A., . . . Malhotra, A. (2013). Molecular biomarkers of vascular dysfunction in obstructive apnea. *Plos one*, 8, 1-9.
- Khawaja, I., Olson, E., Van der Walt, C., Bukartyk, J., Somers, V., Dierkhising, R., & Morgenthaler, T. (2010). Diagnostic Accuracy of Split-Night Polysomnograms. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 357-362.
- Krupp, L., LaRocca, N., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 1121-1123.
- Lavie, L., Dyugovskaya, L., & Polyakov, A. (2008). Biology of peripheral blood cells in obstructive sleep apnea – the tip of the iceberg. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 244-254.
- Mary, S., Hung-Fat, T., Bing, L., Kenneth, W., & Wah-Kit, L. (2004). Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 348–353.
- Millasseau, S., Rittera, J., Takazawab, K., & Chowienczyk, P. (2006). Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *Journal of Hypertension* .
- Neunteufl, T., Heher, S., K, K., Mitulovic, G., Lehr, S., Khoschorur, G., . . . Maurer, G. (2012). Contribution of Nicotine to Acute Endothelial Dysfunction in Long-Term Smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, 1732-1736.

- Orea-Tejeda, A., Orozco-Gutiérrez, J., Castillo-Martínez, L., Keirns-Davies, C., Montano-Hernández, P., Vázquez-Díaz, O., . . . Martínez-Memije, R. (2010). The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology Journal*, 1-7.
- Organización mundial de la Salud. (2003). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10)*. Whashington, DC: OMS.
- Orozco-Gutiérrez, J., Castillo-Martínez, L., Orea-Tejeda, A., Vázquez-Díaz, O., Valdespino-Trejo, A., Narváez-David, R., . . . Sánchez-Santillán, R. (2010). Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Cardiology Journal*, 612-618.
- Perez-Padilla, R., Torre-Bouscoulet, L., Muiño, A., Marquez, M., & Lopez, M. (2006). Prevalence of oxygen desaturation and use of oxygen at home in adults at sea level and at moderate altitude. *European Respiratory Journal*, 594–599.
- Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., leiblum, S., meston, C., Shabsigh, R., . . . D'agostino, R. (200). The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex and marital therapy*, 191-208.

- Samuel, J. C., Enedina, V. M., Lourdes, M., Fabiola, R., Verónica, L., & Rubén., V. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud mental*, 21(3), 26-31.
- Sánchez, C., Peiro, C., & Rodríguez, L. (2011). Disfunción endotelial asociada al envejecimiento vascular humano. *Elsevier*, 135-139.
- Smets, E., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Elsevier*, 315-25.
- Stiefel, P., Sanchez-Armengo, M., Villar, J., Vallejo-Vaz, A., Moreno-Luna, R., & Capote, F. (2013). Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Vascular Pathology, Endothelial Function and Endothelial Cells and Circulating Microparticles. *Elsevie, Archives of Medical Researchr*, 44.
- Surani, S. (2014). Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: why not address them together. *World journal of diabetes*, 381-384.
- Toggweiler, S., Schoenenberger, A., Urbanek, N., & Erne, P. (2010). The Prevalence of Endothelial Dysfunction in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.*, 746–752.
- West, J. B. (2004). *Fisiopatología respiratoria* (6a ed.). Buenos Aires: Médica Panamericana.

Ying-ni, L., Qing-yun, L., & Xiu-juan, Z. (2012). Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants . *Chine Medicine journal*, 3150-3156.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J. W., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The new england journal of medicine*, 1230-1235.

Young, T., Peppard, P., & Gottlieb, D. (2002). Epidemiology of obstructive Sleep Apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165, 1217-1239.

ANEXO

