



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

CORRELACIÓN DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA CON ELEMENTOS DE LA
ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN SUJETOS OBESOS

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ALEJANDRA GALVÁN JIMÉNEZ

MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

ASESOR DE TESIS

M. C. ROGELIO ZAPATA ARENAS

MÈDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA U-103 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA, UNAM
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

Ciudad de México, D.F, 28 Junio de 2016



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	III
ABREVIATURAS.....	IV
RESUMEN.....	V
<u>ANTECEDENTES.....</u>	<u>1</u>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	13
HIPÓTESIS.....	14
<u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u>	<u>15</u>
TIPO DE ESTUDIO.....	15
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	15
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	16
IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO.....	17
<u>RESULTADOS.....</u>	<u>18</u>
<u>DISCUSIÓN.....</u>	<u>23</u>
<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>26</u>
<u>REFERENCIAS.....</u>	<u>27</u>

AGRADECIMIENTOS

“Cuando la gratitud es absoluta, las palabras sobran”.
A mi tutor de tesis por su compromiso con todos nuestros proyectos. Gracias.

ABREVIATURAS

IMC	Índice de masa corporal
ACEE	Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
TNF	Factor de necrosis tumoral
PCR	Proteína C reactiva
IL	Interleucina
PAI	inhibidor del plasminógeno tisular
ICAM	moléculas de adhesión intercelulares
VCAM	moléculas de adhesión vasculares
MPC-1	Proteína quimiotáctica de monocito
HAS	Hipertensión arterial sistémica
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
REM	Movimientos oculares rápidos
SWS	Sueño de ondas lentas
CC	Circunferencia de cintura
TST	Tiempo total de sueño
IAH	Índice de apnea-hipopnea
IA	Índice de apneas
IH	índice de hipopneas
O ₂	Oxígeno
ADE	Ancho de distribución eritrocitaria
CV	Coefficiente de variación
VSG	Velocidad de sedimentación globular
TEP	Tromboembolia pulmonar
VCM	Volumen corpuscular medio
OR	Odds ratio.
R	Coefficiente de correlación

RESUMEN

- **Planteamiento del problema**

La obesidad y el síndrome de apnea obstructiva del sueño son un problema de salud pública por su alta prevalencia y el impacto negativo sobre la salud. La obesidad por si sola confiere un mayor riesgo cardiovascular al favorecer un mayor estado pro-inflamatorio. Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de múltiples patologías, entre ellas el síndrome de apnea obstructiva del sueño y alteraciones en la arquitectura del sueño. Dentro de los usuarios del Hospital General de México existe igualmente una muy alta prevalencia de Obesidad, de hasta 60.4%, la mayoría de ellos con síndrome de apnea obstructiva del sueño grave hasta en un 56.6%, somnolencia excesiva en 28.6% hipoxemia en el 22.2% e hipercapnia en 28.6%, mostrando un panorama similar a lo descrito en otras poblaciones. Bajo este contexto, es necesario contar con pruebas accesibles que nos permitan realizar la identificación y estratificación de la severidad de ambas condiciones.

- **Objetivos**

Evaluar la relación entre los trastornos del sueño y el ancho de distribución eritrocitaria.

- **Justificación**

La Obesidad y el síndrome de apnea obstructiva del sueño, al ser estados de inflamación crónica han sido ampliamente estudiados con respecto a marcadores de inflamación y severidad tanto en Obesidad como síndrome de apnea obstructiva del sueño, tales como TNF- α , IL6, PCR, VSG. La elevación del ADE ha correlacionado en otros estudios con la elevación de estos marcadores de inflamación, por lo que se ha considerado también como un marcador confiable de inflamación. Por tanto, este parámetro puede ser de gran utilidad clínica en pacientes obesos con síndrome de apnea obstructiva del sueño para evaluar la severidad de síndrome de apnea obstructiva del sueño, y su correlación con la fragmentación del sueño. Esto ha sido demostrado en investigaciones recientes en otras poblaciones, sin embargo es poca la información que se tiene de este marcador en nuestra población, por lo que este estudio pretende generar conocimiento sobre la utilidad del ancho de distribución eritrocitaria para predecir severidad y alteraciones en la estructura del sueño.

- **Metodología.**

Se evaluaron a pacientes del Hospital General de México que acuden a la Clínica de Atención Integral del paciente con Diabetes y Obesidad, que contaban con diagnóstico de Obesidad de cualquier grado que se encontraban en protocolo de estudio por trastorno del sueño y SAOS.

- **Tipo y diseño del estudio:** Estudio analítico, descriptivo, transversal y retrospectivo.
- **Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva de las variables de interés. Se calculó media y desviación estándar para variables cuantitativas. Se realizó análisis de varianza para comparar medias en diferentes grupos y se realizó correlación de Pearson entre las variables cuantitativas de interés.

Palabras clave: ADE, Obesidad, síndrome de apnea obstructiva, trastorno del sueño,

“CORRELACION DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA CON ELEMENTOS DE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN SUJETOS OBESOS.”

ANTECEDENTES.

La obesidad es considerada como una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial caracterizada por una acumulación anormal o excesiva de grasa, se definida como un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$.¹ Esta ganancia de grasa ocurre cuando se excede la capacidad de almacenamiento funcionalmente normal de los depósitos de tejido adiposo, acumulándose entonces como grasa visceral (central o intra-abdominal), misma que se ha considerado como “depósito ectópico de grasa”.² En su etiología se involucran alteraciones en el gasto energético, desequilibrio en el balance entre aporte y utilización de las grasas, causas de carácter neuroendocrino, metabólicas, genéticas, factores del medio ambiente y psicógenas.¹

Según reportes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2012, la Obesidad tuvo un incremento del 15.2% entre 2000 y 2012, alcanzando una prevalencia de obesidad junto con sobrepeso del 71.28% (IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$), del cual a su vez corresponde el 34.2% sólo para obesidad,³ generando costos entre los 82 y 98 mil millones de pesos que equivalen a 73% y 87% del gasto programable en salud (2012), sólo considerando los costos atribuibles por diabetes.⁴

Dependiendo del IMC, los factores de riesgo y comorbilidades asociadas la ACEE clasifica a la obesidad en 3 estadios: Estadio 0: sobrepeso (IMC de 25 a 29.9 Kg/m^2) u Obesidad sin complicaciones asociadas a la obesidad, Estadio 1: Sobrepeso u Obesidad con presencia de 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad de leve a moderadas. Estadio 2: obesidad grado 2 con 1 o más complicaciones graves asociadas a la obesidad.¹

FISIOPATOLOGÍA DE OBESIDAD. ESTADO DE INFLAMACIÓN CRÓNICA.

Dentro de la fisiopatología de la Obesidad se ha descrito la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. El aumento de tamaño de los adipocitos promueve una respuesta inflamatoria compleja que implica la producción de moléculas pro-inflamatorias y la infiltración de células inmunes a los órganos metabólicos incluyendo el tejido adiposo, lo que conlleva mayor riesgo

para el desarrollo de enfermedad coronaria, resistencia a insulina, diabetes tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico y otras comorbilidades.⁵ Existe un aumento de los niveles circulantes no sólo de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α e IL6, sino también de proteínas de la fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la haptoglobina. También se ha observado una relación directa entre el IMC y los niveles de PCR, IL-6, inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), moléculas de adhesión (P-selectina, ICAM, VCAM-1) y factores quimiotácticos (MCP-1), que favorecen la adhesión, migración y acumulación de monocitos, macrófagos y linfocitos T en el espacio subendotelial a consecuencia de la alteración de la permeabilidad vascular, que a su vez perpetúan el estado de inflamación crónica.^{5,6,7}

PRINCIPALES COMPLICACIONES CARDIOMETABOLICAS ASOCIADAS A OBESIDAD.

La obesidad y el aumento de grasa visceral se asocian con una mayor mortalidad, puesto que a medida que se incrementa el IMC existe un mayor riesgo relativo de diferentes patologías en comparación con individuos de peso normal. Frecuentemente estas patologías incrementan el riesgo cardiovascular y llegan a constituir la causa principal de la muerte.²

La resistencia a la insulina con hiperinsulinemia es característico de la obesidad y está presente antes de la aparición de hiperglucemia. Los primeros cambios demostrables son alteración en el metabolismo de la glucosa y aumento de la resistencia a la insulina, que condicionan hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia a su vez aumenta la síntesis hepática de triglicéridos, colesterol de muy baja densidad, mayor síntesis de PAI-1, mayor actividad del sistema nervioso simpático, reabsorción de sodio y aumento del tono vascular, esto a su vez aumenta el riesgo para hipertensión arterial sistémica (HAS).⁸

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia fuertemente con la obesidad en todos los grupos étnicos. Más de 80 por ciento de los casos de diabetes tipo 2 se puede atribuir a la obesidad. El riesgo de DM2 aumenta de forma directa con el aumento del IMC (odds ratio ajustada de 1.6 a 5.1 en individuos con un IMC de entre 25 y ≥ 40 kg / m².), circunferencia de la cintura, la relación cintura/cadera, y el exceso de grasa visceral.^{8,9}

La obesidad también se asocia con varios cambios perjudiciales en el metabolismo lipídico, incluyendo elevación de colesterol LDL, VLDL, y triglicéridos, elevación de la

apolipoproteína B, disminución de la apolipoproteína A1, así como una reducción de aproximadamente 5% del colesterol HDL, siendo este último el factor más importante para una mayor riesgo relativo de enfermedad coronaria más que la hipertrigliceridemia.¹⁰ La asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular es compleja y no se limita a factores mediadores tradicionales como hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2. Se ha demostrado el papel que juegan otros mecanismos como inflamación subclínica, disfunción endotelial, aumento del tono simpático, perfil lipídico aterogénico, aumento de leptina, resistencia a insulina, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y factores trombogénicos.^{10,11}

OBESIDAD Y TRASTORNOS DEL SUEÑO.

A pesar de que se considera que el desequilibrio entre la ingesta de calorías y la actividad física es un factor clave responsable del aumento de la obesidad, hay cada vez más evidencia que sugiere que otros factores pueden ser importantes contribuyentes al problema de la obesidad, principalmente la falta de sueño.¹² Los malos patrones de sueño, tanto insuficiente como mala calidad del sueño, pueden afectar gravemente a los procesos de regulación del metabolismo. A su vez estas alteraciones a su vez favorecen una mayor ganancia de peso, favoreciendo obesidad, la cual se asociará nuevamente con trastornos respiratorios y mala calidad del sueño. Consecuentemente con estos cambios se aumenta el riesgo de obesidad, DM2, HAS, enfermedades cardiovasculares.¹³ Se han asociado varios escenarios en los que la obesidad favorece alteraciones del sueño como:

Disminución en la cantidad de sueño:

En general, la evidencia sugiere que la disminución en la cantidad de sueño se asocia con mayor obesidad. Esta asociación parece estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la edad, siendo más vulnerables los adultos jóvenes de 18 a 25 años.¹² Fisiopatológicamente la disminución en la cantidad de sueño se asocia con una disminución en la cantidad de leptina y aumento de grelina, ambas hormonas implicadas en la regulación del apetito y otras vías metabólicas, por lo que después de la restricción del sueño a menudo se presenta un aumento desproporcionado del consumo de alimentos, principalmente al final del día, condicionando mayor aumento de peso. Esta misma restricción en la cantidad de sueño se ha correlacionado con un incremento del 5% en el gasto energético de 24 h correlacionando también con un

aumento en la ingesta calórica de 90-110 kcal, mismos que favorecen una mayor ganancia de peso.¹³

Alteración de la Arquitectura del sueño :

El sueño se caracteriza por ciclos recurrentes de aproximadamente 100 min de dos tipos de sueño: movimientos oculares rápidos (REM) y sueño no REM. La organización estructural de estos ciclos se conoce como la arquitectura del sueño. Un episodio de sueño comienza con un corto período de fase no REM 1 progresando a través de la etapa 2 a 4 y finalmente a sueño REM. La primera etapa del sueño es un período de sueño ligero, después de 10 minutos de sueño ligero, se produce la transición a la etapa 2. Esta etapa es responsable de la mayor parte del sueño humano; en ella nuestro patrón de respiración y el ritmo cardíaco son más lentos. La etapa 3 y 4, también conocidas como sueño de ondas lentas (SWS) son un periodo sueño de moderada a profundo en la que el cerebro comienza a producir ondas delta; disminuye la respiración y el ritmo cardíaco alcanzando sus niveles más bajos, con actividad muscular limitada. En este período de sueño profundo, la actividad cerebral predominante consiste en ondas delta. Después de un período sueño de ondas lentas (SWS), el ciclo de la transición pasa a un estado totalmente diferente de sueño REM. Durante el sueño REM curiosamente, la actividad cerebral es bastante similar a la actividad durante la vigilia, existen movimientos oculares rápidos similares a los de una persona despierta. Después de un episodio de sueño REM, el ciclo comienza de nuevo, y en el transcurso de un período de sueño, pueden ocurrir de tres a cinco episodios REM por noche.^{14,15}

Se han realizado investigaciones acerca del impacto en la alteración de la estructura del sueño sobre la Obesidad, encontrando que la disminución en la cantidad del sueño REM correlaciona negativamente con sobrepeso en niños y adolescentes. El SWS parece estar inversamente relacionada con el IMC y la circunferencia de la cintura (CC) en adultos hombres de edad avanzada. Una disminución en el tiempo total de sueño (TST) es significativamente un predictor de mayor IMC así como predictor de DM2. Existe una correlación positiva entre la duración del sueño REM y el balance de energía, mientras que la duración de SWS está inversamente relacionada con el equilibrio energético. Así mismo existe correlación negativa entre la menor duración del sueño REM y el hambre, y con la etapa 2 del sueño (duración y %

TST) y el deseo de comer algo dulce. Por otra parte, la proporción del tiempo total de sueño empleado en la etapa 2 del sueño se asocia negativamente con el consumo total de energía al igual que la permanencia en SWS y el sueño REM se asocia negativamente con la ingesta de grasas y carbohidratos.^{13, 14} En síntesis se puede decir que las alteraciones relacionadas con el sueño repercuten en las vías de regulación del apetito y el hambre y el balance de energía, por ende se favorece el desarrollo de resultados adversos de peso con aumento en el perímetro abdominal e IMC.

SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y OBESIDAD.

Una de las principales alteraciones del sueño en pacientes Obesos es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Este es un trastorno del sueño que causa obstrucción repetitiva de la vía aérea superior, completa (apnea) o parcial (hipopnea) con despertares recurrentes y la fragmentación del sueño. Se caracteriza por somnolencia excesiva, trastornos cognitivo conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a el colapso recurrente de la vía aérea superior durante el sueño.¹⁶ La obesidad, tanto para hombres y mujeres, es el factor de riesgo más importante para SAOS, pues un aumento del 10% en el peso se asocia con un riesgo seis veces mayor de SAOS a 4 años. Otros factores de riesgo son aumento en circunferencia del cuello y relación cintura-cadera, sexo masculino y la edad avanzada.¹⁷ Debido a la epidemia de obesidad en curso, la prevalencia del SAOS ha aumentado progresivamente. La prevalencia estimada es de aproximadamente 20 a 30 % en los hombres y de 10 a 15 % en las mujeres.¹⁸

La Academia Americana de Medicina del Sueño estipula que en la evaluación del paciente con sospecha de SAOS se debe realizar la polisomnografía para confirmar el diagnóstico. El principal parámetro a evaluar es el IAH definido como el número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño y los esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares (ERAM). Las apneas obstructivas respiratorias e hipopneas se asocian a menudo con una desaturación de oxígeno. Un IAH > 5 asociado con síntomas y signos clínicos relevantes se consideran diagnósticos de SAOS, dependiendo del número de IAH se establece la severidad de la misma, considerándose SAOS severo con un IAH >15.^{14, 19}

MARCADORES DE INFLAMACION EN SAOS.

El SAOS resulta en episodios repetitivos y severos de hipoxemia que estimulan el estrés oxidativo con formación de especies reactivas de oxígeno, disminución de la expresión del óxido nítrico sintetasa endotelial, favoreciendo disfunción endotelial. Así mismo, el resultante de la fragmentación del sueño y disminución en la cantidad inducen un incremento en los niveles citocinas que pueden estimular una mayor respuesta inflamatoria. Todo lo anterior lleva a un aumento de TNF- α , IL-6 y PCR; mismas que también se han implicado en los mecanismos inmunológicos de la obesidad. Más aún, el aumento de estos marcadores correlacionan con el grado de severidad de SAOS, siendo más pronunciada esta asociación con IL-6 que con PCR y otros biomarcadores. Esto es debido al ciclo circadiano de la IL-6. En pacientes con SAOS, debido a los eventos respiratorios durante la noche, se estimula una mayor producción de IL-6, con lo cual aumentan los niveles séricos de esta interleucina, lo cual coincide con la toma matutina de las muestras. Existe además sobreexpresión de IL-8 como consecuencia del estímulo vibratorio generado por el ronquido, coexistiendo también elevación de IL-1 β , moléculas de adhesión como VCAM e ICAM, factores de coagulación (factor VIII, factor tisular). Los estudios realizados en pacientes demuestran que la elevación en estos marcadores de inflamación puede correlacionarse con el nivel de gravedad de la enfermedad.^{20, 21}

ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN

Los eritrocitos son el principal mecanismo de transporte de oxígeno (O₂) desde los pulmones a las células y tejidos del cuerpo. Tienen una forma bicóncava que les permite adaptarse a una mayor superficie de intercambio de O₂ por dióxido de carbono en los tejidos. Su membrana es flexible, lo que les permite atravesar los más estrechos capilares. Cualquier trastorno que reduzca la cantidad de O₂ transportada a los tejidos aumenta habitualmente la producción de eritrocitos. En altitudes muy elevadas y en algunas situaciones clínicas, donde la cantidad de O₂ está muy reducida, se transporta una cantidad insuficiente de éste a los tejidos, y la producción de eritrocitos se ve aumentada. En este caso, no es la concentración de eritrocitos en la sangre la que controla su producción, sino la cantidad de O₂ transportado a los tejidos en relación con la demanda tisular de O₂, por tanto se considera que estados clínicos patológicos

donde existe hipoxemia, se estimulará un aumento en la producción y diferencia en el tamaño de los eritrocitos

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida de la variación en el tamaño de los eritrocitos, hace referencia al grado de heterogeneidad en el tamaño. Estas variaciones en el tamaño de los eritrocitos se expresan con el término de anisocitosis. En circunstancias particulares, los eritrocitos pueden ser sometidos a un aumento o disminución importante en su volumen. Esta plasticidad intrínseca de la membrana plasmática del eritrocito y el contenido modesto de moléculas intracelulares permite esta notable contracción y expansión de tamaño y volumen. El aumento del ADE implica una gran variación en el tamaño de los eritrocitos, y un ADE bajo implica una población más homogénea de eritrocitos. Existen ciertos factores fisiológicos que pueden determinar un aumento del ADE tales como deficiencia de eritropoyetina y una respuesta menor a la misma, envejecimiento y origen étnico.²²

La curva de distribución de los volúmenes de eritrocitos es una parte integral del análisis del conteo automatizado de eritrocitos. De forma habitual el ADE se calcula como el coeficiente de variación (CV) de la distribución del volumen de glóbulos rojos (RDW (ADE) = [desviación estándar / MCV] x 100), expresado en porcentaje.²³ Su valor de corte varía dependiendo del equipo de laboratorio utilizado. De forma general se considera normal valores de 11.5% a 14%, y se considera anormal o elevación del ADE valores superiores a 14%, lo que corresponde al percentil 95 de ADE para la población de referencia en el National Health and Nutrition Examination Survey III study (NHNESS III). En nuestro Hospital el punto de corte de normalidad se establece de 11.5 a 14.5%.²⁴

Tradicionalmente el ADE se ha utilizado para ayudar en el diagnóstico diferencial de la anemia, sin embargo, se ha encontrado una utilidad más allá de este uso.²² En los últimos años, las investigaciones han permitido tener una mejor comprensión de la función central de la inflamación y su alcance en diversas patologías, principalmente en el proceso de aterogénesis y riesgo cardiovascular. Entre los biomarcadores propuesto se encuentra el ADE, mismo que ha permitido determinar riesgo cardiovascular, siendo también de utilidad para predecir mayor riesgo de complicaciones en otras enfermedades. Se ha demostrado en estudios realizados en años recientes que la elevación de este parámetro se correlaciona con elevación de otros

marcadores de inflamación tradicionales como VSG, PCR de alta sensibilidad y IL-6, por lo que su utilidad como marcador de inflamación parece viable.²⁴

En consecuencia, la elevación del ADE ha sido ampliamente evaluado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, correlacionando en infarto agudo de miocardio con mayor mortalidad, así como predictor de nuevos eventos isquémicos en pacientes sometidos a intervención percutánea primaria.^{24, 25} Su elevación también es un predictor de riesgo para tromboembolia pulmonar (TEP) en pacientes hospitalizados y en aquellos pacientes que desarrollan TEP predice mayor mortalidad que aquellos pacientes con ADE normal. Igualmente se ha asociado como factor de riesgo independiente para fibrilación auricular de origen valvular y no valvular, así como enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca.^{22, 26} De igual forma, se ha señalado que en pacientes en estado crítico es un factor predictor independiente de mortalidad a 28 días y 1 año, independientemente de los valores de hemoglobina, predice asociado a mayor tiempo de estancia en Unidad de cuidados intensivos y un mayor número de días bajo ventilación mecánica.^{27, 28} En pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que inician tratamiento con zidovudina en los primeros 4 meses de tratamiento cursan con elevación de ADE hasta valores mayores de 19% por lo que también se ha sugerido su posible utilidad como parámetro a evaluar el apego a tratamiento antiretroviral.²²

Por otra parte, se ha visto que el aumento en la heterogeneidad de las isoformas del eritrocito correlaciona con mayor riesgo para cáncer, encontrando una mayor elevación del ADE en pacientes con diagnóstico de cáncer de colon, mama, próstata, que les confiere a su vez mayor mortalidad. En pacientes con mieloma múltiple se correlaciona positivamente con el estadio clínico de la enfermedad además de ser factor pronóstico de respuesta a tratamiento, es decir, a menor valor del ADE se ha demostrado una respuesta favorable al tratamiento.²⁹

En paciente con DM2 se ha encontrado que la elevación del ADE correlaciona con aumento de HbA1c y con mayores complicaciones microvasculares. En este rubro se ha observado de forma interesante que un aumento en la relación ADE/VCM se asocia de forma independiente con presencia de cetoacidosis. De igual forma, en el estudio ICARIA se encontró un mayor riesgo para síndrome metabólico en aquellos con ADE mayor de 14%.³⁰

En el contexto de enfermedades renales son pocos los estudio realizados, pero se ha observado que la elevación del ADE confiere de forma muy particular mayor riesgo para disminución la función renal independientemente de la edad, género, VCM y los valores de hemoglobina (dds ratio de 1.98).³¹

Su utilidad también se ha observado en pacientes con enfermedades hepáticas, encontrando una relación de mayor mortalidad con aumento del ADE en pacientes con infección por virus de hepatitis B en cualquier etapa de la enfermedad, además de ser factor predictor independiente para riesgo de NASH (odds ratio de 1.75), y en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier causa correlaciona con elevación de parámetros bioquímicos como bilirrubina, tiempos de coagulación y disminución de albumina y plaquetas.³²

En todos estos estados de inflamación crónica se ha demostrado que la actividad de las citoquinas pro-inflamatorias causa una desregulación de la homeostasis del hierro, se inhibe la proliferación de células progenitoras eritroides y se deteriora la expresión gen de eritropoyetina, lo que lleva a un aumento de ADE. Se ha llegado a suponer que en sobrepeso y obesidad, al ser también un estado de inflamación crónica, cursan con elevación del ADE, particularmente los estudios realizados para correlacionar elevación con otros marcadores de inflamación en Obesidad con aumento del ADE han sido hasta cierto punto controversiales, sin embargo, en la mayoría de ellos ha correlacionando de forma positiva tanto con marcadores bioquímicos como con parámetro antropométricos, encontrando también incremento del ADE en pacientes con Obesidad y mayor número de comorbilidades asociadas, siendo la asociación más fuerte en aquellos con mayor riesgo cardiovascular, concluyendo en este aspecto que el uso del ADE como biomarcador de inflamación en Obesidad parece viable.³³

Ancho de distrucion eritrocitaria y severidad de SAOS.

El SAOS es una enfermedad común que está asociada a mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los mecanismos involucrados en esta asociación son complejos y diversos, Se describe por parte del SAOS que existe una elevación de la actividad neuronal simpática y disfunción endotelial con aumento de las resistencias vasculares. Así mismo, debido a los episodios repetitivos del colapso repetitivo de la vía aérea se genera un estrés oxidativo por

hipoxia intermitente, desencadenando un estímulo para la cascada de inflamación, estando implicada los macrófagos, linfocitos y principalmente monocitos. Concomitantemente en la obesidad se desarrollan regiones locales de hipoxia debido a un suministro inadecuado de sangre y la capacidad limitada de difusión de oxígeno en los adipocitos hipertróficos. Todos estos mecanismos favorecen un mayor estrés celular, favoreciendo alteración en la secreción de adipocinas, y en última instancia desencadenando el proceso de inflamación.³⁴ Bajo este contexto, donde existe un mayor estado de inflamación crónica en SAOS se ha demostrado el valor del aumento del ADE como marcador de inflamación, sugiriendo que existe además una correlación con la severidad del SAOS.^{35, 36, 37}

En 2012 Ozsu et al, realizaron un estudio para evaluar la correlación del ADE, SAOS y riesgo cardiovascular. En este estudio los valores del ADE fueron mayores en el grupo de SAOS que en pacientes sin SAOS, [13.6% (12–23%) vs. 12.9% (11.7– 14.5%), $p = 0.003$]. Así mismo, los valores del ADE fueron mayores en pacientes con SAOS y enfermedades cardiovasculares. [13.7% (11.7–23.2%) vs. 13.2% (12–16.9%), $p = 0.001$] confirmando mayor riesgo de enfermedad cardiovascular con un ADE mayor de 13.6 (odds ratio [OR] = 1.5 [95% CI = 1.0–2.0], $p = 0.014$).³⁸ De igual modo, en el ensayo realizado por Sökücü Sinem et al, demostraron que el ADE aumenta significativamente con el aumento de la gravedad del SAOS ($p = 0,046$) y se correlaciona positivamente con el IAH y negativamente con el tiempo de sueño ($p = 0,028$, $r = 0,217$), saturación media de oxígeno de la hemoglobina ($p = 0,003$, $r = -0.239$), valor mínimo de desaturación ($p = 0,016$, $r = -0.235$).³⁹ Finalmente en la revisión realizada en 2016 por Saygin M et al, para evaluar la utilidad del ADE en pacientes con SAOS, encontró resultados similares a los anteriores, reportándose que ADE y el ancho de distribución plaquetaria es mayor en los pacientes ≥ 40 años de edad con enfermedades cardiovasculares ($p = 0,016$), correlación positiva entre el ADE MPV, ADE, y el índice de masa corporal, así como el índice de PLT y apnea-hipopnea.⁴⁰ Bajo este panorama se puede decir que el ADE podría utilizarse junto con otros marcadores como un parámetro a evaluar alteraciones del sueño en pacientes obesos que presentan SAOS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La obesidad y el síndrome de apnea obstructiva del sueño son un problema de salud pública por su alta prevalencia y el impacto negativo que generan en el ámbito social, económico y de salud dado las comorbilidades y mortalidad que conllevan. La obesidad por si sola confiere un mayor riesgo cardiovascular al favorecer un mayor estado pro-inflamatorio. Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de múltiples patologías, entre ellas SAOS y alteraciones en la arquitectura del sueño.

En nuestro Hospital se realizó en 2013 un estudio descriptivo de la población que acude a la Clínica del Sueño del Hospital General de México encontrando una elevada prevalencia de obesidad mórbida (60.4%), la mayoría de ellos con SAOS grave hasta en un 56.6%, somnolencia excesiva en 28.6%. hipoxemia en el 22.2% e hipercapnia en 28.6%, mostrando un panorama similar a lo descrito en otras poblaciones.

Bajo este contexto donde la prevalencia de la obesidad mórbida y las alteraciones del sueño con repercusión en el intercambio gaseoso es alta es necesario contar con pruebas que nos permitan realizar la identificación y estratificación de severidad de las mismas. En los pacientes que se hace referencia con un diagnóstico clínico de SAOS, el ADE puede ser por lo tanto considerado como una herramienta de diagnóstico y marcador de la gravedad de la condición.

Desconocemos si en nuestro medio el ADE tiene relación con los elementos de la arquitectura del sueño y si existe correlación con sus parámetros en sujetos obesos.

JUSTIFICACIÓN.

El reporte del ADE en la biometría hemática está ampliamente disponible en todos los centros, es económicamente accesible y fácil de obtener debido a que se reporta de forma rutinaria dentro de los parámetros evaluados en un hemograma. Se han probado muchos marcadores de inflamación y severidad tanto en Obesidad como SAOS, tales como TNF- α , IL6, PCR, VSG, y el IAH. La elevación del ADE correlaciona con la elevación de otros marcadores de inflamación, por lo que se ha considerado también como un marcador de inflamación. Es por tanto, que este parámetro puede ser de gran utilidad clínica en pacientes con SAOS para evaluar la severidad de SAOS, y para tener sospecha de otras alteraciones por la fragmentación del sueño. Se ha estipulado que existe variación en los valores del ADE según las diferentes etnias, se desconoce si esta variación afectaría su uso como marcador de severidad en SAOS según lo reportado en otras series. A este respecto, es poca la información que se tiene de este marcador en nuestra población, por lo que este estudio pretende generar conocimiento sobre la utilidad ADE para predecir severidad y alteraciones en la estructura del sueño.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la relación entre los trastornos del sueño y el ADE.

Objetivos Específicos:

1. Determinar correlación de Pearson entre ADE y el índice de apneas.
2. Determinar correlación de Pearson entre ADE y el índice hipopneas.
3. Determinar correlación de Pearson entre ADE y el índice el índice de apenas-Hipopneas.
4. Determinar correlación de Pearson entre ADE y saturación de oxígeno.
5. Determinar correlación de Pearson entre ADE y el peso e IMC.
6. Determinar la diferencia de medias del ADE entre los diferentes grupos de obesidad.
7. Determinar la diferencia de medias del ADE en los sujetos con y sin SAOS
8. Determinar el cuartil 3 del valor de ADE en los sujetos con obesidad
9. Calcular la frecuencia de sujetos con ADE elevado en el grupo que padece SAOS y pacientes sin SAOS.

HIPÓTESIS

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es una enfermedad cardiometabólica frecuente en pacientes obesos que incluye alteración en marcadores celulares de inflamación. El ADE es un marcador que se usó en los últimos años para predecir un pronóstico adverso en enfermedades cardiovasculares, pulmonares como tromboembolia pulmonar, enfermedad renal crónica, pacientes en estado crítico y choque séptico en los cuales se ha observado elevación de los niveles de ADE derivado de una mayor heterogeneidad de sus isoformas. Así mismo, la hipoxia en SAOS afecta a factores de crecimiento, y a que estos pueden impactar en la anisocitosis y modificar el ADE. En consecuencia observaremos:

- Una correlación positiva entre el ADE e índice de apneas (IA), índice de hipopneas (IH), índice de Apneas-hipopneas (IAH).
- Una correlación negativa con la Saturación de oxígeno
- Una relación entre el ADE y el peso e IMC.
- Una relación entre los niveles de ADE y el grado de Obesidad.
- Que los niveles de ADE será mayor en sujetos con diagnóstico de SAOS con respecto a sujetos sin SAOS.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Se evaluaron a pacientes del Hospital General de México que acuden a la Clínica de Atención Integral del paciente con Diabetes y Obesidad, que contaban con diagnóstico de Obesidad de cualquier grado que se encontraban en protocolo de estudio por trastorno del sueño y SAOS.

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No aplica por ser estudio descriptivo

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Hombres y mujeres.
- Edad: Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de obesidad, índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m²
- Que cuenten con expediente completo el cual incluya paraclínicos y variables suficientes para evaluar el grado de obesidad así como polisomnografía.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Se excluirá toda paciente embarazada;
- A todo sujeto que fuera incapaz de realizar las pruebas de polisomnografía;
- Que contara con antecedentes de inflamación crónicas como enfermedades reumáticas e infecciones crónicas.;
- Todo sujeto con infección aguda, enfermedad pulmonar crónica y tabaquismo.
- Alteraciones estructurales del tórax
- Paciente post operados de patología neurológica
- Pacientes cuyo expediente no cuente con las variables del estudio

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dicotómica
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Discretas
Peso	Peso registrado en hoja de enfermería.	Continua
Talla	Talla registrada en hoja de enfermería.	Continua
Índice de masa corporal	Calculo por medio de la fórmula: $\text{peso}/\text{Talla}^2(\text{Kg}/\text{m}^2)$	Continua
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Hematocrito	Valor de hematocrito registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Plaquetas	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)	Variación en el tamaño de los eritrocitos registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Leucocitos totales	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Neutrófilos totales	Valor de neutrófilos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Linfocitos totales	Valor de linfocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Monocitos totales	Valor de monocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Porcentaje de grasa	Valor de contenido de grasa expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de músculo	Valor de contenido de músculo expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de agua	Valor de contenido de agua expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de hueso	Valor de contenido de hueso expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Presión arterial sistólica	Presión máxima que se alcanza en la sístole ejercida sobre la pared de los vasos	Continua
Presión arterial diastólica	Mínima presión de la sangre contra las arterias en la diástole. Depende de la resistencia vascular periférica	Continua

PAM	Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. $2(TAD) + TAS/3$	Continua
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco	
Diabetes mellitus tipo 2	Paciente que cumpla con criterios de DM o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Paciente que cumpla con criterios de HAS o bien, sea paciente ya conocido.	Dicotómica
Infarto agudo de miocardio	Isquemia miocardia	Continua
Hipotiroidismo	Disminución o ausencia de enzimas tiroideas	Dicotómica
Índice de Epworth	Índice de somnolencia diurna	Discreta
Severidad de SAHOS	Estratifica severidad de trastorno del sueño	Categórica
Movimientos oculares	Numero de movimientos oculares que se presentan durante el sueño	Categórica
Índice de despertares	Numero de despertares por episodios de apnea	Categórica
Apneas e hipo apneas	Evento de apnea o hipo apneas durante el sueño	Categórica

PROCEDIMIENTO: Se revisaron 131 expedientes donde se registraron las variables de interés y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. La recolección de datos se realizó de forma retrospectiva. No se realizó ninguna intervención a los sujetos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva de las variables de interés. Se calculó media y desviación estándar para variables cuantitativas. Se realizó análisis de varianza para comparar medias en diferentes grupos y se realizó correlación de Pearson entre las variables cuantitativas de interés.

IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO.

Este estudio no contempla la intervención o la manipulación de tratamiento de los pacientes del Hospital General de México que acuden a la Clínica de Atención Integral del paciente con Diabetes y Obesidad. Únicamente contempla el análisis de los registros ya existente.

RESULTADOS

Se estudiaron 103 sujetos usuarios de la Clínica de Atención Integral para Diabetes y Obesidad (CAIDO) del Hospital General de México. Todos los pacientes cuentan con algún grado de Obesidad y cuentan con registro completo de evaluación inicial de trastornos de la arquitectura de sueño. Se consideraron todos los pacientes con registros completos sin antecedentes de tabaquismo ni de infecciones agudas o crónicas presentes al momento de su evaluación.

Del total de los pacientes, 83 sujetos (80.6%) corresponden al género femenino, 62 sujetos (60.2%) cuenta con el antecedente de HAS, 29 sujetos (28.2%) cuentan con antecedente de DM2, y 29 sujetos (28.8%) presentan hipotiroidismo. Solamente un sujeto presento antecedente de enfermedad vascular cerebral y ninguno tenía antecedentes cardiovasculares. Fueron categorizados en dos grupos, pacientes con y sin SAOS y a su vez el grupo de SAOS fue categorizado en leve, moderado y severo. Del total de pacientes, 20 sujetos (19.4%) no tenían SAOS, 10 sujetos (9.70%) presentaba SAOS leve, 21 sujetos (20.38%) tenia SAOS moderado y 52 sujetos (50.48%) presento SAOS severo. De la población general la media del ADE fue de 14.5. (Tabla 1).

Se calculó correlación de Pearson entre los valores de ADE y los elementos de la arquitectura del sueño medidos por polisomnografía. Se encontró una correlación positiva moderada con el índice de apnea-hipopnea ($r=0.31$, $p= 0.001$) (grafico 1); correlación positiva fuerte con L/S2 y L/S3 ($r=0.52$, $p < 0.001$; y $r= 0.67$, $p<0.001$ respectivamente) (Grafico 2) y correlación baja con IMC ($r=0.26$, $p=0.007$) (grafico 3).

Existe correlación negativa moderada con la saturación de oxígeno ($r=-0.45$, $p < 0.001$), (grafico 4) y correlación negativa débil con TST pero no significativa ($r= -0.15$, $p=0.12$). No se encontró correlación con el índice de apneas (IA) y el índice de hipopneas (IH) ni con el peso.

Se realizó análisis de la varianza de los valores de ADE en las diferentes categorías de obesidad (grado 1, 2 y 3). Existe homogeneidad de varianza ($p=0.36$); con un valor F de 1,56,

con una $p=0.2$, concluyendo que no hay diferencias entre las medias del ADE en las tres categorías.

Se realizó la comparación de las medias del ADE entre el grupo con SAOS y el grupo sin SAOS. La media de ADE en el grupo con SAOS es mayor (14,6 vs 14,1), pero estadísticamente no significativa ($F=1.46$, con una $p =0.23$).

TABLA 1. CARACTERIZACION DE PACIENTES.

	SEXO		ANTECEDENTE HAS		ANTECEDENT E DE DM2		ANT. HIPOTIROIDI SMO		DE OBESIDAD			SAOS			
	M N = 20 (+)	F N = 83	SIN HAS N = 41	CON HAS N = 62	SIN DM2 N = 72	CON DM2 N = 29	SIN N = 72	CON N = 29	GRADO 1 N = 8	GRADO 2 N = 29	GRADO 3 N = 66	SIN SAOS N = 20	SAOS LEVE N = 10	SAOS MODERADO N = 21	SAOS GRAVE N = 52
Edad (año)	41 (8.6)	42.82 (10.06)	39.21 (9.056)	46.66 (9.08)	41.16 (9.56)	46.41 (9.61)	41.96 (9.78)	43.79 (9.88)	41.67 (7.33)	42.74 (8.80)	42.47 (10.61)	37.92 (6.50)	34.50 (13.03)	42.47 (10.44)	45.58 (8.65)
Peso (kg)	122.76 (21.26)	107.13 (17.09)	111 (19.88)	108.93 (17.61)	109.69 (18.27)	111.40 (20.99)	108.79 (17.81)	113.54 (21.39)	91.43 (8.36)	98.44 (8.39)	117.88 (18.82)	105.53 (20.59)	113.56 (24.38)	106.61 (18.27)	112.96 (17.67)
Talla (mts)	1.69 (0.71)	1.57 (0.06)	1.60 (0.06)	1.59 (0.08)	1.59 (0.07)	1.661 (0.097)	1.61 (0.08)	1.58 (0.08)	1.63 (0.09)	1.62 (0.07)	1.58 (0.08)	1.61 (0.06)	1.62 (0.06)	1.60 (0.09)	1.59 (0.08)
IMC (kg/m2)	42.74 (7.32)	42.886 (6.68)	42.93 (7.57)	42.75 (5.58)	43.07 (6.507)	42.20 (7.62)	42 (6.03)	45.05 (8.09)	33.16 (0.81)	37.38 (1.38)	46.63 (5.50)	40.14 (5.88)	42.76 (6.94)	41.45 (5.57)	44.58 (7.32)
PI	66.23 (6.16)	53.71 (4.53)	56.29 (6.69)	55 (7.32)	55.52 (6.07)	57.85 (9.002)	56.87 (7)	54.135 (6.48)	58.18 (8.13)	57.51 (6.41)	55.19 (6.96)	56.72 (5.60)	56.73 (4.66)	56.03 (8.08)	55.80 (7.29)
Cintura (cm)	128.07 (18.82)	116.96 (16.41)	118.46 (18.18)	119.93 (16.36)	118.19 (16.36)	121.76 (20.22)	117.24 (16.44)	123.84 (19.03)	101.5 (7.12)	109.47 (8.44)	125.79 (17.60)	110.91 (14.57)	114.50 (15.82)	115.82 (14.69)	124.57 (18.50)
Cadera (cm)	127.53 (20.54)	132.60 (17.21)	132.21 (19.94)	130.84 (14.87)	130.07 (15.34)	136.29 (23.70)	128.86 (15.22)	138.76 (22.20)	131.5 (31.97)	120.76 (9.41)	136.45 (16.46)	128.66 (11.21)	132.25 (11.13)	130.52 (10.78)	133.16 (23.23)
Relación C/C	1.08 (0.78)	0.88 (0.09)	0.90 (0.113)	0.91 (0.098)	0.91 (0.09)	0.907 (0.14)	0.91 (0.09)	0.90 (0.13)	0.80 (0.16)	0.91 (0.08)	0.92 (0.10)	0.86 (0.06)	0.86 (0.07)	0.88 (0.09)	0.94 (0.11)
TAS (mmHg)	121.69 (11.28)	124.15 (18.06)	118.31 (12.81)	130.90 (19.21)	122.02 (15.97)	128.65 (19.19)	120.16 (14.78)	132.74 (19.07)	110.17 (11.17)	121.89 (12.09)	126.35 (18.57)	119.17 (18.31)	122.83 (22.25)	120.82 (12.03)	126.94 (17.67)
TAD (mmHg)	75.69 (10.32)	78.18 (10.70)	76.33 (10.19)	79.55 (11.02)	78.31 (9.80)	75.88 (12.85)	75.73 (8.35)	82.79 (13.93)	69.67 (8.89)	75.16 (7.92)	79.95 (11.20)	76.83 (10.67)	78.83 (6.64)	72.47 (6.82)	80.52 (11.94)
TAM	91.2 (9.98)	93.50 (11.7)	90.32 (9.82)	96.66 (12.52)	92.88 (10.64)	93.47 (13.81)	90.54 (9.24)	99.40 (14.02)	83.16 (8.44)	90.73 (6.53)	95.41 (12.60)	90.94 (12.49)	93.50 (10.56)	88.58 (6.18)	95.98 (12.69)
Neutrófilos	3613 (1055.4)	4471 (1308.91)	4821.79 (1193.50)	4341.45 (1457)	4400 (1322.92)	4028 (1233.99)	4298.3 (1320.35)	4330 (1289.62)	4056.67 (465.68)	4255.26 (1396.06)	4365.16 (1353.04)	4200 (1338)	4433 (1329.16)	4113.35 (1147.48)	4423.18 (1399.69)
Linfocitos	2110 (826.73)	2286 (635.340)	2265.83 (738.94)	2236.86 (584.45)	2207 (635.23)	23.89.35 (779.83)	2208.35 (657.41)	2368.42 (716.13)	2378.33 (849)	2067.89 (596.21)	2317.42 (679.65)	2558 (588.46)	2433.33 (524.08)	2021.71 (659.39)	2228.48 (705.887)
ADE	13.83 (0.59)	14.56 (1.87)	14.40 (2.02)	14.45 (1.25)	14.49 (1.85)	14.21 (1.31)	14.26 (1.74)	14.84 (1.66)	14.16 (0.73)	14.11 (1.26)	14.59 (1.98)	14.04 (0.79)	14.1 (1.20)	14.36 (1.68)	14.64 (2.06)
TC/min	476.115 (11.22)	484.059 (8.96)	482.005 (9.95)	483.25 (9.86)	482.12 (9.18)	483.79 (11.89)	482.28 (10.85)	481.66 (6.84)	484.66 (8.23)	485.31 (9.46)	481.01 (10.11)	482.16 (2.62)	484.66 (10.01)	486.50 (12.94)	480.24 (9.33)
TST/min	414 (37.36)	383.091 (7.14)	386.83 (57.59)	392.10 (77.06)	387.62 (68.15)	393.44 (61.27)	398.03 (47.78)	366 (96.92)	388.91 (39.52)	406.63 (90.85)	381.34 (76.60)	400 (43.49)	407.66 (39.93)	392.35 (56.30)	380.01 (80.39)
L/S1 (min)	19.65 (30.62)	19.35 (16.6)	21.84 (24.42)	16.13 (10.35)	19.39 (21.67)	19.47 (13.04)	19.78 (22.26)	18.44 (11.50)	15 (7.32)	21.81 (24.71)	18.96 (18.71)	26.70 (28.53)	16.83 (9.54)	20.32 (12.29)	16.75 (20.50)
L/S2 (min)	5.30 (7.78)	1.89 (8.54)	3.55 (10.91)	1.19 (2.52)	3.09 (9.60)	0.88 (2.78)	3.29 (9.84)	0.605 (1.65)	0.66 (1.08)	1.68 (3.72)	3.18 (10.33)	0.375 (0.71)	2.58 (4.71)	0.647 (0.931)	4.30 (11.78)
L/S3	33.38 (33.56)	49.07 (54.24)	52.62 (60.24)	37.28 (34.42)	47 (55.32)	43.29 (36.93)	42.90 (51.74)	54.26 (49.84)	37 (20.86)	36.21 (25.35)	51.70 (61.25)	45.50 (29.34)	50.83 (43.36)	39.35 (28.44)	48.88 (66.62)
L/REM	148.15 (97.15)	151.36 (105.02)	159.85 (103.77)	138.50 (102.15)	136.54 (92.04)	193.53 (123.55)	148.92 (93.01)	155.44 (127.60)	196.50 (157.32)	128.23 (69.45)	154.31 (106.42)	135.54 (104.04)	131 (55.96)	170.47 (109.49)	149.71 (107.63)

Cambios de etapa	100.62 (28.70)	102.84 (41.706)	103.69 (45.01)	100.69 (30.89)	102.69 (42.36)	101.59 (29.70)	104.22 (42.27)	97.74 (31.17)	113 (27.09)	93 (24.83)	105.02 (24.83)	92.83 (19.66)	106.67 (35.38)	100.76 (24.039)	105.97 (50.75)
Eficacia del sueño (1/%)	87 (7.23)	78.80 (14.5)	80.35 (12.13)	80.39 (15.93)	80.06 (14.30)	81.27 (12.37)	82.49 (9.93)	74.88 (19.95)	80.21 (7.78)	83.77 (8.22)	78.88 (16.08)	82.95 (8.82)	84.08 (7.30)	80.75 (11.54)	78.55 (16.93)
SC/IA	30.45 (24.32)	25.58 (92.57)	34.30 (108.09)	16.03 (27.10)	28.021 (95.28)	21.99 (31.33)	11.74 (20.62)	64.60 (151.19)	8.70 (17.08)	5.97 (8.84)	38.07 (103.69)	0.23 (0.45)	2.61 (2.25)	7.87 (21.64)	50.01 (115.48)
SC/IH	36.53 (28.35)	32.87 (61.52)	38.84 (72.76)	26.48 (19.30)	34.50 (64.41)	30.78 (20.21)	36.09 (64.95)	27.06 (24.19)	21.38 (23.46)	19.18 (20.48)	41.63 (68.35)	1.80 (1.51)	8.08 (2.18)	19.61 (6.95)	56.94 (74.16)
SC/IAH	66.96 (43.24)	39.72 (41.54)	46.80 (47.91)	42.41 (35.81)	42.31 (43.89)	52.78 (40.07)	38.02 (36.43)	62.74 (53.41)	30.21 (30.72)	24.99 (35.32)	55.79 (47.12)	1.83 (1.63)	10.7 (1.36)	22.68 (5.06)	78.28 (38.95)

(*) desviación típica, HAS: hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IMC: índice de masa corporal; C/C: cintura/cadera; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica; TAM: presión arterial media; ADE: ancho de distribución eritrocitaria; TC: tiempo en cama; TST: tiempo total e sueño; L/S 1,2,3: latencia de sueño en etapa 1, 2, 3; REM: movimiento ocular rápido, IA: índice de apneas, IH; índice de hipopneas, IAH: índice de apneas-hipopneas.

Gráfico 1. Correlación entre ADE e IAH

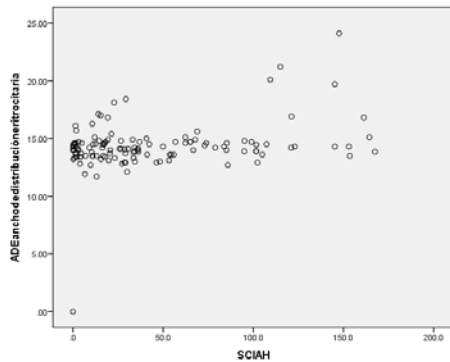


Gráfico 3 Correlación entre ADE e Sat.O2

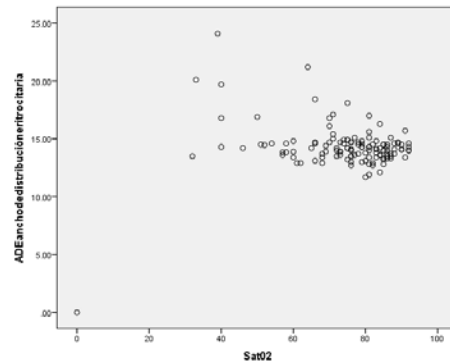


Gráfico 2. Correlación entre ADE e L/S2

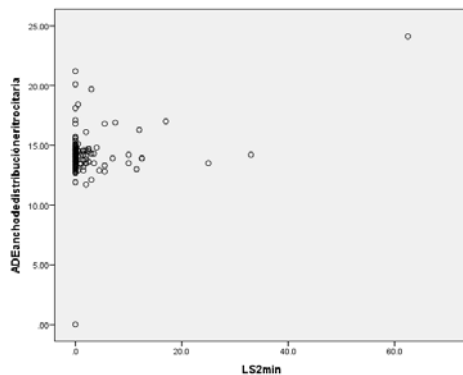
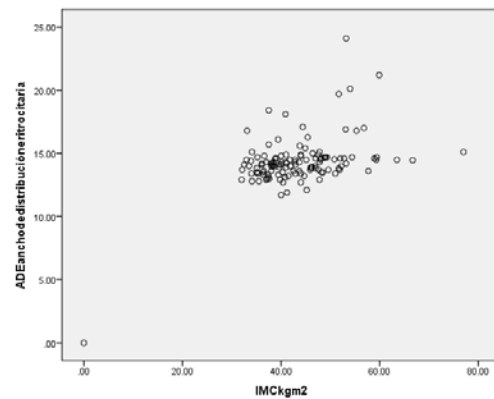


Gráfico 4. Correlación entre ADE e IMC.



DISCUSIÓN

El aumento progresivo de la población obesa así como la alta incidencia de trastornos respiratorios del sueño relacionados con la obesidad, en particular el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, hacen necesario un abordaje multidisciplinario de estos pacientes especialmente por las múltiples comorbilidades asociadas. El ancho de distribución eritrocitaria como marcador de inflamación ha mostrado utilidad en otras situaciones clínicas, principalmente cardiovasculares; que son también parte frecuente de las situaciones clínicas coexistentes con los trastornos respiratorios asociados al dormir.

En el presente estudio investigamos si existe un incremento del ADE en pacientes obesos con SAOS que presenta mayor IAH, es decir, mayor severidad de la enfermedad. En este punto encontramos que existe una correlación positiva encontramos que aquellos pacientes obesos con SAOS tuvieron una correlación positiva del ADE con el índice de apnea-hipopnea ($r=0.31$, $p= 0.001$). Considerando que en pacientes con SAOS existe un colapso repetitivo de la vía aérea presentando entonces episodios de apnea e hipopnea se espera que estos episodios cursen con hipoxemia, por lo que a mayor IAH habrá mayor estado de hipoxemia crónica. Se sabe que este estímulo genera la activación de vías de inflamación destinadas a la compensación de este factor, principalmente con repercusión en los eritrocitos, lo cual justificaría modificaciones en el ADE. Este resultado es similar al de otros estudios clínicos, como lo reportado por Simen et al, demostraron que en pacientes con SAOS el aumento del ADE correlaciona de forma positiva con un mayor IAH, En 2012 Savas et al y en 2014 Huyal et al, encontraron cada uno en sus estudios que en pacientes con SAOS, este mismo parámetro correlaciona positivamente con el IAH; recientemente Mustafá et al reportaron en su estudio esta misma correlación positiva del ADE con el IAH.

Nuestros resultados mostraron también que existe una correlación negativa moderada del ADE con la saturación de oxígeno, punto que señala nuevamente a la hipoxemia como un marcador determinante en la modificación del ADE. Este resultado es comparable con otros estudios realizados hasta el momento, en los cuales se ha encontrado que existe una correlación negativa con el promedio de saturación.

Otro hallazgo de nuestro estudio es la correlación positiva fuerte del ADE con elementos de la arquitectura del sueño, específicamente L/S2 y L/S3 ($r=0.52$, $p < 0.001$; y $r= 0.67$, $p<0.001$ respectivamente). En el contexto de alteraciones de la arquitectura del sueño en pacientes con SAOS se sabe que el sueño REM es el momento de mayor riesgo para presentar episodios severos y prolongados de apnea debido a la relajación de musculatura. Los episodios de apnea e hipopnea se producen a la frecuencia máxima durante la etapa 1 y 2 del sueño REM, con lo cual cabría suponer que es en estas etapas donde se produce mayor hipoxemia sostenida, generando entonces mayor estímulo para producir eritrocitos con mayor heterogeneidad en su tamaño y por tanto del ADE. A este respecto no se cuentan con otros estudios para comparar este resultado.

En nuestro estudio encontramos también que la media del ADE en el grupo con SAOS fue mayor comparado con el grupo de pacientes obesos sin SAOS, sin embargo, no hubo significancia estadística. Esto contrasta con lo reportado en otros estudios. Simen et al, encontró en su estudio que en pacientes con SAOS si existe un aumento del ADE comparado con aquellos pacientes sin esta condición. La explicación para esta diferencia en los resultados comparado con estudios puede ser debido a que en estos se evaluaron no solo a pacientes obesos, sino que incluyeron pacientes con sobrepeso o IMC $<$ de 30 kg/m². Si se considera que la obesidad es *per se* un estado pro-inflamatorio, se esperaría que si todos los pacientes de nuestro estudio fueron obesos debiera existir por ende un mayor ADE por la inflamación asociada a la obesidad independientemente de la coexistencia o no del SAOS. Sin embargo, otra explicación que podría también justificar este hallazgo es la asociación del síndrome de obesidad hipoventilación o la hipoventilación diurna, frecuentemente presentada en pacientes obesos sin SAOS; por lo que la hipoventilación junto con la hipoxemia sostenida pudieran ser determinantes críticos en el aumento del ADE.

Finalmente, se considera que en los pacientes con SAOS, debido a la hipoxemia sostenida se favorece la activación del sistema simpático, favoreciendo vasoconstricción sobre el vaso sanguíneo además de lesión endotelial, que a su vez estimula la remodelación de la adventicia vascular, que conducen a la producción de lesiones plexiformes, las cuales

juegan un papel importante en la fisiopatogenia de la hipertensión pulmonar. ¿Podrá existir una correlación entre la hipoventilación– hipoxemia sostenida y la remodelación vascular con la modificación del ADE como mecanismo compensador ante estos insultos? ¿Puede entonces el ADE ser un factor predictor de Hipertensión pulmonar en pacientes obesos con SAOS y sin SAOS? Estas son nuevas preguntas que surgen ante esta evidencia.

CONCLUSIONES

Nuestros datos sugieren que, al igual que en el resto de estudios realizados, la elevación del ADE en pacientes obesos con SAOS refleja mayor severidad de la enfermedad. El ADE es por tanto es un marcador de fácil acceso, que puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico, para poder realizar intervenciones de prevención secundaria que modifiquen la evolución de la enfermedad

Referencias

- (1). Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):977-989.
- (2) JENSEN, MICHAEL D. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity.* 2006;14(Suppl 1):20S–24S,
- (3) Barquera Simón, Campos Nonato Ismael, Hernández Barrera Lucía, y Rivera Dommarco Juan. «Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Evidencia para la política pública de salud, Obesidad en adultos: los retos de la cuesta abajo.» Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional en Salud y Nutrición. 2012.
- (4) McKinsey Global Institute, “Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis”, 2014.
- (5) X. S. Revelo : H. Luck : S. Winer Morphological and Inflammatory Changes in Visceral Adipose Tissue During Obesity. *Endocr Pathol* (2014) 25:93–101, DOI 10.1007/s12022-013-9288-).
- (6) X. S. Revelo : H. Luck : S. Winer Morphological and Inflammatory Changes in Visceral Adipose Tissue During Obesity. *Endocr Pathol* (2014) 25:93–101, DOI 10.1007/s12022-013-9288-1
- (7) Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg.* 2011 Sep;54(3):819-31. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.003. Epub 2011 Mar 24.
- (8) Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012; 308:1150.
- (9) Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R, Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines.. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2074.
- (10) Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:968.
- (11) Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898.
- (12) Perla A. Vargas, The Link Between Inadequate Sleep and Obesity in Young Adults Y 10, *Curr Obes Rep* (2016) 5:38–50, DOI 10.1007/s13679-016-0186-y
- (13) St-Onge MP, Shechter A. Sleep disturbances, body fat distribution, food intake and/or energy expenditure: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 Jan;17(1):29-37. doi: 10.1515/hmbci-2013-0066.
- (14) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
- (15) Susheel P Patil MD PhD, What Every Clinician Should Know About Polysomnography, *Respir Care* 2010;55(9):1179–1193.
- (16) Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, . Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263.
- (17) Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013
- (18) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM, *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006.

- (19) José Luis Carrillo Alduenda,* Fernando Manuel Arredondo del Bosque,* Margarita Reyes Zúñiga. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. *Neumol Cir Torax* Vol. 69, No. 2, Abril-junio 2010
- (20) Arnardottir ES; Maislin G; Schwab RJ; Staley B; Benediktsdottir B; Olafsson I; Juliusson S; Romer M; Gislason T; Pack AI. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers c-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *SLEEP* 2012;35(7):921-932.
- (21) Nadeem R; Molnar J; Madbouly EM; Nida M; Aggarwal S; Sajid H; Naseem J; Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013;9(10):1003-1012.
- (22) Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*, Early Online: 1–20
- (23) Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia?. *Clin Chim Acta*. 2015 Aug 25;448:107-17. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.021. Epub 2015 Jun 18.
- (24) Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):628-32. doi: 10.1043/1543-2165-133.4.628.
- (25) Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khoueirry G, Bachir R, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2011;119:72-80.
- (26) Roland R.J. van Kimmenade, James L. Januzzi. Determinación del ancho de distribución eritrocitaria. Utilidad en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:593-4.
- (27) Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2013 Dec 9;17(6):R282. doi: 10.1186/cc13145.
- (28) Marion Scharte, MD; Mitchell P. Fink, MD. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No. 12 (Suppl.).
- (29) Lee H, Kong SY, Sohn JY, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014;2014: 145619.
- (30) Engstrom G, Smith JG, Persson M, et al. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *J Intern Med* 2014;276:174–83.
- (31) Oh HJ, Park JT, Kim JK, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:589–94.
- (32) Lou Y, Wang M, Mao W. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e37644
- (33) Wise ES, Hocking KM, Weltz A, et al. Red cell distribution width is a novel biomarker that predicts excess body-mass index loss 1 year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2016 Feb 22. DOI 10.1007/s00464-016-4798-9
- (34) Mafort TT, Rufino R, Costa CH, et al. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. Mafort et al. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2016) 11:28. DOI 10.1186/s40248-016-0066-
- (35) León Subías E, Gómara de la Cal S, Marin Trigo JM. Red Cell Distribution Width in Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2016 Jul 2. pii: S0300-2896(16)30170-3. doi: 10.1016/j.arbres.2016.05.014. [Epub ahead of print] English, Spanish.

- (36) Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S, et al. The correlation between red blood cell distribution width levels with the severity of obstructive sleep apnea and carotid intima media thickness. *Med Sci Monit.* 2014 Nov 7;20:2199-204. doi: 10.12659/MSM.891001.
- (37) Kurt OK, Yildiz N The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 Jun;24(4):371-4. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835d53d4.
- (38) Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, et al Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2012 Jun;190(3):319-26. doi: 10.1007/s00408-012-9376-x. Epub 2012 Feb 7.
- (39) Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, et al. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *J Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):521-5. doi: 10.5664/jcsm.2146
- (40) Saygin M, Ozturk O, Ozguner MF, et al. Akkaya A, Varol E. Hematological Parameters as Predictors of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Angiology.* 2016 May;67(5):461-70. doi: 10.1177/0003319715595934. Epub 2015 Jul 19.