



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**Medicina Interna**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR EDUARDO  
LICEAGA”**

**RELACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y SEVERIDAD EN EL  
SINDROME DE APNEA HIPO-APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN  
PACIENTES OBESOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO  
LICEAGA”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIA DEL CARMEN MORALES LOZANO**

**Asesores:**

**DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS**

**Ciudad de México. 19 DE JULIO DE 2016**



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.

<b>CONTENIDO</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>V</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VI</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>11</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>12</b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>13</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b>	<b>14</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>14</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>15</b>
<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>16</u></b>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	<b><u>30</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b>	<b><u>31</u></b>
<b><u>REFERENCIAS</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>ANEXOS</u></b>	
<b>I. CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
<b>II.... OTROS ANEXOS</b>	

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1 Clasificación de la obesidad -----	4
Tabla 2 Definición de obesidad según la ACEE-----	4
Tabla 3 Cuadro clínico de SAHOS-----	11
Tabla 4 Clasificación de la gravedad del SAHOS-----	12
Tabla 5 Categorización de la población estudiada -----	23
Tabla 6 Características Generales de la Población en Estudio-----	24
Tabla 7 Características clínicas y bioquímicas de la población-----	25
Tabla 8 Categorización del INL -----	25
Tabla 9 Relación del INL e IAH sin CPAP -----	26
Tabla 10 tabla de contingencia del valor del INL en la población-----	26
Tabla 11 Tabla de contingencia del valor del INL y categorización del SAHOS---	27

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 Fisiopatología respiratoria asociada a obesidad -----	7
Figura 2 Mecanismos involucrados en el SAHOS y la inflamación -----	15
Figura 3 Relación del INL en pacientes sanos y con SAHOS-----	28
Figura 4 Relación del INL y gravedad del SAHOS-----	29

## **AGRADECIMIENTOS:**

*A mis padres por el apoyo que me han dado para lograr cada uno de mis sueños, a mi esposo maravilloso que siempre ha estado conmigo en todo momento desde que inicie este recorrido, y a mi hija que me motiva a concluir día con día este gran reto en mi vida profesional, y personal, que es el poder realizar la especialidad más bella y completa “MEDICINA INTERNA”.*

## **ABREVIATURAS**

SAHOS	Síndrome de Apnea Hipo-apnea Obstructiva del Sueño
N/L	Índice Neutrófilo / Linfocito.
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto Interno Bruto
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
ENSANUT	La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
IMC	Índice de Masa Corporal
NSE	Nivel Socio Económico
IOTF	International Obesity Task Force
ACEE	American Association of Clinical Endocrinologists and American College Endocrinology
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
VRE	Volumen de Reserva Espiratoria
CRF	Capacidad Residual Función
CPT	Capacidad Pulmonar Total
FEV1	Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo
FEM	Flujo Espiratorio Máximo.
V/Q	Ventilación Perfusión
SOH	Síndrome de Obesidad Hipoventilación
AAMS	Academia Americana de Medicina del Sueño
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
SaO <sub>2</sub>	Saturación de Oxígeno
CO <sub>2</sub>	Bióxido de carbono
CC	Circunferencia Cervical
IAH	Índice Apnea Hipo-apnea
IA	Índice de Apnea
SCIA	Índice de Apnea sin CPAP
IH	Índice de Hipo-apnea
SSIH	Índice de Hipo-apnea sin CPAP
NFKB	Factor nuclear K B
IL-8	Interleucina 8
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
COX	Ciclooxigenasa
TNF $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
ICAM-1	Moléculas de Adhesión Intracelular 1
AOS	Apnea Obstructiva del Sueño

## RESUMEN

### Antecedentes

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) describe a un patrón de respiración irregular durante el sueño debido al colapso parcial o completo, de manera intermitente de la vía aérea superior. La prevalencia de AOS en adultos es del 24% en los hombres y el 9% en mujeres y aumenta dramáticamente con la obesidad. Los factores de riesgo para la AOS son el sexo masculino, la edad avanzada, y una mayor circunferencia del cuello. La gravedad de la AOS se describe generalmente mediante el Índice de Apnea Hipo-apnea (IAH). El índice neutrófilo/linfocito (INL) que se calcula en base a un conteo completo celular y a su respectiva diferencial es un método barato, fácil de obtener y marcador extensivamente disponible de inflamación que puede agregarse a la estratificación de riesgo de pacientes. Se propone como un subrogado que aumenta en respuesta a la exposición de hipoxia crónica y puede relacionarse con la severidad del Síndrome de Apnea Hipo-apnea Obstructiva del Sueño (SAHOS).<sup>16,24,26,30,</sup>

Método: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional que incluyo 125 pacientes mayores de 18 años. El objetivo del estudio fue determinar la relación entre Índice neutrófilo/linfocito (INL) y severidad de síndrome de apnea hipo-apnea obstructiva del sueño (SAHOS).

### Resultados.

Se estudiaron 125 casos obtenidos del servicio de obesidad los cuales se clasificaron de la siguiente manera: 25 pacientes (20%) no tenían SAHOS, 15 pacientes (12%) SAHOS leve, 27 pacientes (21.6%) SAHOS moderado y 58 pacientes el 46.4% SAHOS grave. En cuanto al índice neutrófilos/linfocitos este se clasificó de acuerdo al percentil 25 (1.45), 50 (1.96), 75 (2.62). Considerando al percentil 75 como el punto de corte, es decir, que si todos los valores son < 2.62 fueron tomados como normales. La relación del Índice N/L y el índice de hipo-apnea mostro una correlación positiva débil (0.19, P 0.03). La relación del Índice N/L y el índice de apneas encontró una correlación cuantitativa débil (P=0.16, P=0.07) entre el índice de Hipo-apnea y el índice de apneas, pero sin significancia estadística. Índice N/L y el Índice A/H: Hay una correlación débil a moderada entre el Índice N/L y el índice A/H, de (r=0.3, P=0.01). Índice N/L y SatO<sub>2</sub>: confirmando la hipótesis se encontró una correlación de leve a moderada negativa entre el Índice N/L, y la saturación de oxígeno con una P de 0.05.

Conclusiones: Se observó una correlación positiva débil entre el INL y el IAH de la misma forma existe una relación débil entre el IA y el IH pero esta última no fue significativa estadísticamente. También se encontró una correlación de débil a moderada entre el INL y el IAH (P=0.01) además se observó una correlación negativa de leve a moderada entre el índice N/L y la SatO<sub>2</sub> con una P de 0.05.

## INTRODUCCIÓN

Antecedentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al sobrepeso y la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Se caracteriza por un balance positivo de energía, que ocurre cuando la ingestión de calorías excede al gasto energético, ocasionando un aumento en los depósitos de grasa corporal y, por ende, ganancia de peso. Se trata de la enfermedad metabólica de mayor prevalencia en el mundo occidental y se asocia a una elevada morbimortalidad, por lo que constituye un grave problema de salud pública, en muchos países, incrementando de forma exponencial en las últimas décadas llegando a ser denominada como la epidemia del siglo XXI. No sólo es un problema de salud, sino también una carga financiera considerable. Según estimaciones del McKinsey Global Institute, la obesidad a nivel mundial impone costos equivalentes a 2.8% del PIB global. Se estima que la obesidad es responsable del 1 al 3 % del total de los gastos de atención médica en la mayoría de los países (5 a 10 % en Estados Unidos de Norteamérica) y que los costos aumentarán rápidamente en los próximos años debido a las enfermedades relacionadas con la obesidad.<sup>1,4</sup>

Dependiendo de la edad y la etnia, la obesidad se asocia con una disminución de la esperanza de vida de entre 6 a 20 años, e incluso las personas con obesidad grave mueren 8 a 10 años antes que las de peso normal, al igual que los fumadores. Se estima que cada 15 kilogramos extras aumentan el riesgo de muerte temprana aproximadamente 30 %. El exceso de peso corporal constituye el sexto factor principal de riesgo de defunción en el mundo. Cada año fallecen alrededor 3.4 millones de personas adultas a consecuencia del sobrepeso o la obesidad. Además, el 44 % de la carga de diabetes, el 23 % de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 % y el 41 % de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.<sup>3,4,12</sup>

El aumento excesivo de peso corporal es un proceso gradual que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia, a partir de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético; en su origen se involucran factores genéticos y ambientales que determinan un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal más allá del valor esperado según el género, la talla y la edad.<sup>1,3,4</sup>

Respecto a su magnitud, la OMS estima que para el año 2015, había aproximadamente 2 millones 300 mil adultos con sobrepeso, y más de 700 millones con obesidad. De acuerdo con proyecciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) se estima que más de dos



terceras partes de la población mundial tendrán sobrepeso u obesidad en el año 2020.<sup>4</sup>

En la actualidad, México y Estados Unidos de Norteamérica, ocupan los primeros lugares de prevalencia mundial de obesidad en la población adulta (30 %), la cual es diez veces mayor que la de países como Japón y Corea (4 %). Durante el año 2006, más del 70 % de la población adulta (mujeres 71.9 %, hombres 66.7 %) entre los 30 y 60 años, tenían exceso de peso. La prevalencia de sobrepeso fue más alta en hombres (42.5 %) que en mujeres (37.4 %), mientras que la prevalencia de obesidad fue mayor en las mujeres (34.5 %) que en los hombres (24.2 %). Un factor asociado a esta diferencia de género, es que la obesidad es más común en la población con escasos recursos y nivel educativo.<sup>2,3</sup>

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, señala que siete de cada diez adultos mexicanos sufre Sobrepeso y Obesidad. Entre 2000 y 2012, aumentó 15.2%. Convirtiéndose en un problema desde la edad escolar. A partir de los cinco años, las tasas de prevalencia superan el 30% y se duplican en mayores de 20 años. En los niños, la obesidad infantil se asocia a una mayor probabilidad de muerte prematura, así como de obesidad y discapacidad en la edad adulta. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos fue de 71.28 % (que representa 48.6 millones de personas), de acuerdo con los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) propuestos por la OMS.<sup>3,4,12</sup>

La prevalencia de obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) en adultos fue de 32.4 % y la de sobrepeso de 38.8 %. La obesidad fue más alta en el género femenino (37.5 %) que en el masculino (26.8 %), mientras que el sobrepeso fue mayor en el género masculino (42.5 %) respecto al femenino (35.9 %). De hecho, de 1988 a 2012, el sobrepeso en mujeres de 20 a 49 años de edad se incrementó de 25 a 35.3 % y la obesidad de 9.5 a 35.2 %. La prevalencia de obesidad presenta diferencias por nivel socioeconómico (NSE), región y localidad ( $p < 0.05$ ); la prevalencia de obesidad es mayor en el NSE alto que en el bajo, al igual que en las zonas urbanas en comparación con las rurales y en la región norte del país en comparación con el sur y el centro.<sup>1,2,4</sup>

Un análisis reciente de la transición epidemiológica en México encontró que las Enfermedades Crónicas No Transmisibles causaron el 75 % del total de las muertes y 68 % de los años de vida potencialmente perdidos.<sup>5</sup> En países de América Latina, la prevalencia general del síndrome metabólico es de 24.9 % (rango 18.8- 43.3 %), y es ligeramente más frecuente en mujeres (25.3 %) que en hombres (23.2 %), siendo el grupo de edad con mayor prevalencia el de los

mayores de 50 años. El incremento paralelo de la frecuencia de la obesidad y del síndrome metabólico es un fenómeno mundial y México no es la excepción. Este escenario epidemiológico, permite dimensionar la gravedad que representa la obesidad en México y justifica la gestión de programas y proyectos de salud rentables, para resolver esta problemática.<sup>3,1</sup>

Utilizando la clasificación de la International Obesity Task Force (IOTF), para definir sobrepeso y obesidad en los escolares de forma consistente, se observa que los estados de Oaxaca y Chiapas fueron los que tenían menor prevalencia de exceso de peso en niños (15.75 %) en tanto que el Estado de Baja California Norte y Baja California Sur eran los que tenían la más alta prevalencia de exceso de peso (41.7 y 45.5 %, respectivamente). En el caso de los adolescentes y adultos, los estados del sur como Oaxaca y Guerrero fueron los que mostraron menor prevalencia de sobrepeso en comparación con los del norte, como Baja California Sur y Durango.<sup>3,12</sup>

En México, se estima que la atención de enfermedades causadas por la obesidad y el sobrepeso, tiene un costo anual aproximado de 3 mil 500 millones de dólares. El costo directo estimado que representa la atención médica de las enfermedades atribuibles al sobrepeso y la obesidad (enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, hipertensión, algunos cánceres, diabetes mellitus tipo 2) se incrementó en un 61 % en el periodo 2000-2008 (valor presente), al pasar de 26 283 millones de pesos a por lo menos 42 246 millones de pesos. Para el 2017 se estima que dicho gasto alcance los 77 919 millones (en pesos de 2008).<sup>1,2,3</sup>

La transición nutricional que experimenta el país tiene como características una occidentalización de la dieta, específicamente: 1) aumento en la disponibilidad a bajo costo de alimentos procesados adicionados con altas cantidades de grasas, azúcar y sal; 2) aumento en el consumo de comida rápida; 3) disminución del tiempo disponible para la preparación de alimentos en casa; 4) aumento de forma importante a la exposición de publicidad y oferta de alimentos industrializados, y 5) disminución importante de la actividad física de la población.<sup>3,4</sup>

## CLASIFICACION

La Organización Mundial de la Salud clasifica a la obesidad según el índice de masa corporal (IMC), estableciendo categorías de riesgo de comorbilidades y principalmente riesgo cardiovascular según el porcentaje de grasa corporal (tabla1).<sup>3,4</sup>

<b>Tabla 1. Clasificación obesidad</b>	
<b>Normal</b>	IMC $\geq$ 18.5 to 24.9 kg/m <sup>2</sup> .
<b>Sobrepeso</b>	IMC $\geq$ 25.0 to 29.9 kg/m <sup>2</sup> .
<b>Obesidad</b>	IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> . Clase I: IMC 30.0 to 34.9 kg/m <sup>2</sup> . Clase II: IMC 35.0 to 39.9 kg/m <sup>2</sup> . Clase III: IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup>
<b>World Health Organ 2000</b>	

Para el año 2015, la ACEE establece una nueva clasificación de obesidad ya que considera que esta no puede ser definida basado solo en el índice de masa corporal, sino que debe incluir la presencia o no de complicaciones de la obesidad, todo esto con el fin de mejorar el diagnóstico y la aproximación terapéutica multidisciplinaria de estos pacientes de estos pacientes (tabla 2).<sup>12</sup>

<b>Tabla 2. Definición obesidad según ACEE</b>	
<b>Sobre peso</b>	IMC de 25 a 29.9 Kg/m <sup>2</sup> sin complicaciones asociadas a la obesidad
<b>Obesidad</b>	IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup> sin complicaciones Obesidad estadio 1 con IMC $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> con presencia de 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad de leve a moderadas.
<b>Obesidad estadio 1</b>	IMC $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> con presencia de 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad de leve a moderadas
<b>obesidad grado 2</b>	IMC $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> con 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad graves
<b>American Association of Clinical Endocrinologists and American College Endocrinology</b>	

Los sujetos que padecen obesidad tiene un riesgo mayor de presentar múltiples comorbilidades; en cuanto a la diabetes mellitus 2 se ha encontrado que 2/3 de los pacientes con IMC  $>$  27 kg/m<sup>2</sup> son portadores de Diabetes Mellitus 2 y más de un 80% de los casos pueden ser asociados a obesidad.<sup>4,5,12</sup>

El metabolismo de lípidos se encuentra alterado esto es dado por un aumento en la grasa visceral que causa un aumento de los triglicéridos, disminución de HDL con un aumento en la fracción de LDL densas y pequeñas lo que finalmente conlleva a un importante aumento en el riesgo cardiovascular por el gran potencial aterogénico, además hasta un 66% de pacientes con obesidad cursan con hígado graso.<sup>1,2,16</sup>

La presión arterial a menudo se encuentra elevada en sujetos con obesidad, diferentes estudios señalan que el índice de masa corporal se encuentra en una relación directamente proporcional con la hipertensión arterial sistémica, con un aumento en el riesgo relativo de hasta 5.7 veces en aquellos sujetos que tenían obesidad grado III.<sup>2, 5,16</sup>

También se ha encontrado múltiples alteraciones músculo esqueléticas las cuales incrementan la discapacidad física alterando la calidad de vida de los pacientes. El exceso de peso puede causar alteraciones en la postura, incremento en la incidencia de degeneración de los discos intervertebrales lumbares, incremento en la fuerza mecánica ejercida sobre las articulaciones con un aumento en la incidencia de artrosis asociada al IMC, de problemas musculares que pueden ocasionar dolor en todo tipo de articulaciones.<sup>16</sup>

Dentro de las alteraciones relacionadas a la Obesidad y la función pulmonar, es bien conocida como uno de los principales factores para el desarrollo de SAHOS, su prevalencia aumenta progresivamente con el incremento del IMC, encontrando que un aumento de 10% de peso corporal aumenta hasta seis veces el riesgo de apneas, mientras que la reducción de 10% de peso disminuye 26% el índice apnea-hipopnea; y con cada aumento de 6 kg/m<sup>2</sup> en el IMC incrementa hasta 4 veces el riesgo de padecer dicho síndrome.<sup>5,16,11,</sup>

Los cambios observados en la fisiología respiratoria en relación con la obesidad incluyen: alteraciones en la mecánica ventilatoria, músculos respiratorios, regulación de la ventilación y control de la respiración durante el sueño.<sup>9,11</sup>

La obesidad incide de varias maneras, en primer lugar, la sobrecarga de masa se traduce en un cambio de las características elásticas de la caja torácica, de manera que, hay disminución de la distensibilidad toraco-pulmonar en particular de la pared torácica, como consecuencia de la restricción impuesta a la expansión de la caja y del diafragma, incrementando la resistencia elástica del tórax, y aumento de las fuerzas de retracción elásticas secundario a mayor volumen sanguíneo pulmonar, y colapso alveolar como resultado del cierre de la vía aérea pequeña

en particular en las bases pulmonares, condicionando un aumento del trabajo respiratorio.<sup>10,11</sup>

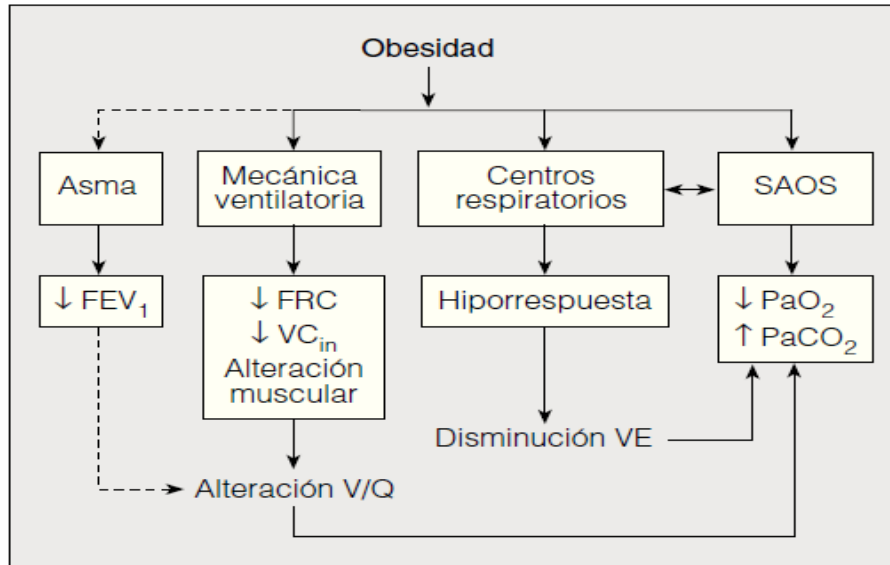
Las alteraciones de la mecánica ventilatoria van a verse reflejadas en el estudio de los volúmenes pulmonares tanto estáticos, como en los volúmenes movilizables y flujos, presentando disminución del volumen de reserva espiratoria (VRE) con conservación del volumen residual, que resulta en una disminución de la capacidad residual funcional (CRF)<sup>8</sup>. Se ha demostrado que esta disminución del (VRE) tiene una correlación exponencial con el incremento del IMC<sup>11</sup>.

La capacidad pulmonar total (CPT) se encuentra en general conservada, salvo en la obesidad severa donde puede verse reducida hasta un 20%, estas anomalías son más importantes en sujetos con obesidad androide o centrípeta que en aquellos con obesidad ginecoide<sup>12</sup>. Una reducción de la (CPT) por debajo del 80% debe hacer pensar en un trastorno respiratorio asociado. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) puede encontrarse levemente reducido, al igual que el flujo espiratorio máximo (FEM) hasta en 25-75% en sujetos con IMC >40%, presentando patrón obstructivo de la vía aérea pequeña. La pérdida de peso se acompaña en general de una normalización de los volúmenes y capacidades pulmonares.<sup>11,13,14</sup>

En comparación con sujetos normales sin sobrepeso, los individuos obesos presentan, para un mismo nivel de ejercicio, una mayor VO<sub>2</sub> y una mayor ventilación minuto a expensas de un aumento de la frecuencia respiratoria, en tanto que el volumen corriente disminuye («respiración rápida y superficial»)<sup>11,18</sup>. De igual manera puede constatar una reducción del umbral anaeróbico y de la VO<sub>2</sub> máxima<sup>17,19</sup>, que en los sujetos con obesidad masiva puede alcanzar niveles equivalentes a los de un sujeto con disfunción ventricular severa<sup>11,16</sup>.

Los gases en sangre arterial se encuentran con frecuencia alterados y dicha anomalía es proporcional al IMC. Dos mecanismos principales pueden explicar estas anomalías del intercambio gaseoso: desequilibrio ventilación/perfusión (V/Q), responsable de hipoxemia aislada en un 30% de los pacientes, comúnmente observada y agravada en el decúbito (IMC >40%) correlacionando con la reducción del (VRE), y la hipoventilación alveolar, responsable del denominado «síndrome obesidad- hipoventilación» (SOH) presente en el 10%.<sup>11,20</sup>

FIGURA 1: Fisiopatología respiratoria asociada a Obesidad



**Fig. 1. Fisiopatología respiratoria asociada a la presencia de obesidad.** FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FRC: capacidad residual funcional; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; SAOS: síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; VC<sub>in</sub>: capacidad vital inspiratoria; VE: ventilación-minuto; V/Q: relación ventilación-perfusión.

*Arch Bronconeumol 2004; 40(5): 27-31*

La hipoventilación en el paciente obeso es multifactorial e incluye una diversidad de mecanismos intrincados. Sin embargo, no se conoce el mecanismo exacto y permanece sin aclarar por qué algunos pacientes obesos hipoventilan, mientras la gran mayoría no lo hacen. Se han planteado dos hipótesis. En primer lugar, la hipertrofia de los músculos secundaria al incremento del trabajo respiratorio que supone la sobrecarga mecánica, así como, la infiltración grasa de los músculos inspiratorios favorecen la disfunción muscular, y la contracción ineficaz diafragmática, observada en el electromiograma diafragmático con pérdida de la capacidad de generar una presión inspiratoria adecuada. Mostrando un patrón respiratorio rápido y superficial similar al observado en situaciones de debilidad muscular. La segunda teoría, «hipótesis de la hiporreactividad de los centros ventilatorios», la cual supone la existencia de una elevada presión de oclusión (P<sub>0,1</sub>), en pacientes obesos, este parámetro refleja el estado del impulso respiratorio central, Este incremento de la P<sub>0,1</sub> aparece en condiciones basales pero, cuando se somete al paciente a estímulo químico, ya sea hipóxico o hipercápnico, se presentan patrones de comportamiento variables, donde un grupo de paciente muestran una baja respuesta sobre todo al estímulo hipercápnico, lo que traduce una hipo sensibilidad de los quimiorreceptores.<sup>11,16,18,20</sup>

También se ha observado una reducida actividad del Electromiografía diafragmática al estímulo hipercápnico<sup>27</sup>. Sin embargo, estas alteraciones no se encuentran en todos los obesos con hipoventilación, lo que sugiere la existencia de al menos dos fenotipos diferentes<sup>8,11,28</sup>.

La interpretación de estos hallazgos continúa siendo controversial, ya que se ha postulado que la alteración del control de la ventilación puede obedecer a factores genéticos, sin embargo, no se ha encontrado del todo una relación directa. Por otra parte, no se puede descartar que las alteraciones en el control de la ventilación no fueran la causa sino la consecuencia de la hipoxemia y/o de la hipercapnia crónica, e incluso que se tratase de una respuesta adaptativa a la sobrecarga mecánica, para evitar un trabajo respiratorio excesivo.<sup>16</sup>

El impacto real de estas alteraciones en los pacientes con obesidad varía de unos a otros, probablemente en función tanto del grado de sobrepeso como del tiempo de evolución de éste o de la coexistencia de alteraciones en el comportamiento de los centros respiratorios.<sup>11,16</sup>

Aunque estos cambios están ampliamente reconocidos, en los últimos años se han abierto nuevos campos de investigación dirigida, que hacen referencia a 2 aspectos: la etiología del síndrome de obesidad-hipoventilación y la asociación con la Apnea Obstructiva del sueño, Se ha visto que el 15% de los pacientes con SAHOS presentan obesidad, hipercapnia e hipoxemia diurnas, es decir, SOH. Por otra parte, la mayoría de los pacientes obesos con hipercapnia presentan SAHOS, lo que permite conjeturar que probablemente el SOH no representa sino una fase evolutiva de dicho trastorno.<sup>16,19</sup>

La Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS) define al SAHOS como una enfermedad que se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción total (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior durante el sueño. Estos eventos a menudo ocasionan disminución de la saturación sanguínea de oxígeno (oxihemoglobina) y normalmente terminan en un breve despertar (microdespertar)<sup>15, 29,28</sup>

El SAHOS se documentó por primera vez como un trastorno en la década de 1960, y desde entonces sus efectos en la salud han recibido una creciente atención. La fragmentación del sueño, hipoxia intermitente, hipercapnia, y los esfuerzos de respiración ineficaces dan cuenta de la mayoría de los trastornos fisiopatológicos en SAHOS.<sup>13,15</sup>

Según cifras epidemiológicas el SAHOS se encuentra infra diagnosticado en la población siendo su incidencia mucho más alta a la reportada en series internacionales, sin embargo, en la última Encuesta Nacional de Salud y Sueño se calculó que un cuarto de la población tiene alto riesgo de padecer la enfermedad. Siendo un trastorno frecuente que acompaña a la epidemia actual de obesidad, y tiene un gran impacto sobre los sistemas de salud; en Estados Unidos se gastan 3.4 billones de dólares anuales sólo en servicios médicos, además, origina pérdidas indirectas por ausentismo laboral y accidentes.<sup>8,9,13</sup>

En Latinoamérica los síntomas relacionados al SAHOS en personas mayores de 40 años son frecuentes; la prevalencia de ronquido habitual es del 60%, de somnolencia excesiva diurna de 16% y de apneas observadas durante el dormir de 12%. En la Ciudad de México, a través de cuestionarios y poligrafía respiratoria se estimó una prevalencia de SAHOS de 2.2% en mujeres y 4.4% en hombres.<sup>14,18,</sup>

La AAMS tiene dos definiciones de hipopnea; la recomendada nos dice que es una reducción en el flujo respiratorio 30% con respecto al flujo base, al menos de 10 segundos de duración, que se acompaña de una desaturación del 4% (en relación a la saturación previa al evento). La otra definición considerada como la disminución del flujo en un 50% seguida de una desaturación del 3% y/o de un alertamiento.<sup>13,14,18,</sup>

Los eventos respiratorios (apneas o hipopneas) pueden ocurrir en cualquier etapa de sueño; sin embargo, son más frecuentes en sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y en las etapas N1 y N2 de sueño no MOR. Cuando los eventos respiratorios ocurren en sueño MOR suelen ser más prolongados y se asocian a mayor desaturación de oxígeno. Al resolverse el evento respiratorio, la saturación de oxígeno suele regresar a los valores basales.<sup>15,9</sup>

El síntoma cardinal del SAHOS es la somnolencia diurna excesiva, lo cual disminuye la calidad de vida y aumenta los riesgos de accidentes vehiculares, laborales y domésticos, así como síntomas depresivos, de ansiedad, problemas de memoria, atención y concentración. También se ha demostrado asociación con enfermedades cardiovasculares como: hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, arritmias prevalentemente fibrilación Auricular, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial pulmonar, y enfermedad vascular cerebral, e incremento del riesgo cardiovascular, alteraciones metabólicas tales como resistencia a la insulina, diabetes mellitus, aterosclerosis e hiperlipidemia.<sup>8,13,14</sup>

La obesidad es el factor modificable más importante. La prevalencia de SAHOS y el IMC tienen una relación directamente proporcional, la cual puede ser de hasta 60% en clínicas de cirugía bariátrica. La circunferencia del cuello, como marcador



de obesidad central, es el factor que mejor predice el diagnóstico de SAHOS. En mujeres, el riesgo está dado por una circunferencia de cuello <sup>3</sup> 38 cm, mientras que en hombres es >40 cm. El consumo de alcohol, tabaco e hipnóticos incrementa la intensidad del ronquido y el número de eventos respiratorios durante el dormir.<sup>15,17,13</sup>

El género masculino con una relación hombre mujer de 2:1.6, e incrementando en la postmenopausia, Otro factor es la edad, siendo más frecuente después de los 40 años; y alcanzando su pico máximo hacia los 60 años.<sup>18,28</sup>

Las características cráneo-faciales propias de cada etnia o grupo racial confieren diferentes riesgos de desarrollarlo; Las alteraciones anatómicas cráneo-faciales como retrognatia, micrognatia, macroglosia y paladar ojival que acompañan a enfermedades genéticas como la Trisomía 21, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Crouzón, Síndrome de Marfán y Secuencia de Pierre-Robin, confieren una estrechez intrínseca a la faringe favoreciendo el colapso.<sup>14,18</sup> Y algunas endocrinopatías como (Diabetes Mellitus, Acromegalia, Hipotiroidismo, Síndrome de Cushing e hiperandrogenismo).<sup>14</sup>

La fisiopatología es multifactorial y compleja. Normalmente durante la inspiración se produce en la faringe una presión sub-atmosférica, que tiende a colapsar las paredes del conducto, fenómeno que es contrarrestado por el tono normal y contracción inspiratoria de los músculos dilatadores de la faringe. El sueño normal se acompaña de una disminución moderada del tono de los músculos dilatadores, por lo que se estrecha la faringe sin llegar a constituir un obstáculo significativo para el flujo aéreo.<sup>11,17</sup>

Si la colapsabilidad de la faringe está aumentada o la presión intraluminal es muy negativa, se produce el colapso del conducto con hipopnea o apnea. Varios son los factores que han sido implicados en esta mayor colapsabilidad de la vía aérea superior.<sup>13,19,20</sup>

1. Factores anatómicos que determinan una cavidad faríngea estrecha: hipertrofia amigdaliana, micrognatia, macroglosia y, con mayor frecuencia, la obesidad por depósito de grasa en la zona retrofaríngea y mucosa<sup>18,20</sup>
2. Mayor flacidez de los tejidos y músculos faríngeos.
3. Aumento de la resistencia al flujo aéreo a nivel de la zona nasal, que genera un aumento de la presión subatmosférica en la faringe durante la inspiración.
4. Disminución de la fuerza de los músculos dilatadores de la faringe: hipotiroidismo, distrofias musculares, uso de relajantes musculares o benzodiazepinas.<sup>14,19</sup>
5. Descoordinación de la contracción de los músculos dilatadores de la faringe, que debe anteceder a la generación de presión negativa inspiratoria por contracción del diafragma<sup>20,18</sup>

Estos factores, en sus etapas iniciales, conducen a producir ronquido, que consiste en oscilaciones de alta intensidad del paladar blando, paredes de la faringe, epiglotis y lengua. El ronquido puede representar una condición intermedia entre la normalidad y el SAHOS, en la cual el calibre faríngeo y la colapsabilidad son anormales pero no llegan a causar cierre de la vía aérea. No obstante, el ronquido debe ser considerado como un marcador clínico para identificar a pacientes en riesgo de SAHOS o con formas poco sintomáticas.<sup>14,16,18,</sup>

Cualquiera que sea el origen de las apneas, la caída de la SatO<sub>2</sub>, el aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub>, los estímulos faríngeos y el aumento de la presión negativa intrapleurales por los esfuerzos inspiratorios, inducen un microdespertar que aumenta la tonicidad muscular, abre la vía aérea y se reanuda la ventilación, Los microdespertares inducen interrupción y alteración de la arquitectura del sueño, lo que explica los síntomas diurnos.<sup>14,17</sup>

Cuadro clínico.

La triada clínica constituida por roncopatía crónica (síntoma con mayor sensibilidad), apneas presenciadas (mayor especificidad), la cual aumenta si son observadas de forma repetida y prolongada durante la misma noche e hipersomnias diurna (síntoma poco específico y sensible) pero con mayor importancia ya que refleja la repercusión clínica de la enfermedad y al examen físico, el hallazgo que mejor predice la presencia de SAHOS es la circunferencia cervical (CC) > 43 cm en hombre y 40cm en mujeres<sup>8,7,9</sup>, otros síntomas se señalan en la tabla 3:

<b>Tabla 3: Cuadro clínico de SAHOS</b>	
SINTOMAS DIURNOS	SINTOMAS NOCTURNOS
Somnolencia diurna excesiva	Ronquidos y apneas observadas
Sensación de sueño no reparador	Insomnio, congestión nasal
Boca seca, sialorrea	Episodios asfícticos
Cefalea matinal	Movimientos anormales
Disminución de la capacidad de concentración	Sudoración
Déficit de memoria	Despertares frecuentes
Trastorno del ánimo: Irritabilidad	Nicturia (adultos) o enuresis (niños)
Depresión	Pesadillas, sueño agitado,
Alteración de la libido e Impotencia	Reflujo gastroesofágico

Arch Bronconeumol 2004; 40(6): 27-34

Otros hallazgos a la exploración: IMC >30%, hipertensión arterial, score de Mallampati anormal, hipertrofia amigdalina, retrognatia o micrognatia, síndrome

metabólico.<sup>8</sup> Sin embargo, ningún parámetro clínico por si solo ha demostrado un alto valor diagnóstico, ni su mera presencia indica la realización de una prueba de sueño para confirmación del SAHOS, dado que también pueden estar presentes en individuos sanos o ausentes en quienes cursan con la enfermedad, por lo que si bien la valoración clínica y exploración física exhaustivas son necesarias ya que nos permiten clasificar a los pacientes en alta, media o baja probabilidad clínica «pretest». los métodos y modelos clínicos de tamizaje como cuestionarios (STOP-BANG, BERLIN) nos permiten determinar el riesgo de trastorno del sueño y la ESCALA DE EPWOR para evaluar somnolencia excesiva diurna y con ellos detectar en diferentes poblaciones a los pacientes con SAHOS que requieren ser estudiados con Polisomnografía para optimizar su manejo, ya que actualmente en México no se cuenta con una prevalencia exacta de este trastorno debido a que para su diagnóstico mediante polisomnografía (Gold estándar) se cuenta con ciertas limitantes como el costo económico, la dificultad en la prueba y la cooperación del paciente.<sup>13,8,14</sup>

Como ya se ha mencionado la polisomnografía se considera el estudio de elección en pacientes con sospecha clínica de SAHOS y además esta nos permite clasificar la severidad según el Índice de Apnea/Hipo-apnea (IAH), estableciendo como: leve (IAH: 5-14,9); moderada (IAH: 15-29,9); grave (IAH > 30).<sup>15,10,32</sup>

El diagnóstico se realiza mediante la presencia de más de 5 eventos de apnea o hipo-apnea durante una hora sumado a uno o más de los siguientes síntomas clínicos: somnolencia diurna, sueño no reparador, insomnio, asfixias repetidas durante el sueño, ronquido, respiración interrumpidas durante el sueño, hipertensión, desordenes del estado de ánimo, falla cardiaca, Diabetes Mellitus 2 o Fibrilación Auricular.<sup>32,15</sup>

**Tabla 4 Clasificación de la gravedad del SAHOS**

Nivel de Gravedad	I	II	III
<b>IDR</b>	Leve > 5 – < 15	Moderada > 15 - < 30	Severa >30
<b>Desaturación CT90</b>	≥ 90% ≥ 1 - < 5	89 – 80% ≥ 5 - < 10	<80% > 10
<b>Estructura del Sueño</b>	Leve desorganización REM 10 – 20%	Desorganización moderada REM < 10% Ausencia NREM III	Desorganización marcada Solo NREM I y II
<b>Ritmo cardiaco</b>	Bradi-taquicardia	Extrasístoles auriculares aisladas	Extrasístoles auriculares frecuentes o ventriculares
<b>Comorbilidad</b>	No	HTA	HTA, Enfermedad coronaria, Arritmia diurna, DM, EPOC

Neumol Cir Torax 2:103-115

En una cohorte de 625 sujetos entre 30-60 años de edad en Estados Unidos a quienes se les realizó polisomnografía se reportó una prevalencia para índice de apneas hipo apneas (IAH) >5 de 24% en hombres y 9% en mujeres y un IAH > 15 de 9% en hombres y 4% mujeres (26).<sup>32,28</sup>

Por lo que el manejo del SAHOS debe ser multidisciplinario teniendo en cuenta la asociación en el desarrollo de múltiples enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas, y trastornos neuropsiquiátricos así como respiratorios, repercutiendo en la calidad de vida y morbilidad, considerándose como un factor de riesgo independiente.<sup>27,17</sup>

En el Síndrome de Apnea Hipo-apnea Obstructiva del Sueño los periodos intermitentes de hipoxia repetitiva y reoxigenación durante el sueño generan un elevado estrés oxidativo y promueve el desarrollo de aterosclerosis, causando disfunción vascular e inflamación crónica.<sup>33,26</sup>

Investigaciones previas in vitro han demostrado que la hipoxia intermitente selectivamente activa e incrementa la transcripción de factor nuclear Kappa Beta, además se encontró que los niveles de NF-kB son mayores en leucocitos de los pacientes con SAHOS que en sujetos sanos.<sup>26,25,22</sup>

EL NF-kB juega un rol muy importante en el inicio de la inflamación y progresión de las enfermedades cardiovasculares, se cree que los repetitivos eventos de hipoxia durante las noches puede ser el disparador de la inflamación crónica lo cual subsecuentemente promueve aterosclerosis y otros desordenes metabólicos, por otro lado, es bien conocido que el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de macrófagos son genes objetivos del NF-kB. Por lo que estos eventos de hipoxia pueden incrementar el número de neutrófilos en pacientes con SAHOS.<sup>25,22</sup>

Los neutrófilos juegan un papel importante en el inicio activación y progresión de la inflamación no específica por medio de la secreción de varios mediadores de la inflamación y juega un papel importante en los mecanismos de reparación de tejidos. Sin embargo, la estimulación excesiva de estos promueve la secreción de enzimas proteolíticas y consecutivamente la destrucción de tejidos. Por otro lado, los linfocitos son las células encargadas de la regulación de la vía del sistema inmune, sin embargo, es poco conocido y la linfopenia se ha asociado a peores resultados además de incremento en la secreción de cortisol y a una pobre regulación de la respuesta inmune.<sup>20,25,26</sup>

Los indicadores de inflamación más conocidos como la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y fibrinógeno están incrementados en los pacientes con SAHOS. La inflamación sistémica y el estrés oxidativo son importantes en la fisiopatología del y sus comorbilidades, esto causa disminución

de ATP y activación de la xantina oxidasa, incremento en la generación de radicales libres de oxígeno y por lo tanto genera inflamación local y sistémica con incremento en los niveles de IL 8, ICAM-1.<sup>23,25</sup>

Por lo tanto el incremento en la relación neutrófilos-linfocitos puede ser un nuevo marcador de inflamación. El conteo de leucocitos y sus subtipos son marcadores clásicos de inflamación en el seguimiento de las enfermedades cardiovasculares, por lo que la INL se ha considerado un nuevo marcador independiente de inflamación de los ya conocidos.<sup>21,26,23</sup>

El INL que se calcula con base a un conteo completo celular y a su respectiva diferencial es un método barato, fácil de obtener y marcador extensivamente disponible de inflamación que puede agregarse a la estratificación de riesgo de pacientes con diferentes enfermedades cardiovasculares como marcador pronóstico de resultados adversos en pacientes sometidos a revascularización cardiaca así como mortalidad a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica y al síndrome de apnea obstructiva del sueño. Oyama, et al, encontraron relación entre INL y el grado de SAHOS, como un factor independiente de la gravedad. Además encontró que el tratamiento con CPAP disminuía la INL.<sup>25,26</sup>

El INL y la disfunción endotelial se correlacionan con la gravedad del SAHOS, estos parámetros mejoran con el tratamiento. Y la relación NL también disminuye.<sup>24</sup>

El tratamiento con CPAP mejora y aminora estos eventos adversos, sin embargo la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares en el SAHOS es multifactorial en donde se incluye activación del sistema simpático, disfunción endotelial, inflamación, resistencia a la insulina, por lo que probablemente estos episodios de hipoxia son responsables de estas complicaciones resultando en un estado de respuesta inflamatoria crónica.<sup>26, 30,31</sup>

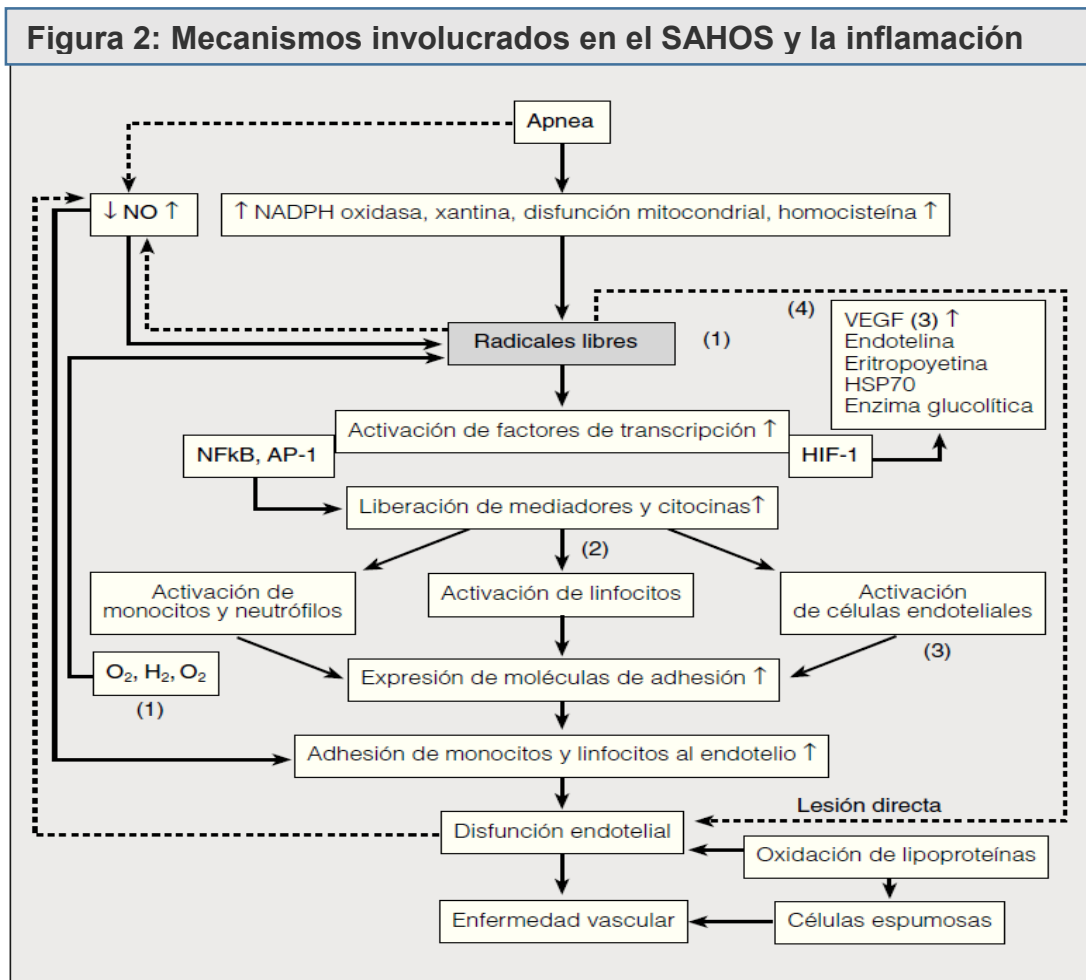
Inflamación en síndrome de apnea del sueño

La Apnea Obstructiva del Sueño es una enfermedad que se asocia a riesgo cardiovascular. En general se propone que SAHOS genera inflamación crónica y de esta forma también produce ECV. Esto se basa en la premisa de que la obesidad es un estado proinflamatorio y que las alteraciones del sueño en los pacientes con SAHOS incrementa o agrava este estado inflamatorio. Diferentes estudios han demostrado la elevación de diferentes biomarcadores de inflamación en pacientes con SAHOS los cuales mejoran al iniciar el tratamiento específico.<sup>30,31</sup>

Publicaciones recientes han utilizado diferentes marcadores para realizar el cribado de inflamación en pacientes con SAHOS. Diversos estudios han demostrado incremento de PCR, IL6 y TNF- $\alpha$  que se relaciona con aumento de grosor de la carótida íntima-media y signos tempranos de aterosclerosis. Nuevos

marcadores tales como pentrexina 3 también se encontraron elevados. La pentraxina 3 se produce en los neutrófilos, macrófagos, músculo liso y células endoteliales en respuesta a IL-1 o TNF- $\alpha$ . Se ha identificado como un iniciador de la cascada del complemento y un sustituto de la disfunción endotelial. El fibrinógeno es otro marcador de inflamación que se ha encontrado elevado en pacientes con SAHOS grave en comparación con sujetos sanos, sin embargo, aún no está clara esta relación.<sup>26,30,31</sup>

Las plaquetas son una fuente potencial de inflamación, ya que contienen la enzima ciclooxigenasa (COX), que puede ser estimulado para sintetizar prostanoideos, tales como el tromboxano A2. Gauiter-Veyret et al realizaron estudios para examinar el rol que juega la vía COX en pacientes con SAHOS encontrando que los niveles altos de COX se asociaban a un incremento de la placa ateromatosa. Por lo que se ha propuesto un nuevo marcador de inflamación llamado relación plaquetas linfocitos, el cual combina el potencial inflamatorio de las plaquetas con la disminución de los linfocitos, como respuesta al estrés y muy probablemente al reflejo de la secreción de cortisol. El cual es fácil de medir y puede ser incorporado en la valoración y toma de decisiones terapéuticas<sup>24,23</sup>.



## ***Justificación***

México enfrenta una crisis de salud pública a causa del sobrepeso y la obesidad, pues actualmente siete de cada diez adultos mexicanos sufre sobrepeso y obesidad, y con esto también un incremento considerable en los trastornos de sueño asociados y pérdida de vida saludable <sup>4,12,16</sup>.

La presencia y severidad del genera un elevado estrés oxidativo y promueve el desarrollo de aterosclerosis, causando disfunción vascular e inflamación crónica. Diferentes estudios han demostrado la elevación de biomarcadores de inflamación en pacientes con SAHOS tales como PCR, IL6, TNF- $\alpha$  e IL1. La relación neutrófilos/ linfocitos que se calcula con base a un conteo completo celular y a su respectiva diferencial es un método barato, fácil de obtener y marcador extensivamente disponible de inflamación que puede agregarse a la estratificación de riesgo de pacientes con SAHOS como marcador pronóstico así como mortalidad a largo plazo.<sup>24,26</sup>

El presente estudio pretender generar conocimiento acerca de la relación entre INL con la presencia de SAHOS y su severidad en sujetos con obesidad en sujetos mexicanos.

## ***Objetivos:***

### **Objetivo General**

- Determinar la relación entre el Síndrome de Apnea-Hipo apnea Obstructiva del Sueño y la proporción neutrófilos/linfocitos

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la utilidad de la proporción neutrófilo/linfocito sobre la gravedad y clasificación inicial de los pacientes con SAHOS.
- Determinar la utilidad clínica de la INL en la valoración inicial y seguimiento de los pacientes con SAHOS
- Correlacionar los elementos de la arquitectura del sueño con el INL



## ***Hipótesis***

El Índice Neutrófilo/ Linfocito es un marcador subrogado celular que representa la razón en neutrófilos y linfocitos, el cual está relacionado de forma positiva con la inflamación sistémica y puede estar influido por los estímulos derivados de la hipoxemia crónica.

Todo lo anterior, sugiere que los pacientes con SAHOS severo, con presencia de marcadores de inflamación sistémica elevados y con mayor frecuencia de hipoxemia se relacionan con este índice. De ser así:

1. Encontraremos una correlación positiva entre el índice neutrófilo/ linfocito y el índice de apnea-hipo apnea.
2. Encontraremos una correlación negativa entre el índice Neutrófilo/ linfocito y la saturación de oxígeno
3. Encontraremos asociación entre el índice neutrófilo/ linfocito y la presencia o no de SAHOS
4. Encontraremos una reducción entre el Índice Neutrófilo/ linfocito y la severidad del SAHOS.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## ***Tipo de estudio***

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional, mediante la revisión de registros médicos de los usuarios de la Clínica de Atención Integral del paciente con Diabetes y Obesidad del Hospital General de México. Se integró una base de datos denotando sus diversas patologías asociadas en sujetos obesos.

## ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

No se realizó cálculo por tratarse de un estudio descriptivo y transversal.

## ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

Criterios de inclusión.

- Pacientes con expediente en archivo vigente del Hospital General de México.
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión.

- Se excluirá toda paciente embarazada
- Alteraciones estructurales del tórax
- Paciente post operados de patología neurológica
- Pacientes cuyo expediente no cuente con las variables del estudio

Criterios de eliminación.

- Registros médicos incompletos
- Tabaquismo positivo

## ***Variables y escalas de medición***

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>TIPO</b>
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
Peso Ideal	Peso esperado calculado con respecto a la estatura. Hombres: $50+(0.91 \times \text{cm de altura} - 152.4)$ Mujeres: $45.4+(0.91 \times \text{cm de altura}-152.4)$	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 volumen de los eritrocitos medido por el 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
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. $2(\text{TAD}) + \text{TAS}/3$	Continua
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 miocárdica	Continua
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
IAH	Índice de apnea hipoapnea	Continua
Procedimiento de cirugía bariátrica	Cirugía para reducción de peso	Dicotomía

## ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

Se recolectaron los datos en una base magnética de los registros de médicos de los últimos 5 años de los usuarios a la clínica de obesidad, con diagnóstico de SAHOS obesidad y de aquellos usuarios de las unidades de Medicina Interna cuyo diagnóstico de egreso fue CIE10 es E66.0-E66.9.

Se obtuvieron datos de somatométrica, paraclínicos y parámetros metabólicos.

Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas. Se calcularon la frecuencia y prevalencias de las principales comorbilidades. Se realizó la descripción de la somatometría y de parámetros bioquímicos los cuales se relacionarán y correlacionaron, mediante ANOVA y r de Pearson respectivamente, con la presencia o no de comorbilidades y parámetros de la estructura del sueño.

## ***Implicaciones Éticas del Estudio***

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

## RESULTADOS

Se estudiaron 125 casos obtenidos del servicio de obesidad los cuales se clasificaron de la siguiente manera: 25 pacientes (20%) no tenían diagnóstico de SAHOS, 15 pacientes (12%) con SAHOS leve, 27 pacientes (21.6%) con SAHOS moderado y 58 pacientes el 46.4% con SAHOS grave.

<b>Tabla 5: categorización de la población estudiada</b>					
<b>Categoría de SOAOS</b>					
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Válidos	<b>Sin SAOS</b>	25	20,0	20,0	20,0
	<b>SAOS leve</b>	15	12,0	12,0	32,0
	<b>SAOS moderado</b>	27	21,6	21,6	53,6
	<b>SAOS severo</b>	58	46,4	46,4	100,0
	<b>Total</b>	125	100,0	100,0	

De los 125 pacientes el 81.6% pertenecieron al sexo femenino y el 18.4% al sexo masculino; en cuanto al antecedente de tabaquismo el 82.4% pacientes no eran fumadores y solo el 17.6% eran fumadores, solo 1 paciente contaba con antecedente de EVC previo y ninguno de ellos curso con infarto agudo de miocardio; el 28% tenían hipotiroidismo; el trastorno psicológico más común fue el trastorno mixto en el 47.2% de los pacientes; el 62.4% eran hipertensos; y el 36.8% tenían diabetes mellitus como se muestra en la tabla 6; Características generales de la población.

**Tabla 6: Características generales de la población**

<b>Edad</b>	42.4	
<b>Sexo</b>		18.4%
Masculino	23	81.6%
Femenino	102	
No fumadores	103	82.4%
Fumadores	22	17.6%
<b>EVC</b>		
Sin	124	99.2%
Con	1	0.8%
<b>Hipotiroidismo</b>		
Sin	90	72%
Con	35	28%
<b>Trastorno psicológico</b>		
Sin trastorno	9	7.2%
Mixto	59	47.2%
Depresión leve.	11	8.8%
Depresión moderada	14	11.2%
Depresión grave	1	0.8%
Bipolar	2	1.6%
Obsesivo/compulsivo	1	0.8%
Dismórfico	1	0.8%
Otros	27	21.6%
<b>Hipertensión arterial</b>		
Sin	78	62.4%
Con	47	37.6%
<b>Diabetes Mellitus 2</b>		
Sin	79	63.2%
Con	46	36.8%
<b>Obesidad</b>		
Grado 1	10	8%
Grado 2	36	28.8%
Grado 3	79	63.2%

La media de edad de los participantes fue de 42.4 años, la media del peso fue de 113.37kg, con una media de IMC de 43.73; la circunferencia de cintura fue de 122.9cm en promedio, y la de cadera fue de 133.4cm, la circunferencia de cuello de 0.92; la presión arterial promedio fue de 123/78; y la media para el índice

neutrófilo linfocitos fue 2.1143. Esta variable se categorizó en cuartiles 25, 50 y 75 con un valor de 1.45, 1.96 y 2.62 respectivamente, las demás características se muestran en la tabla 7:

**Tabla 7: Características clínicas y bioquímicas de la población.**

<b>Peso</b>	113.37kg	77.6-206.4kg
<b>Talla</b>	1.6082mts	1.46-1.82mts
<b>IMC</b>	43.74kg/m <sup>2</sup>	32-77kg/m <sup>2</sup>
<b>Cintura</b>	122.91cm	90-168cm
<b>Cadera</b>	133.4cm	96-200cm
<b>C/C</b>	0.92	0.48-1.15
<b>TA sistólica</b>	123.6mmHg	90-180mmHg
<b>TA Diastólica</b>	78.21mmHg	56-110mmHg
<b>Leucocitos</b>	7594.2	1090-13500
<b>Neutrófilos</b>	4615.07	1500-10400
<b>Linfocitos</b>	2316.21	1100-4000
<b>Monocitos</b>	512.47	177-900
<b>Plaquetas</b>	262399	97000-509000
<b>ADE</b>	14.43	11.7-24.1
<b>INL</b>	2.11	0.79-4.74
<b>Percentil 25</b>	1.45	
<b>Percentil 50</b>	1.96	
<b>Percentil 75</b>	2.62	

En cuanto al índice Neutrófilos/Linfocitos este se clasifico de acuerdo al percentil 25 (1.45), 50 (1.96), 75 (2.62). Considerando al percentil 75 como el punto de corte, es decir que si todos los valores son < 2.62 son tomados como normales.

De acuerdo a lo anterior, se observó que existen diferencias entre las medias entre el Índice de Apnea/hipopnea en sujetos con <2.62 de Índice de N/L, en comparación con sujetos > 2.62 de Índice N/L, con una P 0.04, asumiendo no igualdad de varianzas con una P 0.19.

<b>Tabla 8: Categorización del indice_NL</b>		
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	<b>125</b>
	<b>Perdidos</b>	<b>0</b>
<b>Rango</b>		<b>3,95</b>
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	<b>1,4521</b>
	<b>50</b>	<b>1,9630</b>
	<b>75</b>	<b>2,6250</b>



<b>Tabla 9: Relación del valor del INL y el IAH sin CPAP</b>					
<b>Estadísticos de grupo</b>					
<b>CATQ3</b>		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>
<b>SC/IAH</b>	<b>MENOR 2,62 (Q1-Q3)</b>	<b>93</b>	<b>38,578495</b>	<b>40,6123451</b>	<b>4,2113040</b>
	<b>MAYOR 2,62</b>	<b>32</b>	<b>59,556250</b>	<b>51,4441942</b>	<b>9,0941346</b>

<b>Tabla 10: Tabla de contingencia del valor del INL en la población</b>					
<b>Tabla de contingencia</b>					
			<b>CAT_consinSAOS</b>		<b>Total</b>
			<b>Sin SAOS</b>	<b>Con SAOS</b>	
<b>CATQ3</b>	<b>MENOR 2,62 (Q1-Q3)</b>	<b>Recuento</b>	<b>21</b>	<b>72</b>	<b>93</b>
		<b>% dentro de CATQ3</b>	<b>22,6%</b>	<b>77,4%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% del total</b>	<b>16,8%</b>	<b>57,6%</b>	<b>74,4%</b>
	<b>MAYOR 2,62</b>	<b>Recuento</b>	<b>4</b>	<b>28</b>	<b>32</b>
		<b>% dentro de CATQ3</b>	<b>12,5%</b>	<b>87,5%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% del total</b>	<b>3,2%</b>	<b>22,4%</b>	<b>25,6%</b>
<b>Total</b>		<b>Recuento</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>125</b>
		<b>% dentro de CATQ3</b>	<b>20,0%</b>	<b>80,0%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% del total</b>	<b>20,0%</b>	<b>80,0%</b>	<b>100,0%</b>

Se calculó la En cuanto a las variables cuantitativas se realizó coeficiente de correlación de PEARSON encontrando lo siguiente:

La relación del Índice N/L y el índice de hipopneas mostro una correlación positiva débil ( $r=0.19$ ,  $P 0.03$ ); con el índice de apneas se encontró una correlación cuantitativa débil ( $r=0.16$ ,  $P 0.07$ ); entre el índice de apnea/hipopneas ( $r=0.29$ ,  $P <0.001$ ); con SatO<sub>2</sub>, ( $r= - 0.25$ ,  $P 0.005$ ); ambos concordantes con la hipótesis.

En cuanto al análisis de la relación de variables cualitativa/cualitativa se realizó la prueba de X<sup>2</sup> encontrando que el valor del índice neutrófilo/linfocito por cuartiles con respecto a SAHOS mostro lo siguiente: el 43% de los sujetos con valor de IN/L <2.62, presentaron SAHOS severo, y el 56.2% de los sujetos con un I N/L >2.62 presentaba SAHOS severo. (Celdas de valor 4 y 3 se corren con una  $P 0.54$ ).

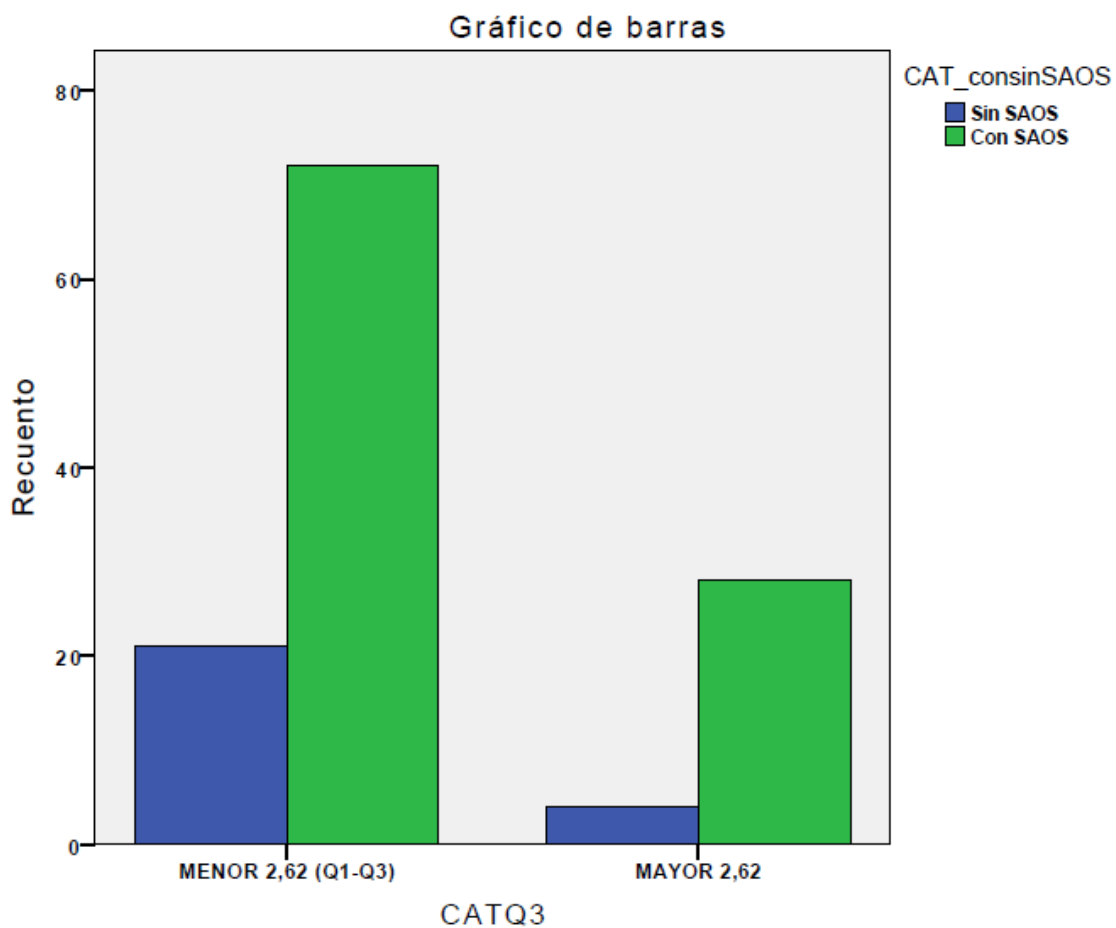
Posteriormente se realizó prueba estadística exacta de Fisher para obtener la significancia con un valor de P 0.54.

<b>Tabla 10: Tabla de contingencia del INL y la categorización del SAHOS</b>							
Tabla de contingencia							
			Categoría de SOAOS				Total
			Sin SAOS	SAOS leve	SAOS moderado	SAOS severo	
CATQ3	MENOR 2,62 (Q1-Q3)	Recuento	21	12	20	40	93
		% dentro de CATQ3	22,6%	12,9%	21,5%	43,0%	100,0%
		% del total	16,8%	9,6%	16,0%	32,0%	74,4%
	MAYOR 2,62	Recuento	4	3	7	18	32
		% dentro de CATQ3	12,5%	9,4%	21,9%	56,2%	100,0%
		% del total	3,2%	2,4%	5,6%	14,4%	25,6%
Total	Recuento	25	15	27	58	125	
	% dentro de CATQ3	20,0%	12,0%	21,6%	46,4%	100,0%	
	% del total	20,0%	12,0%	21,6%	46,4%	100,0%	

Por lo tanto, se observó que este valor de 2.62 no está relacionado con la severidad, solo predice quien tiene SAHOS pero no que tan severo.

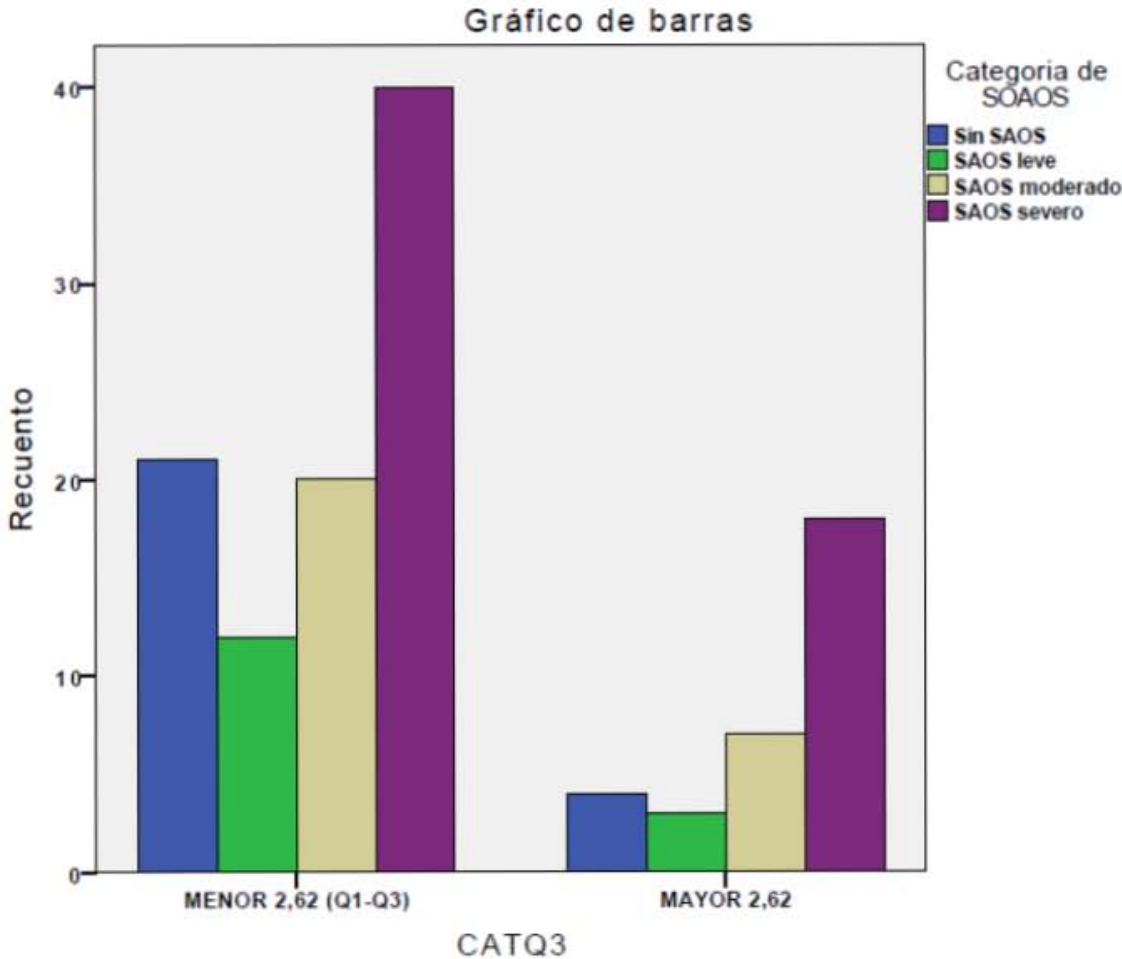
Al categorizar entonces los valores del Índice N/L el punto de corte de 2.62 no determina la probabilidad de tener o no SAHOS con una P 0.3

**Figura 3: Relación del INL en pacientes sanos y con SAHOS**



Se realiza análisis de varianza entre el IN/L y las diferentes categorías de SAHOS sin encontrarse asociación entre ambas variables  $p$  (0.36)

Figura 4: Relación del INL y Gravedad del SAHOS



## DISCUSIÓN

La fisiopatología del SAHOS no es clara. Se ha encontrado diferentes marcadores de inflamación elevados tales como velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, fibrinógeno, así mismo, se ha reportado que los niveles de PCR, TNF $\alpha$  e IL6 disminuían con el tratamiento con CPAP.<sup>22,24</sup>

Recientemente, se ha propuesto al índice neutrófilo/linfocito como un nuevo marcador de inflamación y que ayude a predecir la severidad del SAHOS. Oyama et al, encontraron una correlación inversa significativa entre la dilatación mediada por flujo y el IAH en 95 pacientes con una P de 0.01, demostrando la asociación entre el INL y el grado de la apnea obstructiva del sueño, encontrando, que los valores de INL era mayor en aquellos paciente con SAHOS severo que en los otros grupos con una P de 0.05. En estos, se encontró una correlación significativa entre los valores normales del INL y el IAH definiendo el valor de corte para el INL en 1.53 que se asoció como predictor de mayor gravedad en paciente con SAHOS con un OR de 4.27, sensibilidad de 79.6% y especificidad de 52.3% con una P de 0.02. Además, encontró que el incremento del IMC junto a un INL fueron factores independientes para presentar SAHOS grave<sup>25,26</sup>.

En nuestro estudio, encontramos que el corte de severidad para el INL fue de 2.62, sin embargo, al comparar los grupos no se encontró diferencia entre aquellos pacientes con INL menor de 2.62 y mayor de 2.62 en pacientes con SAHOS severo.

Dyugovskaya et al., demostraron que la apoptosis de PMN se encuentra retrasada en pacientes con SAHOS de una manera dosis dependiente con la gravedad de la enfermedad, lo que favorece el desarrollo de arterioesclerosis.<sup>31,33</sup> Este fenómeno también fue reversible con el uso de CPAP. El INL guarda una correlación negativa con los niveles de saturación sanguínea en sujetos con SAHOS. Nuestro estudio confirmó lo anterior con una asociación débil. De manera similar, Minoguchi et al. Informaron que la hipoxemia fue la variable más fuertemente asociada con arterioesclerosis y que el grosor carotideo estuvo asociado a niveles incrementados de marcadores de inflamación sistémica como proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) e IL-18. Los niveles de PCR e IL-6, factores de riesgo para arterioesclerosis y enfermedad coronaria, son más altos en pacientes con SAHOS que en controles obesos<sup>22,23</sup>.

Como se ha comentado ampliamente, el IAH, correlaciona con el INL, lo que fue confirmado con este estudio. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre las medias del INL en las distintas categorías de SAHOS.

## CONCLUSIONES

Se observó una correlación positiva débil entre el IN/L y el IAH de la misma forma existe una relación débil entre el IA y el IH pero esta última no fue significativa estadísticamente. Se observó una correlación negativa de leve entre el índice N/L y la saturación de oxígeno con una P de 0.05.

Por lo tanto, encontramos que con respecto a nuestra hipótesis las aseveraciones son correctas, sin embargo, no se encontró asociación entre el IN/L con la severidad del SAHOS

No hubo relación entre índice neutrófilo linfocito y severidad del SAHOS. Contamos con limitaciones como la falta de mediciones cuantitativas de otros marcadores de inflamación, el ser un estudio transversal, sin embargo faltan más estudios, para poder establecer este parámetro como nuevo biomarcador de inflamación crónica.

## Referencias

1. W. Timothy Garvey. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position Statement on the 2014 Advance Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. September 2014.
2. DeMaria E.J, M.D Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *N Engl J Med* 2007; 356: 2176-83.
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional en Salud y Nutrición. 2012.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000.
5. Grundy SM ,Atherogenic dy dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006.S21–S27.
6. Phillipson EA, Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med.* 2000 Apr 29; 328(17):1271-3.
7. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J.Sleep Breath. Under diagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities 2012 Jun; 6 (2):49-54.
8. Vera-Arroyo Le, Villarreal-Careaga J, Murillo-Llanes J, Identificación de Pacientes con Riesgo Moderado a Alto para Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Utilizando El Cuestionario STOP-BANG. *Arch Salud Sin*, 2013; 7(1): 16-21.
9. Povitz M, James MT, Pendharkar SR, Raneri J, Hanly PJ, Tsai WH, Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Obese Patients with Chronic Hypoxemia. A Cross-Sectional Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Jun; 12(6):921-7.
- 10.Boehlecke BA, Epidemiology and pathogenesis of sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Nov; 6(6):471-8
- 11.Ramos P, Rodríguez J.M., González-Moro E, Rubio S. Obesidad y función pulmonar, *Arch Bronconeumol* 2004; 40(5): 27-31
- 12.Dávila-Torres J, González-Izquierdo J.J., Barrera-Cruz A, Panorama de la obesidad en México, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53(2): 240-9
- 13.Montserrat J.M., Hernández L, Nacher M, Barbé F, Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS), *Arch Bronconeumol* 2004; 40(6): 27-34
- 14.Carrillo J.L., Arredondo del Bosque F.M., Reyes M, et al, Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta, *Neumol Cir Torax* Abril-junio 2010; 69 (2): 103-115.
- 15.Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García M.A., Marín J.M., et al Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrom, *Arch Bronconeumol* 2011;47(3):143–156

16. Rabec C, Ramos P.L., Vealec D, Complicaciones respiratorias de la obesidad, *Arch Bronconeumol.* 2011;47(5):252–261.
17. Park J.G, Ramar K, Olson E.J, Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea, *Mayo Clinic Proc.* June 2011; 86(6): 549-555.
18. Young T, Peppard P.E, Gottlieb D.J, Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea, *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002 february, 165: 1217–1239,
19. Myers K.A, Mrkobrada M, Simel D.L, Does This Patient Have Obstructive Sleep Apnea? The Rational Clinical Examination Systematic Review, *JAMA*, August 21, 2013; 310 (7): 731-741.
20. White D.P., The Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea, *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2006; 34:1-6
21. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A., El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* 2016; 136:1-6
22. Jiayang W, Wenyuan Y, Mingxin G, et al, Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies, *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002454
23. Song Y, Kwon HJ, Kim Y et al. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension *Clinical Hypertension* 2016; 22(1):1-8
24. Koseoglu S, Kursat M, Ikinciogullari A, et al, Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(4): 623–627
25. Oyama J-I, Nagamoto D, Yoishika G, Yamasali A et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive slepp apnea, *Journal of Cardiology* 2016; (16):295-302.
26. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V, Inflammation in Sleep Apnea: An Update *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16(1): 25–34.
27. Schwartz A, Patil S, Laffan A, Polotsky V, et al, Obstructive Sleep Apnea, *Am Thorac* 2008; Soc Vol 5: 185–192.
28. Shiroh Isono, Obstructive Sleep Apnea of Obese Adults, *Anesthesiology* 2009 April; vol 110(4): 908–21
29. Romero-Corral A, Sean M, Lopez-Jimenez F, et al. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea, *CHEST* 2010; 137(3): 711–719.
30. Freire A, Kadaria D, Avecillas J, Murillo L, Yataco J, Obstructive Sleep Apnea and Immunity: Relationship of Lymphocyte Count and Apnea



Hypopnea Index, Southern Medical Journal 2010 August, Vol 103(8): 771-774

31. Altintas N, Çetinoglu, Yuçeege M, et al, Lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study, European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2015;19:3234-3240
32. Polysomnography in Patients With Obstructive Sleep Apnea Ontario Health Technology Assessment Series 2006; 6(13)
33. Cao Z, Zhang P, He Z, Yang J, Liang C, et al, Obstructive sleep apnea combined dyslipidemia render additive effect on increasing atherosclerotic cardiovascular diseases prevalence, Lipids in Health and Disease 2016;15(98):2-6

