



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

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD



---

***“DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAOS) QUE UTILIZAN DISPOSITIVO DE PRESIÓN POSITIVA CONTINUO EN LA VÍA AÉREA (CPAP CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE) ADSCRITOS AL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE MARZO DEL 2013 A MARZO DEL 2016”***

TESIS DE POGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

DR. JORGE ALBERTO MARTÍNEZ JIMÉNEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. NANCY ELIZABETH AGUILAR MUÑOZ

Ciudad de México 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.

**DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS**  
Directora

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e  
Investigación

**DR. LEÓN FELIPE GARCÍA LARA**  
Jefe del Departamento de  
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello,  
Audiología, Foniatría y Terapia del lenguaje.  
Profesor Titular del curso

**DRA. NANCY ELIZABETH AGUILAR MUÑOZ**  
Tutor y Asesor de Tesis  
Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de  
Cabeza y Cuello

**Agradecimientos:**

*A mis maestros: Dr. León Felipe García Lara, Dr. Mario Tamez, Dra. Nancy Aguilar, Dr. Sánchez Larios, Dra. Olivia Espinosa, Dr. José Luis Vargas, Dr. José Luis Flores, Dr. Humberto Cota, Dr. Isaac Armada, por todas sus enseñanzas y experiencias compartidas sobre la Otorrinolaringología y la vida diaria.*

*Al servicio de Audiología, Foniatría y terapia del lenguaje: Dra. Martha Martínez, Dra. Graciela Jiménez, Marilú Aguirre, Dra. Yolanda Aguilar, Lic. Laura Torres y terapistas del lenguaje.*

*A mis compañeros: Roberto, Enrique, Alan, Adriana, Cecilia, Madeleine, Patricia, Abel, Anelis, Gerardo, Rocío, Pablo, Thalía, Eduardo.*

*Y especialmente, a toda mi familia, sobretodo a mis padres y a mi hermana por toda su confianza, amor y apoyo incondicional.*

***“Menti da Lucem, Manibus Artem”***

**INDICE**

1. Título .....	5
2. Definición del Problema .....	5
3. Marco Teórico .....	5
4. Justificación .....	13
5. Pregunta de investigación .....	13
6. Objetivo General .....	13
7. Tipo de Estudio	
a. Diseño .....	14
b. Universo .....	14
c. Criterios de Inclusión .....	14
d. Criterios de Exclusión .....	14
e. Métodos de selección de Muestra .....	14
f. Variables .....	14
g. Material y Métodos .....	15
8. Consideraciones Éticas .....	16
9. Resultados .....	16
a. Características demográficas generales .....	16
b. Características demográficas para el género Femenino .....	20
c. Características demográficas para el género Masculino .....	22
d. Análisis de Variables emparejadas .....	24
10. Discusión .....	28
11. Conclusiones .....	28
12. Referencias Bibliográfica .....	29

### 1. Título

Descripción de los cambios en los biomarcadores de inflamación sistémica en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) que utilizan dispositivo de presión positiva continuo en la vía aérea (CPAP “continuous positive airway pressure”) adscritos al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de Marzo del 2013 a Marzo del 2016.

### 2. Definición del Problema

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un problema de salud pública creciente, no sólo por su elevada prevalencia, sino también, por los diversos daños a la salud que ocasiona, considerándose actualmente una enfermedad sistémica. El SAOS también tiene un gran impacto en los sistemas de salud, con gastos anuales millonarios en servicios médicos, así como pérdidas indirectas por ausentismo y accidentes laborales.

Actualmente se cuenta con una amplia disponibilidad de herramientas diagnósticas y terapéuticas que, al ser oportunos permite una mejor calidad de vida y salud de los pacientes. Sin embargo, existen pocos métodos de monitoreo objetivos para llevar un adecuado control de la enfermedad y sus múltiples repercusiones.

Por ello, el presente estudio pretende conocer el uso de Biomarcadores de inflamación sistémica proponiendo, la medición del ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y glucosa séricos como método objetivo en el monitoreo del tratamiento con dispositivo de presión positiva continuo en la vía aérea (CPAP) en pacientes con SAOS adscritos al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos durante el periodo comprendido entre Marzo del 2013 a Marzo del 2016.

### 3. Marco Teórico

#### DEFINICIÓN

Elio Lugaresi en 1965 describió por primera vez el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), pero hasta 1970 se definió completamente con sus repercusiones y efectos cardiovasculares adversos.<sup>1</sup>

La AAMS (Academia Americana de Medicina del Sueño) define Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) como una enfermedad que se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior durante el sueño. Esos eventos a menudo ocasionan disminución de la saturación sanguínea de oxígeno y normalmente terminan en un breve despertar (alertamiento o microdespertar). Por definición, los eventos de apnea o hipopnea tienen una duración mínima de 10 segundos, aunque la mayoría tiene duración entre 10 y 30 segundos y de vez en cuando pueden prolongarse por más de un minuto. Los eventos respiratorios pueden ocurrir en cualquier etapa del sueño; sin embargo, son más frecuentes durante el sueño con movimientos oculares rápidos o MOR (REM en Inglés [rapid eye movements]) y en las etapas N1 y N2 de sueño No MOR (o No REM). 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>2</sup>

El diagnóstico de SAOS requiere de demostración objetiva de respiraciones anormales durante el sueño por medio de la medición del Índice de Distrés Respiratorio (RDI, eventos por hora de sueño), la frecuencia de apnea, hipopnea y despertares relacionados con esfuerzos respiratorios durante el sueño. Es así que el SAOS se define como RDI > 5 combinado con sintomatología y RDI >15 sin sintomatología.<sup>2</sup>

El **Índice Apnea Hipopnea (IAH)**, es un parámetro equivalente al RDI utilizado en muchos estudios clínicos y epidemiológicos, para definir SAOS como la frecuencia de eventos de apnea e Hipopnea por hora de sueño, como lo señala la AAMS “SAOS Se define por la presencia de 5 o más eventos respiratorios (Apneas, Hipopneas y RERAs) en asociación a síntomas de somnolencia diurna excesiva.

Cada episodio debe durar >10s acompañado de una reducción de la sat.O2 3-4%, terminando con despertares breves e inconscientes del sueño.<sup>1,2,3</sup>

El ronquido es el Sonido originado por la vibración de los tejidos de la Faringe (más frecuente durante la Inspiración), afecta en 40% a los Hombres y en 20% a las Mujeres, sin embargo, no todos los roncadores presentan SAOS, solo el 4% y 2% respectivamente tienen SAOS asociado (mayores de 50 años de edad).<sup>1,2</sup>

El síntoma más frecuentes del SAOS son: Ronquido fuerte, tos y nicturia, sueño no reparador e hipersomnolencia diurna que conlleva a fatiga y disminución de la energía física con secuelas como cambios psicológicos, falta de atención y memoria, lo que repercute en la calidad de vida, desempeño social, familiar y profesional o laboral, con un aumento de riesgo de sufrir accidentes vehiculares, laborales e industriales. Además en SAOS no tratados se asocia fuertemente a efectos negativos en la salud del paciente como, alteraciones metabólicas, mayor mortalidad tanto general como cardiovascular (principalmente) y déficits cognitivos importantes.

La identificación de SAOS es una tarea difícil para el clínico, aun en poblaciones en que el SAOS es altamente prevalente tal como en pacientes con trastornos cardiovasculares, debido a que no presentan los síntomas cardinales de la enfermedad ej. somnolencia excesiva y obesidad.<sup>1,2,3</sup>

### Definiciones:<sup>1,2</sup>

Evento Respiratorio	Descripción
<b>APNEA</b>	Cese del flujo aéreo >10s
<b>HIPOPNEA</b>	Reducción del flujo aéreo >30% x 10s + desaturación >4% O reducción del flujo >50% x 10s + desaturación >3% o con cambios EEG.
<b>RERA (respiratory Realted Arousal)</b>	Secuencia de respiraciones x 10s con > esfuerzo respiratorio llevando a despertares (cuando no cumple los criterios de Apnea o Hipopnea)
<b>Obstructiva</b>	Esfuerzo Toracoabdominal continuo en el cese total o parcial de flujo aéreo
<b>Central</b>	Falta de esfuerzo Toracoabdominal durante el cese total o parcial del flujo aéreo.
<b>Mixta</b>	Evento respiratorio de tipo obstructivo y central (inicialmente central, terminando con esfuerzo toracoabd. Sin flujo aéreo

El **síndrome metabólico**, anteriormente llamado "síndrome X", "síndrome plurimetabólico", "síndrome de resistencia a la insulina", "síndrome de Reaven" o "CHAOS" (en Australia por sus siglas en inglés C = cardiopatía, H = hipertensión arterial, A = aterosclerosis, O = obesidad, y S = *stroke*- enfermedad vascular cerebral). Es un conjunto de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; se caracteriza por disfunción endotelial, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Este trastorno que se distingue por obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y disminución del colesterol HDL.<sup>4</sup>

Actualmente se ha propuesto que el síndrome metabólico podría incluir el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), por lo que se sugiere el nombre de "**síndrome Z**". La correlación entre el SAOS y el síndrome metabólico es compleja pero con frecuencias dependientes debido a un factor común: la obesidad y sus consecuencias.<sup>4</sup>

### EPIDEMIOLOGIA

El SAOS es cada vez más reconocido como un problema de salud pública, ya que afecta a una cantidad considerable de la población; en particular, la prevalencia de SAOS es mayor al 50% en pacientes con trastornos metabólicos y cardíacos que en la población en general.<sup>3,4</sup>

El SAOS es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción de 2:1 (en edad productiva en los hombres y en etapa posmenopáusicas en las mujeres).<sup>5,6,8</sup> En varios estudios con base poblacional se

ha descrito una prevalencia general promedio de 3%; siendo 2% mujeres y 4% hombres<sup>6</sup>. En Latinoamérica los síntomas relacionados al SAOS en personas mayores de 40 años son frecuentes; la prevalencia de ronquido es del 60%, de somnolencia diurna excesiva de 16% y de apneas observadas durante el dormir de 12%. En la Ciudad de México, a través de cuestionario y poligrafía respiratoria se estimó una prevalencia de SAOS de 2.2% en mujeres y 4.4% en hombres.<sup>7</sup>

Las mujeres poseen una característica “*protectora*” (los estrógenos) para enfermedades cardiovasculares las cuales se pierden después de la menopausia, teniendo un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares (mayor que en no menopáusicas) y respiratorios del sueño con un grado de somnolencia es mayor que en hombres.<sup>8,9</sup>

La prevalencia de SAOS también está relacionada con la edad, siendo más frecuente después de los 40 años; alcanza su pico máximo hacia los 60 años y después tiene un descenso paulatino.<sup>10,11,12</sup> Las características cráneo-faciales propias de cada etnia o grupo racial confieren diferentes riesgos de desarrollar SAOS; en Estados Unidos, la prevalencia de SAOS entre la población latina es mayor (hasta 16%) en comparación con la raza aria y similar a la que presentan los afroamericanos.<sup>11</sup>

Los factores de riesgo para SAOS incluyen obesidad, alteraciones de la vía aérea superior, género masculino, menopausia y edad (como se comentó anteriormente, la prevalencia de SAOS tiene un pico máximo a los 60 años, el cual se ve asociado a un mayor riesgo de morbi-mortalidad con el incremento de la edad).

La obesidad es el factor de riesgo mayor y más importante pero, modificable. La prevalencia de SAOS y el IMC tienen una relación directamente proporcional; es decir, a mayor IMC, mayor prevalencia de SAOS. La prevalencia del SAOS aumenta de manera exponencial al incrementar el índice de masa corporal (IMC), llegando a ser casi del 10% en sujetos con IMC mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>, esto es, una incidencia del SAOS en pacientes con obesidad mórbida es 12 a 30 veces más alta que en la población general.

La circunferencia del cuello, un marcador de obesidad central, es el factor que mejor predice el diagnóstico de SAOS. En mujeres, el riesgo de SAOS está dado por una circunferencia de cuello >38 cm, mientras que en hombres >40 cm. El consumo de alcohol, tabaco e hipnóticos incrementa la intensidad del ronquido y el número de eventos respiratorios durante el dormir.<sup>11,12</sup>

Las alteraciones anatómicas cráneo-faciales como retrognatia, micrognatia, macroglosia y paladar ojival que acompañan a problemas congénitos 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>8,13</sup> La diabetes mellitus tipo 2, la acromegalia, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing y el hiperandrogenismo son las endocrinopatías que se asocian al desarrollo de SAOS.<sup>15,16</sup>

La creciente incidencia de obesidad y del síndrome metabólico en la actualidad representa un problema de salud pública en todo el mundo, y por tanto, cabe esperar que la incidencia del SAOS vaya a la par de éste.<sup>17</sup> La prevalencia del síndrome metabólico es elevada; es similar en los hombres (24%) y mujeres (23.4%) adultos. Aumenta notablemente con la edad de aproximadamente 7% de los adultos de 20 a 29 años a más de 40% en personas mayores de 60 años. El síndrome metabólico es más común en México (32%) que en Estados Unidos (21.6%), y es menos común en África (7.8%).<sup>17</sup>

El síndrome metabólico es cada vez más preocupante, ya que afecta a 4-10% de los adolescentes.<sup>18</sup> Se ha demostrado que la obesidad es un factor importante asociado con SAOS, principalmente entre personas jóvenes y que éste no es exclusivo de personas adultas; de hecho, en los últimos años se ha evidenciado que los trastornos respiratorios del sueño en niños se asocian con enfermedades cardiovasculares similares a las de los adultos.<sup>19</sup> Sin embargo, no se ha establecido todavía si el SAOS también está asociado con el síndrome metabólico en niños.



## FISIOPATOLOGIA

La faringe es un órgano multifuncional, estrecho y carente de un esqueleto que le brinde soporte, lo que la hace colapsable; también forma parte de los aparatos digestivo, respiratorio y fonatorio. Debido a su compleja e interdependiente función, para que se presente la obstrucción respiratoria, se requiere que las paredes de la faringe sean colapsables.<sup>20</sup>

El colapso o apertura de la faringe durante el sueño depende de dos fuerzas opuestas: **1) la fuerza "dilatadora"** que tiende a mantener la faringe abierta y que depende de dos mecanismos; el primero y más importante es la contracción de los músculos dilatadores de la faringe de los cuales el geniogloso es el más grande y el más estudiado; y el segundo, es el volumen pulmonar, que al ejercer hacia abajo una fuerza de tracción sobre la vía aérea, confiere estabilidad a la faringe; y **2) la fuerza "colapsante"** que tiende a cerrar la faringe, está constituida por la presión negativa intraluminal generada por la contracción diafragmática y por la presión positiva extraluminal que ejercen los tejidos blandos, principalmente la grasa, sobre la luz faríngea.<sup>20</sup>

Aplicando el modelo de resistencia de Starling para tubos colapsables, la permeabilidad de la faringe depende del equilibrio de estas dos fuerzas (dilatadora vs. colapsante). La presión por fuera del tubo (en este caso la faringe) se convierte en el determinante de que exista flujo a pesar de mantener un gradiente de presión; es decir, la presión transmural (presión intraluminal menos la presión extraluminal) determinará el calibre del tubo y con ello el flujo de aire. Cuando la presión extraluminal es mayor a la intraluminal (presión transmural negativa) la faringe se colapsa y no permite el flujo de aire a pesar de que se mantenga un gradiente de presión en los extremos. En las personas sanas, la faringe se colapsa cuando la presión intraluminal está por debajo de la atmosférica, mientras que en los pacientes con SAOS el colapso se presenta con presiones intraluminales mayores a la atmosférica; en estos pacientes, la faringe se obstruye sólo con la pérdida del tono muscular de la vía aérea superior durante el dormir.<sup>21</sup>

Son muchos los factores que pueden modificar el equilibrio entre las fuerzas *dilatadoras* y *colapsantes* y con ello afectar la permeabilidad de la vía aérea superior, los más importantes son: *factores anatómicos que incluyen alteraciones óseas o extensos depósitos de grasa en el espacio parafaríngeo, cambios del tono muscular, alteraciones del control de la respiración, problemas del estado de conciencia, disfunción del sistema nervioso periférico y del tono vascular, así como las fuerzas de tensión superficial y la posición corporal.*<sup>20,21,22</sup>

## REPERCUSIONES SISTÉMICAS DEL SAOS

El SAOS no es una enfermedad confinada a la faringe, es un padecimiento con repercusiones sistémicas, las cuales dependen de tres mecanismos principales de daño: **1) hipoxemia intermitente-reoxigenación, 2) cambios en la presión intratorácica durante las apneas e hipopneas, y 3) alertamientos o microdespertares.**<sup>23,24</sup>

**1) La hipoxemia intermitente-reoxigenación**, se refiere a que los eventos de apnea-hipopnea se acompañan de caídas en la presión arterial de oxígeno, lo cual se revierte al reinstaurarse la respiración. Este proceso de hipoxemia-reoxigenación generalmente se presenta con un patrón cíclico durante toda la noche y ocasiona que el endotelio vascular, durante la hipoxemia, libere sustancias promotoras de inflamación como proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral e interleucinas 6 y 8. Además, se activan factores de la coagulación ocasionando aumento de la viscosidad sanguínea y agregación plaquetaria. Disminuye también la producción de óxido nítrico, la disminución de su disponibilidad ocasiona una afección protrombótica y proinflamatoria, con el consiguiente riesgo cardiovascular.

En los períodos de reoxigenación se liberan radicales libres de oxígeno que median el estrés oxidativo; dichas sustancias, por lo menos en modelos animales, han probado tener efectos deletéreos sobre el organismo como la disminución de la función ventricular, disminuyen la biodisponibilidad de óxido nítrico, inducen apoptosis en neuronas corticales y pudieran tener relación con la somnolencia diurna. La hipercapnia es otro factor involucrado en este mismo mecanismo de daño biológico; sin embargo, ha sido poco estudiado y con resultados menos consistentes.<sup>20,22,24,25</sup>

**2) Eventos respiratorios obstructivos (apneas e hipopneas)**, se generan cambios de la presión intratorácica durante la respiración; de tal manera, que al inspirar contra una faringe ocluida puede disminuir esta presión hasta valores subatmosféricos como -80 mmHg. Mientras se presenta el evento obstructivo esta disminución en la presión intratorácica ocasiona un incremento en la postcarga del ventrículo izquierdo alterando la función sistólica del mismo, además, provoca problemas de relajación disminuyendo así el llenado ventricular. Esta combinación resulta en una merma del volumen latido y consecuentemente del gasto cardíaco. Al resolverse el evento, el retorno venoso hacia el ventrículo derecho incrementa, lo que por el mecanismo de interdependencia ventricular, desplaza al septum interventricular hacia la izquierda disminuyendo la distensibilidad del ventrículo izquierdo, afectando aún más la función ventricular.<sup>23,24</sup>

**3) Alertamientos o microdespertares**, son eventos electroencefalográficos que se presentan generalmente al final de un evento respiratorio, y son habitualmente necesarios para restablecer el flujo aéreo. Si los alertamientos se presentan en forma frecuente ocasionan fragmentación del sueño, lo que se relaciona con somnolencia excesiva diurna, disminución de funciones cognitivas y accidentes automovilísticos y laborales. Los alertamientos se acompañan de una sobreestimulación simpática sobre los quimiorreceptores a nivel central; y por lo tanto, de liberación de sustancias vasoactivas (catecolaminas) que incrementan la frecuencia y disminuyen la variabilidad cardíaca, incrementando las resistencias vasculares periféricas y con ello la presión arterial, también podrían inducir hiperleptinemia, resistencia a la insulina, aumento de la angiotensina, concentraciones de aldosterona, más estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial.<sup>20,23,24</sup>

Los últimos datos epidemiológicos y clínicos sugieren un papel decisivo del SAOS en la aparición de hipertensión arterial, pues se considera una causa secundaria de hipertensión, aunque a su vez esta última es una característica clásica del síndrome metabólico.<sup>4,25</sup>

## **MECANISMOS METABOLICOS PATOGÉNICOS DEL SAOS y SU RELACION CON EL SÍNDROME METABÓLICO**

Un mecanismo posible para la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina que se observa en relación con el SAOS es que en la obesidad, el nivel de actividad del músculo dilatador de la faringe puede verse disminuido en presencia de resistencia a la insulina, al igual que la alteración en el tono muscular arterial, reconocida en la enfermedad vascular, en la cual, como se mencionó anteriormente, su disfunción lleva a un estrés oxidativo y como lo confirmaron estudios recientes, la asociación positiva entre los índices de obesidad y los marcadores inflamatorios, principalmente en la proteína C reactiva, especialmente en mujeres.

Recientemente se demostró que el tejido adiposo es un órgano endocrino importante que secreta una variedad de sustancias bioactivas llamadas "*adipocinas*", como la leptina, la adiponectina y la resistina.

La **leptina** es una hormona derivada de los adipocitos, regula el gasto energético y la ingesta de alimentos. Se encuentra fácilmente en la circulación, y sus concentraciones parecen estar determinadas por el grado de obesidad, así como por la gravedad de los trastornos respiratorios del sueño, en particular, por hipoxemia. Además, la leptina previene la depresión respiratoria asociada con obesidad y puede afectar el control de las vías respiratorias; por tanto, es posible que la elevación de las concentraciones de leptina en plasma en los trastornos respiratorios del sueño refleje un mecanismo de compensación con el objetivo de minimizar la disfunción metabólica y preservar la homeostasia de la glucosa. La leptina también tiene propiedades proinflamatorias, y su función en la modulación de la respuesta inmunitaria la cual es cada vez más evidente en recientes estudios. Es posible que la insulina desempeñe una función importante en la regulación de las concentraciones plasmáticas de leptina; sin embargo, también es posible que la leptina participe en la modulación de la insulina.

La **adiponectina** es otra hormona derivada de los adipocitos y tiene una función protectora contra la aterosclerosis, y la reducción de sus concentraciones en plasma se relaciona con la respuesta

inflamatoria endotelial, enfermedad arterial coronaria, dislipidemia y resistencia a la insulina. Paradójicamente, su disminución aumenta el riesgo de obesidad.

La función de la **resistina** en los seres humanos todavía no está clara. Aunque inicialmente se describió como una hormona del tejido adiposo derivada del aumento de la resistencia a la insulina (por eso su nombre), estudios recientes no han demostrado ninguna asociación entre las concentraciones de resistina y la resistencia a la insulina.<sup>4</sup>

Se han estudiado a fondo las posibles relaciones entre estas **adipocinas, la proteína C reactiva (PCR) como marcador de la inflamación y la homeostasia de la glucosa**. La evidencia acumulada apunta hacia una posible asociación entre los trastornos respiratorios del sueño, el síndrome metabólico y las concentraciones plasmáticas de adipocinas. El factor de riesgo más importante para SAOS parece ser la adiposidad.

Las alteraciones del intercambio gaseoso y las alteraciones del sueño que caracterizan al SAOS afectarían negativamente las concentraciones de lípidos en forma proaterogénica; además, promueven respuestas inflamatorias, como lo demuestra el aumento reversible de las concentraciones de PCR.<sup>25,26</sup>

Como fue mencionado anteriormente, el SAOS presenta una activación simpática, alteraciones metabólicas y neurocognitivas. Las características apneas recurrentes y cambios cíclicos en la saturación (ciclos de hipoxia/reoxigenación) se asocia a una mayor producción y liberación de radicales libres de oxígeno pudiendo afectar la integridad metabólica de la célula. La inadecuada aportación de oxígeno puede alterar la formación de ATP (Adenosina trifosfato) importante en la homeostasis de las células, lleva a una degradación del ATP a ADP (adenosina difosfato) y posteriormente a AMP (adenosina monofosfato). Este proceso libera intermediarios de Purina (Adenosina, Inosina, Xantina e hipoxantina) finalizando con una sobreproducción de ácido láctico, producto final del catabolismo de las purinas por medio de la enzima xantina oxidasa.<sup>27</sup>

El **ácido úrico sérico elevado o Hiperuricemia** se ha relacionado con falla cardiaca, procesos proaterogénicos e hipertensión, siendo considerado un predictor de enfermedad cardiovascular.

Existe gran evidencia en la que se ha identificado al SAOS como un factor de riesgo cardiovascular (morbi-mortalidad) con múltiples mecanismos asociados. Uno de ellos es el estrés oxidativo, el cual, como se menciono previamente libera radicales libres de oxígeno, además el estrés oxidativo se refleja en la producción de ácido úrico; entonces, la hiperuricemia tiene una relación positiva con la presencia de SAOS y su severidad con sus factores de riesgo (IAH, desaturación de oxígeno, despertares nocturnos, colesterol, triglicéridos e IMC) así como para los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares por la disfunción endotelial (obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión) y metabólico.

Recientemente se ha hecho una relación directa entre la hiperuricemia con incremento de factores de riesgo metabólico en pacientes de mediana edad. Pacientes que tienen niveles elevados de triglicéridos/HDL-LDL tienen una mayor elevación de ácido úrico que en aquellos con triglicéridos/HDL-LDL normales. Tomando todo esto, los resultados reflejan una estrecha relación entre los niveles de ácido úrico sérico y el síndrome metabólico.<sup>28</sup>

Estudios aportan la evidencia de la íntima relación entre del ácido úrico con el SAOS, considerándolo como un predictor, asociándose a un 16% de riesgo para SAOS por cada 1mg/ml de ácido úrico (95% C.I = 1.01-1.33).<sup>28</sup>

De igual forma, se ha demostrado la disminución (estadísticamente significativos) de los niveles séricos de ácido úrico en con el uso de CPAP (Continuous Positive Airway Pressure - presión positiva continua de la vía aérea) en pacientes con SAOS.<sup>27,28</sup>

Por lo que se ha propuesto que, la medición del ácido úrico sérico puede ser un importante marcador o medidor para el monitoreo del tratamiento del SAOS y sus comorbilidades, principalmente cuando la población no tiene acceso a atención medica o laboratorios de sueño especializados.

## DIAGNOSTICO

A pesar de tener un cuadro clínico florido, el interrogatorio y exploración física suelen ser insuficientes; la historia clínica obtenida por un especialista en enfermedades del sueño tiene una sensibilidad apenas del 64% para diagnosticar SAOS. Existen varias ecuaciones de predicción clínica que nos permiten incrementar nuestra eficiencia diagnóstica; todas tienen el inconveniente de que fueron realizadas en una población específica y deben emplearse con cautela.<sup>29</sup>

### Valor Diagnóstico y Polisomnografía (PSG)

El estudio diagnóstico considerado como el estándar de referencia o de "gold standard" es la Polisomnografía nocturna que consiste en que, el paciente acuda a un laboratorio de sueño y un técnico especializado le coloque sensores de electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma de mentón y tibial anterior, micrófono para ronquido, bandas en tórax y abdomen que registran el movimiento o esfuerzo respiratorio, oximetría de pulso, sensor de posición corporal, sensor de flujo oronasal y en ocasiones se puede agregar CO<sub>2</sub> exhalado, la AAMS recomienda colocar sensor térmico y de presión nasal. También es necesario personal especializado para *estadificar* el estudio, lo cual se debe de realizar en forma manual. La estadificación consiste en que el técnico califica en períodos de 30 segundos de duración (al período de 30 segundos de registro se le llama "época") los eventos respiratorios; es decir, se identifican y cuantifican los eventos respiratorios de acuerdo con lineamientos internacionales.

Una PSG se puede realizar en dos formatos. El más utilizado es de noche completa en la cual se colocarán los sensores y se obtendrá un registro basal completo. Esto implica que, de ser necesario, se realizará una segunda PSG para la titulación de un dispositivo de presión positiva. El otro formato es el de noche dividida, en ésta se fragmentará el estudio en una primera parte que será basal (diagnóstica), y una segunda parte en la que se podrá titular un dispositivo de presión positiva.<sup>29</sup>

Se cree que la Polisomnografía (PSG) en un laboratorio de sueño es más precisa que una ambulatoria en casa (**Poligrafía**). En general, existe poca correlación entre las variables PSG y las clínicas. Una variedad de límites de IAH (>5, >10 y >15) son utilizados arbitrariamente para diagnosticar y categorizar la severidad del SAOS, aunque la importancia clínica de estos límites no ha sido establecida. Usando la PSG con referencia estándar, se calcula la sensibilidad de esta prueba del 80% y una especificidad del 97%. Aunque existen reportes que indican que la PSG se puede evitar en un 46%.<sup>30</sup>

El **índice de apnea Hipopnea (IAH)** adquirido de la PSG se obtiene al dividir el número de apneas e hipopneas entre el tiempo total de sueño. Actualmente, es el parámetro más utilizado para definir gravedad de la enfermedad; un IAH < 5 eventos/hora se considera normal, entre 5 y 15 es enfermedad leve, de 15 a 30 moderada y > 30 eventos/hora el SAOS es grave.<sup>1,2,31,32</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento del SAOS lo podemos dividir en varios aspectos: medidas generales, medicamentos, dispositivos mecánicos, y quirúrgicos cada uno con diferente indicación.

### Medidas generales

El control de peso es la medida general más importante y aplicable en todos los pacientes. Una disminución del 10% en el IMC puede reducir el IAH en 20%. Evitar el consumo de tabaco, alcohol y sedantes es una medida que se debe implementar en todos los pacientes con SAOS.

### Medicamentos

Aunque se han probado varios medicamentos hormonales, estimulantes del centro respiratorio y modificante de la macroarquitectura de sueño (supresores de sueño MOR), ninguno tiene una indicación como tratamiento del SAOS.

### **DISPOSITIVOS MECANICOS**

Dispositivos orales: los *dispositivos de avance mandibular* (DAM) tienen como objetivo incrementar el espacio faríngeo movilizando el maxilar inferior hacia delante; son eficaces y actualmente están indicados en enfermedad leve-moderada y/o cuando el paciente no tolera un dispositivo de presión positiva. Los *sujetadores de lengua* están menos estudiados que los anteriores, funcionan ejerciendo tracción de la lengua hacia adelante; son menos eficaces que los DAM y aún no tienen una indicación en el tratamiento del SAOS.<sup>33</sup>

Dispositivos mecánicos está constituido por los dispositivos de presión positiva en la vía aérea. Estos son pequeños y silenciosos compresores que, a través de un circuito y una mascarilla, aplican presión positiva a la vía aérea. Funcionan como una férula neumática incrementando la presión transmural (positiva), ampliando el área transversa de la faringe y aumentan el volumen pulmonar evitando así el colapso. Tienen como ventaja que actúan en toda la vía aérea a diferencia de otros tratamientos que operan en un sitio específico de la faringe. Actualmente son el tratamiento más eficaz y por lo tanto de elección. Están indicados en todos los casos graves y en los pacientes con SAOS leve-moderado con somnolencia excesiva diurna y/o riesgo cardiovascular elevado (presencia de hipertensión arterial sistémica, antecedente de enfermedad cardiovascular y de enfermedad cerebrovascular).<sup>34,35</sup>

Existen diferentes dispositivos de presión positiva para el tratamiento del SAOS:

Dispositivos de presión fija: conocidos como CPAP (*continuous positive airway pressure*), por sus siglas en inglés; estos equipos entregan la misma presión independientemente del ciclo respiratorio.

Dispositivos autoajustables: estos equipos modifican la presión de acuerdo con los requerimientos del paciente (AutoCPAP). La presión puede cambiar con base en la etapa de sueño, posición corporal, edad, presencia de congestión nasal, uso de sedantes, consumo de alcohol y cambios de masa corporal; sin embargo, no confieren un beneficio adicional al tratamiento del SAOS con respecto al CPAP fijo. Se pueden utilizar para determinar una presión terapéutica; o bien, cuando haya mal apego a CPAP. Todos los equipos autoajustables detectan los eventos respiratorios e incrementan gradualmente la presión hasta eliminarlos. Todas las marcas disponibles tienen funcionamiento diferente; algunos se basan en vibración, otros en flujo, los hay mixtos y los más recientes utilizan impedancia. Los equipos autoajustables son muy útiles para la "titulación" de la presión que el paciente requiere.<sup>34,35</sup>

Dispositivos de dos presiones (binivel o BiPAP): Generan una presión mayor durante la inspiración y menor durante la espiración. La diferencia entre ambas presiones se llama presión soporte y no deberá ser menor a 3 cm H<sub>2</sub>O. Estos equipos tampoco confieren ventaja con respecto a un CPAP convencional y actualmente están indicados para el tratamiento del SAOS en pacientes con mal apego a CPAP fijo, en aquellos que manifiestan una presión espiratoria excesiva o en pacientes que además del SAOS cursan con hipoventilación.<sup>34,35</sup>

La presión necesaria para mantener la permeabilidad faríngea varía de un paciente a otro; la forma más exacta de calcularla es de forma manual durante una PSG en la cual el técnico polisomnografista incrementará gradualmente la presión hasta encontrar la presión bajo la cual se eliminan los eventos obstructivos, se mejora la arquitectura de sueño y se corrige el intercambio gaseoso. Una forma alternativa y tan útil como la anterior es utilizando un dispositivo autoajustable. Esa presión es a la que se programan los equipos de presión fija (CPAP), los cuales son más económicos y por lo tanto más accesibles a la mayoría de los pacientes.

En la actualidad, los equipos de presión positiva tienen integrada la función de liberación de presión espiratoria, que consiste en disminuir la presión al inicio de la espiración y recuperarla al final de la espiración tratando de aminorar la resistencia y hacer la respiración más cómoda. Existen dos tecnologías, una basada en flujo y la otra en presión. Aunque no ha sido consistentemente demostrado, esta herramienta pudiera incrementar el apego a un dispositivo CPAP; pero también, niveles altos se asocian a limitación al flujo inspiratorio.<sup>34,35</sup>

### Tratamiento quirúrgico

Existen diversas técnicas quirúrgicas disponibles para el tratamiento del SAOS, todas tienen como objetivo corregir el sitio anatómico de la obstrucción en la naso, oro- y/o hipofaringe. La más antigua y efectiva, pero en desuso por sus implicaciones en la calidad de vida es la traqueotomía. La utilizada con mayor frecuencia es la uvulopalatofaringoplastia (UPFP) cuyo éxito es impredecible por lo que una adecuada selección del paciente y la experiencia del cirujano son fundamentales. Los predictores de éxito de una UPFP más importantes son: un IAH <38 eventos/hora, distancia MP-H < 20 mm (distancia entre la mandíbula y el hioides) y ausencia de retrognatia. La cirugía está indicada en presencia de defectos craneofaciales evidentes, SAOS leve-moderado y cuando el paciente no tolere el equipo de CPAP. La combinación de varios procedimientos quirúrgicos en pacientes bien seleccionados dé mejores resultados que intervenciones aisladas.<sup>36</sup>

### **PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES**

Las complicaciones cardiovasculares del SAOS son las que más inciden sobre la mortalidad y calidad de vida de los pacientes. Un paciente con SAOS que no recibe tratamiento, a 10 años, tiene un riesgo de 2.87 (I.C = 1.17-7.51) de desarrollar un evento cardiovascular fatal en relación con un sano; y de 3.17 (I.C = 1.12-7.51) de presentar un evento cardiovascular no fatal. Muchos de los efectos adversos de la enfermedad son reversibles con el tratamiento con CPAP.<sup>26</sup>

#### **4. Justificación**

La población mexicana y para fines de este estudio, los derechohabiente del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, presentan altos índices de SAOS aunada a los malos hábitos higiénico dietéticos, llevando a descompensaciones metabólicas (como Dislipidemia, Hiperuricemia, Hiperglicemia, etc) síndrome "Z" y enfermedades cardiovasculares que repercuten en la salud del paciente.

Se han utilizado biomarcadores de inflamación sistémica como método objetivo para monitorizar el beneficio y control metabólico con el uso del CPAP en estos pacientes, como la medición de PCR (proteína C reactiva), adiponectina, leptina, 8-Isoprostano entre otros; sin embargo, es muy costoso y requieren de equipos de laboratorio especializados, principalmente cuando la población no tiene acceso a atención medica o laboratorios de sueño especializados.

Diversos estudios han propuesto la medición de la concentración sérica del ácido úrico, colesterol, triglicéridos, LDL y HDL, como biomarcadores de monitoreo a la respuesta del tratamiento del SAOS con CPAP; de una forma más sencilla y menos costosa y como parte de estudios rutinarios de control, se pretende utilizar estas mediciones séricas como método de monitoreo y control metabólico en pacientes con SAOS en tratamiento con CPAP.

#### **5. Pregunta de investigación**

¿Las mediciones de concentraciones séricas de ácido úrico, colesterol, triglicéridos, LDL y HDL como biomarcadores de inflamación sistémica para el monitoreo y control metabólico en pacientes con SAOS del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, tuvieron variación con el uso del CPAP y, como se comportaron?

#### **6. Objetivo General**

Describir el comportamiento y las variaciones en las mediciones de las concentraciones séricas del ácido úrico, colesterol, triglicéridos, LDL y HDL, como biomarcadores de inflamación sistémica en respuesta al tratamiento con CPAP en pacientes con SAOS adscritos al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos

#### **Objetivo secundario:**

Determinar la prevalencia del síndrome "Z" en pacientes adscritos al HCSAE.

## 7. Tipo de Estudio

Se trata de un estudio Descriptivo, Observacional.

### a. Diseño

Estudio retrospectivo.

### b. Universo

Pacientes de cualquier edad del sexo masculino o femenino, con diagnóstico reciente de SAOS por Polisomnografía y en tratamiento con CPAP, adscritos al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de petróleos mexicanos.

### c. Muestra,

El cálculo del tamaño de la muestra fue por conveniencia.

### d. Criterios de Inclusión

Ser incluyeron los expedientes de pacientes:

- Con diagnóstico de SAOS por Polisomnografía con Índice Apnea Hipopnea (IAH) > de 5 eventos por hr. o por Poligrafía, que incluya un reporte completo y detallado de todos los valores de canales medidos.
- Estudios de laboratorio de rutina recientes, No mayores a 4 meses de antigüedad a la fecha de inicio del tratamiento de SAOS con CPAP BiPAP o Auto-CPAP, que incluya la concentración sérica de: ácido úrico, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL y glucosa.
- Estudios de laboratorio de rutina posterior al uso de CPAP de por lo menos 4 meses de inicio del tratamiento, que incluya la concentración sérica de: ácido úrico, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL y glucosa (como fue descrito por Steiropoulos<sup>27</sup> y Hirotsu<sup>28</sup>)
- No cuenten con tratamiento médico farmacológico o dieta que alteren o disminuyan los niveles de ácido úrico, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL y glucosa.
- Expediente clínico electrónico completo.

### e. Criterios de Exclusión

Se excluyeron aquellos los expedientes de Pacientes:

- Con SAOS secundario a alteraciones Neurológicas (Apneas centrales)
- Enfermedades Neuromusculares
- Enfermedades Pulmonares
- Uso de medicamentos con efecto sedante, somníferos y/o relajante muscular o efecto en el tono muscular, bloqueadores neuromusculares y ansiolíticos o antipsicóticos.
- Pacientes con SAOS que no acepten o deseen tratamiento con CPAP.

### f. Métodos de selección de Muestra

El número de muestra se obtuvo mediante la Revisión de expedientes del Sistema Integral de Administración Hospitalaria del servicio de Otorrinolaringología con la codificación CIE-10 (G473) y los reportes de Polisomnografía realizada en la compañía INFRA (resguardada en la oficina del servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad) desde Marzo del 2013 a Marzo del 2016.

### g. Variables

#### Independiente:

Uso de CPAP (dispositivos de presión positiva en la vía aérea) → Si o No

- Representa una variable Cualitativa de tipo Dicotómica

**Dependientes:**

Concepto	Tipo	Escala	Rango de normalidad
Ácido úrico	Cuantitativa	Continua	2.4 – 7.0 mg/dl
Colesterol	Cuantitativa	Continua	50 – 150 mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	50 – 150 mg/dl
HDL	Cuantitativa	Continua	< 50 mg/dl
LDL	Cuantitativa	Continua	>100 mg/dl
Glucosa	Cuantitativa	Continua	70 – 100 mg/dl

**Siguiendo la definición descrita a continuación<sup>4</sup>:**

Criterio	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Resistencia a la insulina	Alteración de la glucosa o intolerancia a la glucosa. Más cualquiera de los siguientes según juicio clínico	Ninguno	Ninguno. Tres o más de los siguientes
Obesidad	IMC $\geq 25$	PA elevado según la población, más dos de los siguientes	H: PA $\geq 102$ cm; M: PA $\geq 88$ cm
Dislipidemia	TG $\geq 150$ mg/dL o H: HDL $< 40$ mg/dL; M: HDL $< 50$ mg/dL	TG $\geq 150$ mg/dL o con medicamentos para disminuir TG. H: HDL $< 40$ mg/dL; M: HDL $< 50$ mg/dL, o con medicamentos para aumentar HDL	TG $\geq 150$ mg/dL o con medicamentos para disminuir TG. H: HDL $< 40$ mg/dL; M: HDL $< 50$ mg/dL, o con medicamentos para aumentar HDL
Presión arterial	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo	$\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Glucemia	AGA o intolerancia a la glucosa, pero no diabetes mellitus	$\geq 100$ mg/dL, incluida diabetes mellitus	$\geq 100$ mg/dL o con medicamentos antidiabetes

AACE: Asociación Americana de Endocrinología clínica.

IDF: Federación Internacional de Diabetes.

AHA/NHLBI: Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos.

IMC: índice de masa corporal.  
TG: triglicéridos.  
HDL: lipoproteínas de alta densidad.  
LDL: Lipoproteínas de baja densidad

La hiperuricemia es definida cuando las concentraciones de ácido úrico se elevan en la sangre por encima de 7 mg/dL (416,4 Mmol/L) y la hipercolesterolemia cuando sobrepasa del rango de 200mg/dL<sup>27</sup>.

**h. Material y Métodos****Material:**

- Uso de expediente clínico electrónico (Sistema Integral de Administración Hospitalaria del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos)
- Base de datos del Departamento de Otorrinolaringología de pacientes con SAOS y uso de CPAP.



- El CPAP fue proporcionado por INFRA (empresa subrogada por el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos)

**Método:**

- Se realizó revisión y captura de todos los datos a medición de expediente clínico electrónico del sistema de salud de petróleo mexicanos y de los reportes de Polisomnografía realizada en la compañía INFRA (resguardada en la oficina del servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad).

**8. Consideraciones Éticas:**

- Al ser un estudio Observacional y Retrospectivo es una Investigación de riesgo mínimo.
- Se protegió la privacidad y confidencialidad de los pacientes y no se falsearon los datos obtenidos.
- No existe conflicto de Interés en la presente investigación.

**9. Resultados****Procesamiento y análisis Estadístico**

Todas las variables analizadas cumplieron con el criterio de normalidad, el cual se corroboró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba t student para muestras pareadas para probar la diferencia de las medias obtenidas antes y después del tratamiento con CPAP. El valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Resultados**

Los resultados analizados estadísticamente se reportan de forma general, por género y posteriormente las variables de interés (glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL) pretratamiento y postratamiento con CPAP. Finalmente se determina la incidencia del Síndrome "Z" en la muestra estudiada.

En total se revisaron 188 reportes de Polisomnografía o Poligrafía que se encontraban bajo resguardo del servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Se realizó una base de datos de los puntos a evaluar de cada uno de los reportes y siguiendo los criterios de exclusión, restaron 112 reportes para su evaluación final.

***Características demográficas generales:***

Se recopilaron los estudios de 40 mujeres y 72 hombres (35.7% y 64.3% respectivamente) con un rango de edad de 11 a 87 (media de  $61 \pm 12.04$ ), una media de IMC de  $32.14 \pm 6.67$  (rango de 20.96 a 52.11). 32 pacientes con sobrepeso, 32 con obesidad grado I, 20 con obesidad grado II y 14 con obesidad grado III (solo 14 pacientes se encontraron con un IMC normal).

Con respecto al análisis de sueño se obtuvo una media de IAH de  $54.01 \pm 36.25$  por hr (rango de 1.4 a 151.1) 14 pacientes con SAHOS de intensidad leve, 22 con SAHOS de intensidad moderada y 74 con intensidad severa. Las apneas promedio presentadas fue de  $88.65 \pm 105.99$  con una desaturación máxima promedio de  $70.44 \pm 12.38$  y una frecuencia cardiaca mínima promedio de  $67 \pm 10.96$  lpm.

**Género de los pacientes con SAOS en tratamiento con CPAP**

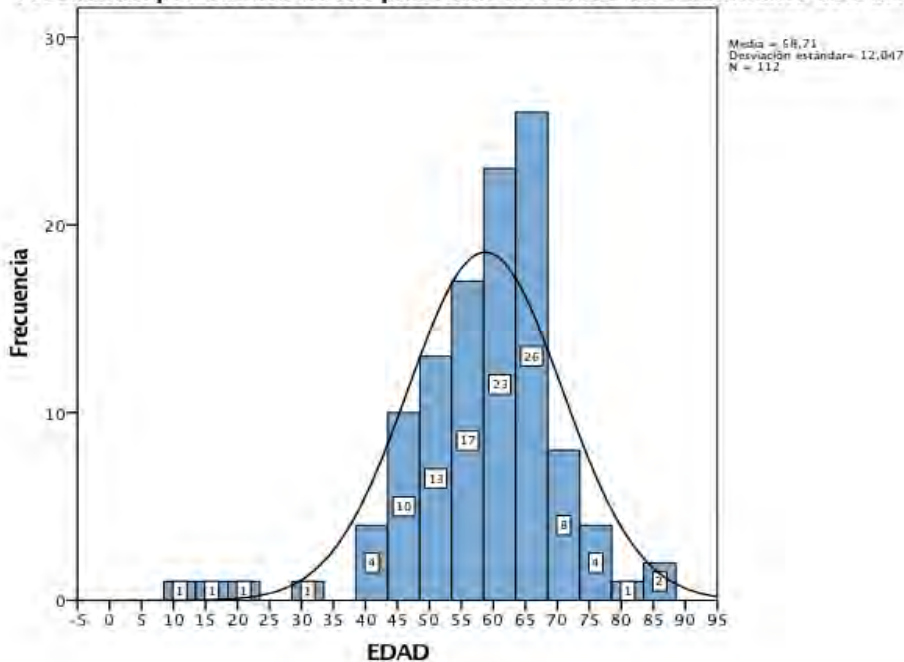
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	40	35,7	35,7	35,7
	M	72	64,3	64,3	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

**Parámetros demográficos de pacientes con SAOS en tratamiento con CPAP**

		EDAD	IMC	IAH	APNEAS	IDDmax	FC mínima
N	Válido	112	112	112	112	112	112
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		58,71	32,1407	54,015	88,654	70,44	67,049
Error estándar de la media		1,138	,63064	3,4259	10,0152	1,163	1,0364
Mediana		61,00	30,6950	45,400	35,500	72,00	66,000
Moda		66	24,30 <sup>a</sup>	17,2 <sup>a</sup>	,0	76	63,0
Desviación estándar		12,047	6,67407	36,2565	105,9908	12,308	10,9687
Varianza		145,125	44,543	1314,532	11234,049	151,492	120,313
Rango		76	31,15	150,1	461,0	69	56,2
Mínimo		11	20,96	1,4	,0	20	35,8
Máximo		87	52,11	151,5	461,0	89	92,0

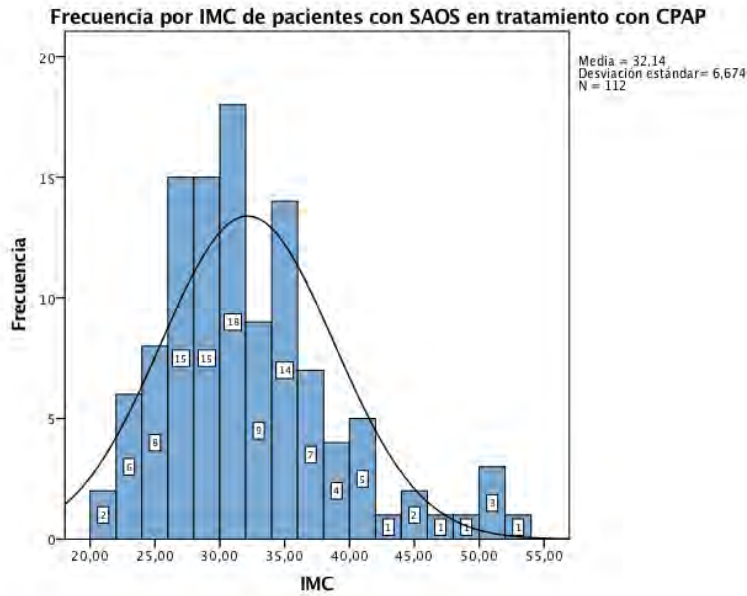
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

**Frecuencia por edades de los pacientes con SAOS en tratamiento con CPAP**



**Medidas de tendencia central**

EDAD		
N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		58,71
Error estándar de la media		1,138
Mediana		61,00
Moda		66
Desviación estándar		12,047
Varianza		145,125
Rango		76
Mínimo		11
Máximo		87

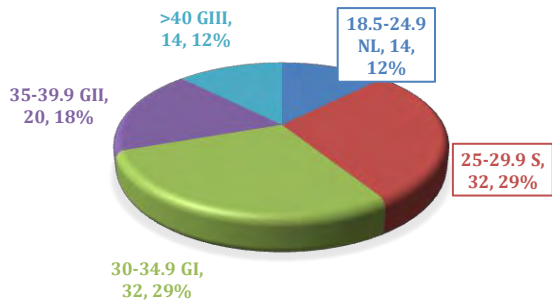


**Medidas de tendencia central**

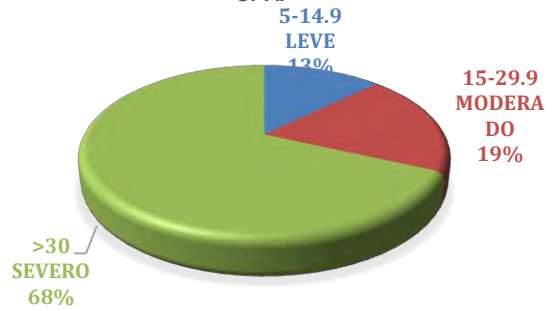
IMC		
N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		32,1407
Error estándar de la media		,63064
Mediana		30,6950
Moda		24,30 <sup>a</sup>
Desviación estándar		6,67407
Varianza		44,543
Rango		31,15
Mínimo		20,96
Máximo		52,11

a. Existen múltiples modos.

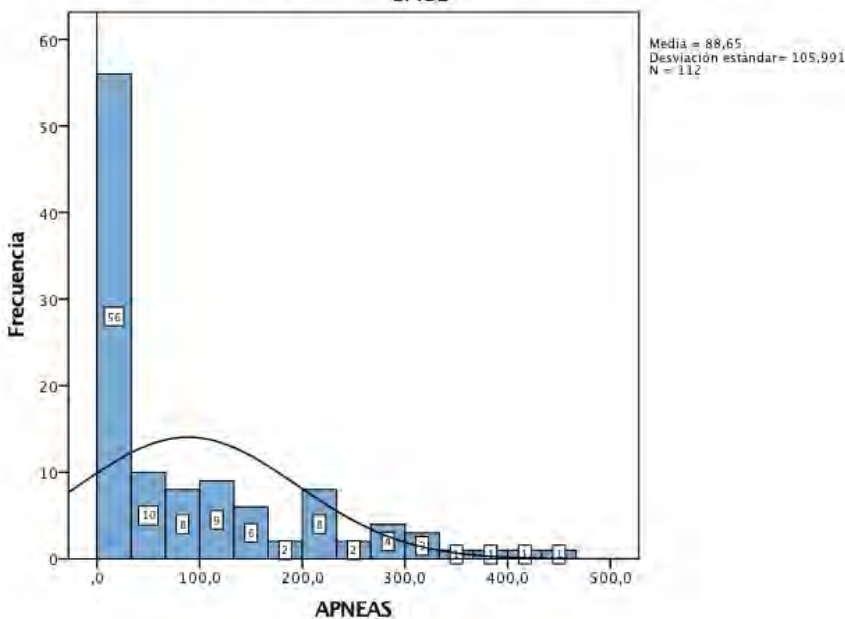
**FRECUENCIA DE IMC POR GRADOS EN LOS PACIENTES CON SAOS EN TRATAMIENTO CON CPAP**



**FRECUENCIA DE IAH POR SEVERIDAD DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CPAP**



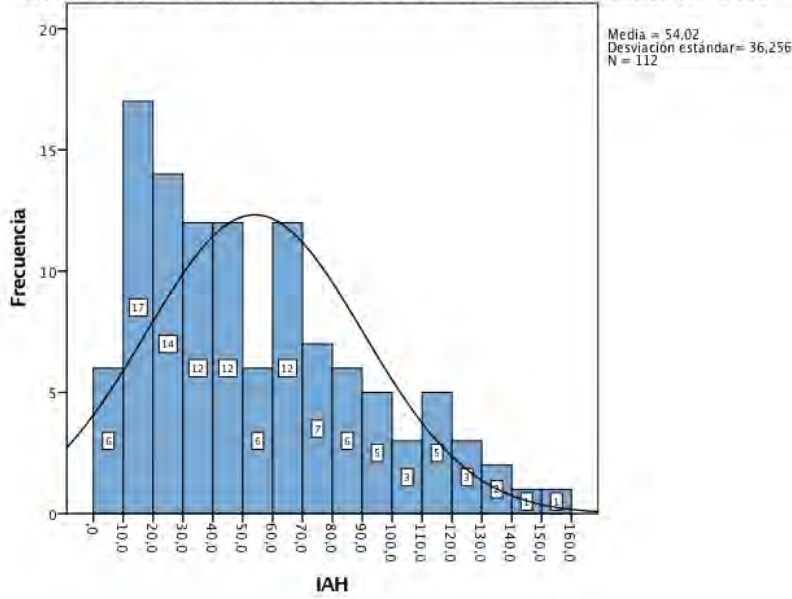
**Frecuencia de APNEAS reportada en estudio de sueño en los pacientes con SAOS**



**Medidas de tendencia central**

APNEAS		
N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		88,654
Error estándar de la media		10,0152
Mediana		35,500
Moda		,0
Desviación estándar		105,9908
Varianza		11234,049
Rango		461,0
Mínimo		,0
Máximo		461,0

Frecuencia de IAH reportada en estudio de sueño en los pacientes con SAOS

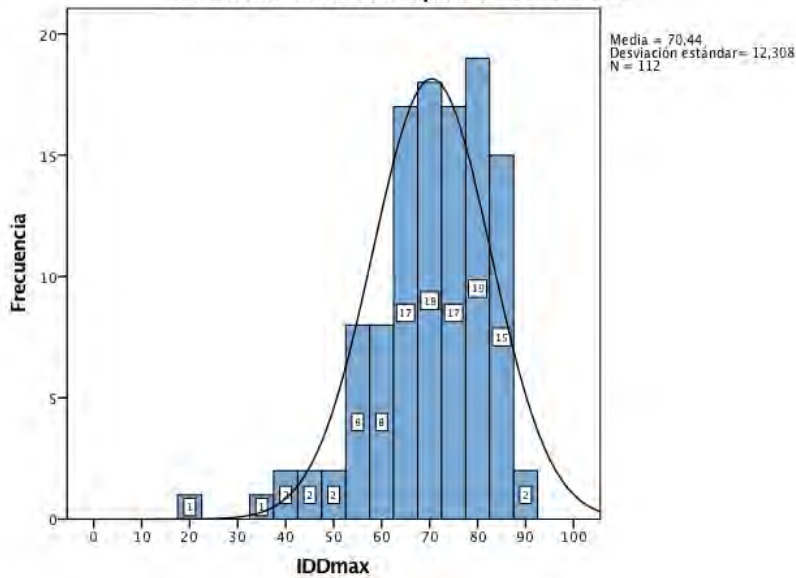


Medidas de tendencia central

IAH		
N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		54,015
Error estándar de la media		3,4259
Mediana		45,400
Moda		17,2 <sup>a</sup>
Desviación estándar		36,2565
Varianza		1314,532
Rango		150,1
Mínimo		1,4
Máximo		151,5

a. Existen múltiples modos.

Frecuencia de Dessaturación máxima durante el sueño reportada en estudio de sueño en los pacientes con SAOS

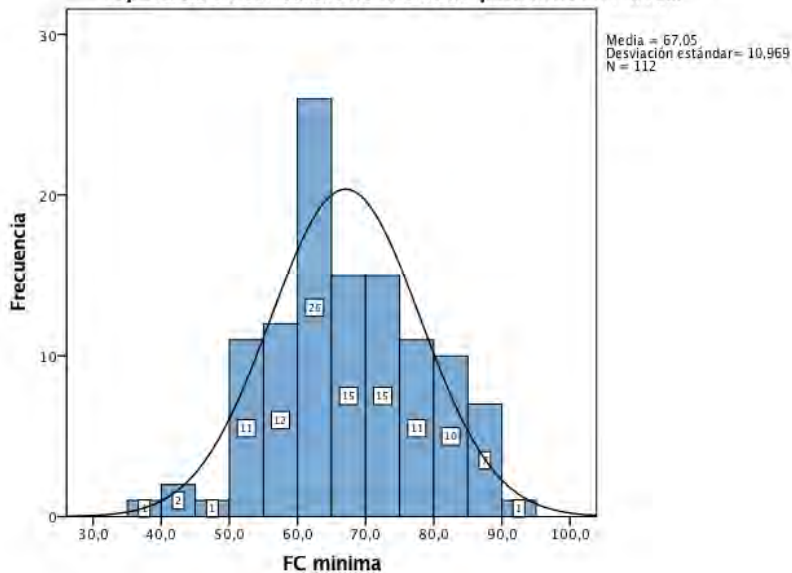


Medidas de tendencia central

IDDmax		
N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		70,44
Error estándar de la media		1,163
Mediana		72,00
Moda		76
Desviación estándar		12,308
Varianza		151,492
Rango		69
Mínimo		20
Máximo		89

Medidas de tendencia central

Frecuencia de Latidos por minuto mínimo registrado durante el sueño reportado en el estudio de sueño de pacientes con SAOS.

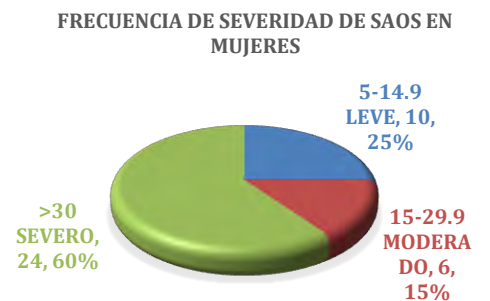
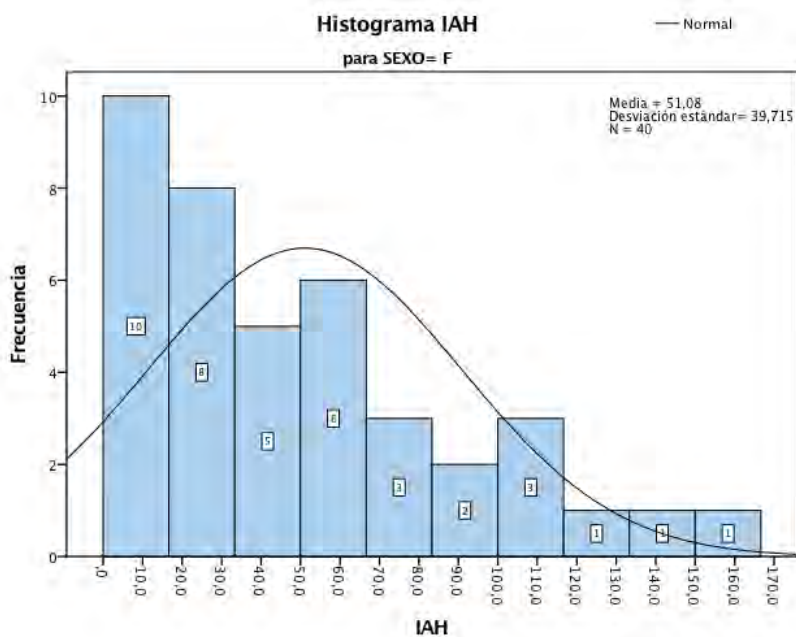
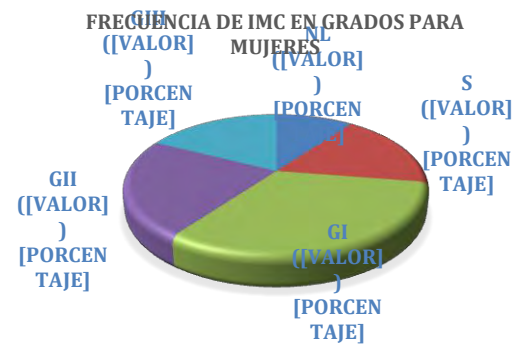
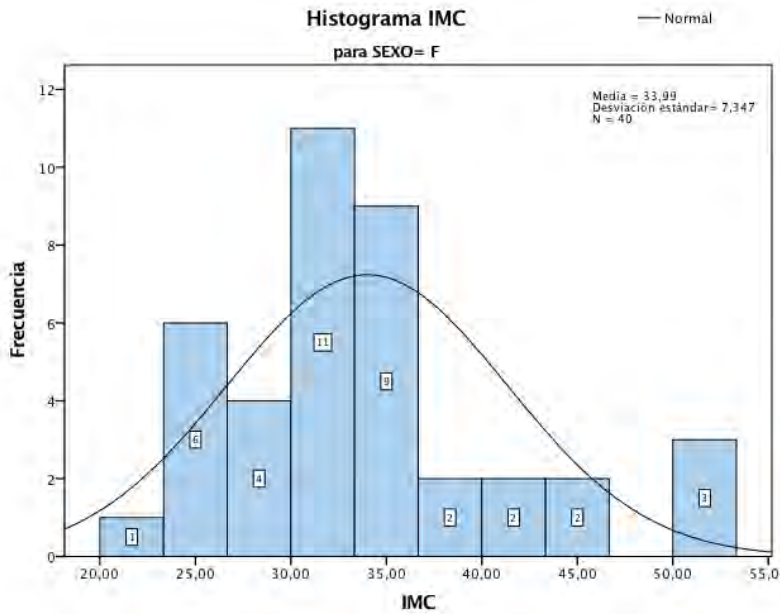


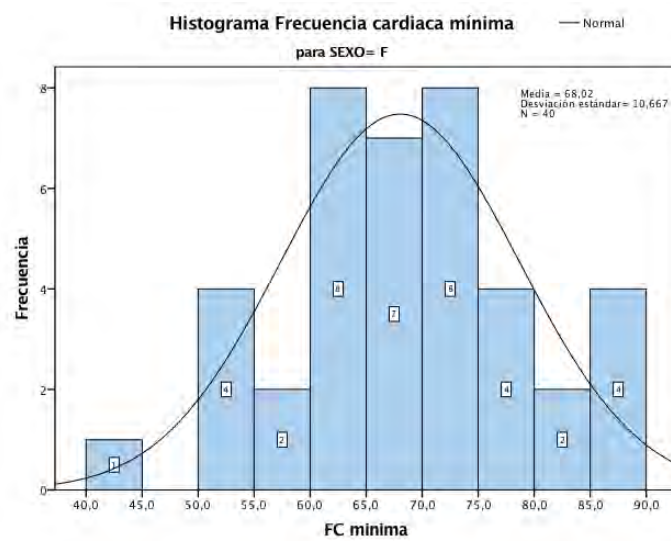
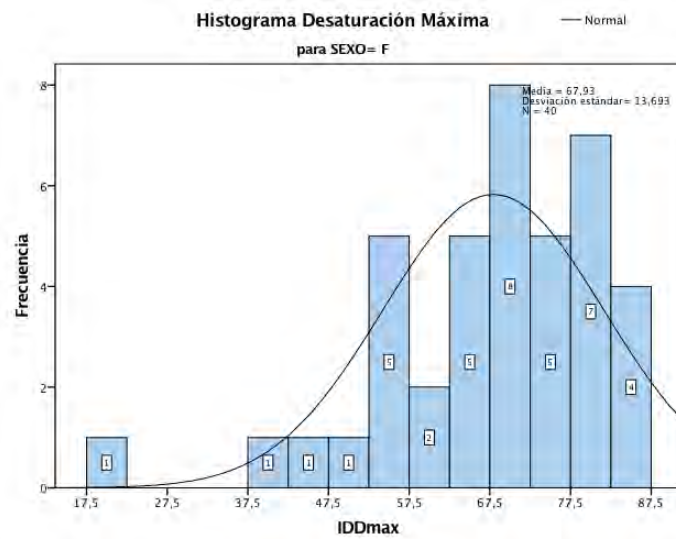
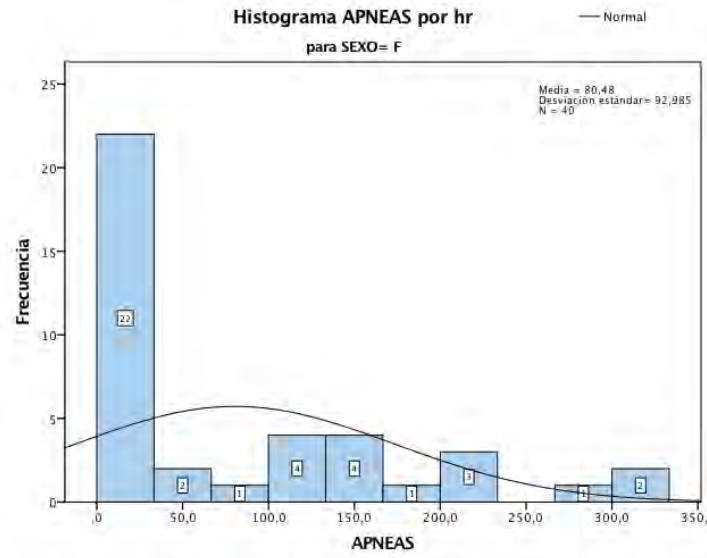
FC mínima

FC mínima		
N	Válido	112
	Perdidos	0
Media		67,049
Error estándar de la media		1,0364
Mediana		66,000
Moda		63,0
Desviación estándar		10,9687
Varianza		120,313
Rango		56,2
Mínimo		35,8
Máximo		92,0

**Características demográficas por género femenino:**

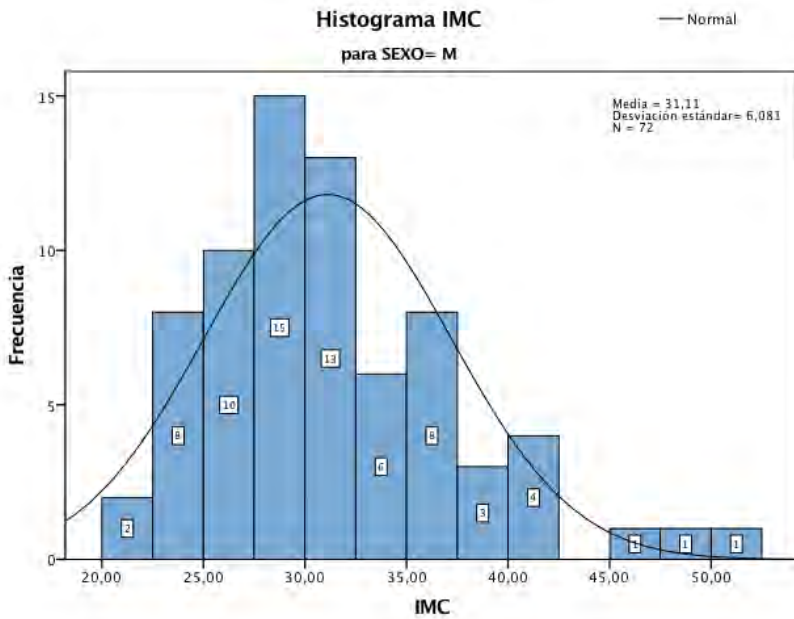
De los 40 reportes de pacientes femeninos (35.7%) la edad promedio fue de  $62.95 \pm 9.78$  años (rango de 45 a 87 años), presentando una media de IMC de  $33.99 \pm 7.34$  (13 pacientes con obesidad grado I, 9 con obesidad grado II y 7 con obesidad grado III). En el análisis de sueño obtuvimos una media de IAH  $51.08 \pm 39.71$  (10 pacientes con SAHOS de intensidad leve, 6 con intensidad moderada y 24 con intensidad severa) con  $80.47 \pm 92.98$  apneas producidas y una desaturación media de  $67.92 \pm 13.69$  y una frecuencia cardiaca mínima promedio de  $68.02 \pm 10.66$  lpm.



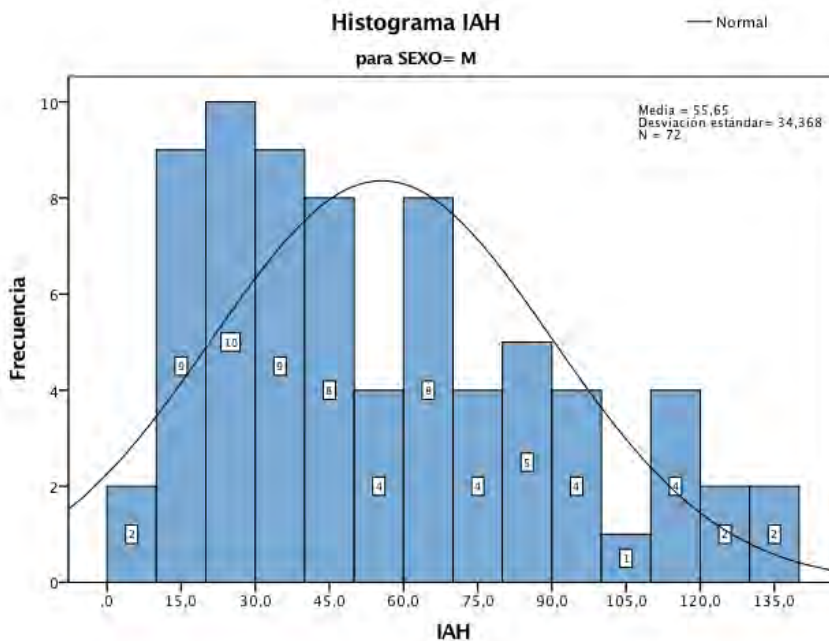
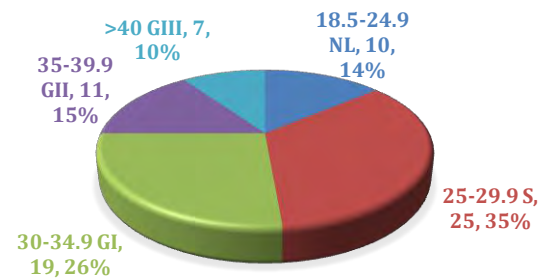


**Características demográficas por género masculino:**

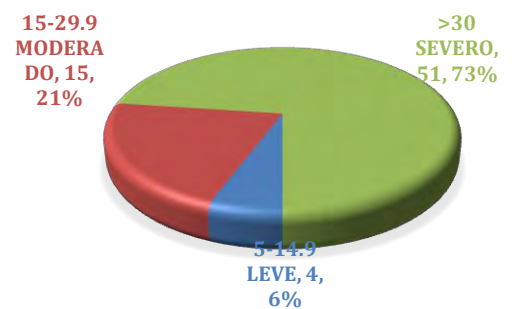
72 reportes de pacientes masculinos fueron analizados (64.3%) la edad promedio fue de  $56.36 \pm 12.59$  años (rango de 11 a 78 años), con una media de IMC de  $31.10 \pm 6.08$  (19 pacientes con obesidad grado I, 11 con obesidad grado II y 7 con obesidad grado III). El análisis de sueño se encontró una media de IAH de  $55.64 \pm 34.36$  (4 pacientes con SAHOS de intensidad leve, 15 con intensidad moderada y 51 con intensidad severa) con una producción promedio de apneas de  $93.19 \pm 112.93$  con una desaturación media de  $71.83 \pm 11.32$  y una frecuencia cardiaca mínima  $66.51 \pm 11.16$  lpm.

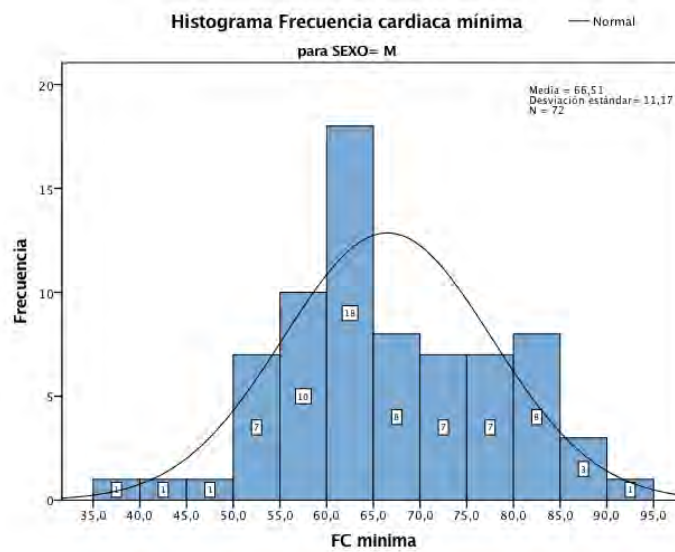
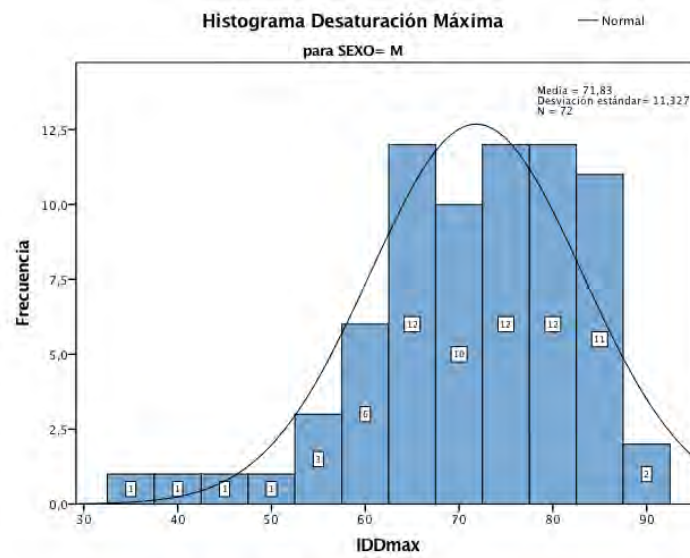
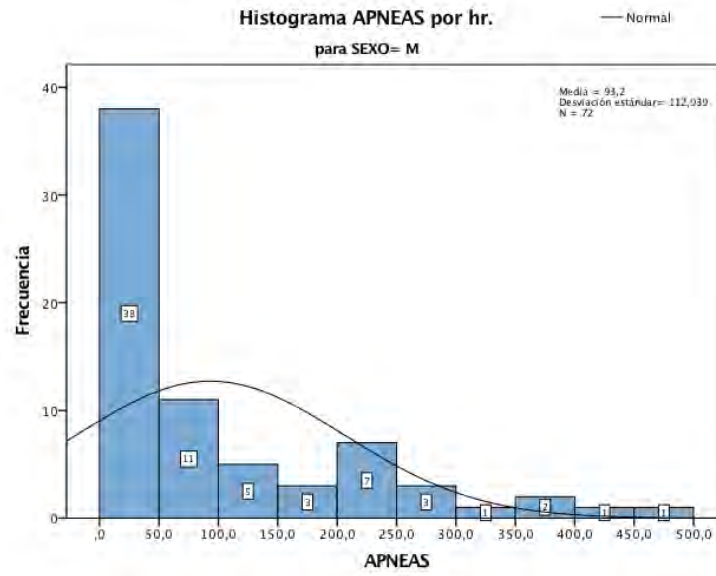


**FRECUENCIA DE IMC EN GRADOS EN MASCULINO**



**SEVERIDAD DE SAOS EN HOMBRES**







**Análisis de variables emparejadas (pre y pos tratamiento)**

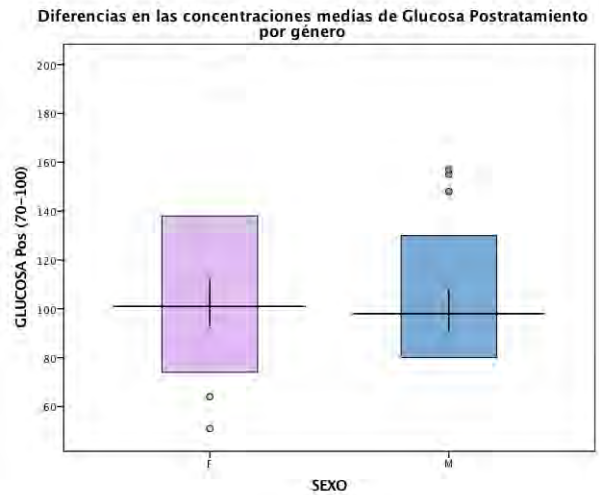
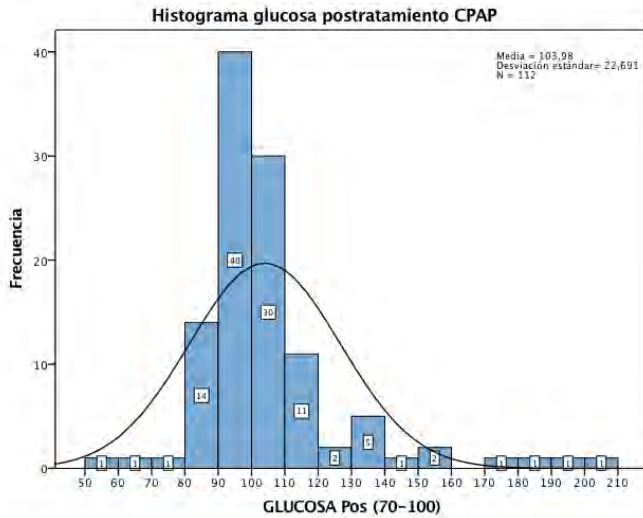
	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
GLUCOSA Pre (70-100)	120,96	112	46,556	4,399
GLUCOSA Pos (70-100)	103,98	112	22,691	2,144
AC. URICO Pre(2.4-7.0)	6,438	112	1,5855	,1498
AC. URICO Pos(2.4-7.0)	5,897	112	1,3204	,1248
COLESTEROL PRE (<200)	196,20	112	35,301	3,336
COLESTEROL POS (<200)	177,59	112	35,358	3,341
TRIGLICERIDOS PRE (<150)	171,51	112	82,124	7,760
TRIGLICERIDOS POS (<150)	148,98	112	63,688	6,018
HDL PRE (>50)	48,38	112	13,312	1,258
HDL POS (>50)	46,59	112	13,805	1,304
LDL PRE (<100)	111,28	112	30,367	2,869
LDL POS (<100)	101,73	112	32,460	3,067

**PRUEBA DE MUESTRAS EMPAREJADAS (T DE STUDENT)**

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
GLUCOSA Pre GLUCOSA Pos	16,982	45,539	4,303	8,455	25,509	3,947	111	,000
AC. URICO Pre AC. URICO Pos	,5411	1,0963	,1036	,3358	,7463	5,223	111	,000
COLESTEROL PRE COLESTEROL POS	18,607	34,596	3,269	12,129	25,085	5,692	111	,000
TRIGLICERIDOS PRE TRIGLICERIDOS POS	22,527	71,047	6,713	9,224	35,830	3,356	111	,001
HDL PRE - HDL POS	1,795	9,718	,918	-,025	3,614	1,954	111	,053
LDL PRE - LDL POS	9,545	32,383	3,060	3,481	15,608	3,119	111	,002

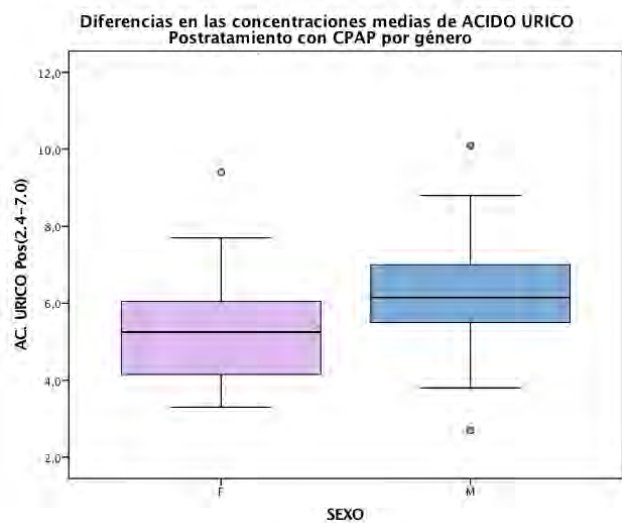
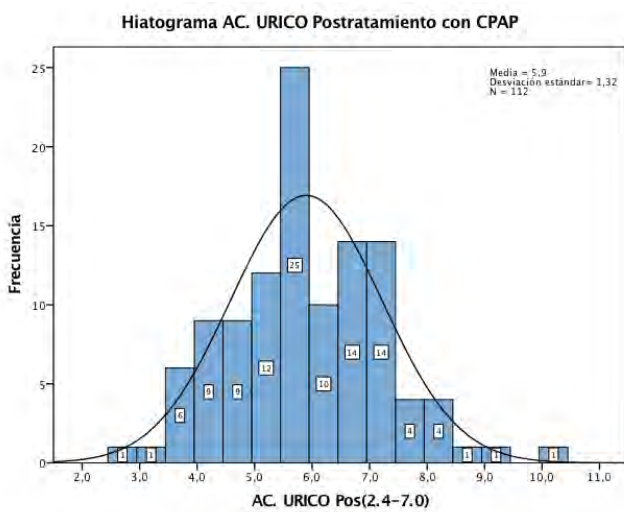
**Glucosa**

El análisis de la medición de concentración sérica de glucosa pretratamiento arrojó una media de  $120.96 \pm 46.55$  y de la glucosa postratamiento de  $103.98 \pm 22.69$  con una  $p < 0.05$ , por lo que hay una diferencia significativa en disminución de las concentraciones séricas de glucosa antes y después del tratamiento con CPAP de  $16.98$  mg/dl en promedio. Se observó un mejor control los hombres que las mujeres, media de  $101.38 \pm 15.47$  vs  $108.68 \pm 31.53$  respectivamente.



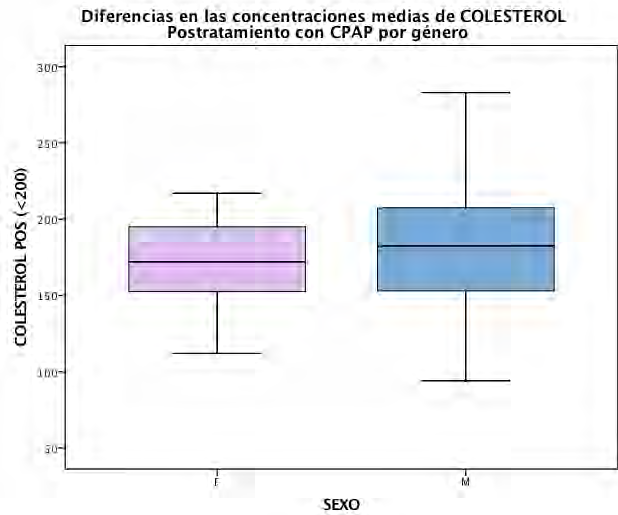
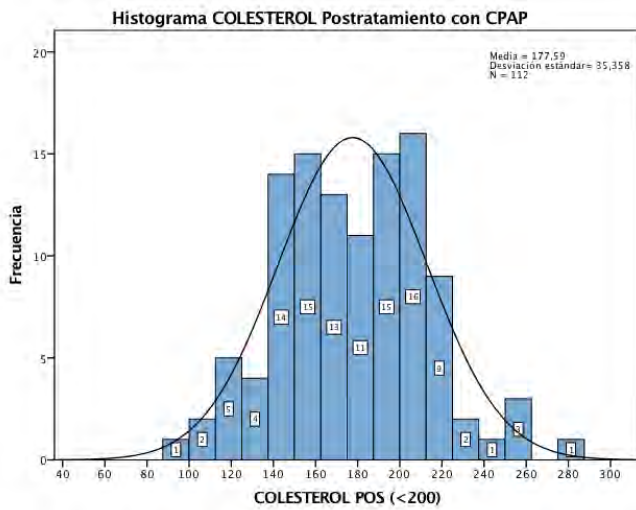
**Ácido úrico**

La media de concentración sérica de ácido úrico pretratamiento fue de  $6.43 \pm 1.58$  y para la concentración sérica postratamiento  $5.89 \pm 1.32$ , obteniendo una significancia estadística de  $p < 0.05$ , constituyendo una diferencia significativa en la reducción media en los niveles séricos de ácido úrico con el tratamiento con CPAP. Las mujeres tuvieron una concentración media postratamiento de  $5.33 \pm 1.3$  y los hombres  $6.21 \pm 1.19$ , indicando que la disminución fue mayor en las mujeres.



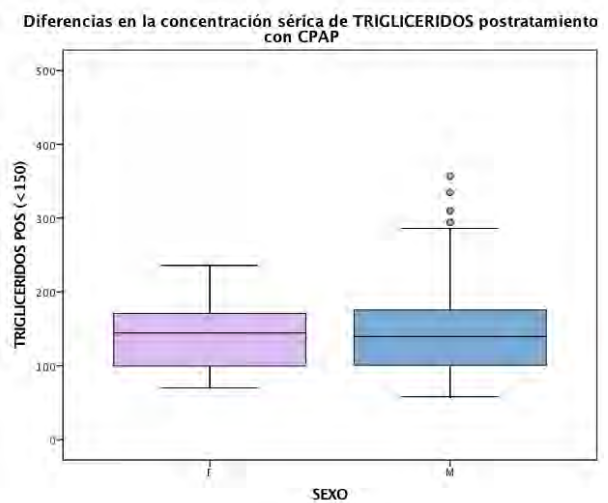
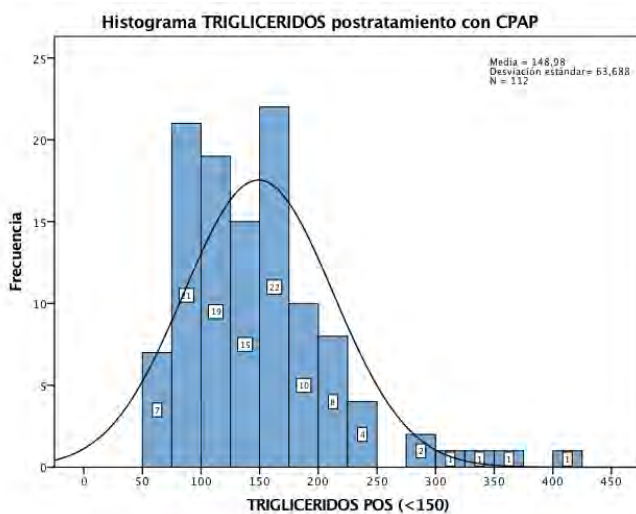
Colesterol

Se obtuvo una media de concentración sérica para colesterol pretratamiento de  $196.2 \pm 35.30$  y para colesterol postratamiento de  $177.59 \pm 35.35$ , determinándose una diferencia significativa con una  $p < 0.05$ , por lo que se disminuyó una media de  $18.60$  mg/dl en la concentración sérica de colesterol con el tratamiento con CPAP. En donde las mujeres obtuvieron una media postratamiento de  $172.45 \pm 29.08$  y los hombres  $180.44 \pm 38.29$ , reflejando una disminución similar.



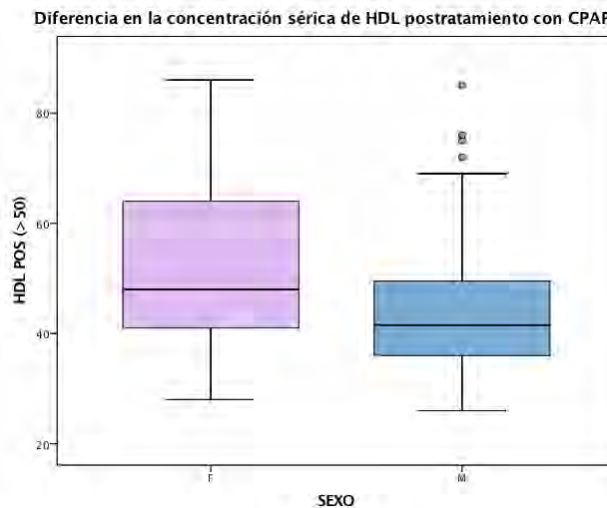
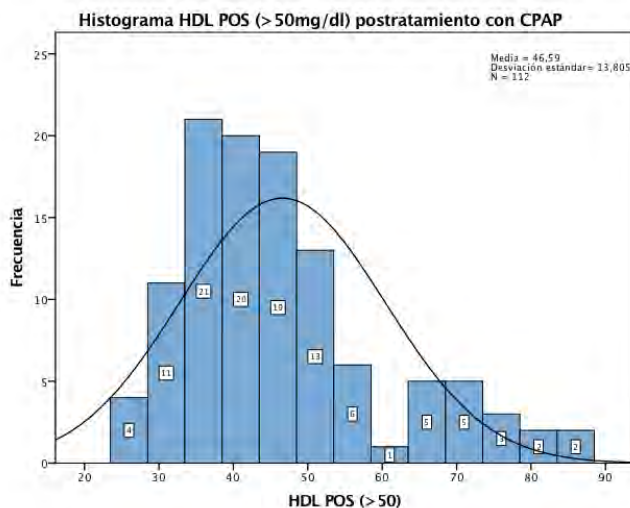
Triglicéridos

La media de la concentración sérica de triglicéridos pretratamiento fue de  $171.51 \pm 82.12$  y una concentración media postratamiento de  $148.98 \pm 63.68$ , obteniendo una  $p < 0.01$ , reflejando una diferencia estadísticamente significativa en la reducción en la concentración sérica de triglicéridos, con una media de  $22.53$  mg/dl. Resultando  $142.38 \pm 46.07$  de concentración sérica promedio para las mujeres y  $152.65 \pm 71.67$  para los hombres. Por lo que las mujeres obtuvieron un mejor control, logrando bajar del límite superior de normalidad para la concentración sérica de triglicéridos.

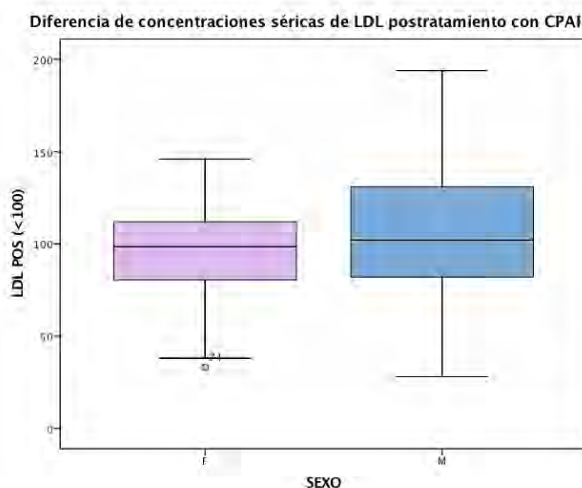
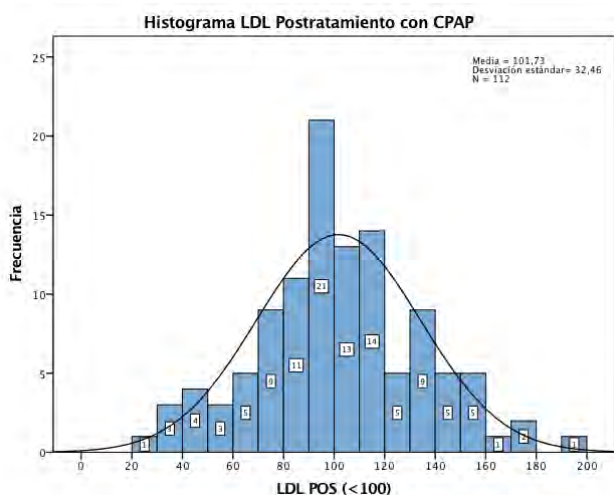


Lipoproteínas de Alta densidad (HDL)

Los niveles en la concentración sérica de HDL pretratamiento tuvo una media de  $48.38 \pm 13.31$  y una media en la concentración sérica de HDL postratamiento de  $46.59 \pm 13.80$ , encontrando una  $p < 0.053$ , lo que indica que hay una diferencia significativa en la reducción de los niveles de concentración sérica de HDL con el tratamiento con CPAP, con una disminución media de  $1.79 \pm 9.7$  mg/dl. En este caso los hombres obtuvieron mejor control de las concentraciones séricas de HDL medias con  $43.89 \pm 11.89$  y las mujeres con  $51.45 \pm 15.71$ .

Lipoproteínas de Baja densidad (LDL)

La media de concentración sérica para LDL pretratamiento fue de  $111.28 \pm 30.36$  y la media para la concentración sérica para LDL postratamiento fue de  $101.73 \pm 32.46$ , obteniendo una  $p < 0.02$ , teniendo una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de LDL, con una media de  $9.54 \pm 32.38$ .

PREVALENCIA DE SÍNDROME "Z"

Como fue mencionado previamente, el síndrome "Z" es el propuesto nuevo síndrome en el que se incluye al SAOS con el síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, hipertensión arterial, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), connotando en un conjunto de factores de riesgo para enfermedad

cardiovascular. Por tal importante asociación en este estudio se dio a la tarea de estimar la prevalencia del síndrome "Z" en los pacientes estudiados. Se encontraron 23 pacientes de los 112 de la muestra con las características del síndrome correspondiente a una prevalencia de 20.54% por cada 10,000 personas.

## 10. Discusión

Nuestro estudio demostró la reducción significativa en las concentraciones séricas de glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y de baja densidad en pacientes con SAOS con tratamiento con CPAP, tal como fue demostrado por Hirotsu et al. encontró una fuerte asociación entre los niveles de ácido úrico y SAOS en una muestra representativa de la población de Sao Paulo. A pesar de que no calificó como un biomarcador solo, los niveles de ácido úrico pueden estar implicados en la gravedad de SAOS se deben considerar en la manejo y control de la apnea del sueño y síndrome metabólico. De hecho, Recientemente se ha hecho una relación directa entre la hiperuricemia con incremento en los factores de riesgo para desarrollo de síndrome metabólico en pacientes de mediana edad. Pacientes que tienen niveles séricos elevados de triglicéridos/LDL tienen una mayor elevación en las concentraciones séricas de ácido úrico que en aquellos con triglicéridos/ LDL normales y con ello a un mayor riesgo cardiovascular. Entonces, la hiperuricemia tiene una relación positiva con la presencia de SAOS y su severidad con sus factores de riesgo (IAH, desaturación de oxígeno, despertares nocturnos) así como para los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares por la disfunción endotelial y descompensación metabólica (obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol, triglicéridos).

Aun que los niveles en las concentraciones séricas promedio pretratamiento de ácido úrico y colesterol no superaban su valor límite superior, si se obtuvo una disminución significativa con el tratamiento con CPAP. Por el contrario, los niveles séricos promedios pretratamiento de glucosa, triglicéridos y LDL si presentaron valores por arriba de sus límites superiores, con una reducción significativa posterior al tratamiento con CPAP como lo señala Steiropoulos et al. en su estudio comparativo de 32 pacientes con buen apego al CPAP vs 20 pacientes con mal apego al CPAP, encontrando una disminución significativa en los niveles séricos de ácido úrico, colesterol, triglicéridos y LDL. Con excepción de los niveles de triglicéridos postratamiento, las mediciones postratamiento de glucosa y LDL no lograron disminuir por debajo del límite superior. En el caso de las mediciones promedio de la HDL también se vieron disminuidas de forma significativa, lo que difiere de los trabajos publicados en los cuales señalan una discreta elevación.

La prevalencia de SAOS señalada en la literatura internacional coincide con la obtenida en nuestro estudio, siendo más prevalente en el sexo masculino que en el femenino en una relación aproximada de 2:1 y presentada en edad productiva en los hombres y en etapa posmenopáusicas en las mujeres, teniendo un promedio de edad de presentación de 65 y 61 años respectivamente. De igual forma como se señala en los diferentes estudios poblacionales, el principal factor de riesgo para SAOS es la Obesidad, en nuestra muestra el 58% de los pacientes presenta obesidad, con mayor prevalencia en el sexo femenino. Con respecto al IAH, los hombres presentan un IAH con mayor severidad y mayor números de apneas producidas en comparación con las mujeres, sin embargo, la mujeres presentan niveles más bajos de desaturación que en los hombres.

## 11. Conclusiones

Nuestro estudio demostró la reducción significativa en las concentraciones séricas de glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y de baja densidad en pacientes con SAOS con tratamiento con CPAP adscritos al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex, lo que nos indica que éste tratamiento contribuye al control metabólico con disminución en los niveles de biomarcadores sistémicos de inflamación, sin embargo, debido a que nuestra población derechohabiente presentan altos índices de obesidad secundaria a los malos hábitos higiénico

dietéticos, sedentarismo y estatus socioeconómico medio-alto, no tienen un adecuado control metabólico repercutiendo desfavorablemente en descompensaciones metabólicas como Dislipidemia, Hiperuricemia e Hiperglicemia y, aunado al probable desarrollo del síndrome "Z", se traducen en un alto riesgo de compromiso cardiovascular.

## 12. Referencias Bibliográficas

- 1.- Tamekia L. Wakefield, Derek J. Lam, Stacey L. Ishman. (2015). 18. Sleep Apnea and Sleep Disorder. En Cumming Otolaryngology Head and Neck Surgery(252-270). EUA: El Sevier.
- 2.- M. Grigg-Damberger, F.A.A.S.M. The AASM Scoring Manual Four Years Later Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 8, No. 3, 2012, 323-32
- 3.- Obstructive Sleep Apnea in Adults: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment Options VOL. 57 NOV 2012 ANALES DE ORL
- 4.- Y. G. de la Paz Ponce, H. Medina Chávez, O. A. Loman Zúñiga, D. A. Jiménez Aguillon, A. Labra, N. Contreras González, R. Haro Valencia, F. Sánchez Narváez. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y sus repercusiones en el síndrome metabólico, AN ORL MEX VOL. 57, NúM. 2, 2012.
5. Quintana-Gallego E, Carmon-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. Respir Med 2004;98:984–989.
6. Clodagh MR, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 2005;99:2440– 2450.
7. J L Carrillo, F M Arredondo, M Reyes. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. Neumol Cir Torax, Abril-junio 2010, Vol. 69, No. 2:103-115
8. Albert M Li, Hung K So, Chun T Au, Crover Ho, Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. Thorax 2010;65:991-997
9. Ch. Lin, T. Davidson, S. Ancoli-Israel. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea and Treatment Implications. Sleep Med Rev. 2008 December ; 12(6): 481–496
10. S. K. Sharma & G. Ahluwalia. Epidemiology of adult obstructive sleep apnoea syndrome in India. Indian J Med Res 131, February 2010, pp 171-175
11. W. Lee, S. Nagubadi, M. H. Kryger. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. Expert Rev Respir Med. 2008 June 1; 2(3): 349–364
12. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. Prog Cardiovasc Dis 2009;51:285-293.
13. Kyunghun K., Jong-Geun S., Sung-Hyo S., Ki-Soo P., Ho-Won L. Prevalence and Related Factors for High-Risk of Obstructive Sleep Apnea in a Large Korean Population: Results of a Questionnaire-Based Study. J Clin Neurol 2014;10:42-49
14. Lurie A,: Obstructive Sleep Apnea in Adults. Adv Cardiol. Basel, Karger, 2011, vol 46, pp 1–42.
15. Phillipson, EA. Kasper, DL.; Braunwald, E.; Fauci, AS.; Hauser, SL. Sleep apnea. Harrison's Principles of Internal Medicine; . Vol. 16. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1575

16. Ö. HJzIJ, M. Özcan, A. Ünal. Evaluation of Comorbidities in Patients with OSAS and Simple Snoring. *The Scientific World Journal* Volume 2013, Article ID 709292,
17. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol* 2010;474-518.
18. Redline S, Storfer A, Rosen C, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401-408.
19. Sundquist J, Li X, Friberg D, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in siblings: an 8-year Swedish follow-up study. *Sleep* 2008;31(6):817-823.
20. B.A. Edwards, D. O'Driscoll, A. Ali, A.S. Jordan. Aging and Sleep: Physiology and Pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 October ; 31(5): 618–633
21. Kyunghun K., Jong-Geun S., Sung-Hyo S., Ki-Soo P., Ho-Won L. Prevalence and Related Factors for High-Risk of Obstructive Sleep Apnea in a Large Korean Population: Results of a Questionnaire-Based Study. *J Clin Neurol* 2014;10:42-49
22. R B Fogel, A Malhotra, D P White. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:159–163
23. J. Yeboah, S. Redline, C. Johnson, R. Tracy, P. Ouyang, R. S. Blumenthal. Association Between Sleep Apnea, Snoring, Incident Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in an Adult Population. MESA. *Atherosclerosis*. 2011 December ; 219(2): 963–968
24. E. Shahar. Apnea-hypopnea index: time to wake. *Nature and Science of Sleep* 2014;6 51–56
25. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T. Is Obstructive Sleep Apnea Associated with Cardiovascular and All-Cause Mortality? *PLoS ONE* (2013) 8(7): e69432.
26. W. B. Leong, T. Arora, D. Jenkinson, A. Thomas, V. Punamiya, D. Banerjee, S. Taheri, The Prevalence and Severity of Obstructive Sleep Apnea in Severe Obesity: The Impact of Ethnicity. *J Clin Sleep Med* 2013;9(9):853-858.
27. Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, et al. (2009) Long- term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 32: 537–543.
28. Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, Mazzotti DR, Bittencourt LR, et al. (2013) Association Between Uric Acid Levels and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Large Epidemiological Sample. *PLoS ONE* 8(6): e66891.
29. Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2006;6(13).
30. J. Yeboah, S. Redline, C. Johnson, R. Tracy, P. Ouyang, R. S. Blumenthal. Association Between Sleep Apnea, Snoring, Incident Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in an Adult Population. MESA. *Atherosclerosis*. 2011 December ; 219(2): 963–968
31. R.B. Berry, R. Budhiraja, DJ. Gottlieb, D. Gozal. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 8, No. 5, 2012 597-619

32. H. Hrubos-Strom, A. Randby, S. K. Namtvedt, V.A. Kristiansen, G. Einvik, R. Altyte– Benth, V. K. Somers. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* (2011) 20, 162–170
33. L. Ling Lim, K. Wei Tham, S. Fook-Chong. Obstructive Sleep Apnoea in Singapore: Polysomnography Data From a Tertiary Sleep Disorders Unit. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:629-36
34. A. S. Jordan, D. G. McSharry, A. Malhotra. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014 February 22; 383(9918): 736–747
35. S Koseoglu, A Ikinciogullari, M A Cetin, The Clinical Efficiency of Positive Airway Pressure Treatment. *The Scientific World Journal* Volume 2013, Article ID 245476, 5 pages.
36. R. Nisha; K Casey; D Kristo; S Auerbach; S R. Bista; Susmita Chowdhuri. Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults *SLEEP*, Vol. 33, No. 10, 2010.