

Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

División de estudios de postgrado.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
"Ismael Cosío Villegas"

**INFLAMACIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS CON SOSPECHA
DE SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO (SAOS).**

TESIS.

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA.**

PRESENTA:

Dr. Jorge Mariano del Jesús Chávez Saravia.

Tutor: Dr. Rafael Hernández Zenteno.
Cotutora: Dra. Alejandra Ramírez Venegas.

México, D.F. Febrero del 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jorge Salas Hernández.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Juan Carlos Vázquez García.
Profesor titular del curso de neumología adultos.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Dr. Rafael Hernández Zenteno.
Tutor de tesis. Adscrito pabellón 5.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Índice.

Introducción.	4
Justificación.	12
Objetivos.	13
Hipótesis.	13
Material y métodos.	13
Implicaciones éticas.	15
Análisis de los datos.	15
Resultados.	16
Discusión.	18
Conclusiones.	20
Bibliografía.	21
Cuadros.	24
Gráficas.	28

DEDICATORIA.

A mi madre Margarita. Por haberme apoyado a lo largo de mi carrera, porque a pesar de haber sufrido mi ausencia durante 18 años, siempre ha estado conmigo.

A mis hermanos y mi padre: Les agradezco por la confianza e ilusiones puestas en mí, por sus consejos, por su cariño.

A mis compañeros y amigos de la guardia: Amado, Nabor, Fernando y Fabiola. Con ellos la estancia en el Instituto fue menos difícil.

INTRODUCCIÓN:

Obesidad.

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo que puede deteriorar la salud, se categoriza según el índice de masa corporal (IMC). De 18.5-24.9 Kg/m² es normal, ≥ 30 Kg/m² se considera obesidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS), por otra parte un IMC > 40 Kg/m² se considera obesidad mórbida¹. La incidencia de obesidad mórbida se incrementa más rápidamente entre la población que la obesidad moderada con un incremento del IMC de 2 Kg/m² por década y del peso a razón de 1 kg por año. La prevalencia en países en desarrollo es menor, por ejemplo en China la prevalencia es 20% menor que en Australia (60%). Esto es similar en los países de América latina². Hay 1.6 mil millones de adultos con sobrepeso en el mundo (IMC \geq 25), de las cuales 400 millones son obesos¹. En el 2015 la OMS estima habrá 2.3 billones de personas con sobrepeso.

La ganancia de peso conduce a mayores cambios metabólicos en todos los grupos étnicos, existe controversia acerca de cual es el valor de corte del IMC para considerar obesidad en los diferentes grupos raciales. Los asiáticos tienen mayor porcentaje de grasa corporal y distribución más central de grasa, consecuentemente éstos se consideran obesos a IMC <30 kg/m² (3), de hecho la OMS los considera dentro de un rubro especial y define que en ésta población la obesidad se da con un IMC >28 kg/m².

La obesidad es una enfermedad crónica que se asocia a alta mortalidad, puede afectar cualquier órgano y tejido del cuerpo, dentro de los problemas del obeso se encuentran la presencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares.

Las personas obesas también tienen mayor riesgo de accidentes, problemas psicosociales, hipercoagulabilidad, cálculos biliares, osteoartritis, dolor de espalda y complicaciones del embarazo. En el sistema respiratorio, la obesidad está ligada a un amplio rango de condiciones incluyendo EPOC,

asma, síndrome de hipoventilación por obesidad, tromboembolismo pulmonar, neumonía por aspiración y SAOS⁴.

La obesidad es responsable de una gran carga económica en el contexto de mayores gastos en la salud. En Europa la obesidad es responsable de 2-8% de costos de salud y 10-13% de muertes⁵.

Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS).

El SAOS se define como un colapso repetitivo de la vías aéreas (total o parcial resultando en apneas o hipoapneas durante el sueño que ocurren más de 5 veces por hora de sueño) hipoxemia episódica, hipercapnia, grandes presiones intratorácicas negativas ($-120 \text{ cmH}_2\text{O}$), aumento repentino en la presión arterial sistémica (250/150mmHg) asociados con alertamientos y fragmentación del sueño ocurriendo 100 veces por hora de sueño.

Los síntomas incluyen somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, nicturia ronquidos (sonidos mayores a 80dB vs 10 dB de intensidad de la respiración tranquila), apneas presenciadas, sensación de ahogo nocturno. Los signos incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular prematura, fibrilación auricular (Fa) e insuficiencia cardíaca. Está bien documentado que la obesidad puede resultar en SAOS, sin embargo evidencia reciente sugiere que el SAOS puede empeorar la obesidad. La prevalencia del SAOS es de 2-24% en hombres y 2-9% en mujeres.⁶

Obesidad y su relación con SAOS.

La obesidad es el mayor factor de riesgo para el SAOS, el 50-70% de pacientes con SAOS son obesos y 40% de los obesos tiene SAOS.^{7, 8.}

El incremento del tejido adiposo alrededor de la faringe reduce el calibre de la vía aérea superior (VAS), ello lleva modificaciones en la configuración de la VAS, hay incremento de la presión extraluminal y por ende se incrementa la colapsabilidad de la VAS. La circunferencia del cuello es la

medida antropométrica más cercanamente asociada con SAOS aun en aquellos sujetos con IMC normal.⁹

El incremento en los niveles de obesidad abdominal causa disminución de los volúmenes pulmonares que puede causar reducción de la tracción longitudinal predisponiendo al colapso de las vías aéreas.

La obesidad también puede alterar las características de presión-volumen del tórax y restringir el descenso del diafragma porque reduce la distensibilidad de la caja torácica limitando la expansión del pulmón. Esto reduce la ventilación en las bases pulmonares, puede ocurrir cierre de las unidades pulmonares periféricas, anomalías de la relación ventilación perfusión (V/Q) y hipoxemia arterial especialmente en la posición supina. El volumen de reserva espiratorio (VRE) esta reducido y el trabajo respiratorio se incrementa. Estos cambios también conducen a disminución de la capacidad vital forzada (CVF). La obesidad puede conducir a ineficiencia muscular, crea demandas intensas para la ventilación e incrementa el consumo de oxígeno (VO_2).¹⁰

La población asiática parece tener más alto porcentaje de grasa corporal y eso incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) aun a IMC más bajos comparado con los europeos. En el estudio Wisconsin 20% de incremento de peso se relacionó con 70% de incremento del índice de apnea hipoapnea (IAH) y 20% de reducción de peso con 48% de disminución de IAH.¹¹

Existe evidencia de que las consecuencias metabólicas de la obesidad tienen efectos directos en el control ventilación. Los altos niveles de leptina encontrados en obesos pueden deteriorar la respiración y los niveles de $PaCO_2$ conducir a mayor hipercapnia, acidosis y subsecuentemente deterioro en la respuesta a los alertamientos.¹² La obstrucción recurrente de la VAS y la presencia de alertamientos conducen a una pobre calidad del sueño y excesiva somnolencia diurna. Spiegel et al. estudiaron 12 voluntarios sanos y notaron que la restricción del sueño a 4 horas por noche resulta en incremento del 28% en los niveles de ghrelina y 18% de reducción de leptina comparado con 10 horas de sueño, además los individuos que durmieron 4 horas experimentaron mayor apetito sobre todo por alimentos ricos en calorías como carbohidratos.

Tanto la obesidad como el SAOS parecen ser condiciones inflamatorias. El SAOS se considera es un estado independiente de disfunción endotelial debido a la alta activación simpática, mayor estrés oxidativo, hipoxia intermitente y reperfusión, altos niveles de citocinas como IL-6, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible e incrementada agregación plaquetaria¹³. Se ha demostrado que los adipocitos pueden secretar un número de moléculas biológicamente activas incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), factor transformador del crecimiento β (TFG β) interferón delta (IFN δ). La privación del sueño puede activar la inflamación sistémica también puede incrementar la susceptibilidad al estrés oxidativo. Separar los efectos del SAOS y la obesidad en la actividad inflamatoria y el potencial de morbilidad y mortalidad cardiovascular puede ser difícil.¹⁴

SAOS y síndrome metabólico.

Recientemente ha habido un interés entre las interacciones de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS), especialmente el SAOS, con la resistencia a la insulina y hormonas metabólicas sugiriendo que el SAOS es una nueva faceta del síndrome metabólico. Especial interés ha sido puesto en las hormonas liberadas por los adipocitos, la adipocina. La adipocina está relacionada con la ganancia de peso, los investigadores han intentado examinar si los (TRRS) y la hipoxemia secundaria está asociada independientemente con los niveles de dichas hormonas. Esto es importante porque los tratamientos para los (TRRS) podrían ayudar a revertir las anomalías metabólicas acompañantes. Otros autores dicen que los cambios metabólicos que ocurren con la obesidad pueden agravar/aliviar la respiración en los TRRS. Hay autores que están seguros existe una asociación fuerte entre obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y elevación de hormonas metabólicas.¹⁵

El síndrome metabólico ha tenido una variedad de nombres: Síndrome X, síndrome cardiometabólico, síndrome de resistencia a la insulina. Existe falta de consenso en la definición, muchas agencias han intentado definirlo, no obstante, en todas las definiciones la resistencia a la insulina es un componente central.

En la actualidad no está claro si el Síndrome Metabólico tiene una causa única, parece que puede ser precipitado por múltiples factores de riesgo.

En Estados Unidos (E.U.) el síndrome metabólico afecta a más del 40% de personas mayores de 60 años, ello representa 47 millones de persona de las cuales 84% son obesos.^{16,17} El síndrome metabólico (SM) está presente aun en personas con peso normal o en individuos con ligero sobrepeso.¹⁸

Estudios prospectivos muestran que el SM confiere un incremento de dos veces Riesgo Relativo (RR) de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en individuos sin DM un riesgo mayor de 5 veces para desarrollar DM si se compara con personas sin el síndrome¹⁹.

Las clasificaciones en uso para el SM son las de NCEP (National Cholesterol Education Program), la de la OMS y la de la Federación Internacional de diabetes (IDF). La definición de la NCEP sigue siendo la más usada porque es más práctica, data del 2001; en el 2005 fue publicada una actualización. En ésta definición se requieren al menos de 3 de los siguientes criterios: Circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombre, en las mujeres ≥ 88 cm, triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg y glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl (Cuadro 1). La modificaciones del 2005 incluyen el ajuste de la circunferencia de la cintura a bajos umbrales en individuos de origen estadounidense que corresponden a otros grupos étnicos distintos de los anglosajones como los hispanos (cintura en adultos ≥ 90 en hombre y ≥ 80 en mujeres) y en sujetos de origen no hispano como los asiáticos (cintura ≥ 94 en hombres y ≥ 80 en mujeres, asiáticos) más pronos a la resistencia a la insulina. El umbral de la glucosa se disminuyó a ≥ 100 .¹⁹

Esta definición no incluye la medición de la resistencia a la insulina. De acuerdo a la NCEP el SM es un precursor pero no incluye DMT-2 mientras que la definición de la OMS considera al SM y a la DMT-2 como categorías que se intersectan.²⁰

Existe la creencia de la asociación entre obesidad, resistencia a la insulina, SM y elevación de hormonas metabólicas en el SAOS. El SAOS ha sido implicado como un factor de riesgo independiente para la resistencia a la insulina.²¹

Hay estudios donde se ha visto que la IL-6, FNT α , leptina y los niveles de insulina están elevados en apnea de sueño independientemente de la obesidad y de la grasa corporal, sin embargo, la asociación entre SAOS, resistencia a la insulina y diabetes MT-2 ha sido confirmada solo en estudios epidemiológicos y clínicos.²²

En los últimos cinco años se han llevado a cabo estudios prospectivos de casos y controles con la finalidad de confirmar si el SAOS es un factor de riesgo para la aparición o empeoramiento del síndrome metabólico.

En un estudio de Coughlin et al.²³ de casos y controles se estudiaron a 104 sujetos divididos en dos grupos, el primer grupo se compuso de 61 pacientes con diagnóstico reciente de SAOS y 43 controles sin SAOS de los cuales solo siete eran obesos. El diagnóstico de SM se basó en la definición de la NCEP. Se midieron los componentes del SM en ambos grupos. En los resultados se observó que la presión arterial diastólica y media fueron significativamente más elevadas en sujetos con SAOS, la insulina en ayunas también fue más alta lo que demostraba resistencia a la insulina, pero la glucosa fue similar a los controles; el colesterol de alta densidad (HDL) fue más bajo en los pacientes con SAOS y la relación HDL/Colesterol más alta, pero no hubo diferencia estadística en el colesterol de baja densidad (LDL). Hubo mayor tendencia a hipertrigliceridemia en sujetos con SAOS pero sin significancia estadística. Según los criterios de la NCEP más del doble de sujetos con SAOS tuvieron SM.

El estudio demostró que el SAOS se asoció con mayores niveles de presión arterial, insulina en ayunas, resistencia a la insulina y reducido colesterol HDL además de prevalencia incrementada de SM. El SM fue nueve veces más probable de presentarse en sujetos con SAOS.

En el estudio de Masakazy Kono et al.²⁴ también de casos y controles, se investigó si algunos componentes del SM metabólico estuvieron presentes en pacientes no obesos con SAOS. Se incluyeron 1205 pacientes hombres con SAOS, fueron clasificados en 2 grupos según el IAH, los pacientes con IAH ≥ 5 = 1153 y pacientes con IAH < 5 = 52. Todos fueron japoneses.

La definición del síndrome metabólico fue dada para la población asiática. En los resultados se analizaron a 42 pacientes con SAOS y 52 pacientes sin SAOS. Se observó que la presión arterial sistémica era más alta en el grupo de pacientes con SAOS. No hubo diferencia en cuanto a los niveles de triglicéridos, ni del colesterol HDL, sin embargo el porcentaje de pacientes con dislipidemia fue significativamente más alto en SAOS.

La glucosa plasmática en ayuno fue más alta en el grupo de SAOS. El HOMA calculado para determinar la resistencia a la insulina fue mayor en el grupo de SAOS.

El 90% de pacientes con SAOS comparado con 4% del grupo de pacientes sin SAOS tuvo al menos dos de los siguientes criterios: Hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia. La regresión logística mostró que el IAH fue predictor del número de parámetros del SM metabólico, mientras que el IMC y SatO₂ más baja no influyeron. El principal hallazgo de éste estudio fue que 19% de hombres con SAOS comparado con 4% de hombres sin SAOS tuvieron al menos dos componentes del SM.

Finalmente Zuzana et al.²⁵ llevó a cabo un estudio para determinar si los pacientes con SAOS grave y SM se acoplaban a la CPAP (Presión Positiva Continua en la vía aérea) adicionalmente midió los efectos de 8 semanas de terapia con CPAP en el perfil de glucosa, lípidos, inflamación sistémica, estrés oxidativo y riesgo de eventos cardiovasculares (ECV). Se incluyeron sujetos con SAOS grave (IAH \geq 30) y SM. Se realizó la titulación de CPAP en noches subsecuentes con un aparato de CPAP autoajustable. El patrón de adherencia fue establecido en los primeros días CPAP autoajustable. La presión efectiva fue definida como la presión a la cual el paciente tuvo un IAH $<$ 10/h. Se determinaron niveles de insulina, glucosa, colesterol en ayuno, triglicéridos, colesterol HDL, fibronógeno, Apo A-I, Apo B, la LDL fue calculada con el método de Friedewald; también se midieron niveles de PCR, FNT α , IL-6 y leptina. El SM se definió con base a los criterios de la FID. La resistencia a la insulina se determinó según el modelo de valoración de HOMA (insulina sérica mU/L x glucosa en ayunas plasmática en mmol/L)/22.5.

El apego fue aceptable si el paciente usó el CPAP por ≥ 4 noches. Los resultados mostraron que en los pacientes que usaron CPAP más de 4 horas por noche por 8 semanas, significativamente se redujo la presión arterial sistólica y diastólica en las mañanas, el colesterol total, Apo B y HOMA también se redujo. En contraste no hubieron cambios significativos en el grupo de no apego. El riesgo CV fue reducido a $18.8 \pm 9.8\%$ vs $13.9 \pm 9.7\%$, con una $p < 0.001$, mientras permanecieron sin cambios en el de no apego. En los pacientes que se apegaron al CPAP mas de 4 horas por noche se incrementó la actividad del glutatión peroxidasa eritrocitario significativamente, se redujo la malondialdehído sérica (MDA), FNT α . La PCR, leptina e IL-6 no se modificaron. En el grupo de no apego no se observaron cambios significativos.

Este estudio observacional demostró que el CPAP usado por 8 semanas redujo el riesgo CV en pacientes con SAOS grave y SM, la reducción fue ligada a disminución de las cifras en la PA y los niveles de colesterol total. Adicionalmente en los pacientes que usaron CPAP por 4 horas en la noche tuvieron mejoría en la resistencia a la insulina, FNT α y marcadores de estrés oxidativo.

Estudios previos de uso de CPAP y la asociación con resistencia a la insulina, colesterol HDL, colesterol total, estrés oxidativo e inflamación sistémica fueron llevados a cabo previamente. Muchos estudios incluían pacientes con SAOS de variada gravedad con y sin SM algunos relacionaban el desenlace y otros no con el apego al CPAP²⁶, hasta éste último estudio no se había realizado alguno que se enfocara al desenlace de pacientes con SAOS y SM con el uso de CPAP.

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes con obesidad tienen hasta 40% de probabilidad de tener SAOS⁷, 84% de los obesos cursan con síndrome metabólico en los E.U., ambos son precursores inmediatos de la DMT-2. Por otra parte el SAOS puede ser asociado con numerosos factores de riesgo CV como hipertensión arterial sistémica (HAS), resistencia a la insulina y dislipidemias independientemente de la obesidad, por tanto el SAOS incrementa independientemente la prevalencia de SM. Hay algunos estudios que están explorando esta posibilidad, lo que es un hecho es que el SM incrementa independientemente el riesgo de SAOS y al revés de que el SAOS pueda agravar el SM. El SAOS y la obesidad son condiciones inflamatorias independientes, existe relación directa de ambas con el síndrome metabólico. Nuestro objetivo fue caracterizar a la población que ingresó al pabellón 5 de enfermedades de la vía aérea que cursaron con obesidad y sospecha de SAOS, confirmar si cursan también con síndrome metabólico y si tuvieron condiciones inflamatorias asociadas.

En el INER hay una clínica de trastornos de sueño que se enfoca al diagnóstico y tratamiento de pacientes de primera vez y pacientes con enfermedad estable. Nuestro interés en realizar éste estudio deriva del hecho de que en el pabellón clínico de enfermedades de la vía aérea se reciben una gran cantidad de pacientes al año con obesidad y sospecha de SAOS, en el año 2010 se atendieron 220 pacientes con SAOS y sospecha de SAOS, un dato interesante es que solo 55 fueron pacientes adultos, 30 de éstos pacientes fueron atendidos en pabellones clínicos (Del 1 al 5) el mayor porcentaje estuvo internado en el pabellón 5 de enfermedades de la vía aérea, es decir 16 pacientes²⁷. La mayoría de los pacientes que ingresan al pabellón 5 son pacientes de primera vez sin diagnóstico previo de SAOS, son pacientes que ingresan por condiciones agudas como infecciones, cor pulmonale agudo, cor pulmonale agudo sobre crónico, insuficiencia respiratoria etc. Aunque son valorados por la clínica de sueño, la mayoría de las veces son citados al alta a la consulta externa para confirmación diagnóstica, esto significa que pocas veces confirmamos el diagnóstico de SAOS en el pabellón, tampoco tenemos seguimiento a dichos pacientes.

OBJETIVO GENERAL:

Describir el número de pacientes obesos con confirmación de SAOS y su asociación con inflamación y el síndrome metabólico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar al grupo de pacientes con SAOS y síndrome metabólico, sus variables fisiológicas y de laboratorio.
2. Conocer la proporción de pacientes con diagnóstico final de SAOS su gravedad y su asociación con inflamación.

HIPOTESIS:

Todos los pacientes con obesidad y sospecha de SAOS tienen síndrome metabólico.

Los pacientes con síndrome metabólico tienen SAOS grave.

DISEÑO:

Es un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo,

MATERIAL Y MÉTODOS:

Selección de pacientes.

De los registros del pabellón 5 se obtuvieron 44 registros de pacientes con diagnóstico de obesidad y sospecha de SAOS, probable SAOS o SAOS que ingresaron al pabellón entre agosto del 2008 y Julio del 2009, posteriormente se revisaron los expedientes de todos los 44 pacientes.

Criterios de inclusión.

- 1- Edad mayor a 15 años con diagnóstico de obesidad.
- 2- Sospecha de SAOS o SAOS confirmado.

Criterios de exclusión.

Ninguno.

Criterios de eliminación.

Inexistencia del expediente clínico.

Definiciones operacionales.

- **Obesidad.** Índice de masa corporal (IMC) $\geq 30\text{Kg/m}^{2(1)}$
- **Índice de Masa Corporal:** Se calcula al dividir el peso en Kg entre la talla en metros elevada al cuadrado (peso (Kg)/talla (m)²).
- **Escala de somnolencia diurna de Epworth.** Escala usada para evaluar la somnolencia excesiva diurna de manera subjetiva, fue publicada en 1991 y ha sido validada en español. Se considera somnolencia excesiva diurna a un puntaje ≥ 10 puntos.
- **Sleep Apnea Clinical Score modificado por Flemons (SACS).** Escala que incluye la medición de la circunferencia del cuello, la presencia o no de hipertensión, ronquido y apneas observadas para predecir la posibilidad de presentar SAOS. Consiste en lo siguiente: A la circunferencia del

cuello en cm se le suman 4 puntos si existe hipertensión, 3 puntos si el individuo ronca y 3 puntos si hay apneas observadas durante el sueño. Si la suma es menor de 43, la probabilidad es baja, si la suma es de 43 a 48 la probabilidad es intermedia y si la suma es mayor a 48 puntos, la probabilidad es alta.²⁸

- **Síndrome metabólico (NCEP/ATPIII).** Se requiere al menos de 3 de los siguientes criterios: Circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombre, en las mujeres ≥ 88 cm, triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg y glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl.¹⁹
- **Inflamación.** Es una reacción compleja ante agentes lesivos, tales como microbios y células dañadas, habitualmente necróticas, que consta de respuestas vasculares, migración y activación de leucocitos y reacciones sistémicas²⁹

Ética.

No se realizaron maniobras por tratarse de un estudio observacional y retrospectivo. La información obtenida en éste documento se utilizará con fines de investigación manteniendo la confidencialidad de los pacientes.

ANÁLISIS DE LOS DATOS:

Las variables numéricas continuas son expresadas en mediana (mínimo – máximo) las variables categóricas se expresan en frecuencias. Las correlaciones se hicieron con método no paramétrico, correlación con Rho de Spearman.

RESULTADOS:

En total se revisaron 44 expedientes de pacientes con diagnóstico de obesidad, con base al criterio de obesidad de la OMS un paciente (IMC 29.9) no cumplió con éste criterio, en 13 pacientes faltaron datos para calcular el IMC, solo se confirmó obesidad en 30 pacientes (68.2%); 26/44 (59%) fueron mujeres. El IMC de éstos pacientes se ubicó entre 30-77 kg/m².

De los 30 pacientes con obesidad, 24 (50.4%) cumplieron criterios de síndrome metabólico (cuadro 1). En el cuadro 2, se muestran las características generales y variables fisiológicas; en ella podemos observar que la relación FEV1/FVC es normal con FVC baja, lo que sugiere restricción pulmonar, la PSAP y el hematocrito se encuentran elevados y la pO₂ baja. Sin embargo no hubo significancia estadística.

El cuadro 3 muestra la comorbilidad de los pacientes estudiados, una gran parte de ellos (53.5%) tuvieron diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS) y DMT-2 (20.1%), éstos son dos componentes importantes del síndrome metabólico. También resalta el hecho de que 45.5% fumaron.

De los 44 pacientes estudiados a 11(25%) se le diagnosticó SAOS a través de estudio polisomnográfico, ello representa 36.6% de todos los pacientes obesos (n=30). A 10 pacientes (22.7%) se les documentó un IAH entre 36-151 eventos por hora, es decir SAOS grave (IAH>30).

Hubieron 9/11 (20.4%) pacientes con SAOS y síndrome metabólico concomitante.

En el cuadro 4 se observa que el mayor porcentaje de pacientes, es decir 18 (41%) recibieron ventilación mecánica no invasiva (VMNI), mientras que solo 5 (11.6%) recibieron ventilación mecánica no invasiva (VMNI). No hay datos de las modalidades ventilatorias usadas.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 10.

Solo un paciente de 44 (2.3%) falleció en el hospital.

Se realizaron correlaciones entre IMC, Epworth y PSAP; no se encontró correlación (cuadro 5).

Se realizó correlación entre variables inflamatorias (PCR y leucocitos en sangre) y escalas asociadas a SAOS (SACS, Epworth y PSAP); no hubo correlación. (cuadro 6)

La correlación entre IAH, leucocitos en sangre PSAP y criterios de síndrome metabólico, solo mostró significancia entre el IAH y leucocitos (cuadro 7).

Como se muestra en gráfica 1, la correlación (R) por el método de Spearman entre el índice apnea/hipoapnea y los niveles de leucocitos en sangre fue de 0.77 con una $p=0.005$. En la gráfica de dispersión observamos que a partir de un IAH mayor a 80, que corresponde aproximadamente a 7,500 leucocitos $\times 10^3/\text{dl}$, existe una mayor elevación de las cifras de leucocitos conforme se incrementa dicho índice.

DISCUSIÓN:

Un total de 44 pacientes fueron dados de alta del P-5 con diagnóstico de obesidad, solo 30 (68.2%) fueron obesos según la definición de obesidad de la Organización Mundial de la salud, 50.4% cursaron con síndrome metabólico y 36.6% tuvieron SAOS confirmado con polisomnografía. Es de resaltar que aunque 22.7% tuvieron SAOS grave (IAH \geq 30), el porcentaje es alto porque representa 10 de los 11 pacientes diagnosticados con SAOS. Mientras más alto sea el IAH, mayor el riesgo cardiovascular (IAH>30), más probabilidad de desarrollar hipertensión arterial (IAH>30) eventos vasculares cerebrales (IAH>36) y mayor mortalidad ligada a los mismos.³⁰

La literatura señala que en población general la prevalencia de síndrome metabólico es de 40% en adultos mayores de 60 años^{16, 17}, 85% son obesos y hasta 40% de los obesos cursan con SAOS. En nuestro estudio faltaron datos para confirmar obesidad en un gran número de pacientes, además para el momento de la revisión de los expedientes aun faltaban por realizarse estudio polisomnográfico de confirmación de SAOS, sin embargo la frecuencia de 36.6% es alta, no sería sorprendente que la frecuencia pudiera ser más alta de tenerse los datos completos de los pacientes.

Los pacientes con obesidad y síndrome metabólico tienen mayor riesgo de tener SAOS, se ha visto que el SAOS puede agravar la obesidad e inducir síndrome metabólico inclusive en pacientes no obesos, el mecanismo propuesto es la inflamación, la obesidad como el SAOS parecen ser condiciones inflamatorias. El SAOS se considera es un estado de disfunción endotelial debido a la alta activación simpática, con presencia de estrés oxidativo, hipoxia intermitente y reperfusión, altos niveles de citocinas como IL-6, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, factor de necrosis tumoral α (FNT α) e incrementada agregación plaquetaria¹³. En nuestro estudio a pesar de que encontramos una relación estrecha entre obesidad, síndrome metabólico y SAOS no existió correlación como para afirmar que el SAOS es responsable del síndrome metabólico. El hallazgo más importante y significativo fue que los pacientes tienen mayor grado de inflamación dado con base a los niveles

incrementados de leucocitos conforme el índice de apnea/hipoapnea se agrava, de tal manera que con un IAH de 90 un nivel de leucocitos $>7500 \times 10^3/\text{dl}$.

Existen numerosos estudios que han reportado elevación significativa de IL-6 y FNT α en SAOS en sujetos con diferentes IMC, también se ha visto una relación directa entre el IAH y el nivel de citocinas independiente de la obesidad.

No encontramos en la literatura que se haya descrito una relación directa entre el IAH y niveles de leucocitos, sin embargo existe evidencia de que los linfocitos T en sujetos con SAOS expresan más citocinas proinflamatorias.³¹ por tanto la relación de leucocitos e inflamación se establece a partir de éste hecho.

Consideramos que la elevación de los leucocitos es poco probable se hayan debido a procesos infecciosos agudos, de hecho la cifra más alta solo se observó en un paciente, ésta fue de $12,000 \times 10^3/\text{dl}$.

Los niveles de proteína C reactiva otro marcador de inflamación fueron medidos en algunos de nuestros pacientes; aunque estuvieron altos los valores, no tuvieron correlación con el IAH, probablemente por el número tan bajo de pacientes a los que se les midió.

Finalmente en 41% de los pacientes se usó Ventilación no invasiva para tratamiento intrahospitalario del SAOS, no tenemos datos de la modalidad usada y de los parámetros, lo que es un hecho es que si no se les realizó polisomnografía, es poco probable que se les hubiera hecho también titulación.

Este hecho es importante porque hay estudios como el de Zuzana et al.²⁵ en pacientes con SAOS grave y SM donde investigó si éstos se acoplaban a la CPAP (Presión Positiva Continua en la vía aérea), midió también los efectos de 8 semanas de terapia con CPAP en el perfil de glucosa, lípidos, inflamación sistémica, estrés oxidativo y riesgo de eventos cardiovasculares, se observó que los pacientes que usaron CPAP por 4 horas en la noche tuvieron mejoría en la resistencia a la insulina, FNT α y marcadores de estrés oxidativo e inflamación.

La relevancia de éste hecho es que el uso de la VMNI titulada de manera oportuna y adecuada, podría mejorar el síndrome metabólico y la inflamación.

CONCLUSIONES:

Con los datos obtenidos en este estudio no existe asociación entre síndrome metabólico y el grado de severidad del SAOS, pero sí existió correlación entre la severidad del SAOS e inflamación sistémica dada a partir de las cifras de leucocitos.

Existe una frecuencia alta de pacientes con obesidad y SAOS grave hospitalizados en el pabellón 5.

Con base a nuestro estudio todos los pacientes con obesidad y sospecha de SAOS deberían ser sometidos a estudio polisomnográfico durante su estancia hospitalaria para confirmación diagnóstica y tratamiento.

Otros marcadores de inflamación disponibles en la práctica clínica como proteína C reactiva, deberían ser medidos de manera rutinaria en este grupo de pacientes hospitalizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Obesity and overweighth. Fact sheet No. 311. September.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- 2- Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transiting from under to overweight. J. Nutr 2001;131:893-9s.
- 3- Gallagher D. Overweight and obesity BMI cut-offs and their relation to metabolic disorders in Koreans/Asians. Obes Res 2004;12:440-1.
- 4- Mc Clean KM, Kee F, Young IS et al. Obesity and lung:1 Epidemiology. Thorax 2008;63:649-654.
- 5- World Health Organization. Obesity in Europe. WHO European Ministerial Conference Counteracting Obesity. November 2006. WWW.euro.who.int/obesity.
- 6- Crummy F, Piper A, Naughton M. Obesity and lung: 2 Obesity and sleep-disordered breathing. Thorax 2008;63:738-746.
- 7- Foschino-Barbaro Sleep-related breathing disorders. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:669-75.
- 8- Vgontzas A, Tan T, Bixler E et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients Arch Intern Med 1994;154:1705-1711.
- 9- Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. Am J Resp Crit Care Med 1998;157:280-3.
- 10- Jones RL, Nzekwu M. The effects of body mass index on lung volumes. Chest 2006;130:827-33.
- 11- WHO expert consultation. Lancet 2004;363:157-63.

- 12- Campo A, Fuhbeck G, Zulueta JJ, et al. Hyperleptinemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Resp J.* 2007;30:223-31.
- 13- Shamsuzzaman ASM, GerschBJ, SomersVK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular diseases. *JAMA* 2003;290:1906-14.
- 14- Gerhardt CC, Romero IA, Concello R, et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;175:81-92.
- 15- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*;99:1592-1599,2005.
- 16- Ford E, Giles W, Dietz. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings of the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
- 17- Jacobson TA, Case CC, Roberts S et al. Characteristics of US adults with metabolic syndrome and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:353-362.
- 18- Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Diagnosis and management of metabolic syndrome in obesity. *Obesity reviews* 2005;6:283-296.
- 19- Grundy S, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112:e285-e290.
- 20- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, et al. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *A heart j* 2005;149:33-45.
- 21- Guilleminault C, Abad V. Obstructive apnea Syndromes. *Med Clin N Am* 88(2004)611-630.
- 22- Vgontzas AN, Bixler E.O, Chousos P. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
- 23- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive Sleep Apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart Journal* 2004;25:735-741.

- 24- Kono M, Tatsumi Koichiro, Saibara T et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-1392.
- 25- Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Risk profile in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Chest* 2008;134:686-692.
- 26- Harsh IA, Shahin SP, Radespiel-Troeger M, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Rapidly Improves Insulin Sensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-162.
- 27- Estadística de SAOS 2010. Departamento de bioestadística. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México; D.F. Febrero del 2011.
- 28- Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:422-7.
- 29- Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Edit. Saunder. 7ª. Edic. p.p. 48. 2005.
- 30- Cardiovascular Consequences of Sleep Apnea Selim B, Won C, Yaggi K. *Clin Chest Med* (31) 2010:203.
- 31- Tasali Esra, Mary S.M. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Proc Am Thorac Soc* Vol 5. Pp207-217, 2008.

Cuadro 1.

Criterios diagnósticos para síndrome metabólico.	
Medida (La presencia de 3 de 5 criterios es diagnóstico)	Puntos de corte.
Circunferencia de la cadera	≥102 cm en hombres
	≥88 cm en mujeres
Triglicéridos elevados	≥150 mg/dl
	o ingesta de medicamentos
	para reducir triglicéridos.
Colesterol HDL bajo	<40 mg/dl en hombres
	<50 mg/dl en mujeres
Presión arterial elevada.	≥130 mmHg de presión sistólica.
	≥85 mmHg de presión diastólica
	o tratamiento antihipertensivo.
Elevación de la Glucosa.	≥100 mg/dl
	o tratamiento hipoglucemiante.

Cuadro 2. Características generales y funcionales.

<i>Mediciones.</i>	Mediana	Mínimo- Máximo.
Edad (años)	50	15-83
Epworth (n=23)	14	0-24
Cuello (cm) (n=22)	43.5	35-58
SACS (n=14)	50	41-65
<i>Laboratorio y gabinete.</i>		
Relación FEV1/FVC(%) (n=25)	80	56-114
FVC (%) (n=25)	66	42-98
FEV1 (%) (n=25)	65	32-101
PASAP (mmHg) (n= 26)	56	33-110
Hemoglobina (mg/dl) (n=39)	16	10-23
Hematocrito. (%) (n=37)	52	34-72
Leucocitos. (mm ³ x 10 ³) (n= 41)	7.7	4.6-17
Abúmina. (g/dl) (n=28)	3.6	2.3-10
PCR mg/dl (n=9)	2.14	0-29.6
pH (n=23)	7.40	7.00-7.47
pO ₂ ,FIO ₂ 21% (mmHg) (n= 23)	48.5	25-82
pCO ₂ (mmHg) (n=23)	36.5	23-79
SatO ₂ (%) (n=23)	82	20-94
Días de estancia hospitalaria. (n=43)	10	2-48

FVC: Capacidad vital forzada. FEV1: Volumen expiratorio forzado en el primer segundo.
 PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. PCR: Proteína C reactiva.

Cuadro 3. Comorbilidades.

<i>Comorbilidad.</i>	<i>Pacientes.</i>
HAS (%)	23/44 (53.5%)
D.M. (%)	9/44 (20.9)
E.P.O.C. (%)	2/44 (4.7%)
Tabaquismo (%).	20/44 (45.5%)
Dislipidemia (%)	3/44 (6.8%)
Asma (%).	5/44 (11.6%)

HAS: Hipertensión arterial sistémica. DM: Diabetes mellitus.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuadro 4. Terapéutica no farmacológica y desenlace.

	<i>Pacientes.</i>
Ventilación invasiva (%)	5 /43 (11.6%).
Ventilación no invasiva (%).	18/43 (41%).
Muerte (%).	1/44 (2.3%).

Cuadro 5. Obesidad dada con base al IMC y asociación con escalas asociadas a SAOS.

	Epworth	S*	PSAP§	S*
IMC	0.65 (N=23)	0.67	-0.20 (n=22)	0.36

IMC: Índice de masa corporal.

S* Significancia. § Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Cuadro 6. Asociación entre inflamación sistémica y escalas asociadas a SAOS.

Variables de inflamación.	SACS	S	Epworth	S	PSAP	S
PCR	0.60(n=5)	0.28	-0.11 (n=6)	0.82	-0.60 (n=5)	0.28
Leucocitos	-0.10(n=14)	0.71	0.17 (n=23)	0.42	-0.24 (n=26)	0.22

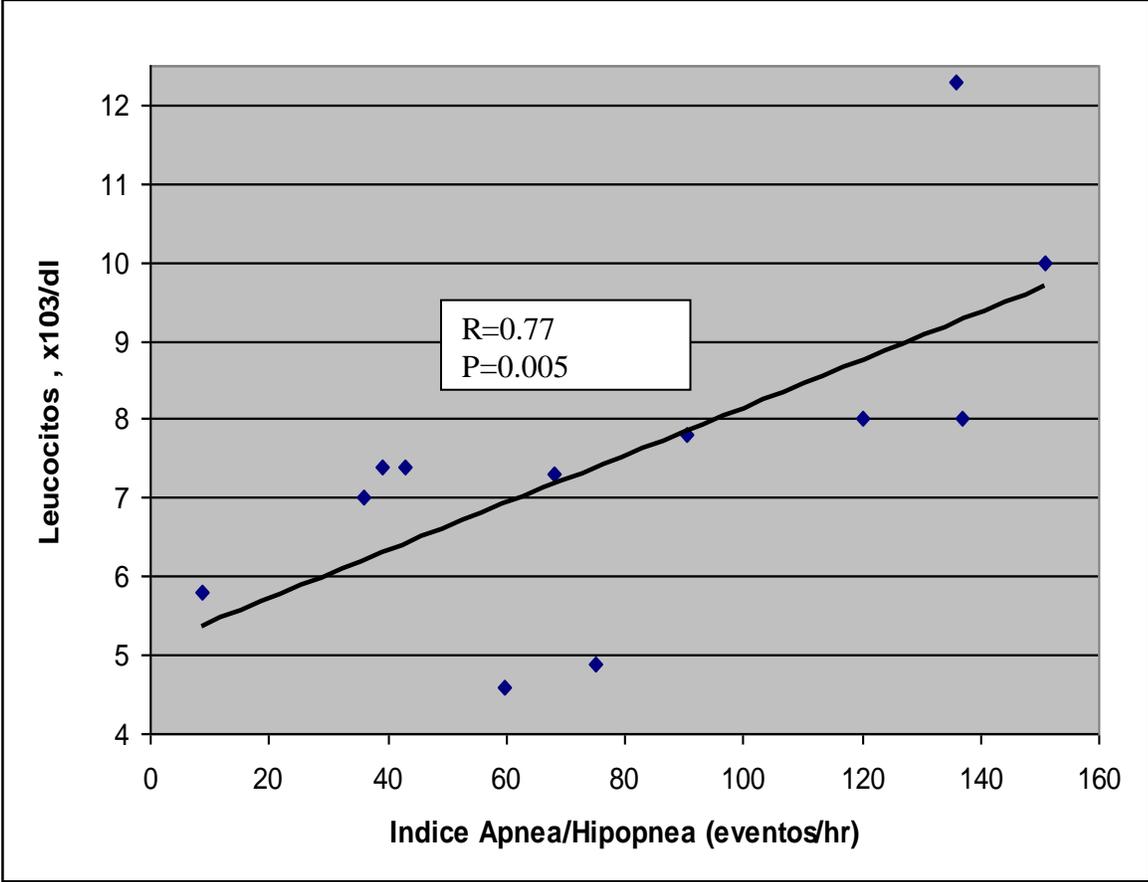
S: Significancia. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. PCR: Proteína C reactiva.

Cuadro 7. Índice de apnea/hipoapnea y asociación con el síndrome metabólico, inflamación e hipertensión pulmonar.

Variables.	IAH	S
Criterios de síndrome metabólico	0.23 (11)	0.70
Leucocitos.	0.77(n=11)	0.005
PSAP	-0.08(n=10)	0.81

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Gráfica 1. Correlación entre el índice de apnea/hipoapnea y cifras de leucocitos en sangre.



Correlación de Spearman.