



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

“LEPTINA SÉRICA Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES EN LA  
ECOGRAFÍA DOPPLER DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO.  
DICIEMBRE 2009 – MAYO 2010”.

Asesor:

Prof. Benito Rodríguez

Presentado por:

Br. Ortiz M, Tamara J.

Br. Rodríguez V, María P.

Br. Velásquez R, Jesús A.

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al Título de Médico  
Cirujano.

Barcelona, Agosto 2010.

## DEDICATORIA

Primero y Principal a mi Padre Celestial y a mi hermano Jesucristo, ya que gracias a ellos tengo la oportunidad de estar aquí y de disfrutar cada experiencia de mi vida y porque día a día iluminan mi camino para seguir adelante y poder alcanzar todas las metas que me he propuesto.

A mi madre, Olivia, por ser mi amiga, mi consuelo en los momentos difíciles, mamá y ejemplo a seguir, la mujer más maravillosa y dulce del mundo y a mi padre, Rafael, por su paciencia y apoyo. A mis hermanos Reynaldo, Aimara y Yumara que son los mejores amigos que mis padres me han dado, porque siempre han confiado en mí, me han llenado de fortaleza y risas desde la infancia, infinitas gracias. A mis sobrinos María José, María Alejandra, José de Jesús, Sofía, Mariangel y Alejandra, por ser mis angelitos y por darme los besitos y abrazos más dulces del universo, a mis tíos y primos por ser un gran apoyo, porque por mi familia y para ellos han sido destinados todos mis esfuerzos, gracias por su sostén incondicional, su compañía, su confianza y por supuesto su gran amor.

A mis profesores y amigos del Liceo Cajigal, gracias por su apoyo, cariño y respeto.

A mis amigos universitarios, en especial Francisco, Daniela, Mario, Fanny, María Virginia, Bianca, María de Lourdes, Ana, Patricia Guevara y compañeros de la pasantía rural, por ser los generadores de risas, felicidad y apoyo en cada momento durante mi paso por esta casa de estudio, se les quiere mucho...

A mis amigos, compañeros y principalmente hermanos de tesis María Patricia y Jesús, con los que he contado y convivido desde el primer día de inicio de la carrera, quienes han sufrido, llorado y reído conmigo durante el camino para alcanzar esta gran meta, por su compañía, aprecio y lealtad, los amo socios...

A mi asesor de tesis y gran promotor científico Doctor Benito Rodríguez, por ser el guía y supervisor necesario para este gran logro, nunca olvidare esta gran experiencia, le admiro...

*Thamara Ortiz.*

## DEDICATORIA

A Dios, el dueño de mi vida, gracias mi Señor por lo que soy. A ti, Virgen del Valle, mi amparo, auxiliadora y refugio en los momentos más importantes, este logro es de ustedes.

A ti, Trina Viñoles, mi mamá, amiga y sostén, ejemplo de fortaleza en Dios y valentía, esto no hubiese sido posible sin ti, gracias por tus desvelos, oraciones, apoyo, besos y abrazos, cada uno de ellos están grabados en mi memoria. Esto es para ti, TE AMO. A ti, José Gregorio Jiménez Pérez, mi ángel de la guarda, definitivamente no sería la persona que soy sin la presencia de tu amor y recuerdo en mi vida. Todos los días pienso en ti.

A mis hermanas, Damellys y Trinita, mis compañeras, gracias por reír y llorar conmigo, cada día son mi estímulo para ser mejor persona. A José Alejandro y Lilia Evelexy, con ustedes entendí que la familia no es algo de genes, es algo que se construye a base de hechos y lealtad, son mis hermanos, producto de un amor que no se describe en palabras. A Simón, Karelys y Oscar, la vida cambio cuando Dios los unió a mis hermanos y me dio la gracia de tener a lo más lindo de mi vida: Isabella, Marianny y Pablo... a quienes de solo pensar, sonrío. A mi papá Raúl, gracias por el don de la vida y por quererme tanto, a Raúl Eduardo, por tanta alegría!

A mis tíos y primos, gracias porque se que no hay que vernos todos los días para saber que contamos los unos con los otros, gracias por su apoyo.

A mis amigos, María Gabriela, Yohana, Luis Manuel, Sara, Angelys, Deborah, Allison, Vero, Jr, gracias por ser la familia que Dios me dio a escoger, incondicionales. A mis hermanos de carrera, Francisco, Daniela, Mario, Bianca, Marucha, María Virginia, Fanny, Patricia, cuantas cosas pasamos juntos pero que sabroso es saber que estamos a punto de lograr nuestra meta.

A mis socios, Thamara y Jesús Alfonzo, por fin tenemos en nuestras manos al fruto del trabajo en equipo, esta experiencia no hubiese resultado mejor sin ustedes, gracias....!! Al Doctor Benito Rodríguez, gracias por su apoyo, paciencia y dedicación, que Dios lo bendiga.

*María Patricia Rodríguez Viñoles.*

## DEDICATORIA

A Jesús, mi Señor, a quien siempre agradezco por todas las bendiciones concedidas y por alimentar mi fe en los momentos difíciles. A Él encomiendo mis acciones.

A mis padres, Alfonso y Yuraima, por el amor sin límites que me brindan, por su comprensión y ayuda en los momentos buenos y adversos, a quienes debo mis principios y valores, mi perseverancia y empeño en lograr mis metas, mi educación, lo que soy como humano... A ellos, quienes han sido protagonistas y víctimas de las consecuencias de éste trabajo. El universo se queda corto en comparación con el agradecimiento que les tengo.

A mis hermanos, José y Mariangel, a quienes quiero infinitamente... Es muy difícil expresar en palabras lo agradecido que estoy con la vida por tenerlos. Les dedico este trabajo porque siempre enriquecen mi existencia, porque me brindan siempre el balance que necesito para dar lo máximo de mí.

A todos mis familiares, quienes también han iluminado el camino que he labrado, a ellos quienes siempre me demuestran que en la unión está la fuerza.

A mis amigos de toda la vida y a aquellos que he ganado en el camino (Daniel Eduardo, María Patricia, María Gabriela, Bárbara, Alexander, Daniela Delgado, César, Carolina, Sara, Mario, Thamara, María de Lourdes, Allison, Daniela Rendón, Bianca, Francisco, María Virginia, Cargina, Fanny, Manuel, María Trinidad, Iyarú), a mis amigos de “ruralita”, con quienes estoy compartiendo esta etapa vital de mi formación, ellos han soportado las ocupaciones que me ha generado ésta investigación. A los amigos que obtuve siendo preparador y a aquellos que han sido traídos por circunstancias diversas. Peco por omisión al no mencionar todos los nombres, ellos saben quiénes son. A todos ellos les dedico este trabajo porque

complementan mi principio activo, porque con ellos vivo momentos inolvidables, porque ocupan un lugar en mi corazón.

A los docentes y a todas las personas que han sido piezas fundamentales en mi formación.

*Jesús Velásquez.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Santísima Trinidad, por permitirnos tomar este maravilloso camino y culminar con éxito esta meta.

A nuestras familias, por su apoyo y colaboración en los momentos que los necesitamos, gracias por ser incondicionales con este proyecto de vida.

Al Profesor Benito Rodríguez, nuestro asesor, por su paciencia, dedicación y orientación en la elaboración de esta investigación. Gracias por darnos esta oportunidad de aprender de usted.

Al Laboratorio de Sueño de Oriente, por prestarnos sus instalaciones a fin de hacer realidad nuestro estudio. A Jesmary, Jennifer y Pedro Torres por su gran y valiosa colaboración en la realización de este proyecto.

A la licenciada Norelis Tovar, por su gran apoyo, disponibilidad de tiempo y conocimientos para el logro de esta meta.

A la Cardióloga Rosaly Bucce, por su paciencia, disposición y conocimiento en el área cardiológica.

A la profesora Alicia Jorquera, por su gracia, simpatía y deseo de ayudar en la culminación de esta investigación.

A los pacientes y personas participantes en este proyecto, sin ellos nada de esto hubiese sido posible.

A nuestra casa de estudio, Universidad de Oriente, por darnos el conocimiento y las herramientas necesarias para la conclusión de esta meta.



A FUNDACITE, por el apoyo prestado para el financiamiento de esta investigación.

A TODOS, NUESTRAS SINCERAS GRACIAS *LOS AUTORES*.

## RESUMEN

**“LEPTINA SÉRICA Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES EN LA ECOGRAFÍA DOPPLER DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO. DICIEMBRE 2009 – MAYO 2010”.** Autores: Ortiz, Tamara; Rodríguez, María; Velásquez, Jesús. Asesor: Rodríguez, Benito. Co-Asesor: Bucce, Rosaly. Laboratorio de Sueño de Oriente. Diciembre 2009 – Mayo 2010.

**Introducción:** El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es un trastorno que tiene una prevalencia de 2 a 4% en adultos y se ha asociado a enfermedad cardiovascular. Se ha documentado la presencia de signos de aterosclerosis precoz en la ecografía doppler carotídea de pacientes con SAHS, por medio del estudio del grosor íntima-media, velocidad de la onda de pulso y diámetro de la arteria. Los elevados niveles de leptina en sangre favorecen el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, agregación plaquetaria y aumento de la presión arterial, ocasionando disfunción endotelial. **Objetivo:** Determinar la relación entre los niveles de leptina sérica y las alteraciones en los parámetros de la ecografía doppler carotídea en pacientes con SAHS. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo prospectivo, descriptivo, transversal y observacional. La muestra estuvo constituida por 14 sujetos sanos y 14 pacientes con SAHS, según las manifestaciones clínicas y resultados de la polisomnografía (PSG) nocturna. **Procedimiento:** A los participantes se les determinaron las características antropométricas, leptina sérica, exámenes metabólicos, proteína C reactiva ultrasensible y se les realizó ecografía doppler carotídea. **Resultados:** El grosor íntima media de la arteria carótida común derecha y diámetro de ambas carótidas comunes fueron mayores en los pacientes con SAHS, con respecto al grupo control, con significancia estadística ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencia significativa entre los niveles de leptina de ambos grupos, sin embargo

dichos niveles se correlacionaron positivamente con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ). **Conclusiones:** Se evidenciaron signos sugestivos de aterosclerosis incipiente en pacientes con SAHS a través de la ecografía doppler, correlacionándose positivamente los niveles de leptina con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda, lo que podría vincular el rol de la hormona en el desarrollo de enfermedad vascular.

**Palabras clave:** síndrome de apneas e hipopneas del sueño, leptina sérica, ecografía doppler de arteria carótida común, grosor íntima-media.

# ÍNDICE GENERAL

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>viii</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>x</b>
<b>ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>xii</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>xv</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>xvii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>xviii</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>22</b>
<b>EL PROBLEMA.....</b>	<b>22</b>
1.1 Planteamiento del problema .....	22
1.2 Justificación.....	25
1.3 Objetivos .....	26
1.3.1 Objetivo general. ....	26
1.3.2 Objetivos específicos.....	26
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>27</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>27</b>
2.1 Antecedentes de la investigación .....	27

2.2 Fundamentos teóricos.....	29
2.2.1 Síndrome de apnea-hipopnea del sueño .....	29
2.2.2 Factores predisponentes del SAHS .....	30
2.2.3 Fisiopatología del SAHS .....	30
2.2.4 Manifestaciones clínicas.....	31
2.2.6 Métodos diagnósticos .....	32
2.2.9 Consecuencias cardiovasculares del SAHS .....	34
2.2.10 Otras alteraciones relacionadas con el SAHS .....	36
2.2.11 Tratamiento del SAHS .....	36
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>38</b>
<b>MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>38</b>
3.1 Diseño de la investigación.....	38
3.2 Pacientes .....	38
3.3 Materiales y Métodos .....	39
3.3.1 Criterios de inclusión.....	39
3.3.2 Criterios de exclusión.....	39
3.3.3 Técnicas para la Recolección de Datos .....	39
3.3.4 Instrumentos y procedimiento .....	40
3.3.5 Análisis Estadístico .....	41
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>43</b>
<b>ANÁLISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
4.1 Resultados .....	43
4.2 Discusión .....	73
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>76</b>

<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>76</b>
5.1 Conclusiones .....	76
5.2 Recomendaciones.....	77
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>78</b>
<b>APENDICES .....</b>	<b>85</b>
APENDICE N° 1 .....	85
APENDICE N° 2 .....	87
<b>ANEXOS .....</b>	<b>89</b>
ANEXO N°1 .....	89
<b>METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO: .....</b>	<b>1</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características antropométricas y cifras de tensión arterial de los sujetos con síndrome de apneas e hipopneas del sueño y del grupo control. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.....	43
Tabla 2. Distribución según el sexo de los sujetos con síndrome de apneas e hipopneas del sueño y del grupo control. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010. ....	45
Tabla 3. Manifestaciones clínicas referidas en el interrogatorio por los sujetos con síndrome de apneas e hipopneas del sueño y por los controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.....	46
Tabla 4. Hallazgos de la PSG nocturna en los sujetos con diagnóstico de síndrome de apneas e hipopneas del sueño y en los controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010. ....	48
Tabla 5. Niveles de leptina sérica, hemoglobina, exámenes metabólicos de laboratorio y proteína C reactiva ultrasensible en los sujetos con diagnóstico de síndrome de apneas e hipopneas del sueño y en el grupo control. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.....	49
Tabla 6. Coeficiente de Correlación de Pearson de la SaO <sub>2</sub> media nocturna con los niveles de leptina sérica. ....	51
Tabla 7. Coeficiente de Correlación de Pearson del TD90 con los niveles de leptina sérica. ....	53
Tabla 8. Hallazgos de la ecografía doppler de la arteria carótida común derecha en pacientes con diagnóstico de síndrome de apneas e hipopneas del sueño y comparación con los sujetos controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010. ....	55

Tabla 9. Hallazgos de la ecografía doppler de la arteria carótida común izquierda en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño moderado-severo y comparación con los sujetos controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010. .....	56
Tabla 10. Coeficiente de correlación de Pearson del IAH, SaO <sub>2</sub> media nocturna y TD90 con los parámetros de la ecografía doppler de la arteria carótida común derecha. ....	57
Tabla 11. Coeficiente de Correlación de Pearson del IAH con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda. ....	58
Tabla 12. Coeficiente de Correlación de Pearson del IAH con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda. ....	60
Tabla 13. Coeficiente de Correlación de Pearson de la SaO <sub>2</sub> media nocturna con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda. ....	62
Tabla 14. Coeficiente de Correlación de Pearson de la SaO <sub>2</sub> media nocturna con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda. ....	64
Tabla 15. Coeficiente de Correlación de Pearson del TD90 con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda. ....	66
Tabla 16. Coeficiente de Correlación de Pearson del TD90 con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda. ....	68
Tabla 17. Coeficiente de Correlación de Pearson de los niveles de leptina sérica con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda. ....	70
Tabla 18. Coeficiente de Correlación de Pearson de los parámetros metabólicos de laboratorio con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda. ....	72



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Correlación de la SaO <sub>2</sub> media nocturna con los niveles de leptina sérica.	52
Gráfica 2. Correlación del TD90 con los niveles de leptina sérica.....	54
Gráfica 3. Correlación del IAH con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.....	59
Gráfica 4. Correlación del IAH con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.....	61
Gráfica 5. Correlación de la SaO <sub>2</sub> media nocturna con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.....	63
Gráfica 6. Correlación de la SaO <sub>2</sub> media nocturna con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.....	65
Gráfica 7. Correlación del TD90 con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.....	67
Gráfica 8. Correlación del DT90 con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.....	69
Gráfica 9. Correlación de los niveles de leptina sérica con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Término</b>	<b>Abreviatura</b>
Academia Americana de la Medicina del sueño	AAMS
American Sleep Disorders Association	ASDA
Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud	CICS
Continuous Positive Airway Pressure (presión positiva continua por vía nasal)	CPAP
Corticotrophin Release Hormone (Hormona Liberadora de Corticotropina)	CRH
Electroencefalograma	EEG
Electromiograma	EMG
Electrooculograma	EOG
Excesiva Somnolencia Diurna	ESD
Fundación para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología	FUNDACITE
Hemoglobina	Hb
High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)	HDL
Hipertensión Arterial Sistémica	HTA
Índice de Apnea-Hipopnea	IAH
Índice de masa corporal	IMC

Intima-media thickness (grosor íntima-media)	IMT
Laboratorio de Sueño de Oriente	LSO
Low Density Liporotein (Lipoproteína de Baja Densidad)	LDL
Organización Mundial de la Salud	OMS
Perímetro cervical	PC
Polisomnografía	PSG
Proteína C Reactiva Ultrasensible	PCRus
Pulse Wave Velocity (Velocidad de la Onda del Pulso)	PWV
Saturación media nocturna de oxihemoglobina	SaO <sub>2</sub>
Statistical Package for the Social Sciences	SPSS
Tensión Arterial Diastólica	TAD
Tensión Arterial Sistólica	TAS
Tiempo de Desaturación de la Oxihemoglobina < 90%	TD90
Tiroxina	T <sub>4</sub>
Tiroyd Stimulant Hormone (hormona estimulante del tiroides)	TSH
Vascular Endothelian Growth Factor (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular)	VEGF
Vía Aérea Superior	VAS

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del sueño es recuperar las fuerzas y la energía gastada durante el día y preparar nuestro organismo para afrontar nuevas jornadas. Esta no es una situación de reposo total o de inmovilidad; durante el sueño ocurren cambios en la frecuencia cardíaca, el pulso y la presión arterial, y en la profundidad y ritmo de la respiración. Si se suprime el sueño por un largo período podrían aparecer alteraciones graves, incluso la muerte. La Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE10) incluye los trastornos del sueño, distinguiendo insomnios, hipersomnias, alteración del ritmo sueño-vigilia, apnea del sueño, narcolepsia, cataplejía, y “otros trastornos” del sueño (Gallegos et al., 2007).

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es un trastorno respiratorio del sueño con una prevalencia de un 2 – 4% entre los adultos de edad media (Durán et al., 2001). Incluye algunos síntomas como ronquidos, apneas observadas, sueño no reparador y excesiva somnolencia diurna. Estos síntomas se deben a los frecuentes episodios de colapso en la vía aérea superior que desestructuran el sueño.

En los últimos años el SAHS se ha asociado a un incremento de morbimortalidad de origen cardiovascular; alrededor de la mitad de los pacientes con esta enfermedad presentan hipertensión arterial sistémica (HTA). También, se ha relacionado con el infarto al miocardio, independientemente de la edad, elevado índice de masa corporal (IMC), HTA, hábito de fumar y nivel de colesterol sérico. Así mismo, el SAHS se ha asociado a un incremento de los marcadores de aterosclerosis (Bassetti, 2005).

La leptina es una hormona cuya función principal parece ser la regulación del peso corporal. Niveles elevados de leptina, predisponen al desarrollo de resistencia a la misma y favorecen el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, la agregación plaquetaria y aumento la presión arterial, factores que pueden contribuir a la disfunción endotelial y génesis de la aterosclerosis (Zamarrón et al., 2003).

La ecografía doppler carotídea es utilizada con frecuencia en la búsqueda de signos de aterosclerosis, por medio de parámetros como el grosor íntima-media (IMT, por sus siglas en inglés intima-media thickness), la velocidad de la onda de pulso (PWV, pulse wave velocity), y el diámetro de la arteria. Estos marcadores en adición con factores inflamatorios circulantes (proteína C reactiva [PCR] e interleucina [IL] 6, entre otros) se han hallado incrementados en pacientes con SAHS (Bassetti, 2005).

En base a la evidente relación entre el SAHS y la génesis de alteraciones cardiovasculares, y los trastornos metabólicos que son susceptibles de padecer los pacientes con este síndrome, incluyendo las alteraciones de la leptina sérica, los autores intentan la búsqueda de una relación entre los niveles de dicha hormona con la presencia de cambios vasculares detectables por la ecografía doppler, específicamente del sistema arterial carotídeo, en un grupo de pacientes con SAHS y los resultados se comparan con un grupo control.

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del problema

En los últimos años, los trastornos respiratorios del sueño, y especialmente el SAHS, han ido generando un interés creciente en la comunidad médica, pues diferentes estudios epidemiológicos han evidenciado que es una enfermedad muy prevalente (Durán et al., 2005). El SAHS es una entidad por lo general frecuente en pacientes obesos y roncadores, con una excesiva somnolencia diurna (ESD) que tiene relevancia clínica, con una relación hombre-mujer de 3:1 en las edades medias (que puede llegar a igualarse en edades avanzadas), destacándose entre los factores agravantes el consumo de alcohol, el hábito tabáquico y el dormir en decúbito supino (Núñez y Pineda, 2008).

El Consenso Nacional Español sobre el SAHS (2005) define que el síndrome de apneas-hipopneas del sueño consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación del paso del aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina ( $\text{SaO}_2$ ) y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos. Los pacientes con este trastorno suelen dejar de respirar por espacio de 10 segundos (s) hasta más de 1 minuto (min), con una frecuencia de hasta cientos de veces en una noche. Así mismo, los pacientes pueden referir cefalea y sensación de embotamiento, fundamentalmente matutino. Es un trastorno que produce deterioro de la calidad de vida de los pacientes (Baldwin et al.,

2001), aumento del riesgo de que se produzcan accidentes de tráfico (Terán et al., 1999) y está asociado a un exceso de mortalidad (He et al., 1987).

Uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de SAHS, es la obesidad. De hecho, ésta representa uno de los elementos sobre los que es más factible intervenir desde el punto de vista terapéutico y preventivo.

La leptina, es una hormona liberada en los adipocitos que interviene en la regulación del peso corporal. Esta hormona atraviesa la barrera hemato-encefálica y actúa en el hipotálamo modificando la expresión de varios neuropéptidos que regulan la función neuroendocrina, la ingesta y el gasto energético (Zavala, 2008). La concentración de leptina circulante puede considerarse un “marcador” de las reservas energéticas, ya que refleja el depósito adiposo en el organismo (Simón y Del Barrio, 2002); es por esto que a menudo las personas obesas tienen niveles de leptina incrementados. La leptina produce efectos contrarios a la obesidad (Tokuda et al., 2008); sin embargo, en los individuos obesos, que presentan altos niveles de la hormona, podrían estar desarrollando simultáneamente una resistencia a la acción de la leptina (Sánchez, 2005). De esta situación no escapan los pacientes obesos con SAHS, en los que se ha hallado igualmente niveles séricos elevados de leptina, incluso mayores que en los individuos obesos sin SAHS (Phillips et al., 2000).

Se ha postulado que la hiperleptinemia explica la relación entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (Sánchez, 2005). La leptina produce un aumento significativo de la actividad simpática, gracias a su acción central sobre el hipotálamo, posiblemente debido a que estimula la liberación de melanocortina y de hormona liberadora de corticotropina (CRH) (Sánchez, 2005). En roedores, la inyección intraventricular de leptina eleva la presión arterial media y la frecuencia cardíaca y aumenta la actividad simpática renal en forma significativa (Correia et al., 2001). La leptina actúa como mitógeno de las células endoteliales (Bouloumié et al., 1999), las células musculares (Su et al., 2002), las células epiteliales normales y las neoplásicas (Hardwick et al., 2001; Dieudonne et al., 2002). También, se ha reportado

que la leptina aumenta la tasa de proliferación vascular endotelial, con una eficiencia similar a la del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés vascular endothelial growth factor) (Bouloumié et al., 1999). Otros estudios arrojan que niveles elevados de leptina facilitan el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Haynes et al., 1997; Sheu et al., 1999; Konstantinides et al., 2001).

Por otro lado, durante los últimos 10 a 20 años, la asociación entre el propio SAHS y los trastornos cardiovasculares ha sido reconocida (Bassetti, 2005). Incluso, evidencias sugieren que el SAHS participa en la génesis de dichos trastornos (Drager et al., 2005). El SAHS está estrechamente vinculado a la existencia de HTA (Nieto y et al., 2000), y desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Newman et al., 2003) así como también cerebrovasculares (Muñoz et al., 2007).

La hipoxia crónica intermitente resultante del SAHS y la activación simpática con microdespertares, que tienen como finalidad restituir el tono muscular de la vía aérea superior para restablecer la respiración, ocasionan alteraciones en la actividad cardíaca y variaciones fisiológicas importantes en la secreción endocrina de otros sistemas circadianos (Castaño, 2005). Son de la misma manera estímulos cardiovasculares nocivos desencadenados por el SAHS el aumento de la presión arterial, la formación de especies reactivas de oxígeno y la producción aumentada del VEGF y de mediadores inflamatorios (Yumino et al., 2007). Estos factores tróficos promueven la estimulación del miocardio, disfunción endotelial, aumento de la agregación plaquetaria y resistencia a la insulina (Bradley et al., 2003).

Varios de los factores mencionados en el párrafo anterior son aterogénicos, de manera que participan también en la patogenia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Yumino et al., 2007); y los parámetros de la ecografía doppler de arteria carótida común, tales como el grosor íntima-media, la velocidad de la onda de pulso y el diámetro de la arteria, figuran como elementos útiles en la búsqueda de signos de aterosclerosis.



Lo anteriormente expuesto acerca de la relación entre el SAHS y los trastornos cardiovasculares, específicamente los relacionados con la progresión a aterosclerosis, y el posible papel patogénico que representan las alteraciones descritas de los niveles de leptina sérica, lleva a los autores a plantear lo siguiente: ¿Existe una relación entre los niveles de leptina sérica y los cambios vasculares en los pacientes con SAHS, evidenciables a través la ecografía doppler carotídea?

## 1.2 Justificación

En los últimos años, la asociación entre el SAHS con trastornos cardiovasculares tales como HTA, enfermedad vascular cerebral, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y muerte súbita ha sido reconocida (Basetti, 2005). Así mismo, el SAHS se asocia con múltiples factores causales de disfunción endotelial y aterosclerosis, además del impacto importante que tienen en estos procesos la obesidad y alteraciones metabólicas tales como la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus, factores vinculados estrechamente a este trastorno respiratorio.

Dada la prevalencia significativa del SAHS, su mayor presentación conforme avanza la edad, las implicaciones que tiene en el deterioro de la calidad de vida, la ya mencionada relación *in crescendo* con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y el aceptado exceso de morbilidad y mortalidad que conlleva, conjuntamente a las escasas pruebas de la asociación con los cambios degenerativos de las paredes arteriales, son hechos que justifican la realización de este trabajo; de manera que se respaldarían los resultados arrojados por otras investigaciones. De igual manera, la correlación de los niveles de leptina sérica con los hallazgos de la ecografía doppler de las arterias carótidas con en los pacientes con SAHS, permitiría vincular el rol que esta hormona podría tener en la degeneración de la pared arterial y progresión a aterosclerosis, hecho que a futuro podrá dar base a la realización de

estudios prospectivos que incluso podrían encaminar la conversión de la leptina en una meta terapéutica.

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general.**

Determinar la relación existente entre los niveles de leptina sérica y las alteraciones en los parámetros de la ecografía doppler carotídea en los pacientes con SAHS atendidos en el Laboratorio de Sueño de Oriente (LSO) durante el período diciembre 2009 – mayo 2010.

#### **1.3.2 Objetivos específicos.**

Describir las características antropométricas, manifestaciones clínicas y severidad de los pacientes con diagnóstico de SAHS atendidos en el LSO durante el período diciembre 2009 – mayo 2010, y compararlas con un grupo control.

Cuantificar los niveles de leptina sérica y parámetros metabólicos de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de SAHS atendidos en el LSO durante el período diciembre 2009 – mayo 2010 y compararlos con un grupo control.

Determinar el grosor íntima-media (IMT), velocidad de la onda de pulso (PWV) y diámetro de la arteria carótida común, mediante ecografía doppler, en pacientes con diagnóstico de SAHS atendidos en el LSO durante el período diciembre 2009 – mayo 2010, y comparar dichos hallazgos con los de un grupo control.

Correlacionar los hallazgos de la ecografía doppler carotídea con los niveles de leptina sérica y perfil metabólico de laboratorio en pacientes con diagnóstico de SAHS atendidos en el LSO durante el período diciembre 2009 – mayo 2010.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Antecedentes de la investigación**

La leptina es una hormona que, se considera, juega un papel clave en la regulación del peso corporal. A pesar de los efectos contrarios a la obesidad de la leptina, las personas obesas a menudo tienen niveles de leptina incrementados (Tokuda et al., 2008) y la administración de leptina a los individuos obesos muestra efectos muy limitados sobre la obesidad (Heymsfield et al., 1999). Se ha sugerido que la falta de la eficacia de la leptina en el tratamiento de la obesidad es el resultado de la desensibilización a sus señales, conociéndose esta condición como resistencia a la leptina (Considine et al., 1996).

Estudios recientes han mostrado una relación entre el SAHS y los niveles de leptina sérica. Phillips et al. (2000) estudiaron a 32 pacientes masculinos obesos con SAHS recién diagnosticados, los cuales presentaron niveles de leptina significativamente superiores a los que se encontraron en la misma cantidad de sujetos obesos, con las mismas características, sin SAHS. Los autores sugirieron que, independientemente de la conocida relación entre la obesidad y el incremento de los niveles circulantes de leptina, el SAHS puede representar un fenómeno de contribución al estado de resistencia a la leptina ya presente en el paciente obeso. Ip et al. (2000) hallaron igualmente niveles de leptina significativamente superiores en 30 pacientes con SAHS en comparación con 30 individuos controles obesos. Dichos niveles se correlacionaron positivamente con el IMC, colesterol sérico, lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés low density lipoprotein), insulina,

índice de apneas-hipopneas (IAH) y el tiempo de desaturación de oxígeno. Schäfer et al. (2002) encontraron en un grupo de 85 pacientes que las concentraciones de leptina se correlacionan con el IAH, así como con los marcadores bioquímicos del síndrome metabólico.

Por otro lado, en el sentido del cada vez creciente apoyo a la tesis de una asociación independiente entre el SAHS y las enfermedades cardiovasculares, existen estudios que han mostrado marcadores inflamatorios (Ross, 1999; Ridker et al., 2000; Burke et al., 2002) y signos de aterosclerosis en pacientes con SAHS (Basetti, 2005). El grosor íntima-media de la arteria carótida es un parámetro de la ecografía doppler, al igual de que la velocidad de onda de pulso (PWV) y el diámetro de la arteria, útil para investigar el grado de aterosclerosis precoz (O'Leary et al., 2002). Investigaciones han demostrado que un aumento del grosor íntima-media de la arteria carótida se asocia con un alto riesgo de enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares (O'Leary et al., 1999; Cao et al., 2003; Magyar et al., 2003).

Silvestrini et al. (2002) reportaron que el grosor íntima-media de la arteria carótida fue significativamente mayor en 23 pacientes femeninos estudiadas con SAHS, en comparación con la misma cantidad de pacientes sin dicha entidad. Nagahama et al. (2004) encontraron una mayor velocidad de onda de pulso de la arteria femoral en 104 pacientes con SAHS, incluso en los individuos exentos de HTA. Los hallazgos en la población con SAHS fueron comparados con sujetos controles obesos. Tanriverdi et al. (2006), estudiaron ecográficamente a 40 individuos con SAHS en búsqueda de signos de aterosclerosis, encontrando también que el grosor íntima-media de la arteria carótida común fue significativamente mayor en este grupo de pacientes frente a 24 sujetos controles. Dräger et al. (2005) estudiaron a 30 pacientes con SAHS, en quienes hallaron aumentados los parámetros de la ecografía doppler en comparación con los controles, correlacionándose los niveles de saturación de oxígeno con el diámetro de la arteria carótida de los pacientes con SAHS, en forma significativa. Li et al. (2009) reportaron en su estudio una correlación significativa entre el grosor

íntima-media carotídeo y los niveles séricos de IL-18; a su vez, estos niveles se correlacionaron significativamente con la gravedad del SAHS en 52 pacientes femeninos.

## **2.2 Fundamentos teóricos**

### **2.2.1 Síndrome de apnea-hipopnea del sueño**

El SAHS es un trastorno que se caracteriza por presentar episodios repetidos de apneas o hipopneas (Culebras, 2006). El Consenso Nacional Español sobre el SAHS (2005) define las *apneas* como el cese completo de la señal respiratoria de al menos 10 segundos (s) de duración aceptándose que se presentan cuando el cese de dicha señal es  $> 90\%$ , y las *hipopneas* como la objetivación de una reducción de la señal respiratoria  $> 30\%$  y  $< 90\%$ , que cursa con una disminución de la saturación  $\geq 3\%$  y/o un microdespertar (*arousal*) electroencefalográfico.

El SAHS es una enfermedad prevalente que afecta al 4-6% de los hombres, 2-4% de las mujeres en la población general adulta de edades medias, y al 1-3% de la población infantil; y su prevalencia aumenta claramente con la edad (Durán et al., 2005). Las enfermedades cardiovasculares son la causa de morbimortalidad más importante en estos pacientes. El ronquido está significativamente relacionado con el desarrollo de cardiopatía isquémica independiente del hábito tabáquico, hipertensión arterial, diabetes mellitus y consumo de alcohol (Zamarrón et al., 2001).

Aunque está demostrado que el tratamiento modifica la mortalidad, morbilidad y calidad de vida de los pacientes, la mayoría de los casos permanece sin una terapia adecuada, como consecuencia de un subdiagnóstico. (Rosales et al., 2007)

### **2.2.2 Factores predisponentes del SAHS**

Sexo masculino

Ronquidos

Postmenopausia, cuya propensión es más funcional que anatómica

Obesidad, debido a un mayor volumen de tejido adiposo cervical.

Alteraciones endocrinas y metabólicas: diabetes asociada a resistencia a la insulina, acromegalia, hipotiroidismo.

Agentes tóxicos, fármacos, alcohol, tabaco y otras sustancias irritantes o que produzcan hipersensibilidad de la mucosa de la vía aérea superior. Los fármacos sedantes e hipnóticos pueden favorecer la aparición de hipopneas y apneas en sujetos sanos, o agravar un SAHS preexistente.

Dormir en posición de decúbito supino: la vía aérea superior se reduce de tamaño, lo que podría aumentar su resistencia.

Historia familiar de SAHS.

Anormalidades en la morfología craneofacial: hipoplasia mandibular, retrognatia, cuello corto, hipertrofia amigdalara, macroglosia y obstrucción de las fosas nasales, entre otras.

### **2.2.3 Fisiopatología del SAHS**

Una manera didáctica de comprender la fisiopatología del SAHS es la explicada por el Consenso Nacional Español sobre el (2005), según el cual existen factores que favorecen el colapso de la VAS y producen en consecuencia SAHS. Estos factores

incluyen a) el estrechamiento de la VAS, favorecido por la obesidad, alteraciones cráneo-faciales, hipertrofia de adenoides, entre otros (factor anatómico); b) reducción o desaparición de la actividad de los músculos dilatadores de la VAS durante el sueño (factor muscular); y c) el defecto en los reflejos protectores (factor neurológico).

#### **2.2.4 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas del SAHS se desarrollan lenta y progresivamente a lo largo de los años, hecho que explica por qué consultan tardíamente los pacientes.

Según el Consenso Nacional Español sobre el SAHS (2005), las apneas y las hipopneas condicionan una hipoxia intermitente que puede ocasionar la aparición de trastornos cardiovasculares, y por el otro, hay una distorsión en la arquitectura del sueño que conduce a hipersomnias diurnas, así como a alteraciones cognitivas y psiquiátricas.

Durante el sueño se repite muchas veces el mismo ciclo: sueño, apnea-hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea-hipopnea. Los microdespertares repetidos causan la fragmentación del sueño, lo que da lugar a la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas, la excesiva somnolencia diurna (ESD), trastornos de la conducta y la personalidad. Los síntomas más frecuentes son: ESD, ronquidos y pausas respiratorias repetidas durante el sueño, observados por el compañero de dormitorio. En los casos más severos pueden aparecer lentitud intelectual o dificultad de concentración, cansancio matutino (especialmente en mujeres), cefalea y nicturia. El síntoma diurno más importante es la ESD, que se define como la tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas. La escala de Epworth (ver Anexo 1) es un instrumento que permite la exploración subjetiva de la ESD, aplicable a los pacientes; se considera normal hasta 10 puntos, un puntaje superior a 10 sugiere ESD.

### **2.2.5 Exploración del paciente con sospecha clínica de SAHS**

El primer paso es el examen visual del paciente, en el que se valorarán el morfotipo (p. ej., obesidad, cuello corto) y la constitución facial. Debe seguirse con una exploración nasal anatómica con rinoscopia anterior y endoscopia nasal que alcance explorar ambas fosas nasales y la rinofaringe. La exploración oral y orofaríngea debe buscar el volumen lingual en relación con la cavidad, la posible presencia de hipertrofia amigdalara y, finalmente, el aumento de volumen de paladar blando, su posición en relación con la pared posterior o la presencia de membranas que incrementen su superficie. Para evaluar el grado de la capacidad de visión que se tiene de la orofaringe se utiliza la clasificación de Mallampati. La nasofaringolaringoscopia (Test de Muller) permite identificar claramente estructuras anatómicas y así mismo visualizar la actividad de la musculatura de los segmentos estudiados en tiempo real, permite también que el paciente pueda cambiar de posición durante el examen logrando simular la actividad respiratoria durante el sueño en posición supina.

### **2.2.6 Métodos diagnósticos**

La polisomnografía convencional (PSG) es el método recomendado para realizar el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS. Consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que nos permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. Las variables neurofisiológicas se estudian a través de los registros de: a) la actividad electroencefalográfica, b) los movimientos oculares o electrooculograma (EOG) para reconocer las fases de sueño, y c) el tono muscular, a través del electromiograma



(EMG). El estudio de los parámetros respiratorios y cardíacos incluye el registro de la SaO<sub>2</sub> mediante un pulsioxímetro, el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales y la medida del flujo nasobucal mediante neumotacógrafos o medido con termistores. Estos sistemas ayudan a identificar los esfuerzos ventilatorios relacionados con “microdespertares” que forman parte del concepto del síndrome de resistencia aumentada de la vía respiratoria (Durán et al., 2005).

La PSG permite calcular el índice de apneas-hipopneas (IAH) (número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño), el porcentaje de desaturaciones (caída de la SaO<sub>2</sub>  $\geq$  4%) y el índice de desaturación (el número de desaturaciones por hora de sueño) (Villa Asensi, 2008). La PSG debe realizarse en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto, con un registro no  $<$  6,5 a 8-12 horas y que incluya por lo menos 180 minutos de sueño (Consenso Nacional Español sobre el SAHS, 2005).

2.2.7 Criterios de severidad del SAHS según la Academia Americana de Medicina del Sueño (1999):

SAHS leve: IAH de 5 a 15

SAHS moderado: IAH de 15 a 30

SAHS severo: IAH  $>$  30

2.2.8 Criterios diagnósticos del SAHS según la Academia Americana de Medicina del Sueño (1999):

El paciente debe cumplir el criterio A ó B, más el criterio C.

Excesiva somnolencia diurna;

Dos o más de los siguientes:

jadeos durante el sueño

despertares recurrentes durante el sueño

sueño no reconfortante

fatiga diurna

perdida de la concentración; y/o

Durante la noche la monitorización de cinco o más eventos de obstrucción respiratoria por hora durante el sueño. Estos eventos pueden incluir alguna combinación de obstructivas/hipopneas o esfuerzo respiratorio relacionado con microdespertares.

## **2.2.9 Consecuencias cardiovasculares del SAHS**

### **2.2.9.1 Insuficiencia cardíaca**

El mecanismo más directo por el cual el SAHS puede inducir disfunción sistólica ventricular izquierda es mediante el aumento de la presión arterial (Sommers et al., 2008). La HTA es el factor de riesgo más común para hipertrofia ventricular e insuficiencia cardíaca (Levy et al., 1999). Otro mecanismo que contribuye es el aumento de la presión transmural miocárdica secundario a la disminución de la presión intratorácica en los pacientes.

### **2.2.9.2 Enfermedad cerebrovascular**

El hecho de que el SAHS se considere un factor de riesgo se infiere de las pruebas que implican a éste trastorno respiratorio con la HTA y la enfermedad cardíaca. Los mecanismos que han sido descritos en el aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en SAHS incluyen cambios de la presión arterial, reducción del flujo sanguíneo cerebral, la alterada autorregulación cerebral, disfunción endotelial, aterogénesis acelerada, y el estado protrombótico y proinflamatorio de estos pacientes (Somers et al., 2008).

### **2.2.9.3 Arritmias cardíacas**

El aumento de la negatividad de la presión intratorácica como consecuencia del esfuerzo inspiratorio contra una vía aérea ocluida, desencadena un reflejo vagal durante la apnea que conlleva a bradicardia sinusal, seguida de taquicardia refleja al finalizar la apnea. En el 50% de los pacientes con SAHS se presentan otros tipos de arritmias (bloqueo auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, pausas sinusales), principalmente cuando la desaturación de oxígeno es importante. Se ha observado que los pacientes con SAHS tratados con presión positiva continua nasal (CPAP, por sus siglas en inglés continuous positive airway pressure) tienen una reducción significativa en la recurrencia de las arritmias (Osuna, 2000).

### **2.2.9.4 Cardiopatía isquémica**

La hipoxemia intermitente severa, la acidosis, el aumento de la presión arterial y la vasoconstricción simpática, en relación con las variaciones simultáneas de la presión intratorácica son fenómenos que explican cómo el SAHS podría desencadenar una isquemia miocárdica. Más a largo plazo, los mecanismos de enfermedad cardiovascular descritos anteriormente (disfunción endotelial y la inflamación sistémica) pueden promover el daño estructural de las arterias coronarias (Sommers et al., 2008).

### **2.2.9.5 Hipertensión arterial pulmonar**

Aunque aún es motivo de debate el hecho de que SAHS pueda ser una causa primaria de hipertensión arterial pulmonar, el principal mecanismo relacionado es la hipoxemia, debido al efecto de ésta en el aumento agudo de la presión arterial

pulmonar. Se ha evidenciado que el tratamiento con CPAP puede disminuir la presión de la arteria pulmonar (Sajkov et al., 2002).

#### **2.2.10 Otras alteraciones relacionadas con el SAHS**

La elevación crónica de la presión arterial y el incremento del tono simpático en los pacientes con SAHS contribuye en la progresión de la enfermedad renal crónica (Sommers et al., 2008).

Las alteraciones cognitivas derivan fundamentalmente de la fragmentación del sueño y del mal descanso nocturno secundario, afectando la habilidad del individuo para permanecer en alerta y realizar tareas complejas. Por otra parte, existe relación entre depresión y SAHS dada la alta comorbilidad de este trastorno respiratorio; sin embargo, se ha sugerido que ambos desórdenes tienen un factor de riesgo neurobiológico común, estudiándose cada vez más el papel del sistema serotoninérgico en la regulación del humor, en los ciclos sueño-vigilia, y en el control del tono muscular de la VAS durante el sueño (Veassey, 2003).

Se ha documentado también alteraciones de la coagulación en pacientes con SAHS (Wessendorf et al., 2000), e incremento de los marcadores de riesgo cardiovascular cuando coexiste con síndrome metabólico (Drager et al., 2009).

#### **2.2.11 Tratamiento del SAHS**

La finalidad del tratamiento del SAHS es evitar los eventos respiratorios producidos por el colapso de la vía aérea superior (Abad et al., 2009).

En todos los pacientes se toman medidas generales encaminadas a reducir los factores de riesgo que favorecen o agravan el SAHS: adopción de una adecuada higiene de sueño, disminución del peso, cambios en la posición de dormir, evitar la

ingesta de sustancias depresoras del sistema nervioso central y supresión del hábito tabáquico. La CPAP aplicada a través de una mascarilla nasal, constituye el tratamiento más extendido para evitar el colapso de la vía respiratoria en el SAHS (Almendros, 2007), corrigiendo las apneas, eliminando las hipopneas y suprimiendo el ronquido; evitando así la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefalográficos secundarios a los eventos respiratorios y normalizando la arquitectura del sueño (Durán, 2005). Existen otras alternativas terapéuticas tales como los dispositivos orales y el empleo de técnicas quirúrgicas para casos leves y moderados de SAHS. Por otra parte, el empleo de medicamentos, hasta el momento, no constituye una alternativa terapéutica eficaz.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Diseño de la investigación**

El presente estudio es de tipo prospectivo, ya que la información se recolectó en el presente según criterios previamente establecidos; descriptivo, puesto que se estudió una población y se describieron las variables de un fenómeno de la misma y sus magnitudes; transversal, ya que las características de dicha población de pacientes fueron estudiadas en un período de tiempo y espacio determinados, y observacional puesto que los investigadores no influyeron ni modificaron los factores que intervienen en el trabajo, solamente describieron y midieron el fenómeno estudiado.

#### **3.2 Pacientes**

La muestra estuvo constituida por 14 sujetos voluntarios sanos y 14 pacientes con diagnóstico de SAHS, moderado y severo, según las manifestaciones clínicas y resultados de la PSG nocturna, acordes con la clasificación de la Academia Americana de Medicina del Sueño (1999). La PSG fue realizada en el Laboratorio del Sueño de Oriente, localizado en la ciudad de Puerto La Cruz, Estado Anzoátegui, durante el período diciembre 2009 – mayo 2010. Los pacientes y voluntarios fueron emparejados de acuerdo a sus similitudes en edad, sexo e IMC. Luego de informar detalladamente a cada candidato del estudio los objetivos, riesgos e importancia de la investigación, se les presentó, para su lectura y firma, una hoja de Consentimiento Informado (Ver Apéndice 1), el cual fue previamente aprobado por la Comisión de Bioética del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona.

### **3.3 Materiales y Métodos**

#### **3.3.1 Criterios de inclusión**

Pacientes adultos de ambos sexos.

IMC mayor o igual a 25 Kg/m<sup>2</sup>.

Sujetos con diagnóstico SAHS moderado y severo, según las manifestaciones clínicas y hallazgos de la PSG nocturna acordes con la clasificación de severidad de la Academia Americana de Medicina del Sueño (1999)

Grupo control: sujetos que no cumplan criterios clínicos ni polisomnográficos para diagnóstico de SAHS.

#### **3.3.2 Criterios de exclusión**

Sujetos que manifestaron no querer participar en la investigación.

Pacientes con diagnóstico de SAHS que estuvieran recibiendo terapia con CPAP.

#### **3.3.3 Técnicas para la Recolección de Datos**

Los datos fueron obtenidos a través de una Hoja de Recolección asignada a cada paciente (Ver Apéndice 2). Así mismo, se les aplicó a cada paciente la Escala de Epworth, para determinar la existencia de ESD (ver Anexo 1).

### **3.3.4 Instrumentos y procedimiento**

#### **3.3.4.1 PSG nocturna**

A cada paciente, previa recolección de sus datos personales, interrogatorio y examen físico se les realizó la PSG nocturna con el equipo Bitmed® modelo NGP-340, del Laboratorio de Sueño de Oriente (LSO). Se registraron las siguientes variables neurofisiológicas: a) la actividad electroencefalográfica, b) los movimientos oculares o electrooculograma (EOG) para reconocer las fases de sueño, y c) el tono muscular, a través del electromiograma (EMG) mandibular. El estudio de los parámetros respiratorios y cardíacos incluyó el registro de la SaO<sub>2</sub> mediante un pulsioxímetro y el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales.

Mediante los registros mencionados se determinó el índice de apneas e hipopneas (IAH), la saturación media nocturna de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) y el porcentaje del tiempo de sueño en que la saturación de oxihemoglobina estuvo por debajo de 90% (TD90).

#### **3.3.4.2 Leptina sérica**

Para la cuantificación de leptina sérica, se tomó una muestra de 3 mL de sangre a cada paciente en ayuna, a través de venopunción periférica, la cual fue centrifugada para obtención de suero y almacenada en un tubo de ensayo. Se emplearon anticuerpos policlonales anti-leptina humana Leptin Human ELISA, Clinical Range®, fabricado por BioVendor (República Checa) y se utilizó el lector de ELISA Star Fax ® 2100 Awareness Technology del Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud (CICS) de la Universidad De Oriente (UDO), Núcleo de Anzoátegui.

A todos los participantes también se les determinó hemoglobina, glucemia basal y postprandial, insulina basal y postprandial, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL,



ácido úrico, hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina (T4) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus).

### **3.3.4.3 Ecografía doppler carotídea**

A todos los participantes se les realizó ecografía doppler de arteria carótida común (derecha e izquierda), por medio del equipo MayLab 30 Esaote con transductor lineal de 7,5 Mhz, por un cardiólogo experimentado (desconocedor del estatus del paciente: control o con diagnóstico de SAHS), para determinación del grosor íntima-media, velocidad sistólica de la onda del pulso y el diámetro de la arteria. Cada paciente debió yacer en posición de decúbito mientras estaba despierto, aplicándoseles gel transductor en caras laterales de cuello.

Las mediciones del grosor íntima-media y del diámetro se realizaron sobre la arteria 1 cm por debajo de la bifurcación, siendo el milímetro (mm) la unidad que define a ambos parámetros. La determinación del grosor íntima-media fue resultado del promedio de 3 mediciones estables, y se realizó en las áreas más gruesas, sin incluir las placas ateromatosas en las cercanías de la medición. La placa se definió como un engrosamiento localizado superior a 1,2 mm, que no implica de manera uniforme toda la arteria (Drager et al., 2005). La velocidad de la onda de pulso fue calculada automáticamente por el equipo, según la fase del ciclo cardíaco.

### **3.3.5 Análisis Estadístico**

Los datos recolectados fueron colocados en una base de datos creada a través del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), para Windows, versión 11.5. Los resultados fueron resumidos en promedios y su desviación estándar. A su vez, fueron comparados los hallazgos en los pacientes con SAHS con los sujetos del grupo control, por medio de la t de Student, para las variables cuantitativas y la

Prueba Chi Cuadrado para las cualitativas, tomando como significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ . Para las correlaciones se empleó el diagrama de dispersión y el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

## CAPÍTULO IV

### ANÁLISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS

#### 4.1 Resultados

**Tabla 1. Características antropométricas y cifras de tensión arterial de los sujetos con síndrome de apneas e hipopneas del sueño y del grupo control. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

	Controles (n = 14) Media (DE)	SAHS (n = 14) Media (DE)	Valor de p
Edad	44 (9)	43 (6)	0,60
Peso (Kg)	102 (17)	110 (18)	0,28
Talla (m)	1,65 (0,09)	1,67 (0,09)	0,63
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	38 (6)	39 (6)	0,43
Perímetro Cervical (cm)	39 (5)	44 (5)	0,006
Circunferencia Abdominal (cm)	123 (16)	126 (15)	0,66
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	122 (13)	127 (11)	0,14
Tensión Arterial Distólica	79 (12)	81 (9)	0,24

(mmHg)

---

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

Se observa en la tabla la similitud que existe entre las edades, la mayoría de las características antropométricas y cifras de tensión arterial en ambos grupos, lo que demuestra la homogeneidad de la muestra. La excepción la constituyó el perímetro cervical, el cual fue significativamente superior en los pacientes con SAHS en contraste con los sujetos controles ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 2. Distribución según el sexo de los sujetos con síndrome de apneas e hipopneas del sueño y del grupo control. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

Sexo	Controles	SAHS	Valor de p
	(n = 14) Frecuencia (%)	(n = 14) Frecuencia (%)	
Masculino	8 (57,14)	9 (64,29)	0,699
Femenino	6 (42,86)	5 (35,71)	0,699
Total	14 (100)	14 (100)	---

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

En la tabla se aprecia que de la totalidad de individuos estudiados, predominó el sexo masculino, representando el 64% de los sujetos con diagnóstico de SAHS y 57% de los sujetos controles y; en contraste con el 36% y 43% de pacientes de sexo femenino, respectivamente en ambos grupos, no existiendo diferencia significativas entre éstos, hecho que habla a favor de la homogeneidad de la muestra.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas referidas en el interrogatorio por los sujetos con síndrome de apneas e hipopneas del sueño y por los controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

	Controles (n = 14) Frecuencia (%)	SAHS (n = 14) Frecuencia (%)	Valor de p
Epworth < 10 puntos	12 (86)	4 (29)	0,002
Epworth > 10 puntos	2 (14)	10 (71)	0,002
Ronquido	5 (36)	8 (57)	0,25
Crisis asfíctica	2 (14)	4 (29)	0,36
Mal descanso nocturno	3 (21)	4 (29)	0,66
Nicturia	6 (42)	5 (36)	0,70
Boca seca al despertar	4 (29)	5 (36)	0,69
Irritabilidad	6 (42)	5 (36)	0,70
Trastornos de la memoria	7 (50)	7 (50)	1,00

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

Se aprecia que 71% de los pacientes con SAHS tienen un puntaje de Epworth mayor a 10, es decir, presentan excesiva somnolencia diurna; este hallazgo fue significativamente mayor que el encontrado en el grupo control, en los cuales 86% obtuvo un puntaje menor a 10. Sin embargo, no existió diferencia significativa entre ambos grupos en el resto de los síntomas interrogados.

**Tabla 4. Hallazgos de la PSG nocturna en los sujetos con diagnóstico de síndrome de apneas e hipopneas del sueño y en los controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

Parámetro de la PSG nocturna	Controles (n = 14) Media (DE)	SAHS (n = 14) Media (DE)	Valor de p
IAH	1,7 (1,8)	49,8 (34,9)	0,0001
Promedio de la SaO <sub>2</sub> nocturna (%)	95,8 (1,3)	92,3 (4,3)	0,01
TD90	0,2 (0,5)	20,5 (24,3)	0,005

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

Los datos arrojados en la presente tabla permiten evidenciar los valores promedios y las respectivas desviaciones estándar del IAH, la SaO<sub>2</sub> y DT90 encontrados en los pacientes con SAHS, los cuales fueron significativamente superiores a los correspondientes en el grupo control.



**Tabla 5. Niveles de leptina sérica, hemoglobina, exámenes metabólicos de laboratorio y proteína C reactiva ultrasensible en los sujetos con diagnóstico de síndrome de apneas e hipopneas del sueño y en el grupo control. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

	Controles (n = 14) Media (DE)	SAHS (n = 14) Media (DE)	Valor de p
Leptina sérica (ng/mL)	30 (17)	38 (32)	0,19
Hb (g/dL)	12,8 (1,2)	13,7 (1,9)	0,16
Glucemia basal (mg/dL)	91 (12)	94 (15)	0,33
Glucemia posprandial (mg/dL)	128 (46)	126 (36)	0,44
Insulina basal (mUI/mL)	18 (7)	37 (42)	0,10
Insulina postprandial (mUI/mL)	79 (45)	81 (37)	0,40
Triglicéridos (mg/dL)	203 (185)	160 (57)	0,23
Colesterol (mg/dL)	217 (59)	224 (39)	0,38
HDL (mg/dL)	51 (5)	47 (5)	0,12
LDL (mg/dL)	135 (57)	145 (51)	0,29
Ácido úrico (mg/dL)	3,7 (1,3)	4,7 (2,1)	0,09

T4 (ng/mL)	1,12 (0,23)	1,14 (0,31)	0,42
TSH (mUI/mL)	2,10 (1,09)	3,32 (2,87)	0,13
PCRus (mg/dL)	3,22 (4,65)	3,27 (4,56)	0,49

---

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

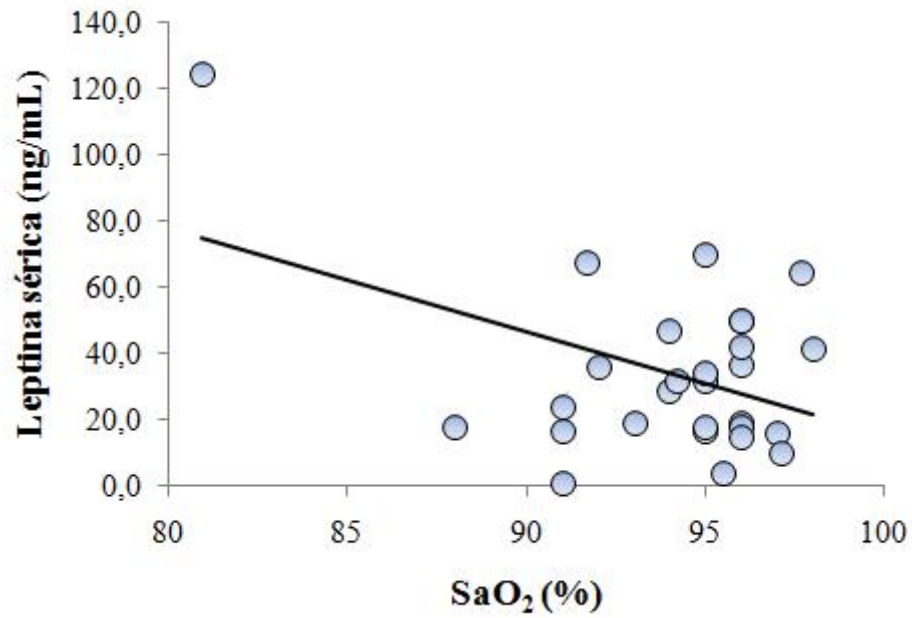
Se observa que no existieron diferencias entre los niveles de leptina sérica y los parámetros de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de SAHS y los sujetos controles ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 6. Coeficiente de Correlación de Pearson de la SaO<sub>2</sub> media nocturna con los niveles de leptina sérica.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
Leptina Sérica (ng/mL) – Promedio SaO <sub>2</sub> nocturna	-0,424	0,025

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 1. Correlación de la SaO<sub>2</sub> media nocturna con los niveles de leptina sérica.**



**Análisis:**

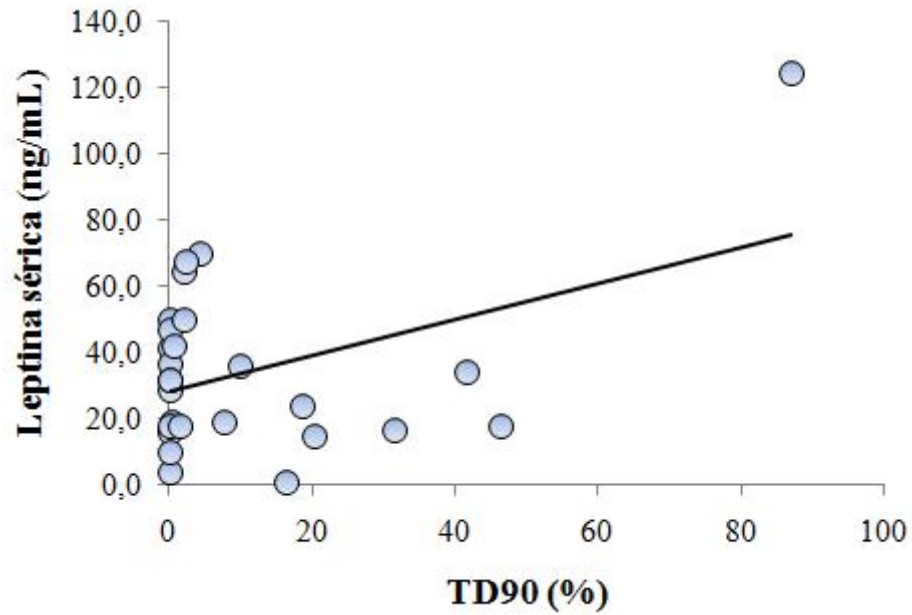
Se observa que existe una correlación inversa entre la saturación media nocturna de oxígeno y los niveles de leptina sérica ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 7. Coeficiente de Correlación de Pearson del TD90 con los niveles de leptina sérica.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
Leptina Sérica (ng/mL) – TD90	0,1744	0,027

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 2. Correlación del TD90 con los niveles de leptina sérica.**



**Análisis:**

Se observa que existe una correlación positiva entre el DT90 y los niveles de leptina sérica ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 8. Hallazgos de la ecografía doppler de la arteria carótida común derecha en pacientes con diagnóstico de síndrome de apneas e hipopneas del sueño y comparación con los sujetos controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

	Controles (n = 14) Media (DE)	SAHS (n = 14) Media (DE)	Valor de la p
Grosor íntima-media (mm)	0,75 (0,11)	0,83 (0,07)	0,01
Velocidad sistólica de la onda de pulso (cm/seg)	49 (14)	49 (19)	0,48
Diámetro de la arteria (mm)	7,02 (0,67)	7,45 (0,54)	0,04

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

Se evidencia un mayor grosor íntima-media y diámetro de la arteria carótida común derecha en los pacientes con diagnóstico de SAHS con respecto a los controles, lo cual tuvo significancia estadística ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 9. Hallazgos de la ecografía doppler de la arteria carótida común izquierda en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño moderado-severo y comparación con los sujetos controles. LSO, diciembre 2009 – mayo 2010.**

	Controles (n = 14) Media (DE)	SAHS (n = 14) Media (DE)	Valor de p
Grosor íntima-media (mm)	0,78 (0,11)	0,86 (0,17)	0,08
Velocidad sistólica de la onda de pulso (cm/seg)	52 (16)	58 (21)	0,20
Diámetro de la arteria (mm)	7,06 (0,66)	7,41 (0,34)	0,03

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Análisis:**

Se registró un mayor diámetro de la arteria carótida común izquierda en los sujetos con diagnóstico de SAHS, con respecto a los controles ( $p < 0,05$ ).



**Tabla 10. Coeficiente de correlación de Pearson del IAH, SaO<sub>2</sub> media nocturna y TD90 con los parámetros de la ecografía doppler de la arteria carótida común derecha.**

	IAH	Valor de p	SaO <sub>2</sub>	Valor de p	TD90	Valor de p
Grosor íntima-media (mm)	0,328	NS	- 0,177	NS	0,270	NS
Velocidad sistólica de la onda de pulso (cm/seg)	0,110	NS	- 0,070	NS	0,014	NS
Diámetro de la arteria (mm)	0,362	NS	- 0,127	NS	0,367	NS

NS: No Significativa

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores.

**Análisis:**

Se aprecia que no existe correlación significativa entre los parámetros de la PSG nocturna y los de la ecografía doppler de la arteria carótida común derecha.

**Tabla 11. Coeficiente de Correlación de Pearson del IAH con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
IAH – grosor íntima-media de arteria carótida común izquierda (mm)	0,549	0,003

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

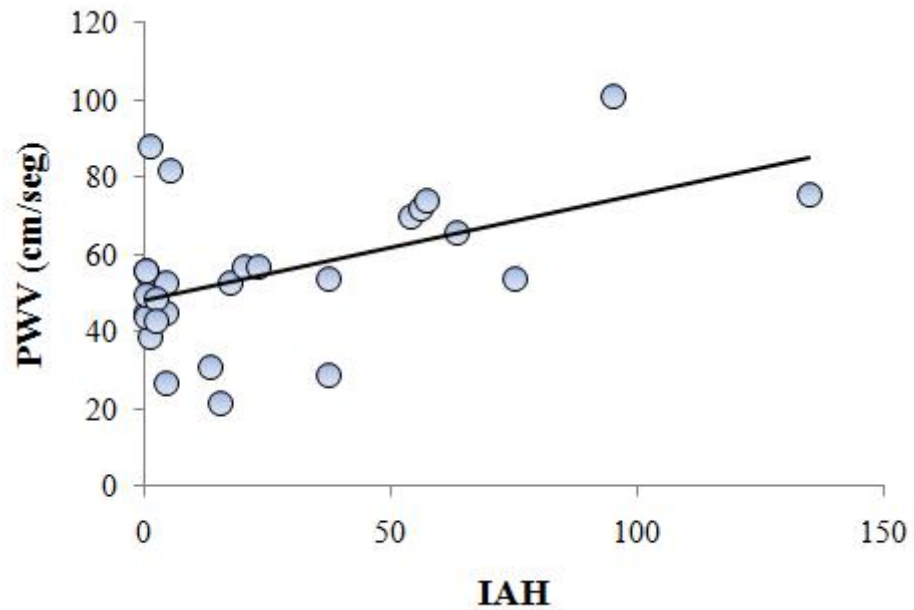


**Tabla 12. Coeficiente de Correlación de Pearson del IAH con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
IAH - Velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda (cm/seg)	0,501	0,007

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 4. Correlación del IAH con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.**



**Análisis:**

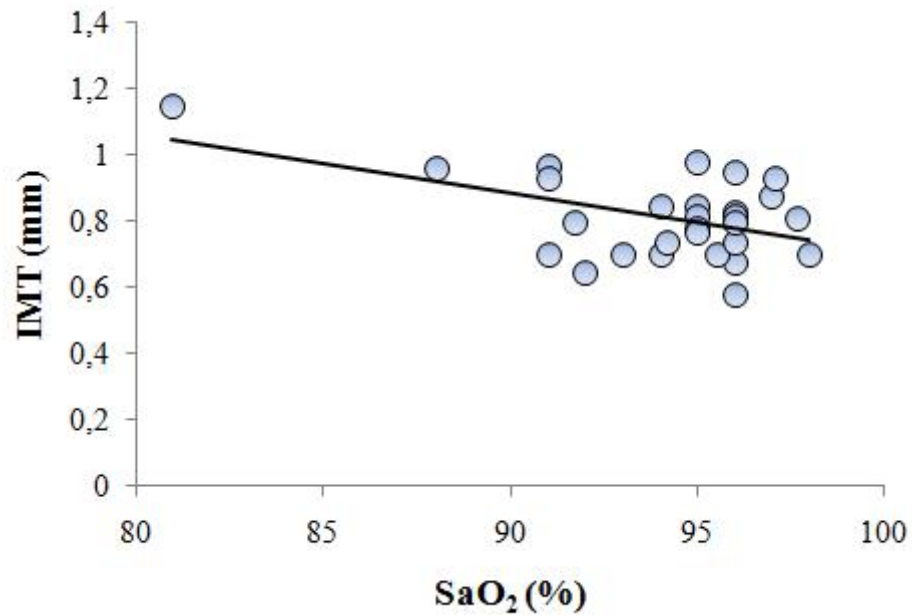
Se observa que el IAH se correlaciona en forma positiva con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 13. Coeficiente de Correlación de Pearson de la SaO<sub>2</sub> media nocturna con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
SaO <sub>2</sub> – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	-0,499	0,007

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 5. Correlación de la SaO<sub>2</sub> media nocturna con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**



**Análisis:**

Se aprecia que el promedio de la SaO<sub>2</sub> nocturna se correlaciona inversamente con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ).

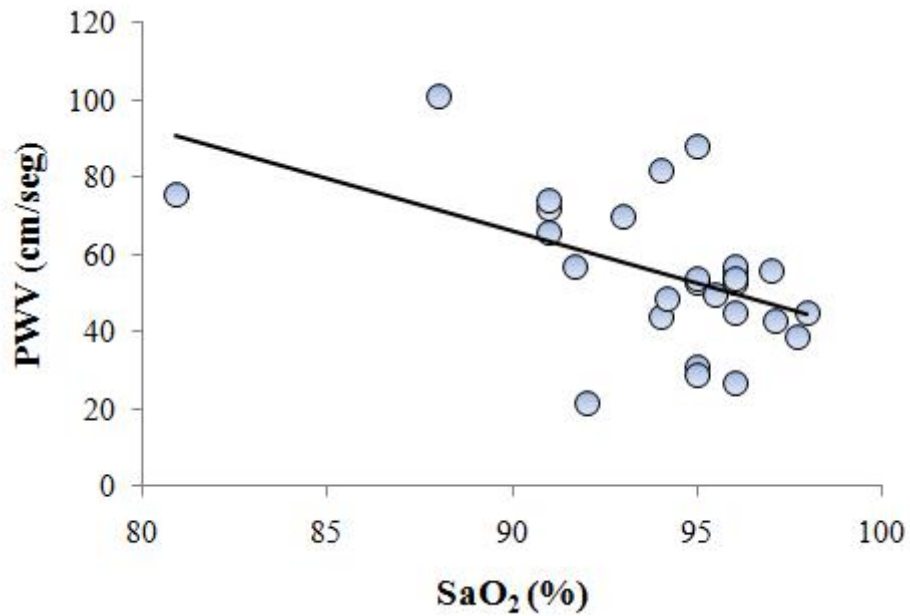
**Tabla 14. Coeficiente de Correlación de Pearson de la SaO<sub>2</sub> media nocturna con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
SaO <sub>2</sub> – Velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda (cm/seg)	-0,507	0,006

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores



**Gráfica 6. Correlación de la SaO<sub>2</sub> media nocturna con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.**



**Análisis:**

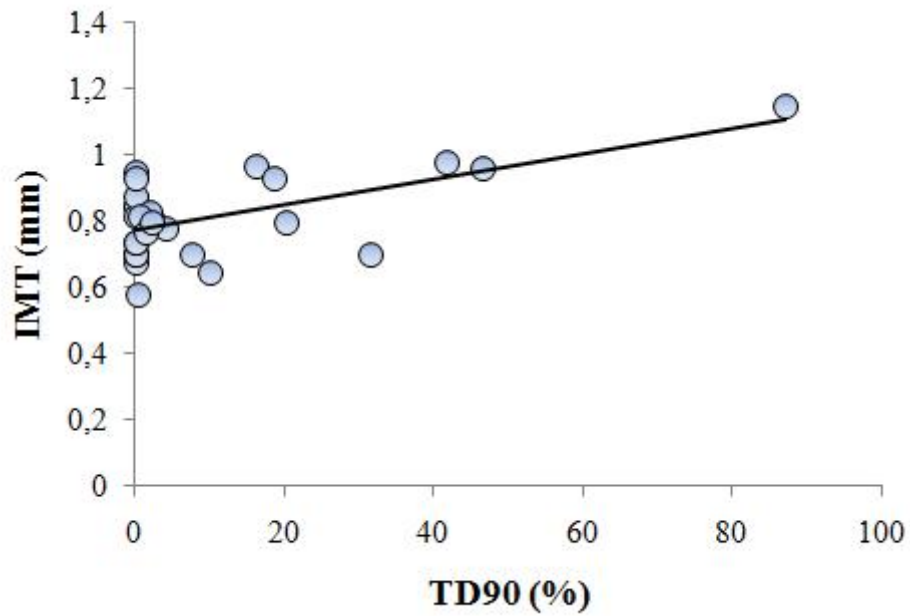
Se observa que el promedio de la SaO<sub>2</sub> nocturna se correlaciona en forma negativa con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 15. Coeficiente de Correlación de Pearson del TD90 con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
TD90 – Grosor íntima-media (mm)	0,618	< 0,01

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 7. Correlación del TD90 con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**



**Análisis:**

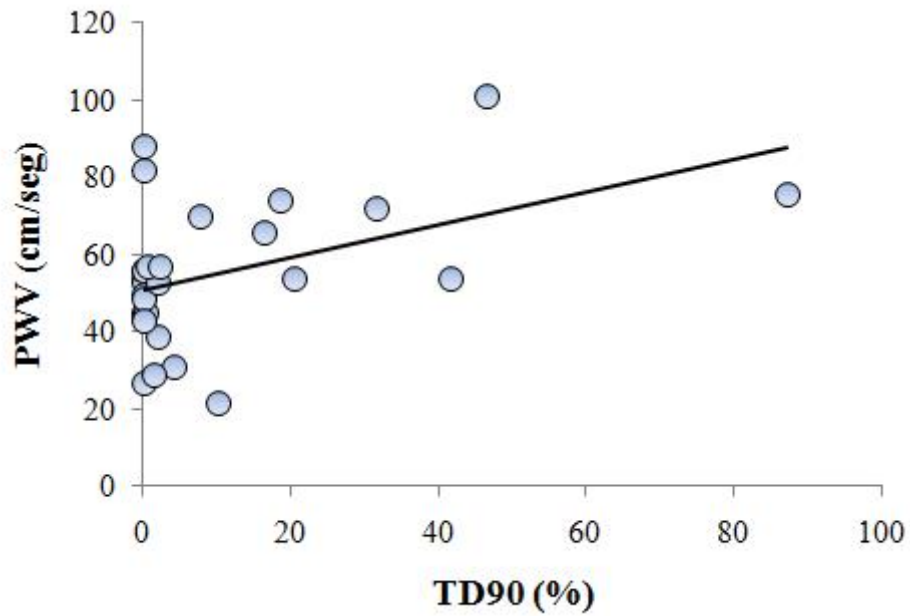
Se observa que el TD90 se correlaciona directamente con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 16. Coeficiente de Correlación de Pearson del TD90 con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
TD90 – Velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda (cm/seg)	0,454	0,015

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 8. Correlación del DT90 con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda.**



**Análisis:**

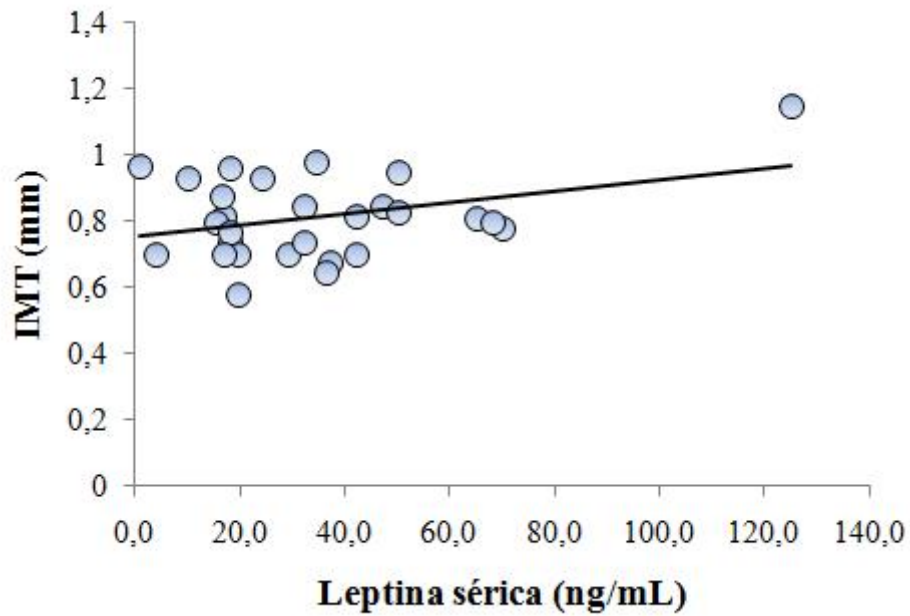
Se evidencia que el DT90 se correlaciona en forma positiva con la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 17. Coeficiente de Correlación de Pearson de los niveles de leptina sérica con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
Leptina sérica (ng/mL) – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	0,357	0,031

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

**Gráfica 9. Correlación de los niveles de leptina sérica con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**



**Análisis:**

Se observa que los niveles de leptina sérica se correlacionan positivamente con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 18. Coeficiente de Correlación de Pearson de los parámetros metabólicos de laboratorio con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda.**

	Coeficiente de Pearson	Valor de p
Insulina basal – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	0,215	NS
Insulina postprandial – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	0,256	NS
Colesterol – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	0,120	NS
HDL – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	-0,118	NS
LDL – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	0,112	NS
PCRus – Grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda (mm)	0,245	NS

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores



**Análisis:**

Se observa que no existió correlación entre los parámetros metabólicos de laboratorio con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda ( $p > 0,05$ ).

**4.2 Discusión**

Como punto de partida, cabe destacar la similitud existente entre ambos grupos de sujetos estudiados (SAHS y controles) en cuanto a sexo, edad, IMC y gran parte de las características antropométricas. El perímetro cervical fue superior en los pacientes con SAHS ( $44 \pm 5$  cm) en comparación con los controles ( $39 \pm 5$  cm) ( $p < 0,05$ ). Tanriverdi et al. (2006), estudiaron a 40 individuos con SAHS y encontraron que en éstos el perímetro cervical fue significativamente mayor en dichos individuos en comparación con 24 sujetos controles; no existiendo diferencia entre ambos grupos en el resto de los parámetros antropométricos, siendo estos hechos concordantes con la presente investigación. Numerosos estudios han descrito que el perímetro cervical se relaciona con la producción de apneas (Davies et al., 1992; Guilleminault et al., 1995; Deegan et al., 1998). Iridondo et al. (2008), hablan a favor de una relación directamente proporcional existente entre un perímetro cervical superior a 40 cm y la predisposición al colapso de las vías aéreas superiores, con una sensibilidad de 61% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de SAHS.

Entre las manifestaciones clínicas referidas al interrogatorio, la excesiva somnolencia diurna (Epworth  $> 10$  puntos) y los ronquidos fueron los más frecuentes en el grupo de sujetos con SAHS, con 86% y 57% respectivamente. Núñez y Pineda (2008) encontraron que los síntomas predominantes en pacientes con SAHS fueron la excesiva somnolencia diurna y el ronquido, ambos con un 85,71%.

Por otra parte, no hubo diferencia significativa en los niveles de leptina sérica entre los pacientes con SAHS y el grupo control. Este hecho contrasta con los resultados obtenidos por Phillips et al. (2000), Ip et al, (2000) y Chorostowka et al. (2007) quienes hallaron niveles circulantes de leptina significativamente superiores en pacientes con SAHS en comparación con los sujetos del grupo control, no obstante, es limitación de este estudio el hecho de que la muestra fue inferior a la utilizada por aquellos autores. Cuando se asociaron los parámetros de la PSG nocturna con los niveles de leptina, la correlación significativa entre la SaO<sub>2</sub> media nocturna y DT90 con los niveles de leptina sérica fue otro hallazgo de la presente investigación. Con el IAH no hubo tal correlación, hecho que contrasta con los resultados obtenidos por Schäfer et al. (2002). En el resto de los parámetros de laboratorio, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes estudiados, concordando esto con los hallazgos de Drager et al. (2005), Minoguchi et al. (2005) y Tanriverdi et al. (2006).

En la ecografía doppler, se evidenció un grosor íntima-media de la arteria carótida común derecha superior en los sujetos con SAHS en comparación con los controles ( $p < 0,05$ ), hallazgos que también señalan Drager et al. (2005), Minoguchi et al. (2005) y Li et al. (2009). Estos hechos refuerzan la tesis de que el SAHS se asocia al desarrollo de cambios pro-aterogénicos, además de los otros factores influyentes en la génesis de aterosclerosis. No hubo diferencias significativas en los valores de la velocidad sistólica de la onda de pulso entre ambos grupos, hecho que está en contraposición a los resultados obtenidos por Drager et al. (2005).

Otro hallazgo de ésta investigación es el mayor diámetro de la arteria carótida común en los pacientes con SAHS, respecto al grupo control. Drager et al. (2005) obtuvieron las mismas diferencias en su estudio. La dilatación de la arteria carótida se ha descrito como un mecanismo de compensación en las primeras etapas de la aterosclerosis, para preservar las dimensiones de la luz arterial durante el desarrollo de la placa de ateroma (Steinke et al., 1994). Estos resultados refuerzan la teoría

señalada por Drager et al. (2005) de que el SAHS está emergiendo como un nuevo factor que promueve la dilatación de la arteria.

El IAH, la SaO<sub>2</sub> media nocturna y el DT90 se correlacionaron significativamente con el grosor íntima-media y la velocidad sistólica de la onda de pulso de la arteria carótida común izquierda, siendo el IAH el más fuerte predictor independiente para el aumento del grosor íntima-media y la SaO<sub>2</sub> media nocturna para la velocidad sistólica de la onda de pulso.

Un aporte inédito de ésta investigación es la correlación positiva de los niveles de leptina sérica con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda, la cual tuvo significancia estadística ( $p = 0,031$ ), sin embargo, el resto del perfil metabólico de laboratorio no se correlacionó con dicho parámetro ecográfico ( $p > 0,05$ ). Este hecho marca el camino para la búsqueda del papel que pudiera tener la leptina en el engrosamiento de la pared vascular y en la progresión a aterosclerosis, procesos en los que, como se ha descrito, están implicadas también las alteraciones del metabolismo lipídico, disfunción endotelial, respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, activación plaquetaria y trombosis.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 Conclusiones**

Después de analizados y discutidos los hallazgos en los sujetos con diagnóstico de SAHS y su comparación con sujetos controles, en la búsqueda de una relación entre los niveles de leptina sérica y las alteraciones en los parámetros de la ecografía doppler carotídea, concluimos lo siguiente:

En cuanto a las características antropométricas, el perímetro cervical tuvo valores superiores en los sujetos con SAHS, por lo que se comporta como un predictor de dicha entidad.

Los síntomas referidos con mayor frecuencia por los pacientes con SAHS fueron la excesiva somnolencia diurna y los ronquidos.

No hubo diferencias significativas entre los niveles de leptina sérica de los pacientes con diagnóstico de SAHS y los del grupo control.

Los parámetros de la ecografía doppler registraron mayores valores en los sujetos con SAHS en comparación con los controles, teniendo significancia estadística el grosor íntima-media de la arteria carótida común derecha y el diámetro de ambas arterias carótidas comunes, como marcadores de aterosclerosis incipiente.

La leptina se correlacionó positivamente con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda de los sujetos estudiados, hecho que no se presentó con el resto de los parámetros metabólicos, lo que podría vincular a ésta hormona con el desarrollo de aterosclerosis precoz en los pacientes con SAHS.

## 5.2 Recomendaciones

1. Realizar futuros trabajos, con una muestra más amplia para obtener resultados más significativos.
2. Investigar en futuros estudios los marcadores de inflamación y de disfunción endotelial circulantes en pacientes con sahs y correlacionarlos con los niveles de leptina sérica y los parámetros de la ecografía doppler.
3. Fomentar programas de educación preventiva dirigida a la población general y al personal de salud, que permitan brindarle conocimiento sobre el sahs, sus comorbilidades y posibles consecuencias y así, en un futuro estas puedan ser evitables.
4. Que todos aquellos entes gubernamentales, regionales o nacionales, diseñen políticas de salud en donde sea incluido la prevención y el diagnóstico de este síndrome con el fin de poder realizar un abordaje temprano y con esto un tratamiento oportuno.
5. Cambios de estilo de vida que promuevan una adecuada alimentación y nivel de actividad física significaciones que contribuya a disminuir los riesgos de la hiperleptinemia y el sahs.
6. Realizar un seguimiento de los parámetros metabólicos y ecográficos que resultaron alterados en los pacientes objeto del estudio.
7. Incentivar a nuevos investigadores a continuar el estudio de los pacientes que acuden al laboratorio del sueño de oriente para observar la presentación, su evolución y su relación con enfermedades cardiovasculares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Sleep Medicine Task Force. (1999). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 22: 667-689.
2. Baldwin, C., Griffith, K., Nieto, F., et al. (2001). The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*, 24:96-105.
3. Bassetti, C. (2005). Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. "Guilt by Association". *American J Respir Crit Care Med*, 172: 518-519.
4. Boulomieu, A., Drexler, H., Lafontan, M., Busse, R. (1999). Leptin, the product of Ob gene promotes angiogenesis. *Circ Res*, 83: 1059-1066.
5. Bradley, T., y Floras, J. (2003). Sleep apnea and heart failure: part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*, 107:1671–1678.
6. Burke, A., Tracy, R., Kolodgie, F., et al. (2002). Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*, 105:2019–2023.
7. Castaño R. (2005). La apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo para la enfermedad vascular cerebral. *Rev Mex Neuroci*, 6(2): 146-15.
8. Cao, J., Thach, C., Manolio, T., et al. (2003). C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 108: 166–170.
9. Considine, R., Sinha, M., Heiman, M., et al. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334, 5: 292-295.

10. Correia, M., Morgan, D., Sivitz, W., et al. (2001). Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*, 37: 936-942.
11. Culebras, A. (2006). Síndrome de apnea del sueño: soluciones a corto plazo y riesgo cerebrovascular a largo plazo. *Rev neurol*, 42 (1): 34-41.
12. Davies, R., Ali, N., Stradling, J. (1992). Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*, 47:101-5.
13. Deegan, P., McNicholas, W. (1998). Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 9:117-24.
14. Dieudonne, M., Machinal-Quelin, F., Serazin-Leroy, V., et al. (2002). Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 293: 622-628.
15. Drager, L., Bortolotto, L., Lorenzi, M., et al. (2005). Early signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 613–618, 2005.
16. Durán-Cantolla, J., González-Mangado, M. (2005). Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño: Presentación. *Arch Bronconeumol*, 41 Supl 4:5-6.
17. Gállego Pérez-Larraya J., Toledo J. B., Urrestarazu, E. e Iriarte, J. (2007). Clasificación de los trastornos del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar*; 30(1): 19-34.
18. Guilleminault, C., Stoohs, R., Kim, Y., et al. (1995). Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med*, 122:493-501.
19. Hardwick, J., Van Den Brink, G., Offerhaus, G., et al. (2001). Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterol*, 121: 79-90.

20. Haynes, W., Morgan, D., Walsh, S., et al. (1997). Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *Journal Clinical Investigation*, 100: 270–278.
21. He, J., Kriger, M., et al. (1987). Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest*, 94:9-14.
22. Heymsfield, S., Greenberg, A., Fujioka, K., et al. (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282 (16): 1568-1575.
23. Ip, M., Lam, K., Ho, C., et al. (2000). Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 118 (3):580-586.
24. Iriondo, J., Santaolalla, F., Alonso, E., et al. (2007). Análisis de los parámetros antropométricos, epidemiológicos y clínicos en los pacientes con roncopatía y síndrome obstructivo de apnea-hipopnea del sueño. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 58(9):413-20
25. Konstantinides, S., Schafer, K., Koschnick, S., et al. (2001). Leptindependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *Journal Clinical Investigation*, 108: 1533–1540.
26. Li, C., Zhang, X., Liu, H., et al. (2009). Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima-media thickness and severity of obstructive sleep apnea. *Chin Med J*, 122(1):24-29.
27. Magyar, M., Szikszai, Z., Balla, J., et al. (2003). Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, 34:58–63.



28. Minoguchi, K., Yokoe, T., Tazaki, T., et al. (2005). Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 625–630.
29. Muñoz R, y Ramos C. (2007). Síndrome de apnea-hipopnea del sueño e ictus. *An. Sist. Sanit. Navar*, 30(1): 97-106.
30. Newman, A., Nieto, J., Guirdry, U., et al. (2001). Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 154:50-9.
31. Nieto, F., Young, T., Lind, B., et al. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, 283: 1829-36.
32. Nuñez, I., y Pineda, A. (2008). Consecuencias Cardiometabólicas y su frecuencia en pacientes con Síndrome de Apnea- Hipopnea del Sueño, atendidos en el hospital IVSS “Dr. Domingo Guzmán Lander” de Barcelona– EDO. Anzoátegui y en el Laboratorio del Sueño, periodo enero 2002 – julio 2007. Tesis de grado publica, Universidad de Oriente, Núcleo Anzoátegui.
33. O’Leary, D., y Polak, J. (2002). Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 90:18–21.
34. O’Leary, D., Polak, J., Kronmal, R., et al. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 340:14–22.
35. Osuna, E. (2000). Enfoque del paciente con trastornos del sueño. Bogotá, Colombia: ACMES.

36. Phillips, B., Kato, M., Narkiewicz, K., et al. (2000). Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am j physiol heart circ physiol*, 279: 234–237.
37. Rey de Castro, J., Vizcarra, D., Álvarez, J. (2003). Somnolencia diurna y síndrome de apnea hipopnea del sueño: asociación entre parámetros antropométricos y puntaje epworth en polisomnografía convencional y de noche partida. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 16 (2): 74-83
38. Ridker, P., Rifai, N., Stampfer, M., Hennekens, C. (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101:1767–1772.
39. Ridker, P., Rifai, N., Pfeffer, M., et al. (2000). Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 101:2149–2153.
40. Rosales, E., Egoavil, M., La Cruz, C., Figueroa, R. (2007). Conocimientos de los médicos sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. ¿Cómo estamos luego de cinco años?. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 29 – 37.
41. Ross R. (1999). Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340:115–126.
42. Sánchez, J. C. (2005). Perfil fisiológico de la leptina. *Colomb med.*; 36:50-59.
43. Schäfer, H., Pauleit, D., Sudhop, T., et al. (2002). Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 122(3): 829-839.
44. Sheu, W., Lee, W., Chen, Y. (1999). High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J hypertens*, 17: 1289–1295.

45. Simón, E., Del Barrio, A. (2002). Leptina y obesidad. ANALES Sis San Navarra, 25 (1): 53-64.
46. Steinke, W., Els, T., Hennerici M. (1994). Compensatory carotid artery dilatation in early atherosclerosis. *Circulation*, 89:2578–2581.
47. Su, P., Wang, S., Chen, J., et al. (2002). Serum leptin levels in preterm, healthy and sick-term newborns. *Acta Pediatr Taiwan*, 43: 249-254.
48. Tanriverdi, H., Evrengul, H., Kara, C., et al. (2006). Aortic Stiffness, Flow-Mediated Dilatation and Carotid Intima-Media Thickness in Obstructive Sleep Apnea. Non-Invasive Indicators of Atherosclerosis. *Respiration*, 73:741–750.
49. Tokuda, F., Sando, Y., Matsui, H., Koike, H., Yokoyama, T. (2008). Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Inter Med* 47: 1843-1849.
50. Veasey, S. (2003). Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med*, 2: 21-29.
51. Villa Asensi, J., Martínez, C., Pérez, G., et al. (2008). Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neumología*, 111-132.
52. Wessendorf, T., Thilman, A., Wang, Y., et al. (2000). Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med*, 162:2039-2042.
53. Yumino, D., y Douglas, T. (2007). Pathogenesis of atherosclerosis, is the Obstructive Sleep Apnea the new kid on the block?. *Am J Respir Crit Care Med*, 176: 634-635.
54. Zamarrón, C., González, J., Salgueiro, M., Rodríguez, J. (2001). Síndrome de apnea del sueño y enfermedades cardiovasculares. *Anales de Medicina Interna*, 18 (5): 274-279.

55. Zamarrón Sanz, C. y Pichel Guerrero, F. (2003). Síndrome de apnea del sueño, obesidad y enfermedad cardiovascular. Servicio de neumología. Hospital Clínico Universitario de Santiago; 91-94.
56. Zavala, M. (2008). Fisiología de la Leptina en el Control de la Ingesta y Homeostasis energética como Enfoque Hacia la Prevención de la Obesidad. *Medicrit*, 5(2):74-81.



## APENDICES

### APENDICE N° 1

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, yo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, portador(a) de la Cédula de Identidad N° \_\_\_\_\_, declaro que acepto de forma voluntaria participar en el trabajo titulado: “LEPTINA SÉRICA Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES EN LA ECOGRAFÍA DOPPLER DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO. DICIEMBRE 2009 – MAYO, 2010”. Los autores me han explicado de forma clara, precisa y detallada, he entendido en qué consiste esta investigación y que las pruebas que me serán realizadas: exámenes de laboratorio incluyendo niveles de leptina no conllevan a ningún riesgo de mi salud y podré retirarme en cualquier momento sin que ello acarree ninguna consecuencia en mi atención médica. De igual forma manifiesto mi conformidad con la utilización de manera anónima de los datos obtenidos de mi evaluación para su posterior publicación en caso de ser necesario. Comprendo que mi participación es voluntaria, que es un estudio de investigación sin fines de lucro, no pretendo recibir ninguna remuneración al respecto y que mi cooperación es significativa.

Presto libremente mi conformidad para la realización de la investigación que se me ha planteado, según los acuerdos ya estipulados entre mi persona y los autores.

---

C.I:

Le hemos explicado los propósitos de esta investigación al participante y hemos contestado todas sus preguntas. El colaborador(a) comprende toda la información descrita en este documento. Nosotros, los autores responsables de la investigación, nos comprometemos a no divulgar información que se nos confía, será usada sólo con fines científicos y no devengaremos ninguna ganancia económica con el mismo.

---

Br. Ortiz M., Thamara J.  
C.I. N° V-18.127.038

---

Br. Rodríguez V. María P.  
C.I. N° V-18.126.688

---

Br. Velásquez R. Jesús A.  
C.I N° V-17.973.219

## APENDICE N° 2

Paciente:	Peso:	T.A:
Sexo:	Talla:	% de grasa corporal:
Edad:	IMC:	Perímetro cervical:
Interrogatorio (síntomas)		
Hipersomnia		Mal descanso nocturno
Ronquidos		Sensación de boca seca al despertarse
Crisis asfíctica		Nicturia
Irritabilidad		Trastornos de memoria
Laboratorio		
Leptina sérica		Colesterol total
Hemoglobina		HDL
Glucemia basal		LDL
Glucemia postprandial		Ácido Úrico
Insulinemia basal		TSH
Insulinemia postprandial		T4
Triglicéridos		PCR ultrasensible

Polisomnografía		
Indice de Apnea-Hipopnea del sueño		
Saturación media nocturna		
DT 90 *		
Eco doppler carotídeo		
	LADO DERECHO	LADO IZQUIERDO
Grosor íntima-media ( <b>ACC</b> )	PA:	PA:

	PP:	PP:
Velocidad <b>Sistólica</b> de la Onda de Pulso ( <b>ACC</b> ) (cm/seg)		
Velocidad <b>Diastólica</b> de la Onda de Pulso ( <b>ACC</b> ) (cm/seg)		
Diámetro de la <b>ACC</b>		



## ANEXOS

### ANEXO N°1

#### Escala de Epworth

#### Escala de somnolencia de Epworth

Señale la respuesta que se asemeja más a su situación actual				
	Nunca se adormilaría	Pocas posibilidades de que se adormilase	Es posible que se adormilase	Grandes posibilidades de que se adormilase
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, inactivo, en un lugar público (p. ej., en un teatro o un acto público o una reunión)	0	1	2	3
Como pasajero en un coche durante 1 h seguida	0	1	2	3
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico	0	1	2	3
Suma total de puntos:				

*Nota.* Tomado de “Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAHS” por Consenso español sobre el SAHS, 2005, *Arch Bronconeumol*, 41 (4): 16.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

TÍTULO	LEPTINA SÉRICA Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES EN LA ECOGRAFÍA DOPPLER DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO. DICIEMBRE 2009 – MAYO 2010
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
ORTIZ M., THAMARA J.	CVLAC:18.127.038 E MAIL: tortiz_666@hotmail.com
RODRÍGUEZ V., MARÍA P.	CVLAC: 18.126.688 E MAIL: patrenka@hotmail.com
VELÁSQUEZ R., JESÚS A.	CVLAC: 17.973.219 E MAIL: jesus1286@gmail.com

PALABRAS O FRASES CLAVES:

Síndrome de apnea e hipopnea del sueño

Leptina sérica

Ecografía doppler de arteria carótida común

Grosor íntima-media

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

ÁREA	SUBÁREA
Medicina	Medicina Interna
	Neumonología
	Cardiología

**RESUMEN (ABSTRACT):**

**Introducción:** El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es un trastorno que tiene una prevalencia de 2 a 4% en adultos y se ha asociado a enfermedad cardiovascular. Se ha documentado la presencia de signos de aterosclerosis precoz en la ecografía doppler carotídea de pacientes con SAHS, por medio del estudio del grosor íntima-media, velocidad de la onda de pulso y diámetro de la arteria. Los elevados niveles de leptina en sangre favorecen el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, agregación plaquetaria y aumento de la presión arterial, ocasionando disfunción endotelial. **Objetivo:** Determinar la relación entre los niveles de leptina sérica y las alteraciones en los parámetros de la ecografía doppler carotídea en pacientes con SAHS. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo prospectivo, descriptivo, transversal y observacional. La muestra estuvo constituida por 14 sujetos sanos y 14 pacientes con SAHS, según las manifestaciones clínicas y resultados de la polisomnografía (PSG) nocturna. **Procedimiento:** A los participantes se les determinaron las características antropométricas, leptina sérica, exámenes metabólicos, proteína C reactiva ultrasensible y se le realizó ecografía doppler carotídea. **Resultados:** El grosor íntima media de la arteria carótida común derecha y diámetro de ambas carótidas comunes fueron mayores en los pacientes con SAHS, con respecto al grupo control, con significancia estadística ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencia significativa entre los niveles de leptina de ambos grupos, sin embargo dichos niveles se correlacionaron positivamente con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda ( $p < 0,05$ ). **Conclusiones:** Se evidenciaron signos sugestivos de aterosclerosis incipiente en pacientes con SAHS a través de la ecografía doppler, correlacionándose positivamente los niveles de leptina con el grosor íntima-media de la arteria carótida común izquierda, lo que podría vincular el rol de la hormona en el desarrollo de enfermedad vascular.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

## CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
RODRÍGUEZ, BENITO	ROL	CA	AS X	TU	JU
	CVLAC:	8.224.474			
	E_MAIL	benitorh@yahoo.com			
	E_MAIL				
VILLEGAS, ROSIBEL	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	5.692.135			
	E_MAIL	rosibelvillegas@hotmail.com			
	E_MAIL				
OVALLES, MARÍA	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	4.004.630			
	E_MAIL	draovalles@gmail.com			
	E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:				
	E_MAIL				
	E_MAIL				

## FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

AÑO	MES	DÍA
2010	08	10

LENGUAJE. SPA

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis_Leptina_Doppler_SAHS.doc	APPLICATION/MWORD

CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS: A B C D E F G H I J K L  
M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v w x y z. 0 1 2 3 4 5  
6 7 8 9.

ALCANCE

ESPACIAL: \_\_\_\_\_ (OPCIONAL)

TEMPORAL: \_\_ PERIODO: DICIEMBRE 2009-MAYO 2010. \_\_\_\_\_

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

\_\_ MEDICO CIRUJANO \_\_\_\_\_

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

\_\_ PREGRADO \_\_\_\_\_

ÁREA DE ESTUDIO:

\_\_ CIENCIAS DE LA SALUD \_\_\_\_\_

INSTITUCIÓN:

\_\_ UNIVERSIDAD DE ORIENTE, NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI \_\_\_\_\_

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

## DERECHOS

ARTÍCULO 44. Del Reglamento de Trabajo de Grado: “Los trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo quien lo participará al Consejo Universitario”.

Thamara J. Ortiz M. María P. Rodríguez V. Jesús A. Velásquez R.

AUTOR

AUTOR

AUTOR

Dr. Rodríguez, Benito Dra. Villegas, Rosibel Dra. Ovalles, María

TUTOR

JURADO

JURADO

Profa. Rosibel Villegas

POR LA SUBCOMISION DE TESIS