

Subtipos clínicos de la apnea obstructiva del sueño y su impacto sobre la salud en mujeres de Latinoamérica: *Latam Sleep Net*

GONZALO LABARCA T.^{1,2,a}

Phenotyping Obstructive Sleep Apnea in Latin American women: The Latin American Sleep Network (LATAM Sleep Net)

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad prevalente que se asocia con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, cognitivas e incluso un aumentado riesgo de cáncer. Para presentaciones de AOS moderado a severo, el tratamiento recomendado es el uso de dispositivos de presión positiva continua de vía aérea (del inglés CPAP). Sin embargo, la respuesta a CPAP es variable, en parte debido a que la presentación clínica de la AOS es heterogénea, por lo que existe un interés emergente en identificar distintos fenotipos de la AOS¹⁻³.

Una potencial fuente de heterogeneidad es la subrepresentación de las mujeres en la literatura científica, entender la fisiopatología, características clínicas e impacto en la calidad de vida es clave para elegir nuevos tratamientos siguiendo un enfoque de medicina basada en precisión, dando respuesta a la diferencia de género que ha existido, dejando a las mujeres como un grupo con limitada representación, y lo que se hace aún más marcado en estudios que incluyen población de América Latina^{2,3}.

En los últimos meses, diseñamos un protocolo de estudio multicéntrico, incluyendo distintos centros académicos y asistenciales en América

Latina con el objetivo de caracterizar la presentación clínica y las alteraciones fisiológicas de la AOS en mujeres latinoamericanas, así como identificar el eventual rol pronóstico de nuevas señales fisiológicas derivadas de los estudios del sueño, para poder determinar si la adherencia a la terapia CPAP se ve modificada por estos fenotipos clínicos, en especial la hipoxia nocturna (carga hipóxica específica, [CH]) y respuesta simpática al estímulo respiratorio (diferencia pulso; Δ pulso). Análisis de estudios clínicos aleatorizados han demostrado que estas métricas son capaces de identificar pacientes con una mejor respuesta a CPAP y disminución del riesgo cardiovascular^{5,6}. En base a estos antecedentes, nuestra hipótesis central es que, estas nuevas medidas de severidad de AOS, pueden identificar un fenotipo de AOS con un mayor riesgo de mala adherencia a la CPAP a corto plazo y una carga de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas elevada.

El protocolo de este estudio se encuentra publicado y disponible en el registro *International Standard Randomized Controlled Trial Number* ([ISRCTN], número de registro: 11936746)⁴. En breve, diseñamos un estudio prospectivo, multicéntrico en el que se recopilarán datos de mujeres hispanas/latinas incluidas en la Red

Financiamiento: Este estudio cuenta con financiamiento de los proyectos: Concurso InES de Género, Universidad de Concepción, N° VRID N 2022000589 y Chest foundation, proyecto número 7868.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido apoyo financiero para investigación de las siguientes entidades en los últimos tres años: American Academy of Sleep Medicine, The Chest Foundation, Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), Sleep Research Society, National Institute of Health, ResMed Foundation.

¹ Departamento de Enfermedades Respiratorias, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

² Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

^a ORCID: 0000-0002-0069-3420

Latinoamericana del Sueño (LATAM Sleep Net), un consorcio novedoso que incluye 18 clínicas del sueño de 8 países latinoamericanos (Tabla 1).

Previo a la inclusión en el estudio, todos los investigadores principales aprobaron los respectivos comités de ética locales y tienen un consentimiento informado uniforme. Los criterios de inclusión de este estudio son mujeres latinoamericanas con sospecha clínica de AOS. Por protocolo se excluirán otras enfermedades respiratorias crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoventilación asociada a obesidad, asma, bronquiectasia, fibrosis pulmonar, así como cualquier cáncer en etapa terminal, Inmunodeficiencia severa, enfermedades autoinmunes no controladas, y embarazo o en estado de lactancia activo.

Durante la duración del estudio, se tiene determinado recolectar datos sobre características clínicas, variables del estudio del sueño por un período de 9 meses, la Tabla 2 resume las variables incluidas. Las variables clínicas serán llenadas en un formulario diseñado para el proyecto, mientras que las señales de los estudios de sueño serán exportados en el formato *european data*

format (.edf) para posteriormente ser armonizados en el programa MATLAB (Boston, USA). De esta manera, se analizarán las señales de manera indistinta al equipo de adquisición utilizado. Las señales de los estudios de sueño serán analizadas y se calculará CH y Δ pulso, así como será caracterizada la somnolencia en base a conglomerados, finalmente, se modelará la asociación entre los fenotipos clínicos con la adherencia a CPAP.

Definición de carga hipóxica específica de la apnea del sueño (CH)

Esta métrica encapsula no solo la frecuencia de los eventos respiratorios durante el sueño (como el índice de apneas-hipopneas [AHI]), sino también la duración y la profundidad de las desaturaciones de oxígeno relacionadas con los eventos respiratorios. El CH se cuantifica sumando el “área bajo la curva del oxímetro de pulso” en asociación a los eventos respiratorios. Luego, la suma total se divide por la duración del sueño, lo que arroja unidades de minutos de % de desaturación por hora de sueño (%·min/h)⁷.

Tabla 1. Centros participantes en la Red Latinoamericana del Sueño: LATAM Sleep Net

País participante	Ciudad	Centro	Investigadores
Argentina	Buenos Aires	Hospital Universitario Austral, Buenos Aires	Daniel Pérez-Chada
Argentina	Paraná	Centro Privado de Medicina Respiratoria de Paraná	Luis Darío Larrateguy
Argentina	Buenos Aires	Hospital presidente Perón	Romina Saad
Bolivia	La Paz	Caja Nacional de Salud	Angela Gutiérrez Stephanie Rojas
Chile	Chillan	Universidad Adventista de Chillan	Mario Henríquez
Chile	Santiago	Pontificia Universidad Católica de Chile	Fernando Saldias
Chile	Santiago	Hospital Clínico Dra. Eloísa Diaz	Eva Retamal Joaquín Nieto
Chile	Los Ángeles	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz	Carlos Zúñiga
Chile	Santiago	Clínica Las Condes, Universidad Finis Terrae	Jorge Jorquera
Chile	Santiago	Clínica Dávila	Cesar Maquilon Mónica Antolin
Chile	Concepción	Universidad de Concepción	Gonzalo Labarca
Colombia	Bucaramanga	Instituto Neumológico del Oriente	Leslie Vargas-Ramírez
Colombia	Bogotá	Fundación Neumológica Colombiana	María Angélica Bazurto
Costa Rica	San José	Hospital México	Eddy Betancourt
México	Mérida	Hospital Faro del Mayar en Mérida	José Luis Che
Perú	Lima	Clínica Angloamericana	Jorge Rey de Castro
Perú	Lima	Hospital Nacional arzobispo Loayza, Lima	Edwin Herrera
Uruguay	Montevideo	Hospital de Clínicas	Jimena Núñez

Tabla 2. Instrumentos para recolección de datos clínicos

Historia Clínica	
Comorbilidades	Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus Insuficiencia Cardíaca crónica Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica Enfermedad Renal crónica Daño Hepático crónico Neoplasias Fibrilación Auricular Accidente cerebrovascular Cardiopatía Coronaria Isquémica Esteatosis Hepática
Medicamentos	Hipotensores Beta Bloqueadores Espironolactona Diuréticos Hipoglicemiantes orales Insulina Hipolipemiantes Hipnóticos
Hábitos/ sociodemográficos	Tabaquismo Alcohol Ruralidad Escolaridad
Historia Ginecológica - Obstétrica	Menopausia Terapia reemplazo hormonal Menarquia (Edad) Formula obstétrica (Gestas/ Partos/ Abortos) Uso de Anticonceptivos orales
Cuestionarios	
Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)	Evaluación subjetiva de la somnolencia diurna
Índice de severidad de Insomnio (ISI)	Evaluación subjetiva del insomnio clínico
Cuestionario de salud de sueño (SATED)	Evaluación de la satisfacción, alerta, tiempo, eficiencia y duración del sueño
Cuestionario de FOSQ-10	Evaluación del impacto de la Apnea del sueño en la calidad de vida
Cuestionario de Pittsburgh	Índice de Calidad del Sueño
Cuestionario de Beck	Cuestionario de Depresión
Estudio de sueño	
Tipo de estudio (Polisomnograma / poligrafía respiratoria)	Índice de apnea-hipopnea Índice de desaturación 3% Tiempo de desaturación menor de 90% Saturación mínima de SpO2 Saturación media de SpO2 Carga hipóxica específica de la apnea del sueño Δpulso
Adherencia a CPAP	Número de horas/noche Mes 1 Mes 3 Mes 6

Definición de respuesta de frecuencia cardíaca específica de OSA (Δ pulso)

Δ pulso se estima utilizando señales de pulso derivadas de la fotopletismografía utilizada en el sensor de oximetría de pulso. De acuerdo con estudios previos, Δ pulso se define como la diferencia entre una frecuencia cardíaca máxima durante una ventana de búsqueda específica del sujeto. Finalmente, Δ pulso a nivel individual se define como la media de todas las respuestas específicas del evento⁸.

Creemos que este estudio nos permitirá aprender cómo estas medidas cuantitativas de hipoxia y respuesta simpática determinan la adherencia a la terapia CPAP en mujeres latinoamericanas con AOS. También podemos determinar diferencias raciales y el efecto de la altura sobre el nivel del mar, y su impacto en medidas que miden hipoxia durante el dormir. Durante el periodo de protocolo, se tiene considerado reclutar información un total de 400 mujeres, de los cuales se considera una pérdida del 20% por no participar en el estudio o mal registro de señales fisiológicas, dando un total de 224 mujeres de América Latina.

Referencias bibliográficas

1. VEASEY SC, ROSEN IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-9. doi: 10.1056/NEJMcp1816152.
2. GOTTLIEB DJ, PUNJABI NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
3. MARTÍNEZ-GARCÍA MÁ, LABARCA G. Obstructive sleep apnea in women: scientific evidence is urgently needed. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(1):1-2. doi: 10.5664/jcsm.9684.
4. Sleep apnea phenotypes among Latin American women. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/IS-RCTN11936746> [Última visita: 6 de abril, 2024].
5. PINILLA L, ESMAEILI N, LABARCA G, MARTÍNEZ-GARCÍA MÁ, TORRES G, GRACIA-LAVEDAN E, et al. Hypoxic burden to guide CPAP treatment allocation in patients with obstructive sleep apnoea: a *post hoc* study of the ISAACC trial. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300828. doi: 10.1183/13993003.00828-2023.
6. AZARBARZIN A, ZINCHUK A, WELLMAN A, LABARCA G, VENA D, GELL L, et al. Cardiovascular Benefit of Continuous Positive Airway Pressure in Adults with Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnea without Excessive Sleepiness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Sep 15;206(6):767-74. doi: 10.1164/rccm.202111-2608OC.
7. AZARBARZIN A, SANDS SA, YOUNES M, TARANTO-MONTEMURRO L, SOFER T, VENA D, et al. The Sleep Apnea-Specific Pulse-Rate Response Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1546-55. doi: 10.1164/rccm.202010-3900OC.
8. LABARCA G, VENA D, HU WH, ESMAEILI N, GELL L, YANG HC, et al. Sleep Apnea Physiological Burdens and Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 7. doi: 10.1164/rccm.202209-1808OC

Correspondencia a:
Gonzalo Labarca, MD, MS, FACP, FCCP.
Profesor Asistente, Facultad de Medicina
Director, Laboratorio de Trastornos Respiratorios del Sueño
Departamento de Enfermedades Respiratorias
Pontificia Universidad Católica de Chile
E-mail: gplabarca@uc.cl, glabarcat@gmail.com