



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Asociación e interacciones de la apnea obstructiva del sueño (AOS) y del síndrome de hipoventilación obesidad (SHO)

Metabolic associations of the obstructive sleep apnea (AOS) and hypoventilation obesity syndrome (HOS)

Gonzalo Labarca^a✉, Gloria Horta^b.

^a Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital-Harvard Medical School, Boston, USA.

^b Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center-Harvard Medical School, Boston, USA.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 09 05 2021.

Aceptado: 02 08 2021.

Palabras clave:

Apnea Obstructiva del Sueño; Presión Positiva Continua; Obesidad; Trastorno Metabolismo Glucosa; Síndrome Hipoventilación-Obesidad.

Key words:

Obstructive, Sleep Apnea; Continuous Positive Airway Pressure; Obesity; Glucose Metabolism Disorder; Obesity-Hypoventilation Syndrome.

RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) y el síndrome hipoventilación-obesidad (SHO) son patologías que se encuentran estrechamente asociadas a la obesidad como principal factor de riesgo, hasta un 70% de los pacientes con AOS son obesos. Ambas patologías comparten procesos fisiopatológicos comunes, donde destaca la inflamación sistémica, lo que, sumado a la hipoxia crónica intermitente y la fragmentación del sueño característicos de la AOS, aumenta considerablemente el riesgo de presentar comorbilidades metabólicas como síndrome metabólico, alteraciones en el metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2), y hígado graso metabólico. En esta revisión narrativa, se describirán los mecanismos identificados en estas asociaciones, así como la prevalencia y la evidencia sobre el tratamiento de la AOS y del SHO.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea (OSA) and obesity-hypoventilation syndrome (OHS) are pathologies that are closely associated with obesity as the main risk factor, up to 70% of patients with OSA are obese. Both pathologies share common pathophysiological processes, where systemic inflammation stands out, which, added to the intermittent chronic hypoxia and sleep fragmentation characteristic of OSA, considerably increases the risk of presenting metabolic comorbidities such as metabolic syndrome, alterations in the metabolism of the glucose (insulin resistance and type 2 diabetes mellitus), and metabolic fatty liver. In this narrative review, the mechanisms identified in these associations will be described, as well as the prevalence and evidence on the treatment of OSA and OHS.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: glabarca@bwh.harvard.edu

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.08.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología frecuente, se estima que alrededor de un billón de adultos entre 35 a 69 años están en riesgo¹. Por este motivo, el AOS se ha convertido en un grave problema de salud pública debido a su alta prevalencia, la falta de acceso a exámenes de diagnóstico, y la asociación de AOS con un mayor riesgo de complicaciones a nivel social, laboral y cardiometabólicos.

En este artículo, se hace referencia la asociación entre AOS y obesidad, así como al compromiso del AOS en el metabolismo glucémico y hepático.

Cambios fisiopatológicos asociados a la hipoxia

Los fenómenos de desaturación de oxígeno e hipoxia crónica intermitente (HCl) generados como consecuencia de la obstrucción respiratoria de la vía alta durante el sueño producen una activación de mediadores inflamatorios que determinan daño en múltiples tejidos y sistemas. En modelos experimentales de laboratorio y en estudios clínicos, se ha logrado establecer distintos mecanismos que dan cuenta de un mayor riesgo de presentar complicaciones metabólicas relacionada al AOS. La obstrucción de la vía aérea y la fragmentación del sueño tienen como consecuencia una alteración en los ciclos de hipoxia y re-oxigenación². Estas alteraciones producen eventos de isquemia transitoria sobre los tejidos, concepto conocido como hipoxia crónica intermitente (HCl)³. La HCl aumenta las concentraciones de radicales libre de oxígeno (ROS) que actúan como mediadores que aumentan la expresión de distintas interleuquinas (IL) pro-inflamatorias (IL-6, IL-8, IL-12, entre otras), lo que favorece un estado de inflamación sistémica. De manera complementaria, la HCl se asocia a una mayor activación del sistema simpático, favoreciendo la disfunción endotelial, desregulación metabólica y un estado de mayor coagulabilidad⁴. Todos estos mecanismos han sido identificados como patogénicos en distintos sistemas del organismo en modelos clínicos como experimentales.

Obesidad: el principal predisponente

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar AOS. Se estima que un 50% de los pacientes con obesidad (definida como un índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) tiene un diagnóstico de AOS, mientras que hasta un 70% de los pacientes con diagnóstico de AOS son obesos³. En Chile, la prevalencia de obesidad en pacientes con AOS es significativa, en base a los resultados del registro clínico de pacientes con estudio de AOS (SantOSA), desarrollado en Clínica Los Condes, la prevalencia de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) en la población con AOS moderado y severo es de un 55%⁵.

La interacción de la obesidad central se asocia con el aumento de tejido graso ectópico, en especial en el tejido subcutáneo cervical, lo que se puede estimar clínicamente con la medición de la circunferencia cervical usando una cinta de medir, un poco

por debajo de la manzana de Adán. Este parámetro clínico tiene una alta especificidad para el diagnóstico de AOS en nuestra población. En un estudio chileno, una circunferencia cervical de 43 centímetros o más (talla de camisa XL o 17 pulgadas o más) se asocia a diagnóstico de AOS con una especificidad del 88%⁶. Otro hallazgo del examen clínico útil para evaluar la presencia de tejido graso ectópico y la relación con la vía área alta es la evaluación según la escala de Mallampati y la implementación del cuestionario STOP-BANG^{6,7}.

Este aumento del tejido graso explica el mayor porcentaje de los fenómenos de colapso de la vía área superior. Esto se debe a que promueve la redistribución de la grasa y alargando la anatomía de la vía área. En estudios morfológicos se ha descrito que el aumento de peso se asocia a una infiltración significativa de grasa en la región para faríngea y de la lengua, lo que hace que el hioides se mueva hacia caudal y alargue las vías respiratorias en los pacientes, lo que se encuentra correlacionado con mayor número de eventos respiratorios⁸.

Finalmente, a nivel molecular, el tejido graso secreta diversas hormonas y citoquinas con un perfil específico en condiciones de AOS. La leptina es una hormona secretada por los adipocitos y se asocia al aumento del tejido graso. En pacientes con AOS, se encontró que la HCl se asociaba significativamente con un aumento en la concentración de esta hormona. Mientras que el tratamiento con dispositivos de presión positiva continua (de la abreviación en inglés CPAP) en pacientes obesos con AOS, disminuye significativamente sus concentraciones. Otra hormona secretada por el adipocito es la grelina, esta hormona tiene un control sobre el apetito y la acumulación de tejido graso, actúa de manera fisiológica opuesta a la Leptina. En pacientes obesos con AOS, se encuentran concentraciones mayores que en los grupos controles, lo que sugiere que los pacientes obesos con AOS tienen una ingesta y un gasto calórico aumentado. Por último, la citoquina más estudiada en pacientes obesos con AOS es la adiponectina, en condiciones normales, las concentraciones elevadas de adiponectina se asocian a un menor riesgo cardiovascular, sin embargo, en pacientes obesos con AOS, las concentraciones se encuentran significativamente disminuidas, lo que se traduce en un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares⁴.

Síndrome metabólico (SM)

Los pacientes con AOS tiene un fenotipo clínico muy sugerente de SM, compartiendo factores comunes como la edad, el sedentarismo, determinantes socioculturales, incluso predisponentes genéticos. El SM corresponde al conjunto de factores de riesgo cardiovascular, definidos como la "Adult Treatment Panel III" (ATP III) y que incluye a la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la dislipidemia y marcadores antropométricos de obesidad abdominal. En estudios poblacionales, como el estudio epidemiológico *Hypnolaus*, desarrollada en una comunidad en

Suiza, la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de AOS fue de 36% en hombres y 25% en mujeres, mientras que el riesgo de SM en AOS fue de OR 2,8.⁹ Se postula que la acumulación de grasa visceral, principalmente en el abdomen y el cuello, en conjunto a la inflamación sistémica y los fenómenos de HCl y fragmentación de sueño, serían los principales predisponente para el desarrollo de ambas patologías, favoreciendo el desbalance metabólico. (Figura 1).

Asociación con el metabolismo de la glucosa

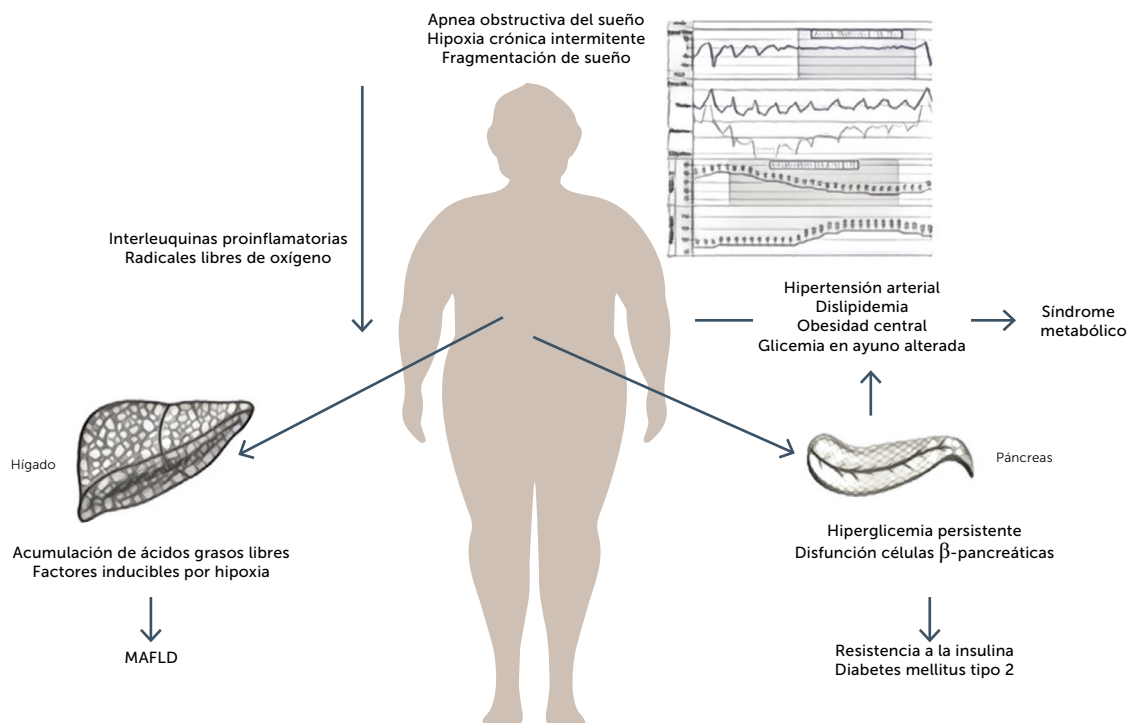
La HIC asociado al estado pro-inflamatorio descrito previamente, tiene un impacto negativo en la homeostasis de la glicemia. Se ha demostrado que en los pacientes con AOS, el páncreas presenta una secreción sostenida de insulina, en respuesta a la hipoxia e hiperglicemia, lo que encuentra tanto en individuos obesos como no obesos, postulando que la HCl tiene un rol en el estímulo y de daño directo sobre el metabolismo de la glucosa, lo que aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{3,4,10}.

Clínicamente, la coexistencia de AOS y DM2 es un predisponente relevante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, puesto que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (accidente cerebrovascular, angina inestable, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y mortalidad CV)^{11,12}. Además, estudios observacionales han reportado que la AOS

aumenta la incidencia de DM2, especialmente en aquellos con AOS moderado a severo¹³. Este grupo tiene un 71% más de riesgo de incidencia de DM2, lo que es independiente de los otros factores de riesgo de DM2, incluidos el IMC y la circunferencia de la cintura^{14,15}. Este riesgo se encuentra elevado en la población hispana/latina, en un estudio reciente, con seguimiento promedio de 7 años, el riesgo de DM2 en pacientes con AOS no tratada fue 2,61 veces más, en comparación con la población sin AOS¹⁶.

En Chile, el 15% de los pacientes con AOS moderada a severa tienen como antecedente el diagnóstico de DM2⁵. Además, la combinación de AOS con DM2 se asocia a mayor comorbilidad que cada enfermedad de manera aislada¹¹. Datos de estudios observacionales diseñados para identificar la relación de AOS con DM2, han demostrado que este subgrupo tiene un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, y de eventos cardiovasculares. En un estudio previo de nuestro grupo, incluyendo datos de población chilena, encontramos que el riesgo de mortalidad cardiovascular fue de HR 2,37 (95%-CI, 1,16-4,82, valor p=0,02) en el grupo de AOS + DM2, comparado con un riesgo de HR 0,90 (95%-CI, 0,38-2,12) en el grupo solo AOS; y un HR 1,73 (95%-CI, 0,55-5,42) en el grupo solo DM2. En este mismo estudio, la combinación de AOS y DM2 presento una mayor asociación con otras comorbilidades cardiovasculares, tales como un mayor riesgo de enfermedad coronaria, OR 3,44 (95%-CI, 1,73-5,59, valor p<0,01) y una asociación con el indicador de tiempo con saturación de oxígeno

Figura 1. Representación gráfica de las consecuencias metabólicas de la apnea obstructiva del sueño



bajo 90% (T90%) durante la prueba de sueño¹⁷, lo que sugiere fuertemente que el subgrupo de pacientes con mayor hipoxemia durante la noche se asociaría a un fenotipo clínico diferente de la AOS, y por lo tanto, con peores resultados a largo plazo^{18,19}. Estudios recientes muestran que entre los pacientes con AOS con índice de apnea-hipopnea (IAH) similar, el grupo con hipoxemia severa se asoció de forma independiente con la mortalidad por todas las causas, las comorbilidades cardiovasculares y los resultados relacionados con el cáncer²⁰. Estos hallazgos sugieren que el fenotipo de AOS debería ser un enfoque innovador para explorar diferentes patrones de respuesta a tratamiento y diagnóstico a largo plazo, asociados a coexistencia de DM2.

Asociación apnea de sueño con hígado graso

La enfermedad por hígado graso metabólico, actualmente denominada MAFLD por su acrónimo en inglés (*metabolic dysfunction-associated fatty liver diseases*)²¹, corresponde a un espectro de enfermedades que se caracterizan por el depósito de grasa en el hígado (esteatosis hepática) que puede a su vez estar asociado a inflamación (esteatohepatitis), distintos grados de fibrosis y cirrosis en su etapa más avanzada. Habitualmente se presenta en contexto de otras enfermedades metabólicas como obesidad, insulinoresistencia y diabetes y tiene una alta prevalencia en la población general. A nivel mundial, se estima que una de cada 4 personas presentaría hígado graso²². En Chile, Riquelme y cols., estimaron una prevalencia de 23,4% en adultos, llegando a ser incluso de hasta 36% en mujeres hacia la quinta década de vida²³. Habitualmente no presenta síntomas por lo que generalmente se detecta como hallazgo en imágenes como el ultrasonido o cuando se encuentran alteradas las pruebas hepáticas. Su asociación con el AOS es bastante frecuente ya que comparte varios procesos fisiopatológicos comunes con las enfermedades metabólicas antes descritas. Según diversos estudios epidemiológicos, el tener AOS podría aumentar el riesgo de desarrollar MAFLD hasta 3 veces²⁴, y se ha estimado una prevalencia de MAFLD de hasta 90% en pacientes portadores de AOS²⁵. Es más, la severidad del AOS influiría negativamente en la evolución del hígado graso presentando mayor tendencia a la inflamación y a la fibrosis hepática. Se ha encontrado una relación entre presentar una mayor cantidad de episodios de apnea y desaturación, con una mayor probabilidad de alteración de las pruebas hepáticas (elevación de las aminotransaminasas) y con una mayor severidad de la inflamación y fibrosis hepáticas^{24,25}. Esto tiene sentido en la fisiopatología de la enfermedad ya que, si bien el MAFLD tiene diversos gatillantes o "hits" de desarrollo, la hipoxia jugaría un rol clave en la evolución de la misma. Las grasas o lípidos acumulados en el hígado llevarían a un aumento de ácidos grasos libres que, al no lograr ser completamente metabolizados a través de la beta-oxidación mitocondrial, producirían metabolitos lipotóxicos y disfunción mitocondrial induciendo el llamado "estrés oxidativo" con producción de especies reactivas del oxígeno que causan peroxidación lipídica, produciendo radicales libres

que dañan la célula activando la cascada inflamatoria²⁶. El fenómeno de hipoxia crónica intermitente del AOS, por otro lado, al reducir la presión parcial de oxígeno en las zonas de tejido hepático que rodean la vena central (zona 3), inducirían la expresión de Factores Inducibles por Hipoxia (HIFs). Estos son una familia de factores de transcripción que responden frente a estímulos de hipoxia. En condiciones normales, los HIFs son hidroxilados y luego ubiquitinizados para ser degradados en la proteosoma, pero frente a condiciones de hipoxia, los HIFs no son hidroxilados y forman dímeros con ARNt. Estos dímeros se traslocan al núcleo donde activan genes de respuesta frente a hipoxia. Estos genes promueven la síntesis de mediadores pro-inflamatorios como IL-6, IL-1b y TNF- α , entre otros y pro-fibróticos como PAI-1, HO1, VEGF, eritropoyetina, ceruloplasmina, entre otros²⁷. Se ha encontrado que, específicamente los HIF- α , jugarían un rol clave en la aparición de la fibrosis hepática al aumentar la expresión de la enzima lisil oxidasa (LOX) por parte de las células estrelladas y fibroblastos del hígado²⁸. Por último, datos recientes relacionan la hipoxia con el aumento de la permeabilidad intestinal y la alteración de la microbiota del tubo digestivo. Esto aumentaría los niveles de lipopolisacáridos en el eje intestino-hígado. Los lipopolisacáridos, especialmente aquellos producidos por bacterias gram negativas, producen una estimulación de receptores *Toll-Like 4* (TLR-4) en los hepatocitos, activando por lo tanto la respuesta inflamatoria²⁹.

En un meta-análisis de datos individuales obtenidos a partir de dos estudios de cohorte en Francia, incluyendo un total de 2.120 participantes, el 75% presentaba esteatosis hepática mediante el uso de test no invasivos, siendo la AOS un factor de riesgo significativo para el desarrollo de esteatosis hepática, así como la obesidad, el género masculino y la DM2³⁰.

Efectos metabólicos del tratamiento del AOS

Para la mayoría de los pacientes con AOS, las claves de la terapia se basan en el tratamiento conservador e incluyen la pérdida de peso, realizar una correcta higiene del sueño, así como identificar factores predisponentes como alteraciones anatómicas, terapias posturales y manejar otras comorbilidades como la congestión nasal y el reflujo gastroesofágico^{31,32}. De acuerdo con las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Medicina del Sueño, en aquellos pacientes con AOS moderado o severo se recomienda el uso de CPAP (*continuous positive airway pressure*). Este dispositivo es considerado el tratamiento más efectivo en reducir el IAH y la somnolencia, demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)³³.

El tratamiento de la obesidad y del AOS en su conjunto son los pilares esenciales de todos estos pacientes. El cambio en el estilo de vida y la dieta estricta se asocia a una disminución de 5,65 kg, con una caída del IMC de 2,3 kg/m², además, con una disminución de los eventos respiratorios de 4,55 eventos/h. El CPAP por sí solo se asocia a una discreta, pero significativa disminución del

peso, con caída del IMC y expresión de niveles de leptina^{34,35}. En un meta-análisis de 12 estudios que evaluaron los cambios en el peso e IMC posterior a CPAP, se encontró que el CPAP disminuyó el IMC en $-0,13 \pm 0,27$ kg/m², comparado con el grupo control, $-0,01 \pm 0,24$ kg/m², mientras que la disminución de peso fue de $-0,41 \pm 0,71$ kg para CPAP, y $-0,09 \pm 0,71$ kg para los controles³⁵. Mientras que los niveles de leptina reportan una disminución de 1,44 unidades (95%-CI, 1,11-1,77, $p < 0,01$) a contar del tercer día de uso de CPAP³⁴.

Respecto al impacto de la cirugía en el control de la obesidad y AOS, existe un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 49 pacientes evaluó la diferencia en el cambio en el IMC y número de IAH entre pacientes sometidos a cirugía con banda gástrica comparado versus CPAP. Se incluyeron pacientes con IMC entre 35-45 kg/m² y AOS moderado a severo. El grupo aleatorizado a banda gástrica presentó una disminución del IMC de 3,2 kg/m² a los 9 meses, comparado con el grupo CPAP de 1,2 kg/m². Sin embargo, la reducción del IAH fue superior en el grupo tratado con CPAP (18,6 eventos/h. en cirugía vs. 28,2 eventos/h. en grupo CPAP), $p = 0,02$ a los 9 meses de seguimiento³⁶.

El tratamiento con CPAP ha demostrado resultados contradictorios en prevenir la progresión de las enfermedades metabólicas. Si bien, existe evidencia de un beneficio del CPAP en la obesidad y la disminución de biomarcadores asociados a hemorragia intracerebral (HIC), los ECAs diseñados para evaluar cambios en pacientes diabéticos, no mostraron beneficios en reducción de la HBA1c, glicemia de ayuno y complicaciones asociadas a la diabetes, como la retinopatía diabética⁴. Yang *et al.* estudiaron el efecto de CPAP sobre el control de glicemias en pacientes sin diagnóstico de DM2 y AOS, encontrando que el tratamiento con CPAP se asocia a una disminución de 0,55 (95%-IC, 0,20-0,91) en el test de HOMA³⁷. Respecto al control metabólico en pacientes con DM2 y AOS, en un meta-análisis con un total de 5.953 participantes con seguimiento entre 2,7-16 años, encontraron que pacientes con AOS moderado-severo tienen un riesgo de diabetes RR=1,63 (95%-IC 1,09-2,45) comparado con sanos¹³. En otro estudio se midió la hemoglobina glicosilada de 60 pacientes con diabetes y sospecha de AOS, encontrando que 77% de los pacientes presentaba un AHI ≥ 5 eventos/h, mientras que 38% presentaba criterios moderado-severo. Al comparar estos pacientes con el grupo de pacientes diabéticos sin AOS, el promedio de hemoglobina glicosilada del grupo AOS era 1,49% superior al grupo control en los leves y 3,69% en los pacientes con severo^{38,39}. Los ECAs agrupados en revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado que el uso de CPAP en pacientes con resistencia a la insulina, evaluada mediante el índice HOMA, reportan una significativa reducción del índice HOMA, lo que sugiere que el tratamiento de la resistencia a la insulina, en pacientes no diabéticos, tiene un efecto en prevenir la progresión hacia DM2⁴⁰.

Finalmente, la evidencia derivada desde ECAs respecto al beneficio en el tratamiento con CPAP en pacientes con AOS y MALFD no ha demostrado cambios significativos en reducir las concentraciones de aminotransferasas y de cambios en la severidad evaluados mediante mediciones no invasivas de la fibrosis hepática, sin embargo, la calidad metodológica de los ECAs es muy baja³⁹.

Síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO)

Como se mencionó previamente, la obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de AOS y de obstrucción en la vía aérea superior. Otro fenómeno relevante asociado a interacción entre los fenómenos de obstrucción de la vía aérea y la obesidad hace referencia con los cambios a nivel de ventilación alveolar reportados en esta población, y su implicancia con el síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO) (también conocido como síndrome de Pickwick)⁴¹. La obesidad produce una disminución del volumen corriente, lo que en el tiempo se traduce en un intercambio gaseoso inefectivo, promoviendo la hipercapnia (retención de CO₂), fenómenos característicos del SHO.

Sin embargo, el SHO es una enfermedad clínica distinta, en la que se combina el diagnóstico de trastorno respiratorio del sueño, con hipercapnia diurna y obesidad, una vez excluidas otras causas de hipoventilación (alteraciones de la pared torácica, causas de sistema nervioso central, entre otras)⁴². Se estima que un 90% de los pacientes con SHO tiene coexistencia de AOS, y un 70% AOS severo, lo que hace que ambas patologías estén estrechamente ligadas^{42,43}.

De manera tradicional, el SHO se asocia a peores desenlaces clínicos y morbimortalidad, con admisiones frecuentes a los servicios de urgencias y requerimientos de ventilación invasiva durante exacerbaciones cardiorrespiratorias, lo que aumenta los costos asociados a atención en salud⁴⁴. En este grupo, la prevalencia de comorbilidades metabólicas es aún más alta, en el estudio Pickwick, ECA multicéntrico diseñado para evaluar el impacto de la ventilación no invasiva usando CPAP y ventiladores mecánicos no invasivo tipo BiPAP en 16 centros de España, el IMC promedio fue de 42,9 kg/m², la circunferencia cervical fue de 45 cm, mientras que la prevalencia de DM2 fue de 41%, dislipidemia 48%. En la fase ambulatoria, dentro de los principales resultados de este estudio, se logró demostrar que el uso de ventiladores CPAP no son inferiores a los BiPAP en términos de morbimortalidad y estancias hospitalarias en un plazo de seguimiento de 5,5 años. Esto se asocia con un menor gasto económico respecto a la adquisición de los equipos^{45,46}.

Proyecciones e investigación futura

A pesar de los resultados del CPAP en desenlaces metabólicos, existen múltiples cuestionamientos respecto al diseño e implementación de los ECAs. Literatura reciente ha sugerido que el uso

del IAH como marcador de severidad de la AOS es insuficiente en identificar subtipos de pacientes con distinto riesgo de presentar complicaciones a largo plazo⁴⁷. Además, la adherencia al CPAP reportada en la mayoría de los ECAs es baja, lo que afecta significativamente los resultados de los estudios⁴⁸. Se recomienda una adherencia de 4 horas de CPAP efectivo por noche para lograr resultados a largo plazo. En este sentido es clave entender a la AOS como una enfermedad heterogénea, con distintas manifestaciones y comorbilidades asociadas a distinto pronóstico, y, por lo tanto, distinto enfoque terapéutico.

Estudios observacionales previos han asociado diferente riesgo de enfermedad cardiovascular incidente y mortalidad cardiovascular con hipoxemia severa^{4,49}. Los fenotipos predominantemente metabólicos están asociados a peor pronóstico y mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. En Chile, el subgrupo de hombres obesos, con AOS moderada a severa y alta

carga de comorbilidades metabólicas tiene un riesgo de muerte cardiovascular⁵. De manera adicional, en este mismo grupo, la hipoxia nocturna calculada a través de los indicadores oximétricos se asocia con mayor incidencia de mortalidad, por lo que necesitamos incorporar estos hallazgos clínicos y de variables disponibles en los estudios del sueño para enfocar las estrategias terapéuticas siguiendo un enfoque basado en medicina de precisión²⁰.

CONCLUSIÓN

La asociación entre la obesidad y AOS es prevalente y se asocia a peores pronósticos a largo plazo, con mayor riesgo de presentar enfermedades metabólicas. Un enfoque multidisciplinario incluyendo los fenotipos de la AOS y sus comorbilidades son claves para un enfoque personalizado, determinando de mejor manera las intervenciones terapéuticas.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-9. doi: 10.1056/NEJMc1816152
- Labarca G, Cruz NR, Descalzi F. [Multisystemic involvement in obstructive sleep apnea]. *Rev Med Chil*. 2014;142(6):748-57. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872014000600009
- Labarca G, Gower J, Lamperti L, Dreyse J, Jorquera J. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep Breath*. 2020;24(2):751-60. doi: 10.1007/s11325-019-01967-4
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Schmidt A, Rivera F, Letelier F, et al. A clinic-based cluster analysis in patients with moderate-severe obstructive sleep apnea (OSA) in Chile. *Sleep Med*. 2020;73:16-22. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.001
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Gaete MI, Jorquera J. Performance of instruments aimed at detecting obstructive sleep apnea syndrome among individuals in Chile. *J Bras Pneumol*. 2019;46(1):e20190015. doi: 10.1590/1806-3713/e20190015
- Labarca G, Valdivia G, Onate A, Navarrete C, Araya J, Fernandez-Bussy I, et al. Prevalence of STOP BANG questionnaire and association with major cardiovascular events in hospitalized population: is it enough with currently used cardiovascular risk measurements? *Sleep Med*. 2019;61:82-7. doi: 10.1016/j.sleep.2019.02.019
- Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, et al. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. *The Importance of Tongue Fat*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):718-27. doi: 10.1164/rccm.201903-0692OC
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0
- Wang X, Fan J, Du Y, Ma C, Ma X, Nie S, et al. Clinical significance of obstructive sleep apnea in patients with acute coronary syndrome in relation to diabetes status. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000737. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000737
- Koo CY, Drager LF, Sethi R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes Independently Add to Cardiovascular Risk After Coronary Revascularization. *Diabetes Care*. 2018;41(2):e12-e14. doi: 10.2337/dc17-0759
- Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, Gokhale K, Taverner T, Hanif W, et al. Obstructive Sleep Apnea, a Risk Factor for Cardiovascular and Microvascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1868-77. doi: 10.2337/dc19-2116
- Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*. 2013;18(1):140-6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02267.x
- Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016;25:156-61. doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.009
- Xu PH, Hui CKM, Lui MMS, Lam DCL, Fong DYT, Ip MSM. Incident Type 2 Diabetes in OSA and Effect of CPAP Treatment: A Retrospective Clinic Cohort Study. *Chest*. 2019;156(4):743-53. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.130
- Li X, Sotres-Alvarez D, Gallo LC, Ramos AR, Aviles-Santa L, Perreira KM, et al. Associations of Sleep-disordered Breathing and Insomnia with Incident Hypertension and Diabetes. *The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):356-65. doi: 10.1164/rccm.201912-2330OC
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Schmidt A, Rivera F, Letelier F, et al. Risk of mortality among patients with moderate to severe obstructive sleep

- apnea and diabetes mellitus: results from the SantOSA cohort. *Sleep Breath*. 2021. doi: 10.1007/s11325-020-02283-y
18. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Letelier F, Schmidt A, Rivera F, et al. Clinical utility of oximetric parameters to identify a high-risk phenotype of moderate-severe Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Clin Respir J*. 2020;14(12):1166-75. doi: 10.1111/crj.13256
 19. Labarca G, Campos J, Thibaut K, Dreyse J, Jorquera J. Do T90 and SaO2 nadir identify a different phenotype in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath*. 2019;23(3):1007-10. doi: 10.1007/s11325-019-01860-0
 20. Labarca G, Jorquera J, Dreyse J, Salas C, Letelier F. Hypoxemic features of obstructive sleep apnea and the risk of mortality: a cluster analysis. *Sleep Breath*. 2021;25(1):95-103. doi: 10.1007/s11325-020-02064-7
 21. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
 22. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431
 23. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Perez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int*. 2009;29(1):82-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01823.x
 24. Parikh MP, Gupta NM, McCullough AJ. Obstructive Sleep Apnea and the Liver. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):363-82. doi: 10.1016/j.cld.2019.01.001
 25. Umbro I, Fabiani V, Fabiani M, Angelico F, Del Ben M. Association between non-alcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *World J Gastroenterol*. 2020;26(20):2669-81. doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2669
 26. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010;52(2):774-88. doi: 10.1002/hep.23719
 27. Aron-Wisniewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism*. 2016;65(8):1124-35. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.004
 28. Mesarwi OA, Shin MK, Bevans-Fonti S, Schlesinger C, Shaw J, Polotsky WY. Hepatocyte Hypoxia Inducible Factor-1 Mediates the Development of Liver Fibrosis in a Mouse Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168572. doi: 10.1371/journal.pone.0168572
 29. Nobili V, Alisi A, Cutrera R, Carpino G, De Stefanis C, D'Orta V, et al. Altered gut-liver axis and hepatic adiponectin expression in OSAS: novel mediators of liver injury in paediatric non-alcoholic fatty liver. *Thorax*. 2015;70(8):769-81. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206782
 30. Jullian-Desayes I, Trzepizur W, Boursier J, Joyeux-Faure M, Bailly S, Benmerad M, et al. Obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD: an individual participant data meta-analysis. *Sleep Med*. 2021;77:357-64. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.004
 31. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
 32. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(3):210-20. doi: 10.7326/M12-3187
 33. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):471-83. doi: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704
 34. Chen X, Niu X, Xiao Y, Dong J, Lu M, Kong W. Effect of continuous positive airway pressure on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(4):610-8. doi: 10.1177/0194599814562719
 35. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015;70(3):258-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205361
 36. Bakker JP, Tavakkoli A, Rueschman M, Wang W, Andrews R, Malhotra A, et al. Gastric Banding Surgery versus Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1080-3. doi: 10.1164/rccm.201708-1637LE
 37. Yang D, Liu Z, Yang H. The impact of effective continuous positive airway pressure on homeostasis model assessment insulin resistance in non-diabetic patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(6):499-504. doi: 10.1002/dmrr.2301
 38. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969-74. doi: 10.1136/thx.2006.074351
 39. Labarca G, Cruz R, Jorquera J. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):133-9. doi: 10.5664/jcsm.6900
 40. Abud R, Salgueiro M, Drake L, Reyes T, Jorquera J, Labarca G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2019;62:14-21. doi: 10.1016/j.sleep.2018.12.017
 41. Verbraecken JA, De Backer WA. Upper airway mechanics. *Respiration*. 2009;78(2):121-33. doi: 10.1159/000222508
 42. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):218-25. doi: 10.1513/pats.200708-122MG
 43. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120(2):369-76. doi: 10.1378/chest.120.2.369
 44. Castro-Anon O, Perez de Llano LA, De la Fuente Sanchez S, Golpe R, Mendez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117808. doi: 10.1371/journal.pone.0117808
 45. Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I, Gomez de Terreros FJ, Sanchez-Quiroga MA, Romero A, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10182):1721-32. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32978-7
 46. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Pickwick Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):86-95. doi: 10.1164/rccm.201410-1900OC
 47. Javaheri S, Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F. CPAP Treatment and Cardiovascular Prevention: We Need to Change the Design and Implementation of Our Trials. *Chest*. 2019;156(3):431-7. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.092
 48. Labarca G, Abud R. Impact of continuous positive airway pressure on glucose metabolism. *Sleep Med*. 2020;65:149. doi: 10.1016/j.sleep.2019.10.009
 49. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1149-1157. doi: 10.1093/eurheartj/ehy624. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(14):1157.