

El registro de CO₂ transcutáneo contribuye a la subclasificación de las apneas del sueño obstructivas

Transcutaneous CO₂ monitoring contributes to the subclassification of obstructive sleep apnea

O registro transcutâneo de CO₂ contribui para a subclassificação das apneias do sono

MARIANA KSIAZENICKI⁽¹⁾, ANA MUSSETTI⁽¹⁾, FLORENCIA ARTOLA⁽¹⁾, FERNANDA ESCUDER⁽¹⁾, LILIAN CHIAPPELLA⁽¹⁾, GIMENA GONZÁLEZ⁽¹⁾, JOSÉ P. ARCOS⁽¹⁾, GABRIELA SANTAMARINA⁽¹⁾, LUCÍA MORALES⁽¹⁾, ROSSANA FRATTINI⁽¹⁾

(1) Unidad de Sueño, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
Correos electrónicos:
marianaksiazenicki@gmail.com,
anamusetti@gmail.com,
mafartola@gmail.com,
fernandaescuder@gmail.com,
lilianchiappella@gmail.com,
gimena2001@gmail.com,
arcosjosepedro@gmail.com,
gsantamarina13@gmail.com,
luciamoralescosta@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6379-4977
ORCID: 0000-0003-3014-7591
ORCID: 0000-0003-1574-6238
ORCID: 0009-0007-8868-6092
ORCID: 0009-0009-0767-6920
ORCID: 0000-0001-8016-1290
ORCID: 0000-0002-8242-9606
ORCID: 0009-0002-7075-5911
ORCID: 0009-0004-0631-9618
ORCID: 0009-0001-0183-4758

RESUMEN

La hipercapnia resultante de apneas del sueño es una consecuencia fisiopatológica de relevancia, que puede provocar disfunciones cardíacas, circulatorias, neurológicas y renales. Es un tema de investigación reciente, desde que se cuenta con la medición de CO₂ transcutánea. La prevalencia en pacientes con apneas del sueño, y sus factores predictivos, no son completamente conocidos. Si bien se han descrito distintos fenotipos de apneas del sueño, el registro de PtCO₂ no se ha usado frecuentemente para su clasificación. El objetivo de este estudio es presentar los resultados de 242 pacientes que consultaron por apneas obstructivas del sueño, a quienes se estudió con polisomnografía completa y presión transcutánea de CO₂. El aumento de CO₂ durante el sueño estuvo presente en 23.6 % de los pacientes. El valor de PtCO₂ de vigilia permitió clasificarlos en grupos con distintos grados de severidad y fue el predictor de aumento más importante. El bicarbonato plasmático, el tiempo transcurrido en apneas y los períodos de sueño REM con desaturación de oxígeno persistente, fueron los hechos frecuentemente asociados. La inclusión de la hipercapnia durante el sueño, entre las características para subclasificar al síndrome, podría contribuir al tratamiento específico y personalizado.

Palabras clave: Hipercapnia, presión transcutánea de CO₂, apneas obstructivas del sueño, síndrome de hipoventilación-obesidad, fenotipos

ABSTRACT

Hypercapnia resulting from sleep apnea is a significant pathophysiological consequence that can lead to cardiac, circulatory, neurological, and renal dysfunction. This topic of research has been the subject of recent research since transcutaneous CO₂ measurement became available. Its prevalence in patients with obstructive sleep apnea and its predictive factors are not fully understood. Although different sleep apnea phenotypes have been described, PtCO₂ monitoring has not been frequently used for classification. The objective of this study is to present a review of 242 patients presenting for sleep apnea, who underwent complete polysomnography and transcutaneous CO₂ pressure monitoring. Increased CO₂ during sleep was present in 23.6% of patients. The waking PtCO₂ level allowed classification into groups with varying degrees of severity and was the most significant predictor of increased CO₂. Plasma bicarbonate, time spent in apnea, and REM sleep periods with persistent oxygen desaturation were the most frequently associated factors. Including sleep hypercapnia among the characteristics for subclassifying the syndrome could contribute to specific and personalized treatment.

Key words: Hypercapnia, transcutaneous CO₂ pressure, obstructive sleep apnea, obesity-hypoventilation syndrome, phenotypes

RESUMO

A hipercapnia resultante da apneia do sono é uma consequência fisiopatológica significativa que pode levar à disfunção cardíaca, circulatória, neurológica e renal. É um assunto de pesquisa recente, desde que a medição transcutânea de CO₂ está disponível. Sua prevalência em pacientes com apneia do sono obstrutivas e seus fatores preditivos não são totalmente conhecidos. Embora diferentes fenótipos de apneia do sono tenham sido descritos, o registro de PtCO₂ não tem sido frequentemente usado para sua classificação. O objetivo deste estudo é apresentar os dados de 242 pacientes que consultaram por apneia do sono, que foram submetidos a polissonografia completa e pressão transcutânea de CO₂. O aumento de CO₂ durante o sono estava presente em 23.6% dos pacientes. O valor de PtCO₂ ao acordar permitiu classificá-los em grupos com diferentes graus de gravidade e foi o mais importante preditor de aumento. Bicarbonato plasmático, tempo gasto em apneias e períodos de sono REM com dessaturação de oxigênio foram eventos frequentemente associados. A inclusão da hipercapnia do sono entre as características para subclassificação da síndrome pode contribuir para um tratamento específico e personalizado.

Palavras-chave: Hipercapnia, pressão transcutânea de CO₂, apneia do sono, síndrome de obesidade-hipoventilação, fenótipos

INTRODUCCIÓN

La alteración del intercambio gaseoso pulmonar provocado por las apneas del sueño es una de sus consecuencias más relevantes. Los episodios de desaturación de oxígeno de la sangre arterial han sido reconocidos desde la descripción del trastorno^(1, 2) y se ha profundizado extensamente en su estudio^(3, 4).

El aumento de la presión parcial de anhídrido carbónico arterial (PaCO₂), provoca repercusiones fisiopatológicas conocidas en el sistema de control ventilatorio, en la función cardíaca y circulatoria, en el sistema nervioso simpático y en la función renal⁽⁵⁾. Sólo recientemente, desde que estuvo disponible su medición transcutánea (PtCO₂), ha sido posible estudiar el aumento de la PCO₂, sin interferir con el sueño. El registro continuo se obtiene con electrodos cutáneos sensibles al CO₂ que difunde desde los capilares a través de la piel. Es posible estimar la PCO₂ arterial, teniendo en cuenta que la PtCO₂ no es igual a la arterial ni a la capilar, ya que el calentamiento de la piel incrementa el metabolismo celular y el intercambio gaseoso subepidérmico⁽⁶⁾. La digitalización de la señal mejora los datos obtenidos y reduce los tiempos de reacción y respuesta. Las características de este método (estabilidad, deriva por calibración, exactitud y precisión) han sido estudiados⁽⁷⁾ y su uso normatizado para los estudios del sueño⁽⁸⁾.

Las apneas del sueño por obstrucción orofaríngea (AOS) producen un trastorno heterogéneo, por lo que se han propuesto distintos tipos clínicos y fisiológicos, ya que el mejor conocimiento de sus mecanismos de enfermedad puede mejorar la respuesta al tratamiento⁽⁹⁾. El objetivo de este estudio es presentar los hallazgos polisomnográficos con registro simultáneo de PtCO₂, en un grupo de pacientes estudiados por AOS, describiendo sus características, la prevalencia del aumento de PtCO₂, su cuantificación, sus formas de presentación y su posible aporte a la clasificación de fenotipos.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

Se analizaron los datos de 242 pacientes que consultaron consecutivamente en la Unidad de Sueño del Hospital de Clínicas entre abril de 2018 y diciembre de 2024 (con 2 años de interrupción debidos a la pandemia de SARS-CoV-2). Los datos fueron recogidos en una historia clínica electrónica diseñada para esta patología (www.evimed.net). Se seleccionaron pacientes con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años; diagnóstico clínico de AOS; índice de apneas+hipopneas por hora de sueño (IAH) igual o mayor a 5. Los criterios de exclusión fueron: evidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad neuromuscular o de la caja torácica. Clínicamente se tuvo especial cuidado en excluir a los pacientes con enfermedad

metabólica descompensada, enfermedad cardíaca descompensada y en tratamiento con fármacos depresores del sistema nervioso central.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Se obtuvo consentimiento informado en todos los pacientes.

MEDIDAS

Serealizó polisomnografía (PSG) completa atendida por técnico, que incluyó registro simultáneo de: video con luz infrarroja, posición corporal, electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma mentoniano y de miembros, micrófono en el cuello, electrocardiograma, flujo aéreo nasal y bucal (termistor), flujo nasal (presión), movimientos respiratorios abdominales y torácicos (sensor piezoelectrónico), saturación de oxígeno del pulso (SpO₂) con polígrafos ATI Delphos y Nihon Koden Neuoworkbench 04-32. La PtCO₂ se registró con monitor SenTec Ag Digital Monitoring System, Thervil, Switzerland con V-STATS 4.01 software. El sensor fue colocado en región frontal de cara. Se utilizaron los valores de PtCO₂ corregidos por deriva⁽¹⁰⁾. La estadificación del sueño se realizó en forma manual mediante lectura del registro diferida, siguiendo criterios estandarizados de Rechtschaffen y Kales y la estadificación según el manual de la AASM⁽⁸⁾.

La PtCO₂ se registró en decúbito dorsal, en vigilia y durante el sueño. El valor en vigilia se determinó con el promedio de valores durante la vigilia previa al comienzo del sueño. Se cuantificaron los valores de: PtCO₂ media (promedio en decúbito durante el tiempo total de registro); PtCO₂ máxima (pico de PtCO₂) y ΔPtCO₂ (máxima -vigilia). Los períodos de aumento de PtCO₂ se expresaron como porcentaje de tiempo acumulado con PtCO₂ igual o mayor a 48mmHg, (TA48); PtCO₂ igual o mayor a 50mmHg (TA50) y PtCO₂ igual o mayor a 55mmHg (TA55). Se cuantificó la disminución de oxigenación tisular como: porcentaje de tiempo acumulado con SpO₂ menor de 90% (TA90%) y por los episodios de desaturación de corta duración (segundos) ≥3% al valor pre-evento, cuantificados como índice de desaturaciones por hora (IDO).

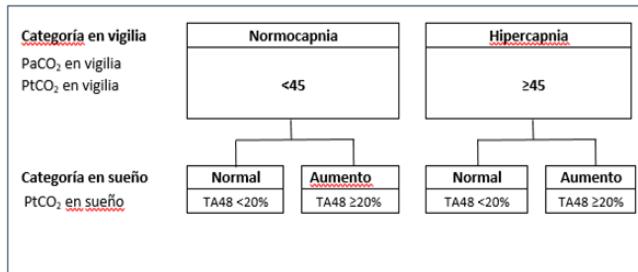
Fue posible obtener gases en sangre arterial en 159 pacientes, en un día previo a la PSG, en vigilia, en posición sentada, respirando al aire. Se analizaron: pH, bicarbonato (HCO₃⁻), presión parcial de CO₂ (PaCO₂) y de O₂ (PaO₂) (ABL330, Radiometer). Se realizó espirometría a los pacientes que presentaron hipercapnia en vigilia, excluyendo del análisis a los que mostraron limitación del flujo espiratorio (Carefusion Vmax Encore y EasyOne® Air).

ANÁLISIS DE DATOS

Los pacientes fueron divididos en las siguientes categorías, según los datos PaCO₂ en vigilia y de PtCO₂ en vigilia: normocapnia (PCO₂ <45 mmHg) o hipercapnia (PCO₂ ≥

45mmHg). Estas categorías fueron a su vez subdivididas según si el tiempo acumulado con $\text{PtCO}_2 \geq 48\text{mmHg}$, fuera menor o mayor a 20% del registro (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de categorización de los pacientes



PtCO_2 : presión parcial transcutánea de anhídrido carbónico (mmHg). TA48 < 20%: tiempo acumulado con PtCO_2 igual o mayor a 48mmHg, durante menos del 20% del registro.

Los datos cuantitativos se expresan en media \pm desvió estándar. Los datos cualitativos se expresan en frecuencia absoluta y porcentaje. Se evaluó la distribución normal de las variables cuantitativas con test de Kolmogorov Smirnov (estadístico D). Se realizó el análisis estadístico de los datos con test de t, análisis de varianza, chi cuadrado y test de correlación-regresión lineal, utilizando Jamovi Software. Se aceptó como significativo un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

DATOS DE VIGILIA

Las características demográficas y los resultados en vigilia se observan en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos y resultados en vigilia

| Pacientes | |
|---------------------------------|-----------------|
| n (pacientes) | 242 |
| Sexo femenino, n (%) | 134 (55) |
| Edad, años | 55.8 \pm 12.9 |
| IMC, (kg/m^2) | 36.4 \pm 7.8 |
| Sangre arterial | |
| n (pacientes) | 159 |
| PaO_2 , mmHg | 84.5 \pm 17.8 |
| PaCO_2 , mmHg | 41.3 \pm 5.9 |
| pH _a | 7.40 \pm 0.03 |
| HCO_3^- (mEq/L) | 25.0 \pm 2.6 |
| Espirometría | |
| n (pacientes) | 63 |
| CVF (% normal) | 90.7 \pm 22.2 |
| VEF1s (% normal) | 86.8 \pm 25.0 |
| VEF1s/CVF (%) | 78.2 \pm 6.4 |

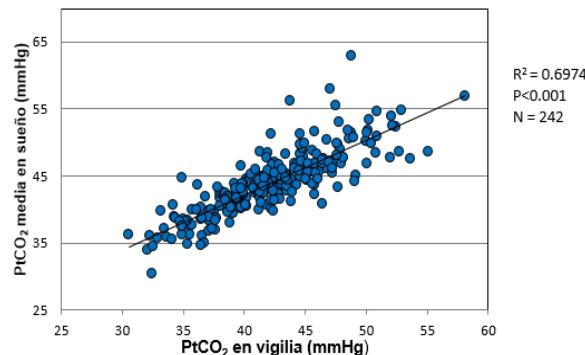
IMC: índice de masa corporal (kg/talla^2); n: número de pacientes. PaO_2 : presión parcial de oxígeno en sangre arterial (mmHg). PaCO_2 : presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial (mmHg). HCO_3^- : bicarbonato plasmático (miliequivalentes por litro). CVF: Capacidad vital forzada (% del normal). VEF1s: Volumen espirado en el primer segundo (VEF1s, % del normal) = 86.8 \pm 25.0; VEF1s/CVF (%) = 78.2 \pm 6.4.

El sexo femenino predominó en la muestra (55%). El índice de masa corporal (IMC, kg/m^2) promedio fue de 36.4 ± 7.8 . Su distribución mostró a 126 pacientes (52%) con valor entre 30 y 40, y a 69 (29%) con valor mayor de 40.

La PaCO_2 media de 159 pacientes, ($41.3 \pm 5.9\text{mmHg}$) (K-S D = 0.0871), fue similar a la PtCO_2 media en vigilia ($41.9 \pm 4.9\text{mmHg}$) (K-S D = 0.052), sin diferencias significativas ($p = 0.16$).

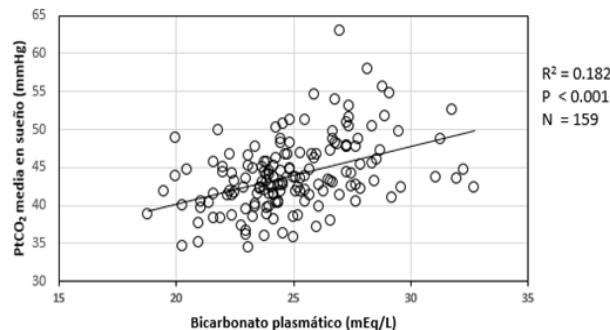
La PtCO_2 media de vigilia de los 242 pacientes (42.9 ± 4.9) (K-S D = 0.053) mostró una correlación lineal significativa con

la PtCO_2 media en el sueño ($R^2 = 0.6974$, $p < 0.001$) (K-S D = 0.065) (Figura 1).

Figura 1. PtCO_2 en vigilia y PtCO_2 media en el sueño

Correlación entre presión transcutánea de CO₂ (PtCO_2 , mmHg) en vigilia y PtCO_2 media durante el sueño.

El valor medio de HCO_3^- arterial fue de $25.0 \pm 2.6 \text{ mEq/L}$ (K-S D = 0.086) y su distribución mostró valores $\geq 27 \text{ mEq/L}$ en 35 pacientes (22.7%). El bicarbonato plasmático se correlacionó con la PtCO_2 media durante el sueño, en forma lineal positiva moderada, significativa ($R^2: 0.1821$, $p < 0.001$) (Figura 2).

Figura 2. Bicarbonato plasmático y PtCO_2 media en el sueño

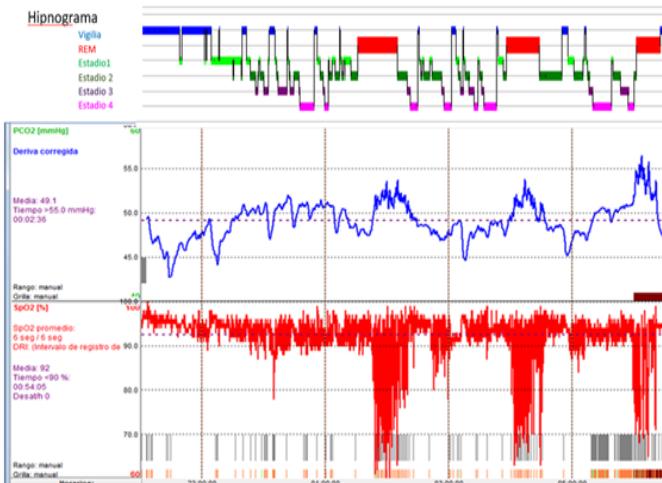
Correlación entre bicarbonato plasmático (HCO_3^- , mEq/L) y PtCO_2 (mmHg) media durante el sueño.

El pH arterial promedio fue = 7.40 ± 0.03 . La presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2 , mmHg) media = 84.5 ± 17.8 , fue normal para la calculada por la edad⁽¹¹⁾. Las espirometrías de los pacientes con hipercapnia en vigilia mostraron Capacidad Vital Forzada (CVF, % del normal) = 90.7 ± 22.2 ; Volumen espirado en el primer segundo (VEF1s, % del normal) = 86.8 ± 25.0 ; VEF1s/CVF (%) = 78.2 ± 6.4 .

REGISTRO DE PtCO_2

Los aumentos de PtCO_2 se observaron en distintos estadios del sueño, con duración heterogénea. Mediante la observación de los registros en correlación con los hipnogramas, pudieron observarse:

- incrementos significativos durante el sueño REM, coincidentes con los episodios de hipoxia-reoxigenación de las apneas e hipopneas;
- incrementos progresivos significativos, independientes de los episodios de apneas y del estadio del sueño;
- incrementos coincidentes con estadios del sueño 3 y 4, de menor entidad (Figura 3).



POLISOMNOGRAFÍA Y PtCO₂

Los promedios de los datos de PSG fueron: Tiempo Total de Sueño = 355 ± 93 min; Eficiencia del sueño = 70.1 ± 18.9; Microdespertares por hora = 44.6 ± 24.5; Sueño NoREM = 85.4 ± 12.8%; Sueño REM = 14.0 ± 7.9%. El grado de severidad del AOS medido por IAH, resultó en promedio severo = 44.1 ± 28.5. La severidad de la hipoxia durante el sueño resultó moderada, medida por TA90% = 18.6 ± 33.6 y por IDO = 26.5 ± 25.4.

Los datos de los pacientes según PaCO₂ de vigilia se muestran en la Figura 4. El aumento de PtCO₂ durante el sueño, medido por TA48 se observó en 46 (Grupo B+D, 28.9%) de 159 pacientes. Estuvo presente en 28 (Grupo D, 66.7%) de 42 pacientes con hipercapnia en vigilia (Grupo D+C). Sólo se presentó en 18 (Grupo B, 15.4%) de 117 pacientes con normocapnia en vigilia (Grupo A+B) ($\chi^2 = 39.53$, $p < 0.0001$).

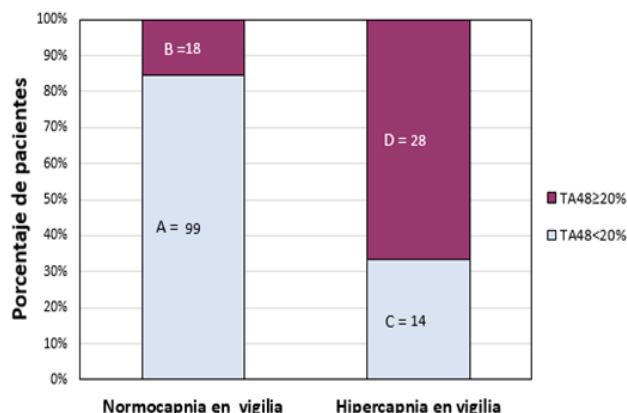


Figura 4. Pacientes con aumento PtCO₂ en sueño, según PaCO₂ en vigilia

Porcentaje de pacientes y PtCO₂ durante el sueño. Barras oscuras: TA48≥20%.

Barras claras: TA48<20%. El aumento se observó en 28 (Grupo D, 66.7%) de 42 pacientes (Grupo D+C) con hipercapnia en vigilia. Sólo estuvo presente en 18 (Grupo B, 15.4%) de 117 pacientes (Grupo A+B) con normocapnia en vigilia ($\chi^2 = 39.53$, $p < 0.0001$).

Los datos de los pacientes divididos en categorías según su PtCO₂ en vigilia y según el comportamiento de PtCO₂ durante el sueño se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos polisomnográficos según categorías de pacientes

| Grupos | A | | B | | P | |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|---------------|----|--|
| | Normocapnia | | Hipercapnia | | | |
| | PtCO ₂ en vigilia | PtCO ₂ en sueño | Normal | Aumento | | |
| Número (%) | 160 (66.1) | 19 (7.9) | 25 (10.2) | 38 (16.4) | | |
| Sexo fem, n (%) | 97.0 (61) | 10.0 (53) | 10.0 (40) | 16.0 (43) | ns | |
| Edad, años | 56.9 ± 12.3 | 49.9 ± 15.1 | 57.0 ± 15.0 | 53.2 ± 11.9 | ns | |
| IMC | 35.7 ± 7.3 | 38.1 ± 7.2 | 35.6 ± 9.2 | 38.3 ± 8.4 | ns | |
| Resultados de PSG | | | | | | |
| TTR, min | 505.0 ± 30.2 | 505.9 ± 23.9 | 503.6 ± 32.5 | 506.9 ± 26.0 | ns | |
| TTS, min | 351.6 ± 90.8 | 393.6 ± 51.3 | 342.0 ± 88.8 | 372.4 ± 108.6 | ns | |
| NREM, %TTS | 85.6 ± 74.5 | 84.5 ± 2.0 | 87.1 ± 9.9 | 88.2 ± 16.2 | ns | |
| REM, %TTS | 13.6 ± 6.6 | 15.0 ± 6.6 | 14.7 ± 9.3 | 14.3 ± 7.7 | ns | |
| IAH, eventos/h | 38.2 ± 23.5 | 59.9 ± 33.8 | 46.9 ± 29.3 | 53.9 ± 37.0 | * | |
| Tiempo en A+H, min (n= 74) | 95.6 ± 48.8 | 172.3 ± 78.6 | 78.1 ± 59.3 | 134.3 ± 90.2 | * | |
| TA90, %TTS | 9.7 ± 17.3 | 28.1 ± 29.3 | 14.7 ± 17.2 | 28.9 ± 31.2 | *† | |
| IDO, des/h | 21.0 ± 20.1 | 44.0 ± 20.9 | 31.2 ± 27.5 | 37.4 ± 33.0 | * | |
| Resultados de PtCO2 | | | | | | |
| PtCO ₂ vig, mmHg | 39.3 ± 3.1 | 43.4 ± 1.3 | 46.5 ± 1.2 | 48.9 ± 4.3 | § | |
| PtCO ₂ media, mmHg | 41.2 ± 3.0 | 48.4 ± 2.5 | 49.4 ± 15.2 | 50.7 ± 3.5 | † | |
| PtCO ₂ max, mmHg | 46.2 ± 4.0 | 54.0 ± 2.9 | 51.2 ± 3.8 | 57.2 ± 5.2 | † | |
| PtCO ₂ max-vig, mmHg | 7.0 ± 0.2 | 10.6 ± 3.1 | 5.9 ± 8.1 | 8.3 ± 5.6 | * | |
| TA>48≥20% | 1.2 ± 3.3 | 51.9 ± 22.8 | 6.3 ± 6.4 | 71.3 ± 25.8 | *† | |
| TA>50≥20% | 0.2 ± 0.8 | 26.1 ± 26.5 | 0.9 ± 1.9 | 47.6 ± 34.6 | *† | |
| TA>55≥20% | 0.0 ± 0.0 | 6.4 ± 18.9 | 0.2 ± 0.5 | 13.7 ± 25.1 | *† | |

IMC: índice de masa corporal kg/m^2 . TTR: tiempo total de registro. TTS: tiempo total de sueño. NREM: estadios de sueño superficial S1, S2 y N3 (en porcentaje de TTS). REM: Estadio de sueño REM. IAH: índice de apneas+hipopneas por hora de sueño. Tiempo en A+H: minutos en apneas e hipopneas. TA90: tiempo acumulado con SpO <90%. IDO: episodios de desaturación de O_2 ≥3% por hora. PtCO₂: presión transcutánea de anhídrido carbónico. vig: en vigilia. máx: máxima. TA48≥20%: porcentaje del tiempo de registro con PtCO₂ igual o mayor a 48 mmHg; idem para 50 y 55 mmHg. *: $p < 0.005$ para la comparación entre grupos A y B. †: $p < 0.05$ para la comparación entre grupos C y D. §: $p < 0.05$ para la comparación entre grupos A, B, C y D. #: $p < 0.05$ para la comparación entre grupos A, B, y D. Valores expresados en media ± desvió estándar.

El aumento de PtCO₂ durante el sueño, medido por TA48≥20%, se observó en 57 (Grupos B+D, 23.6%) de 242 pacientes. Se observó el aumento en 38 (Grupo D, 60.3%) de 63 pacientes con hipercapnia en vigilia (Grupo C+D). Sólo se encontró en 19 (Grupo B, 11.9%) de 179 (Grupos A+B) pacientes con normocapnia en vigilia ($\chi^2 = 63.93$, $p < 0.0001$).

El TA48 fue mayor en el grupo B que en el A ($51.9 \pm 22.8\%$ vs. $1.2 \pm 3.3\%$) y en el grupo D ($71.34 \pm 25.8\%$ vs. $6.32 \pm 6.41\%$) que en el grupo C ($P < 0.05$) (Figura 5).

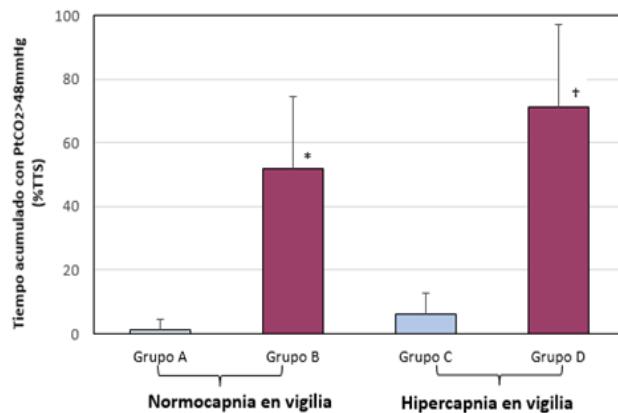


Figura 5. Tiempo acumulado en sueño con PtCO₂>48mmHg, según PtCO₂ en vigilia

Tiempo acumulado en sueño con PtCO₂>48mmHg, en porcentaje de tiempo total de sueño. Barras oscuras: con aumento significativo. Barras claras: sin aumento significativo. *: $p < 0.05$ para la comparación entre grupos A y B. †: $p < 0.05$ para la comparación entre grupos C y D. Valores en media ± desvió estándar.

En 41 pacientes (16.9%) se observó TA50≥20% y en 10 pacientes (4.1%) se observó TA55≥20%.

La PtCO₂ media y máxima fueron mayores cuando se comparó el grupo B y D vs A. La diferencia entre la PtCO₂ máxima y la de vigilia fue mayor en el grupo B vs A. El tiempo en apnea+hipopnea se encontró significativamente aumentado en el grupo B vs A. El tiempo en hipoxia medido por TA90% fue significativamente mayor en los grupos con aumento B vs A y D vs C. El IDO fue mayor en grupo B vs A.

DISCUSIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Este estudio se realizó en una muestra de pacientes consecutivos, que resultó con características similares a las previamente descritas para pacientes que consultan por AOS en la Unidad del Sueño de nuestro hospital⁽¹²⁾. El predominio de sexo femenino es común en la población que se asiste en nuestro hospital, probablemente por menor vínculo formal con el sistema de previsión social y difiere de otros estudios publicados⁽¹³⁾. La edad resultó la habitual para presentación del trastorno en la edad media de la vida, de la misma manera que la obesidad⁽¹⁴⁾.

PCO₂ EN VIGILIA

La hipercapnia en vigilia de pacientes con AOS y sus factores asociados con ha sido revisada sistemáticamente⁽¹⁵⁾, aunque no siempre se ha excluido la comorbilidad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En nuestra muestra encontramos prevalencia de hipercapnia en vigilia considerable sin vinculación estadística con el IMC. Si bien el IMC ha sido clásicamente vinculado a la hipercapnia⁽¹⁶⁾, es muy posible que otros índices antropométricos o imagenológicos de obesidad^(17, 18) puedan estar vinculados más específicamente. Otros estudios han encontrado una relación no lineal entre el IMC y la hipercapnia de vigilia o del sueño⁽¹⁹⁾. Existen además otros factores, distintos de la medición por IMC, que relacionan a la obesidad con la PCO₂. Los depósitos de grasa pueden ser no homogéneos, afectando en distinto grado a la motilidad diafragmática, la distensibilidad pulmonar y la resistencia de la pequeña vía aérea⁽²⁰⁾. Los pacientes obesos pueden también presentar una respuesta disminuida del sistema de control ventilatorio a los estímulos químicos normales⁽²¹⁾. La hipercapnia en vigilia y en sueño puede ser intermitente o sostenida, por lo que se ha propuesto clasificar a los pacientes obesos con bicarbonato ≥27 mEq/L, en el estadio II del síndrome de hipoventilación-obesidad⁽²²⁾. Sin embargo, la discriminación de pacientes con respuesta ventilatoria normal o anormal al CO₂ persiste como un objetivo clínico aún no concluido⁽²³⁾.

AUMENTO DE LA PtCO₂ DURANTE EL SUEÑO

Durante el sueño normal, la sensibilidad y la respuesta

ventilatoria al CO₂ disminuyen durante el sueño lento y el sueño REM. El aumento del CO₂ arterial y la acidosis leve, pueden ser fisiológicos. En los estudios publicados revisados, los pacientes con AOS presentan aumentos de PtCO₂ variables según criterios de inclusión^(24, 25). No todos los pacientes lo desarrollan y esto puede explicarse porque el intervalo inter-apneas se acompaña de hiperventilación. Muchas veces se acompaña de despertar, que responde a la presión negativa pleural y en menor grado a la hipercapnia⁽²¹⁾. Se han establecido límites arbitrarios para estadificar pacientes y para diagnosticar "hipoventilación" durante el sueño, basados en experiencias de expertos y en escasos estudios disponibles⁽⁸⁾. Los niveles utilizados para esta definición han pasado por el mismo proceso que los límites que definen hipoxia significativa durante el sueño o el valor de PaO₂ requerido para indicar oxigenoterapia en enfermedades pulmonares crónicas⁽²⁶⁾. Este proceso transcurre sucesivamente por experiencia de expertos, estudios retrospectivos y ensayos clínicos prospectivos, tras los cuales sus valores se modifican de acuerdo a la evidencia. Su uso por agencias regulatorias implica tanto datos científicos⁽²⁷⁾, como cuestiones éticas⁽²⁸⁾. Para este estudio hemos adoptado el término "aumento" de la PtCO₂ durante el sueño, por considerarlo fisiológicamente más exacto que "hipoventilación"⁽²⁹⁾.

Los criterios para diagnosticar hipercapnia durante el sueño pueden estar basados en límites arbitrarios de PtCO₂ media o máxima o basados en tiempo transcurrido con un valor elegido. La medida de la "carga de CO₂", similar a la "carga hipóxica"⁽⁴⁾, parecería más adecuada, pero aún no está disponible clínicamente. El software utilizado permitió cuantificar los aumentos mayores a 48, 50 y 55 mmHg, así como el valor medio y máximo. Por el criterio basado en tiempo, 57 pacientes, (23.6%) mostraron aumento de PtCO₂ medido por TA48≥20%. La aplicación de los criterios más específicos, TA50≥20% (41 pacientes, 16.9%) y TA55≥20% (10 pacientes, 4.1%), reduce la sensibilidad diagnóstica e indica la severidad de trastorno. Para la interpretación clínica del registro de PtCO₂ se ha propuesto la determinación de una línea de base (similar a la que en este estudio establecimos para determinar la PtCO₂ de vigilia), para luego fijar los límites de 5 y 10 mmHg superiores a este valor⁽³⁰⁾.

Qualitativamente, la observación del registro de PtCO₂ con la polisomnografía aporta otros datos. El aumento de PtCO₂ durante el sueño REM, que se acompaña de desaturación de oxígeno, sin re-oxigenación a la SpO₂ previa, puede indicar hipercapnia debida a disminución de la ventilación minuto⁽³¹⁾.

CORRELACIONES

La PtCO₂ en vigilia fue el factor predictor más importante vinculado al aumento de PtCO₂ en el sueño. Si bien no fue posible obtener sangre arterial en todos los pacientes (como sucede habitualmente en la actividad clínica), la PaCO₂ en

vigilia fue similar a la PtCO₂ de vigilia en 159 pacientes. La PtCO₂ de vigilia mostró una correlación lineal significativa con la PtCO₂ media en el sueño. Otros estudios han encontrado que la PaCO₂ y la PtCO₂ de vigilia en posición supina predicen el aumento de PtCO₂ en el sueño en pacientes sin hipercapnia en vigilia⁽²⁵⁾. El bicarbonato plasmático, que puede estar vinculado a la hipercapnia permanente, se correlacionó con el aumento de PtCO₂ media durante el sueño.

Los niveles de PaCO₂, de IMC y de HCO₃⁻ han sido utilizados en la definición de síndrome de hipoventilación-obesidad, con límites arbitrarios. Los estudios realizados con PtCO₂ son escasos, por lo que aún no hay certeza para incluir el registro de PtCO₂ en la clasificación⁽³²⁾.

El tiempo transcurrido en apneas e hipopneas fue mayor en el grupo B vs A, indicando la posibilidad de su acción determinante en el aumento de PtCO₂. La disponibilidad limitada del software de nuestros equipos hizo que esta muestra fuera reducida (n = 74), por lo que este dato deberá analizarse en el futuro para profundizar este aspecto, y debería incluirse en la recomendación de los manuales de estadificación⁽³³⁾.

FENOTIPOS

La propuesta de subclasificar a los pacientes con AOS es un área de investigación reciente⁽⁹⁾. Existen evidencias de agregación familiar y de síndromes hereditarios asociados, por lo que se buscan polimorfismos de nucleótido único que justifiquen esta asociación y permitan acercarse a un genotipo de la enfermedad⁽³⁴⁾.

Los "endotipos respiratorios" se han definido como características fisiopatológicas particulares⁽³⁵⁾ mediante las cuales se han descrito tres categorías de acuerdo a la presión de oclusión, al umbral de despertar, a la respuesta inadecuada de los músculos dilatadores de la vía aérea superior y a la ganancia de asa aumentada del sistema de control respiratorio⁽³⁶⁾. Algunas consecuencias fisiopatológicas de relevancia, como la pérdida de la reducción de la presión arterial durante el sueño, han sido menos estudiadas^(37, 38).

Los fenotipos se han definido para este trastorno como "categorías de pacientes con AOS que se distinguen de otras por una característica única o una combinación de características de la enfermedad, en relación con un atributo clínicamente significativo"⁽³⁹⁾. De acuerdo a las características clínicas y hallazgos polisomnográficos, utilizando distintas metodologías estadísticas se han propuesto desde tres hasta a ocho fenotipos^(31, 40, 41).

Si bien se han clasificado por grupos a los pacientes con AOS, de acuerdo su CO₂ en vigilia⁽⁴²⁾ el aumento de CO₂ en el sueño no se ha utilizado sistemáticamente para categorizar a los pacientes. Nuestra división en cuatro grupos (A, B, C y D) intenta pronosticar la ocurrencia de aumento de CO₂ a partir de los datos en vigilia, anticipando la necesidad de

utilizar el registro de PtCO₂. No se contrapone, sino que es complementaria a la clasificación actualmente en uso de la hipoventilación de la obesidad en cinco estadios⁽²²⁾. Los pacientes de nuestros grupos C y D, con hipercapnia en vigilia, puede ubicarse en los estadios II y III (hipercapnia en vigilia y bicarbonato aumentado).

La respuesta terapéutica ha sido aún menos estudiada, por lo que el uso de presión positiva continua o de ventilación no invasiva deberá personalizarse de acuerdo a la hipercapnia durante el sueño⁽³²⁾. Es razonable anticipar que muchas de estas situaciones se corrijan con la eliminación de las apneas y que otras dependerán exclusivamente de ventilación inadecuada, que requiera apoyo ventilatorio.

LIMITACIONES

Algunas limitaciones de este estudio están vinculadas a la selección de la muestra, que no fue aleatoriamente elegida. La interrupción de la consulta debida a la pandemia de COVID y su reinstalación pueden haber sesgado la muestra. Por otra parte, los gases en sangre, el pH y el bicarbonato pudieron obtenerse solamente en 159 de 244 pacientes, lo cual debilita la correlación de datos.

El registro de la PtCO₂ (Figura 3) sugiere que el comportamiento de esta variable es distinto según los estadios del sueño, con aumento más pronunciada durante el sueño REM. No ha sido posible cuantificar este aspecto, debido a que los softwares utilizados para la estadificación del sueño y para la cuantificación de PtCO₂, pertenecieron a equipos distintos. Realizarlo en forma manual hubiera conducido a errores significativos.

CONCLUSIONES

El aumento de PtCO₂ durante el sueño en pacientes con AOS resultó en un hecho fisiopatológico presente en 23.6 % de los pacientes estudiados. El valor de CO₂ en vigilia resultó el factor predictor más importante. Su ocurrencia se produjo acompañando a los acumulos de apneas e hipopneas, más frecuentemente con las de larga duración y durante el sueño profundo. La división de pacientes en grupos de acuerdo a los valores de vigilia y a su comportamiento durante el sueño, puede colaborar a describir fenotipos de este trastorno. Debido a lo significativo de los valores de aumento de PtCO₂ encontrados, es posible que órganos y sistemas sufran consecuencias fisiopatológicamente vinculadas a la hipercapnia en forma directa, y que su corrección sea tan necesaria como la corrección de la hipoxia. El tratamiento de estos pacientes puede requerir estrategias individualizadas, así como la monitorización de su eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (Hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Research*. 1966;2:167-186.
2. Severinghaus, J. W. History, status and future of pulse oximetry. En: *Continuous Transcutaneous Monitoring*. Boston, MA: Springer US; 1987. pg. 3-8
3. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7.
4. Martinez-Garcia MA, Sánchez-de-la-Torre M, White DA and Azarbarzin A. Hypoxic Burden in Obstructive Sleep Apnea: Present and Future. *Archivos de Bronconeumología*. 2023;59(1):36-43.
5. Phelan DE, Mota C, Lai C, Kierans SJ, Cummins EP. Carbon dioxide-dependent signal transduction in mammalian systems. *Interface Focus*. 2021;11:20200033
6. Stieglitz S, Matthes S, Priegnitz C, Hagemeyer L, Randerath W. Comparison of Transcutaneous and Capillary Measurement of PCO₂ in Hypercapnic Subjects. *Respir Care*. 2016;61(1):98-105.
7. Berlowitz DJ, Spong J, O'Donoghue FJ, J Pierce RJ, Brown DJ, Campbell DA, Catcheside PG, Gordon I, Rochford PD. Transcutaneous Measurement of Carbon Dioxide Tension During Extended Monitoring: Evaluation of Accuracy and Stability, and an Algorithm for Correcting Calibration Drift. *Respiratory Care*. 2011;56(4):442-448.
8. Troester MM, Quan SF, Berry RB et al; for the American Association of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 3. Darien, IL: American Association of Sleep Medicine; 2023.
9. Edwards B, Redline S, Sands S and Owens R. More Than the Sum of the Respiratory Events: Personalized Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:691-703.
10. Chhajed PN, Heuss LT, Tamm M. Cutaneous carbon dioxide monitoring in adults. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(6):521-5.
11. Cerveri MC, Zolia F, Fanfulla L, et al.: Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995;152:934-941,
12. Arcos JP, Lorenzo D, Musetti A, Gutiérrez M, Buño M y Baz M. Síndrome de Apneas del Sueño: revisión de 25 años de experiencia. An Facultad Med (Univ Repúb Uruguay). 2017;4(2):45-63.
13. Verdaguer M, Levrat V, Lamour C, Paquereau J, Neau JP, Meurice JC. Pathologie pulmonaire au féminin: ¿le SAOS de la femme, une entité particulière? *Revue des maladies respiratoires*. 2008;25(10):1279-1288.
14. 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):687-698.
15. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest*. 2009;136(3):787-796.
16. Hughes JMB. Pulmonary gas exchange. En: *Lung Function Tests. Physiological principles and Clinical Applications*. Eds: Hughes JMB and Pride NB. London: W.B. Saunders; 1999. Pg. 75 -92.
17. Zheng Y, Yee BJ, Wong K, Grunstein RR, Piper AJ. A comparison of two obesity-related hypoventilation disorders: Impact on sleep, quality of life and neurocognitive outcomes and the effects of positive airway pressure therapy. *Sleep Adv*. 2024;5(1):1-8.
18. Viswanath V, Chitalia R, Pantel AR, Karp JS, Mankoff DA. Analysis of 4D data for total-body PET imaging. *PET clinics*. 2021;16(1):55.
19. Hang LW, Liang SJ, Finnsson E, Ágústsson JS, Sands SA, Cheng WJ. Endotypic Traits Characterizing Obesity and Sleep-related Hypoventilation in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;3.
20. Masa JF, Pepin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sanchez-Quiroga MA. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180097
21. Eckert DJ. Respiratory Physiology: Understanding the Control of Ventilation. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* 7th edition. Eds: Kryger M, Roth Th. Philadelphia: Elsevier; 2022. Pg. 245-251.
22. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1):1600959.
23. Randerath W. More Than Obstruction: Rethinking Obesity Hypoventilation? *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(3):282-283.
24. Goyal A, Pakhare A, Tiwari IR, Khurana A, Chaudhary P. Diagnosing obstructive sleep apnea patients with isolated nocturnal hypoventilation and defining obesity hypoventilation syndrome using new European Respiratory Society classification criteria: an Indian perspective. *Sleep Medicine*. 2020;66:85-91.
25. Sivam S, Yee B, Wong K, Wang D, Grunstein R, Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: early detection of nocturnal-only hypercapnia in an obese population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(9):1477-1484.
26. Hess MW. Oxygen therapy in COPD. *Respiratory Care*. 2023;68(7):998-1012.
27. Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep J*. 2021;44(7):zsab030.
28. Skolnik C, Attarian H. The ethics of hypopnea scoring. *J Clin Sleep Med*. 2024;20(4):615-617.
29. West JB. Assessing Pulmonary Gas Exchange. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(21):1336-1338.
30. Randerath W. Measurement of hypercapnia: therapy and practical interpretation. ERS/ESRS Sleep and Breathing conference. Amberg, 2025. Pg. 10-12.
31. Pépin JL. Management of OHS: what PCO₂ to target? ERS/ESRS Sleep and Breathing conference. Amberg, 2025. Pg: 10-12
32. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3): e6-e24.
33. Anderer P, Ross M, Cerny A, Shaw E. Automated Scoring of Sleep and Associated Events. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1384:107-130.
34. Veatch OJ, Bauer CR, Keenan BT, Josyula NS, Mazzotti DR, Bagai K, et al. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records. *BMC medical genomics*. 2020;13:1-14.
35. Finnsson E, Ólafsdóttir GH, Loftsdóttir DL, Jónsson SÆ, Helgadóttir H, Ágústsson JS, et al. A scalable method of determining physiological endotypes of sleep apnea from a polysomnographic sleep study. *Sleep*. 2021;44(1):zsaa168.
36. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):996-1004.
37. Crinon SJ, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601818.
38. Mazzotti D, Keenan B, Lim, D, Gottlieb D, et al. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 4:493-506.
39. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep medicine reviews*. 2017; 35:113-123.
40. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, Benediktsdóttir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1600-7.
41. Bailly S, Grote L, Hedner J, Schiza S, McNicholas WT, Basoglu OK, et al. Clusters of sleep apnoea phenotypes: a large pan-European study from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Respirology*. 2021;26(4):378-387.
42. Beaudin AE, Raneri JK, Ayas NT, Skomro RP, Smith EE, Hanly PJ, Canadian Sleep and Circadian Network. Contribution of hypercapnia to cognitive impairment in severe sleep-disordered breathing. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022;18(1):245-254.

Nota de los autores: Colaboración técnica de:

Lic. Neurofisiología Gabriela Santamarina, gsantamarina13@gmail.com, ORCID: 0009-0002-7075-5911.

Lic. Neurofisiología Lucía Morales, luciamoralescosta@gmail.com, ORCID: 0009-0004-0631-9618.

Lic. Neumocardiología Rossana Frattini, ORCID: 0009-0001-0183-4758

Financiación: Este estudio fue financiado en parte por proyecto I+D de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la UDELAR.

Nota del editor: El editor responsable por la publicación de este artículo es Juan Dapueto.

Nota de contribución autoral: Conceptualización, investigación y validación: Mariana Ksiazenicki y Ana Musetti. Colaboración en la investigación: Florencia Artola y Fernanda Escuder. Lilian Chiappella, Gabriela Santamarina y Jimena González. Administración y supervisión: Ana Musetti. Colaboradores técnicos: Gabriela Santamarina y Lucía Morales. Conceptualización, escritura, curación de datos y metodología: José P. Arcos.

Nota de disponibilidad de datos: El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio se encuentra disponible en la Unidad de Sueño, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.