



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

MENOPAUSIA Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y SU ASOCIACIÓN CON
VARIABLES DE INTERÉS EPIDEMIOLÓGICO: ANÁLISIS DE PREVALENCIA
ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017.

por

KARINA ALEJANDRA HENRÍQUEZ DÍAZ

Tesis presentada a la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile,
para optar al grado académico de Magíster en Epidemiología.

Profesores guía:

Gonzalo Valdivia Cabrera.

Paola Viviani García.

Mayo, 2021

Santiago, Chile

Karina Alejandra Henríquez Díaz

TABLA DE CONTENIDOS

I.	MARCO TEÓRICO	12
I.1.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAHOS)	13
I.2.	DIAGNÓSTICO.....	14
I.3.	PREVALENCIA EN POBLACIÓN ADULTA	29
II.	SÍNDROME DE APNEA E HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN MUJERES.	35
III.1.	INFLUENCIA HORMONAL Y SAHOS	35
III.3.	MENOPAUSIA	38
III.	PROBLEMA A ABORDAR.....	42
IV.1.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	43
IV.2.	HIPÓTESIS.....	43
IV.3.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	44
IV.	METODOLOGÍA.....	46
V.1.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	50
V.2.	DIAGRAMA CAUSAL ACÍCLICO DEL ESTUDIO	51
V.4.	FUENTES DE FINANCIAMIENTO Y PRESUPUESTO	54
V.5.	CONFLICTO DE INTERÉS	54
V.6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	54
V.	RESULTADOS	56
VI.1.	ASOCIACIÓN ENTRE SOSPECHA DE SAHOS Y MENOPAUSIA	66
VI.2.	EVALUACIÓN DE LA MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA SOSPECHA DE SAHOS Y CONDICIÓN DE MENOPAUSIA DE LAS MUJERES PARTICIPANTES DE LA ENS 2016-17.....	73
VI.3.	EVALUACIÓN DE INTERACCIÓN	84
VI.	CONCLUSIONES.....	87
VII.1.	ROL DE LA VARIABLE EDAD EN LA ASOCIACIÓN ESTUDIADA	89

VII.2. ESTADO NUTRICIONAL.....	90
VII. DISCUSIÓN.....	95
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	100
IX. ANEXOS.....	113
1. ANEXO 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL REGISTRO DE POLISOMNOGRAFÍA, EN HOMBRES VOLUNTARIOS, DURANTE DIFERENTES ETAPAS DEL SUEÑO.	113
2. ANEXO 2. CHECK LIST SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGÍA.....	114
3. ANEXO 3. CUESTIONARIO DE BERLÍN.....	115
4. ANEXO 4. CUESTIONARIO STOP-BANG.....	116
5. ANEXO 5. CUESTIONARIO STOP.....	117
6. ANEXO 6. ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH.....	118
7. ANEXO 7. FISIOPATOLOGÍA, EFECTO MULTISISTÉMICO Y TRATAMIENTO DE SAHOS EN ADULTOS 119	
8. Anexo 8. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO EN LA PREVALENCIA Y MANIFESTACIONES DE SAHOS EN POBLACIÓN ADULTA.	137
9. Anexo 9. FORMULARIO DEL INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS (ICMJE) 145	
10. ANEXO 10. DECLARACIÓN DE LOS RESPONSABLES.....	148
11. ANEXO 11. CERTIFICADO EXTENTO. COMITÉ DE ÉTICA.....	149
12. ANEXO 12. REQUISITOS ÉTICOS.....	150
13. ANEXO 13. CARTA DE ACEPTACIÓN DE ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017.....	153
14. ANEXO 14. CONSENTIMIENTO INFORMADO PRIMERA VISITA AL HOGAR, F1-ADULTO (18 AÑOS O MÁS) 154	
15. ANEXO 15. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO VISITA ENFERMERA, F2-ADULTO (18 AÑOS O MÁS).....	161
16. ANEXO16. CONSENTIMIENTO INFORMADO PRIMERA VISITA AL HOGAR, F1- MENOR DE EDAD (MENOR 18 AÑOS).....	169
17. ANEXO 17. CONSENTIMIENTO INFORMADO VISITA ENFERMERA, F2-MENOR DE EDAD (MENOR DE 18 AÑOS).....	177
18. ANEXO 18. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE “MISSING value”, SEGUN SU ESTATUS MENOPÁUSICO.	186
19. ANEXO 19. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE “MISSING value”, SEGUN LA PRESENCIA DE SOSPECHA DE SAHOS.	190

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de las variables consideradas en el análisis de datos	48
Tabla 2. Características de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017. Datos crudos.	59
Tabla 3. Características de las mujeres participantes en la ENS 2016-2017, según su condición de premenopausia y menopausia. Datos crudos	63
Tabla 4. Asociación entre la sospecha de SAHOS y condición de menopausia de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.	66
Tabla 5. Asociación entre la sospecha de SAHOS y variables seleccionadas en mujeres premenopáusicas de la ENS 2016-2017. Datos crudos.	67
Tabla 6. Asociación entre la sospecha de SAHOS, variables seleccionadas en mujeres menopáusicas de la ENS 2016-2017. Datos crudos.	70
Tabla 7. Análisis de regresión logística entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia. Datos crudos. Análisis de regresión logística entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia. Datos crudos sin expandir.	73
Tabla 8. Asociación entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia estratificado por edad.	74
Tabla 9. Riesgo de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas y variables antropométricas, biofisiológicas y de salud evaluadas en la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Datos crudos.	74
Tabla 10. Asociación entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia, según la presencia de variables obstétricas. Datos crudos.	78
Tabla 11. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia; y su relación con variables antropométricas, biofisiológicas y comorbilidades seleccionadas, según tres modelos estadísticos.	79
Tabla 12. Asociación entre menopausia fisiológica y sospecha de SAHOS.	81
Tabla 13. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia fisiológica en relación con variables antropométricas, biofisiológicas y comorbilidades seleccionadas.	81
Tabla 14. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia fisiológica y su relación con variables antropométricas, biofisiológicas y comorbilidades seleccionadas, según modelos de análisis estadísticos.	83
Tabla 15. Definición variable de interacción, según estado de menopausia y grupo etario.	84

Tabla 16. Asociación entre la sospecha de SAHOS y variable de interacción.	85
Tabla 17. Test de homogeneidad entre sospecha de SAHOS y menopausia, según grupos de edad. Datos crudos.	86
Tabla 18. Asociación entre Trastornos Respiratorios del Sueño con el desarrollo de eventos adversos en la salud.	127
Tabla 19. Procedimientos quirúrgicos de la vía aérea superior, realizados con mayor frecuencia.	136
Tabla 20. Prevalencia de Índice de Apnea e Hipoapnea en la Cohorte Hypnolaus Study, según grupos de edad.	138
Tabla 21. Requisitos éticos de Emanuel.	150
Tabla 22. Características de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017, con missing value en su estatus menopáusico.	187
Tabla 23. Características de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017, con missing value, según la presencia de sospecha de SAHOS.	191

INDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Diagrama acíclico dirigido propuesto relacionado con la asociación estudiada (menopausia y sospecha de SAHOS)	52
Figura 2. Flujograma de estudio.	53
Figura 3. Características de la submuestra de mujeres participantes de la ENS2016 – 2017.	56
Figura 4. Análisis de tendencia: sospecha de SAHOS y grupo etario de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.	58
Figura 5. Análisis de tendencia: sospecha de SAHOS y estado nutricional de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.	58
Figura 6. Distribución según edad y estado de menopausia de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.	61
Figura 7. Asociación entre el riesgo de SAHOS en mujeres menopáusicas según grupo etario. Datos crudos.	73
Figura 8. Asociación entre el riesgo de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas participantes de la ENS 2016-2017, de acuerdo con su estado nutricional.	77

Figura 9. Análisis de interacción mediante modelos de regresión logística.....	86
Figura 10. Efecto del tratamiento con Presión Positiva sobre la fisiología de la vía aérea superior en pacientes con SAHOS (119).....	134
Figura 11. Dispositivo de avance mandibular en el tratamiento de SAHOS (122).....	135

RESUMEN EJECUTIVO

Introducción: El Síndrome de Apnea e Hipoapnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) es una condición que se caracteriza por la oclusión total o parcial de la vía aérea superior. Su prevalencia incrementa con la edad, y en mujeres, está asociado a una mayor prevalencia posterior a la menopausia. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de sospecha de SAHOS en mujeres, según su condición de menopausia, y examinar su asociación con diversas variables de interés epidemiológico como la edad, estado nutricional y comorbilidades, en las mujeres que contestaron la ENS 2016-2017.

Pacientes y Método: un total de 3.918 mujeres respondieron la ENS 2016-2017, las cuales fueron analizadas según su condición de premenopausia y menopausia; y sospecha de SAHOS, determinado por un puntaje >2 en el cuestionario STOP. Se utilizó el programa Stata 14 para evaluar la asociación entre la sospecha de SAHOS y la presencia de menopausia, además de otras variables antropométricas, biofisiológicas y clínicas. A través de análisis multivariados se evaluó la magnitud del efecto en la asociación entre SAHOS y menopausia.

Resultados: La frecuencia de presentar sospecha de SAHOS fue mayor en mujeres menopáusicas (58,3%) que en mujeres premenopáusicas (34,4%). Las mujeres menopáusicas presentaron mayor frecuencia de ronquido (60,9%), apneas presenciadas (19,1%) y mayor puntaje en la ESS. El OR crudo obtenido para la asociación sospecha de SAHOS y menopausia fue de 2,7 [IC95%: 2,3 -3,1]. El análisis estratificado por edad evidenció que en mujeres menopáusicas el riesgo de sospecha de SAHOS incrementaba al incrementar la edad; para edades entre 45 – 49 años: OR 2,3 (IC 95% [1,7 – 3,0], valor $p < 0,001$), 50-54 años: OR 2,9 (IC 95% [2,1 – 4,1], valor $p < 0,001$), 55 – 59 años: OR 3,7 (IC95% [2,5 – 5,2], valor $p < 0,001$) y en edades ≥ 60 años: OR 3,4 (IC 95% [3,4 – 5,0], valor $p < 0,001$).

Conclusión: las mujeres menopáusicas presentan una mayor frecuencia de sospecha de SAHOS, ronquidos habituales y apneas presenciadas. Además de presentar más frecuencia de enfermedades crónicas, como diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, entre otras. La edad, el estado nutricional, el antecedente de infarto agudo al miocardio y la presencia de diabetes y síntomas depresivos se asociaron de forma significativa con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), es una condición que se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior, los cuales se producen durante el sueño y ocasionan repetidas apneas o hipoapneas (1). Estas pausas respiratorias generan eventos adversos agudos como desaturación de hemoglobina, fluctuaciones en la presión arterial y frecuencia cardíaca, incremento de la actividad simpática, excitación cortical y fragmentación del sueño (2).

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad incluyen la experimentación de ronquidos frecuentes, apneas presenciadas, somnolencia diurna, irritabilidad y deterioro de la calidad de vida (3).

Su diagnóstico se realiza mediante polisomnografía de sueño (Gold Estándar), siendo este examen de alto costo y complejidad, requiriendo de hospitalización transitoria del paciente en estudio y el acompañamiento de un profesional especialista en sueño, durante todo el procedimiento. En este contexto se han desarrollado diversos dispositivos portátiles que permiten un estudio diagnóstico adecuado del sueño y por consiguiente un diagnóstico certero de SAHOS. La severidad de esta patología se determina a través del índice de apnea e hipoapnea (AHI), el cual cuantifica el número de eventos apneicos y de hipoapneas experimentados objetivamente por hora de sueño. La American Academy of Sleep Medicine propuso la siguiente clasificación de gravedad o severidad de esta condición según la frecuencia de episodios de AHI: se considera SAHOS leve a individuos que presenten un $AHI \geq 5$ y < 15 eventos/hora de sueño, SAHOS moderado a personas con $AHI \geq 15$ y < 30 eventos/ hora de sueño y SAHOS severo a individuos con $AHI \geq 30$ eventos/hora de sueño.

La utilización de medidas psicométricas que se aproximen al diagnóstico de SAHOS, como son los cuestionarios de sueño (STOP, STOP-Bang, Cuestionario de Berlín, entre otros) y escalas de evaluación subjetiva de somnolencia, han posibilitado identificar con adecuada sensibilidad, aquellos sujetos con sospecha diagnóstica de SAHOS. El reconocimiento de signos como son la ocurrencia de ronquidos, apneas presenciadas y el síntoma de

somnolencia diurna, es clave y permiten la identificación de individuos que podrían estar en riesgo de presentar SAHOS, de requerir confirmación diagnóstica y en consecuencia, recibir tratamiento.

El desarrollo de eventos adversos de salud asociados a esta enfermedad ha sido motivo de investigación de diversos estudios clínicos y epidemiológicos observacionales. La presencia de SAHOS ha demostrado constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y síndrome metabólico (4). La fisiopatología involucrada en el desarrollo de morbilidad cardiovascular se ha asociado con los frecuentes episodios de hipoxia intermitente que se observan en esta patología.

Como consecuencia del SAHOS, se ha reportado incremento en el nivel de estrés oxidativo, aumento de la actividad simpática, liberación de citoquinas proinflamatorias y el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad, eventos que se asocian a un deterioro del endotelio vascular, una menor respuesta quimiorrefleja a vasodilatación, un deterioro en la función fibrinolítica y como consecuencia un mayor riesgo de presentar aterosclerosis.

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la prevalencia de SAHOS en población adulta, y los antecedentes epidemiológicos han evidenciado que la prevalencia de esta enfermedad (definida como un $AHI \geq 5$), es en promedio de 22% (rango: 9 – 37%) en población general de hombres y de 17% (rango de 4 - 50%) en población general de mujeres, de acuerdo con la síntesis de once estudios publicados entre el año 1993 y 2013 (1). La edad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de esta patología, evidenciando los estudios clínicos un incremento significativo en la prevalencia de esta enfermedad, en la medida que los individuos envejecen.

En mujeres, la prevalencia de SAHOS se incrementa significativamente una vez producida la menopausia. Las causas subyacentes a este fenómeno no son del todo conocidas, sin embargo, diversos estudios epidemiológicos han buscado identificar las características únicas, que este grupo de mujeres presentan y que las hacen ser más proclives a desarrollar

esta patología. La disminución en las hormonas sexuales, la redistribución del tejido adiposo corporal, la menopausia quirúrgica y la edad de menopausia, han sido solo algunas de las variables estudiadas para dilucidar con claridad la magnitud de la asociación entre SAHOS y la menopausia en mujeres. No obstante, los estudios clínicos y epidemiológicos en población femenina son acotados, dado que las investigaciones en población adulta han sido desarrolladas principalmente en población masculina. Esto se ha corregido en los últimos años, donde se ha visto una mayor disponibilidad de evidencia científica con perspectiva de género, lo que ha permitido evaluar los fenómenos epidemiológicos en mujeres de forma detallada y con sustento teórico derivado de dichas observaciones.

En este contexto se desarrolla esta tesis de postgrado. El objetivo general de este trabajo es analizar la prevalencia cruda de sospecha de SAHOS en mujeres premenopáusicas y menopáusicas participantes de la ENS 2016-2017, caracterizar la asociación existente entre estas condiciones y examinar su relación con diversas variables de interés epidemiológico, como es la edad, el estado nutricional, la presencia de comorbilidades, entre otras. Para el desarrollo de este objetivo, se dispusieron los siguientes objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia cruda de la sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS), en mujeres premenopáusicas y menopáusicas participantes de la ENS 2016-2017.
- Identificar variables asociadas al desarrollo de SAHOS en mujeres premenopáusicas y menopáusicas en la ENS, tales como: presencia de comorbilidades, historial de sueño, consumo de alcohol y tabaco.
- Caracterizar la asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia, controlando el efecto de potenciales variables confundentes y evaluar el comportamiento de esta asociación según la edad de las mujeres participantes.
- Evaluar el posible rol de modificación de efecto de algunas variables asociadas al desarrollo de SAHOS.

Para cumplir con los objetivos dispuestos, se realizó un estudio transversal de carácter analítico a partir de los datos, mediciones y determinaciones de 3.918 mujeres que participaron y respondieron los cuestionarios de la Encuesta Nacional de Salud 2016 y 2017.

En una primera instancia, se abordará en detalle el estado del arte del Síndrome de Apnea e Hipoapnea Obstructiva del sueño, a través de una revisión bibliográfica, para describir y caracterizar los principales aspectos a considerar en esta patología, las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, su diagnóstico, tratamiento, la fisiopatología involucrada en el desarrollo de eventos adversos para la salud y su asociación con patologías cardiovasculares. En segundo término se describirán las principales diferencias según sexo en el desarrollo de SAHOS en población adulta, con el propósito de proporcionar un mayor conocimiento teórico previo al análisis de datos. A continuación se describirán las características de la historia natural de SAHOS en la población femenina y se abordarán los principales factores fisiológicos, anatómicos y mórbidos asociados al desarrollo de SAHOS en mujeres, poniendo especial atención en el estado de menopausia de los sujetos de investigación, objetivo principal de esta tesis. Una vez comprendida la patología de estudio y su relación con la variable menopausia se procederá a realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos de la ENS 2016-2017, para terminar con las conclusiones principales y la discusión de este estudio.

Esta tesis tiene como propósito ampliar el conocimiento existente acerca del desarrollo de SAHOS en mujeres adultas chilenas, caracterizando el estado de salud de esta población y describiendo en detalle los aspectos fisiológicos, anatómicos y mórbidos que se asocian al desarrollo de esta patología en la población de mujeres chilenas menopaúsicas y premenopaúsicas. A su vez, proporciona evidencia científica para futuras investigaciones orientadas a la prevención de esta condición y pesquisa temprana.

I. MARCO TEÓRICO

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), los trastornos del sueño comprenden el siguiente conjunto de patologías: insomnio, hipersomnia, trastornos del ciclo circadiano del sueño, narcolepsia y catalepsia, apneas del sueño, parasomnias, trastornos del movimiento relacionados con el sueño, trastornos no especificados del sueño, otros trastornos del sueño y trastornos del sueño no especificados. En el contexto de las apneas del sueño, estas se pueden clasificar en:

- Apnea del sueño no especificada (G 47.30)
- Apnea del sueño primaria o central (G 47.31)
- Respiración periódica por gran altitud (G 47.32)
- Apnea obstructiva del sueño del adulto y pediátrica (G 47.33)
- Hipoventilación alveolar no obstructiva no idiopática relacionada con el sueño (G 47.34)
- Síndrome de hipoventilación alveolar congénita (G 47.35)
- Hipoventilación relacionada con el sueño en afecciones clasificadas bajo otro concepto (G 47.36); y
- Otros tipos de apnea del sueño (G 47.37).

El síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), es una condición que se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior, los cuales se producen durante el sueño y traen como resultado repetidas apneas e hipoapneas (1).

Las apneas e hipoapneas recurrentes, conducen a desaturaciones repetidas de la oxihemoglobina, determinando hipoxia intermitente y micro despertares. Estos eventos producen fragmentación del sueño y se asocian con oscilaciones significativas de la presión intratorácica, por el aumento del esfuerzo inspiratorio que determina cada evento apneico (5).

La hipoxia intermitente e hipercapnia (aumento presión parcial de CO₂), secundaria a los eventos apneicos que se producen en esta patología, generan activación del sistema nervioso simpático, aumento del estrés oxidativo e incremento en la respuesta inflamatoria, efectos que, en su conjunto, provocan disfunción endotelial y una mayor predisposición a la aterosclerosis y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (6).

Se ha definido como apnea obstructiva a la reducción de un 90% o más, en el flujo aéreo por al menos 10 segundos sostenidos de duración, con un esfuerzo respiratorio continuo o aumentado durante todo el período de ausencia de flujo aéreo. La hipoapnea obstructiva, a su vez, se define como una reducción de un 30% o más del flujo aéreo, por al menos 10 segundos sostenidos, asociado a una desaturación de oxígeno de más del 3% o 4% , desde el nivel de saturación de oxígeno base pre-evento, asociado a ronquidos, paradoja toracoabdominal (que ocurre durante el evento) y un aplanamiento inspiratorio detectado por el sensor de presión nasal (utilizado en el procedimiento diagnóstico)(7).

I.1. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAHOS)

Los ronquidos habituales, apneas presenciadas, calidad de sueño deficiente y sueño no reparador, además de insomnio (más común en mujeres), son parte de los síntomas más comunes con los que se presenta este síndrome. La somnolencia diurna excesiva y la reducción de la vigilia son consecuencias características claves de esta patología, causadas probablemente por la fragmentación del sueño, inducido por las apneas e hipoapneas recurrentes (8).

El estudio observacional retrospectivo, realizado por José P. Arcos et al, analizó los registros clínicos de 447 pacientes con diagnóstico de apnea del sueño, con el fin de evaluar los principales signos y síntomas de esta condición. Tras el análisis fue posible clasificar estos síntomas en dos categorías: síntomas que se manifestaban durante el sueño y síntomas manifestados durante la vigilia. De los síntomas manifestados durante el sueño, destacan la presencia de ronquidos en un 67,3% de los pacientes, nocturia en un 61% y apneas presenciadas, lo que fue reportado por un 43% de los pacientes. Por otro lado, en los síntomas

manifestados durante la vigilia, destaca la somnolencia diurna (58,4%), irritabilidad (27,1%) y síntomas de la esfera depresiva (22,1%).

La somnolencia diurna es uno de los síntomas más comunes entre los pacientes con apnea obstructiva del sueño, y puede ocurrir en diferentes situaciones de la vida diaria, por ejemplo, mientras los individuos se encuentran sentados como pasajeros en un auto, posterior a las comidas, mientras ven televisión, en períodos de lectura, en reuniones e incluso, mientras conducen vehículos motorizados. Los pacientes que padecen esta condición, pueden notar dificultades en la atención, concentración, memoria y pueden referir deterioro en la acción de aquellas actividades que requieren destrezas (9).

I.2. Diagnóstico

De acuerdo con la American Academy of Sleep Medicine, el diagnóstico de SAHOS se inicia con la indagación minuciosa en la historia de sueño de un individuo, la cual puede ser obtenida en tres escenarios posibles: primero, como parte de la evaluación clínica en las consultas médicas de rutina, segundo, como parte de la evaluación de los síntomas de SAHOS, y tercero, como parte de una evaluación exhaustiva de los pacientes que se encuentran en alto riesgo de presentar esta patología (10). La evaluación clínica del paciente con sospecha de SAHOS debe incluir un examen físico completo, que abarque el sistema respiratorio, cardiovascular y neurológico (11).

El examen físico en los pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño tiene dos objetivos principales: detectar factores anatómicos predisponentes de riesgo y, por otro lado, descartar la existencia de otras etiologías en la obstrucción de la vía aérea (5). Dentro de los hallazgos a identificar en el examen físico destacan los siguientes:

- Circunferencia de cuello mayor a 43 cm en hombres y 40,6 cm en mujeres
- Desviación del tabique nasal
- Hipertrofia del cornete nasal
- Paladar duro alto y estrecho

- Úvula de conformación alargada y de implantación baja
- Paladar blando bajo y aumentado de volumen
- Unión entre la orofaringe con las amígdalas y adenoides
- Amígdalas prominentes
- Macroglosia
- Maxilar y mandíbula estrechos
- Resalte incisal
- Retrognatia y mal oclusión dental.

El estudio realizado por Indira Gurubhagavatula et al, en población adulta diagnosticada de hipertensión arterial, evidenció que el uso de medición de circunferencia de cuello en la identificación de pacientes con riesgo de padecer SAHOS presentaba una sensibilidad de un 85,6% y una especificidad de un 51% (intervalos de confianza no reportados); la utilización de medidas morfológicas faciales demostró una sensibilidad de 87,2%, sin embargo, su especificidad fue de 29,9%. Dado los resultados obtenidos, los investigadores concluyeron que la medición de circunferencia de cuello presentaba una gran utilidad en etapas iniciales de la evaluación clínica de SAHOS en población adulta con comorbilidad asociada (12). No obstante, otros estudios sugieren que dada la baja especificidad que tienen estas medidas en la predicción del diagnóstico de SAHOS, pueden resultar en un mayor número de diagnósticos falsos negativos y por lo tanto limitan su utilidad (11).

Luego del examen físico, la identificación de síntomas característicos como: apneas presenciadas, la referencia de experimentar ronquidos, somnolencia diurna y cansancio excesivo, es fundamental para reconocer a pacientes con un alto riesgo de presentar SAHOS. Su identificación en la anamnesis es prioritaria y permite determinar la derivación a diversos estudios clínicos, que posteriormente permitirán un diagnóstico certero de esta enfermedad, aunque, diversos estudios han demostrado que la pesquisa de síntomas en población adulta presenta limitaciones, determinadas principalmente por su baja especificidad, correlación débil con métodos diagnósticos objetivos y subnotificación de síntomas.

Weaver et al, condujeron un estudio transversal cuyo objetivo fue determinar la asociación existente entre el autorreporte de somnolencia y autopercepción de calidad de vida, con los resultados de polisomnografías de sueño de 96 pacientes adultos diagnosticados de SAHOS. Los resultados evidenciaron que el autorreporte de somnolencia se correlacionó de forma débil con los índices de polisomnografía del sueño (magnitud de correlación de 0,04 y valor $p > 0,05$) (13).

El estudio realizado por Donald et al, sugiere que el autorreporte de síntomas, como la ocurrencia de ronquidos y apneas durante el sueño, no son de utilidad como una herramienta clínica para diagnosticar apnea del sueño, los autores refirieron que “en general, los individuos (principalmente hombres) sin apnea del sueño, presentan con frecuencia estos síntomas (ronquidos); e individuos, principalmente mujeres, con apnea del sueño tienden a no reportar síntomas como ronquidos y apneas presenciadas” (14).

La investigación realizada por Mold et al, permitió identificar a un número mayoritario de pacientes (90% del total de adultos) que, durante una visita clínica profesional, experimentaba síntomas relacionados con desórdenes del sueño. De estos, el 45% (945/2.091) se encontraban con alto riesgo de presentar síndrome de apnea obstructiva del sueño, no obstante, solo el 20% de los pacientes, reportaban espontáneamente sus síntomas, y como resultado, globalmente estos antecedentes eran subregistrados en los historiales médico (15).

El procedimiento diagnóstico considerado como Gold Estándar para el diagnóstico de SAHOS es la polisomnografía (PSG) de sueño. Esta técnica diagnóstica, está indicada en todos aquellos pacientes en que se sospeche la presencia de SAHOS, y consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que permiten evaluar la cantidad y calidad del sueño, y permiten también identificar eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica mediante registros específicos de algunos parámetros. Mediante la información obtenida del registro de electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG) y electrooculograma (EOG), es posible caracterizar las diferentes

etapas constitutivas del sueño: condición despierta (W), etapa 1 (N1), etapa 2 (N2), etapa 3 (N3) y sueño REM (Anexo 1).

La etapa 1 del sueño (N1) corresponde a la transición desde la vigilia al sueño, y se caracteriza por la presencia de ritmo alfa en el EEG, conservación del tono muscular, con nulo o mínimo movimiento ocular lento. La etapa 2 (N2) de sueño ligero, se caracterizan por una disminución en el ritmo en el EEG, aparición de husos de sueño y complejos K, el tono muscular se encuentra preservado y los movimientos oculares ausentes. En la etapa 3 (N3) de sueño profundo, se mantiene el ritmo lento en el EEG, se presentan desaturaciones de oxígeno y hay preservación o una leve disminución del tono muscular. En su conjunto, estas tres etapas conforman el sueño NREM. El sueño REM, sueño paradójico, presenta un ritmo en EEG similar al observado en la etapa 1, desincronizado. Se observan movimientos oculares rápidos y atonía muscular, esta fase constituye fisiológicamente un 25% del tiempo total de sueño. Las fases del sueño NREM y REM se alternan sucesivamente durante la noche (16).

El uso de sensores de flujo y de presión oronasal, permiten la identificación de episodios de apneas (reducción 90% en el flujo aéreo) e hipoapneas (reducción de $\geq 30\%$ en el flujo de aire). La calidad del esfuerzo respiratorio es evaluada a través de determinaciones obtenidas por sensores toracoabdominales, los cuales además permiten diferenciar el origen de los eventos respiratorios (apneas centrales, obstructivas e hipoapneas). La saturación de oxígeno se obtiene a través de un oxímetro de pulso convencional, el cual es utilizado para evaluar el score de hipoapnea (reducción en la saturación de oxígeno en un 4% o un 3% según las recomendaciones de la AASM) asociado al evento respiratorio. La frecuencia y el ritmo cardiaco se registran a través de un solo electrodo modificado, ubicado en el torso del paciente. Por último, a través de un electrodo localizado en los músculos tibiales, se pueden detectar los movimiento de las extremidades inferiores (17).

Se identifican tres tipos de PSG: la polisomnografía de base o tipo I (descrita previamente), el estudio de titulación de presión positiva en la vía aérea (PAP), el cual es utilizado para evaluar la efectividad de esta terapia, además de ajustar las presiones adecuadas de

tratamiento (el procedimiento es similar a la polisomnografía de base, pero el flujo y la presión del flujo aéreo son medidos por la interfaz del dispositivo de presión positiva) ; y el estudio de noche dividida, el cual combina una PSG de base y la titulación de PAP (17).

La polisomnografía de sueño ha demostrado ser una herramienta de alta precisión y baja tasa de falla en el diagnóstico de SAHOS. Esto se debe a la completa medición de características neurofisiológicas del sueño y al hecho que este estudio clínico, es supervisado por un equipo técnico especialista. Sin embargo, su uso masivo muestra limitaciones considerando su alto costo y complejidad relativa, en parte debido a que se requiere de la hospitalización del paciente para su observación y registro (18).

En este contexto, se ha desarrollado una amplia variedad de dispositivos de medición portátiles que pueden ser utilizados en diagnóstico ambulatorio de Síndrome de Apnea e Hipoapnea Obstructiva del Sueño.

Los equipos de polisomnografía portátil (equipos tipo I), incluyen el registro de todas las variables contempladas en una polisomnografía convencional con un mínimo de 7 canales de registro. Los equipos tipo II o equipos portátiles modificados o de poligrafía respiratoria, cuentan con un mínimo de 4 canales de registro (incluyen variables respiratorias: flujo aéreo, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca y saturación), sin electroencefalograma. Por último, los equipos tipo III o equipos continuos simples o de canal dual, incluyen el registro de flujo aéreo y saturación de oxígeno (11).

De acuerdo con las recomendaciones de la AASM, estos dispositivos deben ser utilizados solo cuando un clínico especializado en medicina del sueño ha realizado una exhaustiva evaluación del historial de sueño del paciente. Su uso en el diagnóstico de SAHOS, como alternativa a la polisomnografía, está recomendada en pacientes con una alta probabilidad (pretest) de presentar SAHOS severo a moderado (presencia marcada de síntomas nocturnos) y sin comorbilidades significativas asociadas, ya que estas pueden disminuir la precisión del test diagnóstico (enfermedades neuromusculares, falla congestiva cardíaca, entre otras), y en pacientes con sospecha presentar otros desórdenes del sueño (19).

El estudio clínico realizado por Ángela J. Campell y Alister M. Neill, evidenció que el uso de dispositivos de poligrafía respiratoria en el hogar (tipo II) permitía realizar un diagnóstico certero de SAHOS en adultos de 18 y más años con sospecha SAHOS; la sensibilidad calculada para índices de apnea e hipoapnea ≥ 10 episodios /hora de sueño, fue de 90,5% con una especificidad de un 88,9%. Estos resultados coinciden con los encontrados por otros investigadores (20).

El registro, durante el sueño habitual, de las características neurofisiológicas del sueño, permite evaluar de forma objetiva tanto la ocurrencia de eventos respiratorios propios de esta patología como también determinar la severidad de ella.

Además de evaluar la presencia de apneas e hipoapneas, la AASM recomienda evaluar la manifestación de los esfuerzos respiratorios asociados a excitaciones (RERAs). Estas se definen como una secuencia de respiraciones asociadas a un incremento en el esfuerzo respiratorio, producidas durante el sueño y que conducen al despertar (excitación). Esto se evidencia en un incremento progresivo de la presión negativa del esófago, por al menos 10 segundos previos a la excitación, con la subsecuente recuperación de presiones normales, posterior al evento (21).

Dado que la presencia de apneas, hipoapneas y RERAs, han sido observadas en sujetos con sueño normal (poco frecuente), SAHOS es un síndrome donde la tasa de eventos respiratorios está fisiopatológicamente asociada a resultados adversos para la salud (21). En este contexto se han establecido las siguientes condiciones que permiten evaluar la severidad de SAHOS:

El Índice de Apnea e Hipoapnea (AHI) se define como el número de episodios de apneas e hipoapneas por hora de sueño y determina los siguientes criterios de clasificación: severidad leve a un índice ≥ 5 y menos de 15 eventos/hora de sueño, severidad moderada a un índice ≥ 15 y < 30 episodios por hora de sueño y condición severa, a un índice ≥ 30 episodios/hora de sueño. El punto de corte (5 eventos por hora de sueño) en este indicador, está basado en el resultado de estudios epidemiológicos que evidencian un incremento significativo en el riesgo de desarrollar eventos adversos, tales como hipertensión o accidentes de tránsito, en

sujetos con AHI mayor a 5 (22). El Índice de Apnea e Hipoapnea es la medida clave para la identificación de casos, cuantificar la severidad y determinar la prevalencia de esta condición en población clínica (23).

El Índice de Disrupción Respiratoria del sueño (RDI), además de identificar el número de apneas e hipoapneas (incluidas en el AHI), incorpora los esfuerzos respiratorios asociados a excitaciones (RERAs). La tercera edición de la Clasificación Internacional de Desórdenes del Sueño (ICSD-3), define la apnea obstructiva del sueño de acuerdo con la evaluación de este índice (evaluado a través de polisomnografía). En consecuencia, se define la presencia de SAHOS en un individuo, cuando el RDI es mayor o igual a 5 eventos por hora de sueño, asociado con síntomas típicos de esta patología (sueño no reparador, somnolencia diurna, fatiga o insomnio, despertar abrupto con sensación de ahogo, ronquidos o apneas presenciadas) o un RDI obstructivo mayor o igual a 15 por hora de sueño, incluso en ausencia de síntomas (11).

La endoscopía de sueño, bajo inducción farmacológica, es una técnica diagnóstica que permite evaluar la morfología y estructura de la vía aérea superior, especificar el patrón de obstrucción de la vía aérea y determinar el tratamiento quirúrgico más efectivo para pacientes con SAHOS en condiciones similares a las presentadas durante el sueño natural. Identificar las estructuras involucradas en el patrón de obstrucción de la vía aérea superior en pacientes con SAHOS podría tener un rol fundamental en el tratamiento quirúrgico de elección y mejorar los resultados de este (24).

La realización de los estudios diagnósticos previamente descritos, han sido recomendados en aquellos individuos con síntomas evidentes de esta enfermedad, con o sin comorbilidades, que consultan en citas clínicas. No obstante, la American Academy of Sleep Medicine recomienda evaluar la presencia de signos y síntomas de SAHOS en población considerada de riesgo, aun cuando no haya manifestaciones claras de esta patología. De acuerdo a las recomendaciones realizadas por el grupo de trabajo de la AASM, individuos con obesidad, enfermedad cardíaca congestiva, fibrilación auricular, hipertensión arterial refractaria a tratamiento, diabetes tipo II, disritmias nocturnas, accidentes cerebro vasculares,

hipertensión pulmonar, conductores de vehículos motorizados con alto riesgo de presentar accidentes de tránsito (camiones, maquinaria pesada, vehículos comerciales, etc.) y pacientes preoperatorios de cirugía bariátrica, se beneficiarían del uso de instrumentos de determinación psicométricas que pesquisen el riesgo de presentar SAHOS.

El uso de herramientas psicométricas en el diagnóstico de SAHOS ha permitido identificar a aquellas personas que se encuentran en alto riesgo de presentar esta patología, sin embargo, sus bajos niveles de precisión dificultan su uso como herramientas diagnósticas de uso masivo. En este contexto la AASM no recomienda su utilización en el diagnóstico de SAHOS, en ausencia de una polisomnografía de sueño (11). No obstante, reconoce que estas herramientas pueden ser útiles en una primera etapa de la evaluación clínica, para definir aquellos individuos en quienes se debería, posteriormente, realizar un estudio de polisomnografía o poligrafía respiratoria, con el objetivo de establecer un diagnóstico definitivo de SAHOS (25).

El *check list* de la American Society of Anesthesiologist (ASA), es una herramienta desarrollada en consenso con el grupo de trabajo de la AASM (Anexo 2). Esta, permite identificar a pacientes con alto riesgo de SAHOS en contexto quirúrgico y consta de 12 ítems (versión para adultos), que incluyen características físicas predisponentes, historia de obstrucción aparente de la vía aérea durante el sueño, presencia de somnolencia diurna, ronquidos, cansancio, apneas presenciadas y registros de presión arterial (26). El estudio de validación realizado por Chung et al, demostró que este cuestionario presentaba una sensibilidad de un 72% (IC 95%: 63,3 – 79,9) y una especificidad de 38,2% (IC 95%: 25,4 – 52,3) para identificar a pacientes con un AHI > 5 eventos/ hr., para aquellos pacientes con un AHI > 15 la sensibilidad fue de un 78,6% (IC 95%: 67,1 – 87,5) y la especificidad de un 37,4%, finalmente para determinar la presencia de un AHI > a 30 la sensibilidad de este *check list* fue de un 87,2% (IC 95%: 72,6 – 95,7) con una especificidad de 36,2% (IC 95%: 28,2 – 44,8) (27). El objetivo de este cuestionario fue mejorar los cuidados perioperatorios y reducir el riesgo de presentar eventos adversos en pacientes diagnosticados o en riesgo de padecer SAHOS; y que reciben sedación, analgesia o anestesia en procedimientos diagnósticos o terapéuticos bajo cuidados de anestesistas (26).

El cuestionario de Berlín es un instrumento, que fue desarrollado por la Conference on Sleep in Primary Care llevada a cabo en 1996 en Alemania (Anexo 3). Este cuestionario consta de 10 preguntas, divididas en tres categorías, que evalúan la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de SAHOS en población asistente a atenciones de salud. Cinco preguntas se relacionan con la presencia de ronquidos y la cesación de la respiración (categoría 1), cuatro preguntas se relacionan con la manifestación de somnolencia diurna (categoría 2); y una pregunta se relacionada con la presencia de hipertensión arterial u obesidad (categoría 3) (27). Los pacientes se categorizan en “alto riesgo de SAHOS” y “bajo riesgo de SAHOS” basado en las respuestas a estas tres categorías. Para que una persona fuese considerada de alto riesgo, debía responder positivamente a la presencia persistente (> 3 a 4 veces por semana) a al menos dos de las tres categorías (28).

El estudio de validación de este cuestionario, realizado en pacientes atendidos en consultas médicas, evidenció una sensibilidad de un 86% para identificar a los pacientes con un AHI > a 5, una especificidad de un 77% y un valor predictivo positivo (VVP) de un 89% (28).

A su vez, el estudio realizado por Tan et al, en población general, permitió evaluar el desempeño del cuestionario de Berlín en la identificación de individuos con diferentes índices de apnea e hipoapneas, evaluados en estudios de sueño realizados en el hogar. Los resultados evidenciaron una sensibilidad de un 58,8% (IC 95% 46,2 – 70,6), una especificidad de 77,6% (IC 95% 70,7 – 83,5) y un valor predictivo positivo de un 50,6% (39,1 – 62,1) para identificar a individuos con un AHI mayor o igual a 15; y una sensibilidad de un 76,9% (56,3 – 91), una especificidad de un 72,7% (IC 95% 66,2 – 78,9) y un valor predictivo positivo de un 25,3% (IC 95% 16,2 – 36,4) para identificar a individuos con un AHI mayor o igual a 30. Los resultados de este estudio demostraron la utilidad del uso de esta herramienta en identificar con alta precisión a individuos con SAHOS severo (AHI >30) evaluados en su domicilio (29).

De acuerdo con los resultados obtenidos por Chung et al en población quirúrgica, el cuestionario de Berlín permitió identificar a pacientes con AHI > 5 con una sensibilidad de

un 68,9% (IC 95% 59,8 – 76,9), una especificidad de un 56,4% (IC 95%: 42,3 – 69,7), un VVP de un 77% y un valor predictivo negativo (VPN) de un 44,9%. Para identificar a pacientes con un AHI > 15, la sensibilidad fue de un 78,6% (IC 95%: 67,1 – 87,5), la especificidad de un 50,5% (IC 95%: 40,6 – 62,3), un VVP de 50,9% (IC 95%: 41,5 – 60,7) y un VPN de 78,3% (IC 95%: 78,3%); y para pacientes con AHI >30 la sensibilidad fue de 87,2% (IC 95%: 72,6 – 95,7), especificidad de 46% (IC 95%: 37,9 – 55,1), un VVP DE 31,5% (IC 95%: 22,9 – 41,2) y un VPN de 92,8% (IC 95%: 83,9 – 97,6) (27).

El cuestionario STOP-BANG es un instrumento desarrollado principalmente para pesquisar a pacientes con riesgo de SAHOS en población quirúrgica (Anexo 4). Consta de 8 preguntas de respuesta dicotómicas (Si/No) relacionadas con características clínicas de las apneas del sueño (presencia de ronquidos, cansancio, apneas observadas, presión arterial, IMC, edad, circunferencia de cuello y pertenecer al sexo masculino) y el puntaje oscila desde 0 a 8 puntos. Cada pregunta tiene un puntaje de 1 si la respuesta es positiva, y 0 en el caso contrario (30). Un alto riesgo de presentar desórdenes respiratorios del sueño (SDB) fue definido con un score mayor o igual a 3 y un bajo riesgo se definió como un score menor o igual a dos preguntas afirmativas (31).

El estudio realizado por Farney et al, demostró que el uso del cuestionario STOP-BANG, en población referida para evaluación de desórdenes del sueño, permitía estimar la probabilidad de presentar SAHOS leve, moderado o severo. Al comparar los puntajes obtenidos en el cuestionario con los resultados obtenidos en los estudios de polisomnografía de sueño, los investigadores lograron determinar que, a puntos de corte mayor o igual a 3 en el cuestionario STOP-BANG, la probabilidad de presentar SAHOS incrementaba de forma continua, mientras que la probabilidad de tener otros trastornos del sueño disminuía de forma significativa (32).

Del mismo modo, Boyton et al, evaluaron el rendimiento del cuestionario STOP-Bang en población clínica derivada a especialistas de sueño, tras consultar con un profesional médico de atención primaria. El uso de este cuestionario, con un punto de corte ≥ 3 , permitió identificar a pacientes con riesgo de SAHOS para distintos valores de AHI: > 5, > 15 y > 30,

las sensibilidades obtenidas fueron de 82,2%, 93,2% y 96,8% con valores de especificidad de 48%, 40,5% y 33,1% respectivamente. Sin embargo, las comparaciones de las puntuaciones de este cuestionario, con los resultados de polisomnografía completa evidenciaron que el valor predictivo positivo para determinar la presencia de AHI > 5, > 15 y > 30, fueron de 84,3% (IC 95%: 80,4 – 88,19), 57,2% (IC 95%: 53,1 – 60,4) y 36,5% (IC 95%: 33 – 38,2), respectivamente. El valor predictivo negativo fue de 41,7% (IC 95%: 31,3 – 51,7), 80% (69 – 88,4%) y 93,3% (84,2 – 97,8) respectivamente. El estudio permite concluir que la herramienta es útil para identificar a pacientes con cualquier grado de SAHOS (AHI > 5) además de ser más precisa para identificar a aquellos pacientes con SAHOS severo a moderado (33).

El estudio realizado por Tan et al en una muestra aleatoria de 242 sujetos seleccionados de la cohorte del Singapore Health Study 2012, evaluó el rendimiento del cuestionario STOP-Bang en población general. Se utilizó un punto de corte de ≥ 3 para pesquisar la presencia de SAHOS moderado a severo (AHI >15) y SAHOS severo (AHI > a 30). Los valores de sensibilidad y especificidad para detectar a individuos con AHI >15 fue de 66,2% (IC 95%: 53,7 – 77,2) y 74,7% (67,6 – 81) respectivamente, con un valor predictivo positivo de 50,6% (IC 95%: 39,8 – 61,3) y un valor predictivo negativo de 85% (IC 95%:78,3 – 90,2). Para identificar a individuos con AHI > 30, los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 69,2% (IC 95%: 48,2 – 85,7) y 67,1% (IC 95%: 60,4 – 73,4) respectivamente, con valores predictivos positivo y negativo de 20,2% (12,4 – 30,1) y 94,8 (IC 95%: 90 – 97,7) respectivamente. Los resultados de este estudio permitieron concluir que esta herramienta es útil en identificar el riesgo de SAHOS moderado a severo y severo en población general, en vista de su alto valor predictivo negativo y su moderada sensibilidad (34).

Los resultados encontrados por Tan et al, son similares a los reportados por Silva et al, en la cohorte del Sleep Hearth Health Study, donde en términos de sensibilidad el cuestionario STOP-Bang logró identificar un mayor número de individuos con SDB moderado a severo y severo, al comparar diferentes herramientas de evaluación de riesgo de SDB con resultados de polisomnografías de sueño en el hogar. El cuestionario STOP-Bang mostró una sensibilidad de un 87% con una especificidad de un 43% y un área bajo la curva ROC de un

0,64 (intervalos de confianza no reportados). Los investigadores concluyeron que esta herramienta es útil para identificar a individuos con un alto riesgo de presentar SDB moderado a severo y severo, aun cuando su especificidad es deficiente (31).

La porción STOP del cuestionario STOP-Bang, es una herramienta que permite, de manera rápida y concisa, identificar a individuos con riesgo de presentar SAHOS (31)(11)(35). Desarrollada principalmente para ser utilizada en contexto quirúrgico, esta permite identificar mediante la aplicación de cuatro preguntas (Anexo 5), características clínicas de esta patología. El estudio de validación de este cuestionario fue realizado por Chung et al, en población adulta de 18 y más años, los cuales se encontraban en lista para cirugías electivas ginecológicas, ortopédicas, urológicas, cirugía plástica, entre otras. El cuestionario consta de las siguientes cuatro preguntas: ¿Usted ronca ruidosamente? (más fuerte que hablando o lo suficientemente fuerte como para ser escuchado a través de una puerta cerrada), ¿Usted se siente cansado o somnoliento durante el día?, ¿Alguien ha observado que usted detiene su respiración cuando duerme? y por último, ¿Usted está siendo o ha sido tratado por hipertensión? A cada respuesta positiva se le otorga un puntaje equivalente a 1, y para determinar el riesgo de presentar SAHOS, se definió un punto de corte de 2 o más respuestas positivas, dado que este valor evidenciaba la mejor combinación de sensibilidad y especificidad (36)(37).

Los resultados del estudio piloto realizado por Chung et al, demostraron que el cuestionario STOP, presentaba una sensibilidad de un 72% (IC 95%: 54,4 – 89,6), una especificidad de un 33,4% (IC95%: 2,5 – 64,1), un valor predictivo positivo de 75% (IC 95%: 57,7 – 92,3%) y un valor predictivo negativo de un 30% (IC 95%: 6,7 – 65,3), para identificar a pacientes con un alto riesgo de SAHOS (36). Además, Chung et al condujeron el estudio de validación del cuestionario STOP en 177 pacientes en espera de cirugías electivas. Este estudio evidenció que los valores predictivos para identificar a pacientes con AHI > a 5 fueron de un 65,5% (IC 95%: 56,4 – 73,9) de sensibilidad, un 60% (45,9 – 73) de especificidad, un valor predictivo positivo de un 78,4% (IC 95% 69,2 – 86) y un valor predictivo negativo de un 44% (IC 95% 32,6 – 56). La sensibilidad y valor predictivo negativo para identificar a pacientes con un AHI > a 15 fue de un 74,3% (IC 95%: 62,4 – 84) y un 76% (IC 95% 64,8 –

85,1) respectivamente; y para aquellos pacientes con AHI > 30 la sensibilidad fue de 79,5% (IC 95%: 63,5 – 90,7) y un valor predictivo negativo de un 89,3% (IC 95%: 80,1 – 95,3). Los investigadores concluyeron que el cuestionario STOP era una herramienta breve y fácil de usar en ámbito clínico, para identificar a pacientes con un alto riesgo de SAHOS, además de ser más sensible para identificar a pacientes con SAHOS moderado a severo (36).

El estudio transversal realizado por Hassan para evaluar el rendimiento de cuatro cuestionarios de sueño (Cuestionario de Berlín, Escala de Somnolencia de Epworth, STOP y STOP-Bang) en población derivada a estudios de sueño, evidenció que el uso del cuestionario STOP, permitía identificar a individuos con AHI > a 5 con una sensibilidad de 91,6% (IC 95%: 86,9 – 95), especificidad de 25% (IC 95%: 8,7 – 49,1), valor predictivo positivo de 92,5% (IC 95%: 88 – 95,7) y un valor predictivo negativo de 22,7% (IC 95%: 7,9 – 45,3). Asimismo, para identificar a pacientes con AHI > a 15, los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 94,3% (IC 95%: 89,8 – 97,2) y 25,9% (IC 95%: 11,1 – 46,2) respectivamente, mientras que el valor predictivo positivo y negativo fue de 89,3% (IC 95%: 83,9 – 93,3) y 41,1% (IC 95%: 15,5 – 67)) respectivamente. Por último, los valores de sensibilidad y especificidad para identificar a pacientes con AHI > a 30 fueron de 95,9% (IC 95%: 91,3 – 98,4) y 19,6% (IC 95%: 10,2 – 32,2), y los valores predictivos positivos y negativos fueron de 72,5% (IC 95%: 69,1 – 81,8) y 64,7% (IC 95%: 38,5 – 85,7) respectivamente. Dado los resultados encontrados se determinó que el cuestionario STOP presentaba una alta sensibilidad para identificar a pacientes en riesgo de tener SAHOS a diferentes valores de AHI, sin embargo, la baja especificidad de este cuestionario y del cuestionario STOP-Bang, podría resultar en un número mayor de falsos positivos. Además, este estudio permitió evidenciar que los valores de sensibilidad y valores predictivos positivos, de estos cuestionarios, incrementaban en la medida que se presentaban formas más severas de esta enfermedad (35).

La Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) fue diseñada en 1991 por Murray, y su objetivo fue obtener un cuestionario que permitiera medir la probabilidad de quedarse dormido en diferentes situaciones de la vida diaria, de una forma rápida y estandarizada. Las preguntas de este cuestionario autorreportado (Anexo 6) están referidas a ocho situaciones, algunas

conocidas por ser altamente somníferas y otras no tanto. Los individuos deben responder para cada ítem en una escala de 0 a 3, la probabilidad de quedarse dormidos en las ocho situaciones, basados en su estilo de vida normal. El estudio de Murray realizado en 150 pacientes asistentes a clínicas de sueño y 30 controles sanos evidenció la utilidad de esta herramienta para evaluar la presencia de somnolencia diurna subjetiva en individuos derivados para estudios de sueño. Se compararon los resultados de este cuestionario con los resultados obtenidos del estudio de Test de Latencias Múltiples de Sueño (MSLT, considerado como el gold estándar para la evaluación de somnolencia en ámbito clínico) y fue posible determinar que en pacientes con desórdenes del sueño (conocidos por la presencia de somnolencia) se reportó la probabilidad de quedarse dormido en situaciones en que los sujetos sanos (controles) no lo hacían, por ejemplo, durante una conversación con otras personas o mientras se espera en un auto detenido en el tráfico vehicular. Los resultados encontrados por Murray sugirieron que la Escala Somnolencia de Epworth proveía de información valiosa acerca del nivel general de somnolencia diurna, clasificando a los individuos con alto riesgo de somnolencia con un puntaje mayor o igual a 16. Además este estudio logró identificar la posible utilidad de este cuestionario para identificar a pacientes con apneas obstructivas del sueño. Se reportó que, para distintos valores de AHI, existía una diferencia en los valores reportados en ESS. En sujetos con SAHOS leve el puntaje promedio de la ESS fue de $9,5 \pm 3,3$, en sujetos con SAHOS moderado fue de $11,5 \pm 4,2$ y para aquellos pacientes con SAHOS severo fue de $16 \pm 4,4$ (38). En el año 2000, Murray actualizó el puntaje de corte para considerar a pacientes con alto riesgo de presentar somnolencia diurna. El estudio realizado en pacientes con narcolepsia, permitió estimar que puntajes mayor o igual a 10, presentaban la mejor sensibilidad (93,5%), especificidad (100%) para identificar el riesgo de somnolencia diurna de los individuos (39).

La relevancia de los hallazgos de Murray permitió el desarrollo posterior de diversos estudios epidemiológicos que utilizaron ese instrumento para determinar el rendimiento de la Escala de Somnolencia de Epworth en la pesquisa y diagnóstico de SAHOS.

En este contexto, el estudio retrospectivo de Rosenthal y Colan, cuyo objetivo fue evaluar la sensibilidad de la Escala de Somnolencia de Epworth en la identificación de SAHOS en 268

pacientes, derivados a especialistas de sueño, evidenció que el uso del cuestionario presentaba limitaciones para identificar pacientes con SAHOS, basándose solo en el puntaje obtenido en la ESS, dado el valor de 0,6 en la curva ROC, al comparar los puntajes con estudios de polisomnografías. Sin embargo, fue posible corroborar que la mejor combinación de sensibilidad y especificidad estaba determinada por un puntaje mayor o igual a 10 en la ESS (sensibilidad 66% y especificidad de un 48%) (40).

Sil y Barr evaluaron la habilidad predictiva de la Escala de Somnolencia de Epworth en 343 individuos, de los cuales 105 sujetos contaban con un diagnóstico de SAHOS y 238 no. Los resultados evidenciaron que en el grupo de personas diagnosticadas de esta patología, el puntaje promedio en la escala Epworth era mayor que en aquellos pacientes sin SAHOS. Sin embargo, los investigadores concluyeron que estas diferencias no sugerían una asociación clínica de causa-efecto, dado la magnitud del efecto, determinada por el $OR = 1,11$ (IC 95%: 1,06 – 1,171) (41).

Pataka et al, evaluó la sensibilidad y especificidad de diferentes cuestionarios de sueño para determinar la presencia de SAHOS en pacientes derivados para estudios de sueño. El uso de la Escala de Somnolencia de Epworth evidenció que la sensibilidad para identificar a los pacientes con un AHI entre 5 y 14 fue de 33,3%, la especificidad fue de 50,6%, con valores predictivos positivos y negativos de 9,1% y 83,6% respectivamente. Para identificar a pacientes con AHI entre 15 y 29, la sensibilidad fue de 44,5%, la especificidad de 52,1%, el valor predictivo positivo de 17% y el negativo de 81%. En pacientes con AHI mayor o igual a 30, este cuestionario mostró una sensibilidad de 57%, una especificidad de 62,4%, un valor predictivo positivo de 59% y un valor predictivo negativo de un 60% (intervalos de confianza no reportados). Los autores concluyeron que la ESS no constituye un buen predictor de SAHOS, no al menos de forma tan precisa como otros cuestionarios (STOP, STOP-Bang), dado sus valores de sensibilidad y VPN. La baja especificidad encontrada se asoció a que la población de estudio pertenecía a sujetos con alto riesgo de SAHOS (42).

El estudio de Silva et al en la cohorte del Sleep Heart Health Study, evidenció que al comparar la ESS con otras herramientas (STOP-Bang, STOP, Cuestionario de Berlín), esta escala

presentaba la menor precisión para identificar a pacientes con diferentes niveles de AHI. La sensibilidad para evaluar la presencia de SAHOS moderado a severo fue de 39% y la especificidad de 71,4%, mientras que para determinar a pacientes con SAHOS severo fue de 46,1% y 70,4%, respectivamente (intervalos de confianza no reportados) (31).

Estos resultados son similares a los encontrados por Cowan et al en población referida para estudios de sueño, al utilizar un punto de corte mayor o igual a 11 en la ESS. Este estudio evidenció que al ser aplicada en pacientes con y sin desórdenes conocidos del sueño, el score no presentaba diferencias significativas que permitieran discriminar adecuadamente la sospecha de SDB en la población estudiada (valor $p < 0,05$) (43) .

El estudio realizado en Chile que evalúa el rendimiento de los cuestionarios de sueño en el diagnóstico de SAHOS, en una submuestra de la ENS 2009-10, determinó que los cuestionarios STOP y STOP- Bang se asociaban con la sospecha de SAHOS y eran más sensibles a la hora de identificar a pacientes con riesgo de padecer esta patología (valores de AUC: 0,65 y 0,72 respectivamente, valor $p < 0,001$); El cuestionario de Somnolencia de Epworth evidenció ser más específico al momento de pesquisar pacientes con SAHOS, pero con una asociación más discreta (AUC: 0,59 [IC 95%: 0,52-0,66] y un valor p de 0,026) con el riesgo de SAHOS. Los resultados del estudio demostraron la utilidad del uso de cuestionarios de sueño en la pesquisa de pacientes con riesgo de padecer SAHOS, validando su uso en estudios de prevalencia realizados en población adulta (44).

I.3. Prevalencia en población adulta

La apnea obstructiva del sueño es considerada una enfermedad respiratoria crónica, que a lo largo de los años ha presentado un incremento en su prevalencia en población adulta (45).

El Estudio de Sueño en la Cohorte de Wisconsin, es un estudio longitudinal con base poblacional, cuyo objetivo fue identificar la presencia de trastornos respiratorios del sueño en adultos entre 30 y 60 años de Estados Unidos. A través de una encuesta enviada por correo se recolectaron datos de factores sociodemográficos, estilos de vida, historia de salud y

características del sueño de 6.000 trabajadores con acceso al sistema de salud. Se clasificó los individuos de acuerdo con su riesgo de presentar desórdenes respiratorios del sueño, basado en el autorreporte de ronquidos. Aquellos sujetos con alto riesgo de presentar desórdenes respiratorios del sueño (SDB), fueron seleccionados para reclutamiento junto con una muestra aleatoria de respondientes de bajo riesgo, pareados por sexo y edad. Dada las características de este estudio prospectivo, ha constituido un modelo de estudio adecuado para numerosas investigaciones epidemiológicas (46). Para determinar la prevalencia de SDB se utilizó la medida del Índice de Apnea e Hipoapnea (AHI); los resultados evidenciaron que en sujetos con $AHI > 5$ la prevalencia estimada fue de un 9% (IC 95%: 5,6 – 12) en mujeres y un 24% (IC 95%: 12 – 28) para hombres; y para un $AHI > 15$ se estimó una prevalencia de 4% (IC 95%: 1,5 – 6,6) en mujeres y de un 9% (IC 95%: 6,4 – 11) en hombres (46).

El estudio realizado por Durán et al, en adultos entre 30 y 70 años de España, permitió evaluar la prevalencia de SAHOS en población general. En la primera fase del estudio se realizó una entrevista estructurada en el hogar y un estudio de sueño de una noche, con un dispositivo portátil. El cuestionario fue realizado por entrevistadores entrenados e incluía preguntas relacionadas con síntomas respiratorios, historial de salud, uso de medicamentos, consumo de alcohol y tabaco, además de información demográfica y antropométrica. En la segunda fase del estudio, los sujetos diagnosticados de SAHOS, en el estudio de sueño en el hogar, y una muestra aleatoria de sujetos con hallazgos negativos, fueron invitados a un estudio de sueño de una noche con polisomnografía en laboratorio. Los resultados de este estudio evidenciaron que la prevalencia de SAHOS (AHI mayor o igual a 5) en población general fue de un 26,7%, donde el 26,2% (IC 95%: 20 – 32) de los hombres y el 28% (IC 95%: 20 – 35) de las mujeres, presentaban un AHI mayor o igual a 5. La presencia de ronquidos habituales fue encontrada en el 35% de la población, pausas respiratorias en el 6% y somnolencia diurna excesiva en el 18% de los individuos (47).

El Estudio de sueño de la Cohorte de Hypnolaus realizado por Heinzer et al, se basó en la selección de individuos entre 35 y 75 años, pertenecientes al estudio de cohorte con base poblacional CoLaus/PsyCoLaus, llevado a cabo entre los años 2003 y 2006 en Suiza. El

objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de desórdenes respiratorios del sueño (SDB) a través del registro de polisomnografía de sueño y examinar la asociación con comorbilidades cardiovasculares, metabólicas y psiquiátricas. Las alteraciones y hábitos de sueño se investigaron utilizando el índice de calidad de Pittsburgh, Cuestionario de Berlín y la Escala de Somnolencia de Epworth. El diagnóstico de SAHOS fue determinado por la evaluación del índice de apnea e hipoapnea, de acuerdo con los puntos de corte definidos por la AASM (48). Los resultados obtenidos evidenciaron que en este grupo de estudio, la prevalencia de SDB, determinado por un $AHI \geq 5$ fue de un 83,8% (IC 95%: 81,4 – 86) en hombres y un 60,8% (IC 95%: 57,8 – 63,7%) en mujeres, mientras que para $AHI \geq 15$ la prevalencia fue de 49,7% (IC 95%: 46,6 – 52,8) en hombres y un 23,4% (IC 95%: 20,9 – 26) en mujeres. Los autores asociaron la alta prevalencia de SDB a dos factores principales: primero la medición de la prevalencia fue evaluada de forma directa en la población general y no estimada y segundo para determinar la presencia de SDB se utilizaron técnicas de medición recomendadas (48).

En América Latina, el estudio realizado por Tufik et al en población adulta entre 20 y 80 años de Sao Paulo, permitió estimar la prevalencia de SAHOS en población general. La muestra probabilística en tres etapas fue representativa de la población de Sao Paulo acorde a edad, género y nivel socioeconómico. La información sociodemográfica, el índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh y el Cuestionario de Berlín fueron recogidos en entrevistas cara a cara. Se invitó a voluntarios a un estudio de polisomnografía de sueño de una noche en un laboratorio de sueño, y se evaluó la presencia de somnolencia diurna a través de la ESS. Se determinó la presencia de SAHOS de acuerdo con las recomendaciones de la AASM 2005 (49). Se estimó que el 55% de los individuos presentaban somnolencia diurna, el 38,9% fatiga, un 20,5% ronquidos y un 29,2% presentó apneas presenciadas. La prevalencia estimada para individuos con un AHI entre 5 y 14,9 fue de 21,3% y para individuos con un $AHI \geq 15$ fue de un 16,9% (no se reportaron intervalos de confianza) (49).

El estudio PLATINO es una encuesta transversal diseñada para estimar la prevalencia de enfermedad respiratoria crónica (EPOC) en cinco ciudades de América Latina: Ciudad de México, Sao Paulo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago (Chile) y Caracas (Venezuela). El estudio realizado por Torre Bouscoulet et al, seleccionó 68 secciones censales de cada ciudad, usando la probabilidad de selección proporcional al número de hogares de cada sección censal. Dentro de cada sección se contabilizaron el número de personas en cada hogar. Se utilizó un muestreo simple para elegir en promedio 15 hogares de cada sección censal. Todos los adultos de 40 años y más, dentro de cada hogar, fueron seleccionados para participar del estudio. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de síntomas relacionados con el sueño en población general de 40 y más años, en cuatro de las cinco ciudades incluidas en el estudio PLATINO (50). A través de entrevistas en el hogar, los participantes debían responder un cuestionario que incluía preguntas desarrolladas por diversas sociedades de especialistas en el área de las enfermedades respiratorias. Se registraron por medio de autorreporte, las características del sueño de los participantes (horas de sueño, número de despertares nocturnos, tiempo estimado de inicio de sueño, dificultad para conciliar el sueño, etc.), historial de salud, mediciones antropométricas (peso, circunferencia de cuello, talla), mediciones fisiológicas (frecuencia cardíaca, oximetría de pulso y espirometría) y presencia de síntomas relacionados al sueño, a través de cuestionarios de sueño validados (50).

Los resultados evidenciaron que un 60,2% de los participantes presentaban ronquidos habituales, un 16,4% somnolencia diurna excesiva, un 34,7% reportó síntomas de insomnio, un 29,2% siestas diurnas y un 15,1% reportó consumo habitual de sedantes. Para determinar el riesgo de presentar SAHOS se utilizó la presencia de tres síntomas: apneas presenciadas, ronquidos habituales y somnolencia diurna excesiva; la prevalencia de esta triada de síntomas fue de un 4,6% en hombres y un 2,7% en mujeres (50). Es importante destacar que este estudio evidenció que la ciudad de Santiago (Chile) presentó la mayor prevalencia de síntomas asociados al sueño. La presencia de ronquidos habituales fue identificada en 66,4% de las personas encuestadas, somnolencia diurna en un 22%, insomnio en un 41,6% y el uso de sedantes en el 23,7% de los encuestados. Además se observó que el 6,4% de los

encuestados en la ciudad de Santiago presentaban la “triada” de síntomas de SAHOS, luego de ajustar por posibles confundentes (50).

En Chile, la pesquisa de síntomas relacionados con problemas del sueño se ha podido evaluar a través de las Encuestas Nacionales de Salud (ENS). El módulo de sueño incluye 10 preguntas de autorreporte, con el fin de identificar la presencia de síntomas asociados al sueño: ronquidos habituales, apneas presenciadas, consumo de medicamentos para dormir, somnolencia diurna (ESS), horas de sueño y síntomas de insomnio. Además, la ENS permite el registro de medidas antropométricas (IMC, peso, talla, índice cintura cadera, circunferencia de brazo y pantorrilla), y medidas biofisiológicas (presión arterial, glicemia en ayunas, muestras de sangre y orina).

El estudio realizado por Carrillo et al, en Chile, permitió estimar la prevalencia de riesgo de SAHOS en población adulta chilena de 15 y más años, a través del cuestionario de sueño incluido en la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Dada las características del diseño muestral de esta encuesta (estratificación y multietápica) se obtuvo representatividad regional. Se construyó una regla de predicción clínica (RPC), que consideraba la edad (> 50 años), género masculino, presencia de ronquidos habituales, somnolencia diurna, pausas respiratorias; además de la presencia de hipertensión y mediciones antropométricas (IMC y circunferencia de cuello). Una vez construidas las variables se clasificó a los individuos en: bajo riesgo ($RPC < 3$), riesgo medio ($3 - 4$ puntos) y riesgo alto (≥ 5 puntos). Del total de la muestra, el 83% cumplió los requisitos de la RPC. La prevalencia estimada de personas con riesgo bajo fue de un 60,7% (IC 95%: 58 – 63,4), el 31,1% (IC 95% 28,7 – 33,6) fue clasificada como riesgo medio y el 8,2% (7 – 9,5) fue clasificado como riesgo alto. Además se reportó la prevalencia estimada de síntomas asociados al sueño, el 61% (IC 95%: 58,5 – 63,3) de los encuestados presentó ronquidos, un 18,15% (IC 95%: 16,4 – 20,1) presentó somnolencia diurna y el 18,5% (IC 95%: 16,6 – 20,5) presentó pausas respiratorias. Los resultados de este estudio evidenciaron una alta prevalencia de riesgo de SAHOS medio y alto en la población chilena y una alta prevalencia de síntomas asociados a desórdenes respiratorios (51).

La Encuesta Nacional de Salud 2010-2009, evidenció que el promedio de horas de sueño, en días hábiles de la semana, correspondió a 7,28 hrs. (IC 95%: 7,2 – 7,4), con una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres (7,37 v/s 7,17 hrs.; valor $p = 0,019$). Además, se observó que un 3,4% de los sujetos participantes ($n = 177$) presentaron una duración del sueño menor a 5 hrs, mientras que un 29% presentó una duración del sueño entre 5 y 7 hrs., las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (valor $p < 0,001$). La distribución por edad, de las horas de sueño, evidenció que en los sujetos entre 18 y 25 años el promedio de horas de sueño fue de 7,65 (IC 95%: 7,33 – 7,92) en hombres y de 8,06 (IC 95%: 7,79 – 8,33) horas en mujeres (52).

Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, muestran una alta prevalencia global (48%) de problemas del sueño y dificultad para dormir en mujeres versus su contraparte masculina (39,4%), sin diferencias significativas asociadas al nivel de años de estudio. Se destacó un patrón regional, donde la mayor prevalencia de autorreporte de problemas del sueño se presentó en las regiones de del Maule, Atacama y Metropolitana. En relación con los síntomas cardinales de SAHOS (ronquidos frecuentes, apneas presenciadas y somnolencia diurna) indican que un 6,6% de los hombres presenta esta triada de síntomas, mientras que en mujeres la prevalencia de estos síntomas es de un 4,4%. A nivel global, la prevalencia de esta triada es de un 5,3%. Se destaca un incremento en la prevalencia de estos síntomas en relación con la pesquisa realizada en la ENS 2009-2010 (4,6%).

El Anexo 7 presenta de forma detallada la descripción de la fisiopatología de SAHOS en adultos, el efecto multisistémico que esta condición ocasiona y los diferentes tratamientos a los que pueden ser expuestos las personas que padecen esta enfermedad.

Se ha evidenciado que a nivel mundial la prevalencia de SAHOS ha incrementado, y las diferencias reportadas según sexo, son similares a los datos observados en Chile. Las posibles causas de estas diferencias según sexo no son claras y podrían estar asociados a diversos factores como: condiciones anatómicas, fisiológicas y hormonales. Estos aspectos serán descritos en detalle en el Anexo 8.

II. SINDROME DE APNEA E HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN MUJERES.

Se ha descrito extensamente las principales características del Síndrome de Apnea e Hipoapnea Obstructiva del Sueño en población adulta y sus manifestaciones clínicas en el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, el objetivo de esta tesis, más que realizar una revisión de la bibliografía, busca comprender cómo esta patología se desarrolla en la población femenina, y específicamente cómo se relaciona SAHOS con el estado de menopausia de las mujeres.

III.1. Influencia hormonal y SAHOS

Se han descrito diversos factores anatómicos y fisiológicos que pueden explicar las diferencias que existen en la prevalencia de SAHOS, sin embargo, un factor importante y que puede tener efecto en el desarrollo de esta patología en mujeres es el estatus hormonal.

Distintos estudios clínicos han evaluado el posible efecto que las hormonas sexuales podrían tener en áreas del cerebro, asociadas con la organización de los patrones de sueño vigilia en ratas. Estas investigaciones han demostrado que en ratas hembras, el área preóptica ventrolateral (asociada a la organización de los patrones del sueño en edades tempranas) son sensibles a cambios en los niveles de hormonas sexuales, efecto que no es observado en ratones machos (53).

El estudio Daily Hormone Study (54) realizado en una subcohorte de mujeres del Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), evidenció que mujeres premenopáusicas reportaban un porcentaje mayor de dificultades para dormir que las mujeres premenopáusicas. Estas dificultades, variaban con la fase del ciclo menstrual, siendo máximas a comienzos y al final de cada ciclo. Además, los niveles de hormona Folículo Estimulante (FH) y metabolitos de progesterona en orina, mostraron asociación con un mayor reporte de deterioro en la calidad del sueño. No obstante, la influencia que podría tener el estatus hormonal de la mujer en el desarrollo de SAHOS no es aún del todo claro, requiriéndose de estudios específicos que aborden con mayor detalle esta relación.

III.2. Embarazo

Durante el embarazo las mujeres presentan una reducción del tamaño de la vía aérea, asociada a la mayor retención de líquido y la ganancia de peso. El alza en los niveles de estrógeno genera además tendencia a la obstrucción nasal, mayor frecuencia de rinitis y congestión (55).

A nivel pulmonar se observa una disminución en capacidad funcional y en el volumen residual, además de existir un incremento en la ventilación minuto. El sueño se puede ver afectado dado los cambios fisiológicos propios del embarazo. Sin embargo, Bonsignore et al, describieron posibles factores protectores de SAHOS durante este período : un aumento en los niveles de progesterona, llevarían a un incremento en la actividad muscular del músculo dilatador de la vía aérea superior, además, de mejorar sensibilidad en la respuesta de los quimiorreceptores y la entrega de oxígeno (56). Se ha descrito que durante el embarazo, las mujeres presentan una mayor frecuencia de autorreporte de ronquidos (14%), en comparación con mujeres no embarazadas (4%) (57).

El estudio prospectivo multicéntrico Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-tu-be-parent (58), enroló a mujeres sin antecedentes de gestación previa (ausencia de embarazos previos de más de 20 semanas de gestación) y mujeres con embarazos de gestación única, al momento de la primera evaluación (6°-13° semanas de gestación), sin antecedentes de tratamiento con CPAP, asma severo en tratamiento con esteroides por más de 14 días o mujeres con requerimientos de oxígeno complementario. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación existente entre el desarrollo de desórdenes respiratorios del sueño, durante el período temprano o tardío del embarazo, y la incidencia de preeclamsia, además de examinar la asociación entre SDB y diabetes gestacional, en mujeres embarazadas. El diagnóstico de desórdenes respiratorios del sueño fue evaluado mediante un dispositivo portátil de 6 canales, el cual fue auto aplicado en dos momentos del seguimiento: primero entre la 6°-15° semanas de gestación (“período temprano”) y luego entre la 22° y 31° semanas de gestación (“período tardío”). Los scores utilizados para determinar la presencia de eventos respiratorios (apneas, hipoapneas y AHI) se ajustaron a los definidos por la AASM. Para determinar la presencia de SDB se definió un punto de corte en el valor

de AHI de ≥ 5 eventos por hora de sueño, mientras que para analizar la relación entre el incremento en la severidad de SDB con outcomes negativos para la salud, se utilizaron las siguientes definiciones: leve (AHI ≤ 5), moderado (AHI entre 6 y 14) y severo (AHI ≥ 15). Un total de 3.705 mujeres participantes del Nilluparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-be parent, fueron reclutadas para el subestudio de sueño entre marzo del 2011 y septiembre del 2013, y 3.550 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados de este estudio evidenciaron una prevalencia de SDB en el período temprano y en el período tardío de gestación, de 3,6% y 8,3% respectivamente (IC95% no reportados), mientras que el análisis mediante regresión logística mostró una asociación independiente entre SDB y preeclamsia, alteraciones de la presión arterial durante el embarazo y diabetes gestacional, luego de ajustar por edad, IMC, hipertensión crónica y ganancia de peso asociada al embarazo, en mujeres que cursaban el segundo trimestre de embarazo.

A su vez, la revisión realizada por Dominguez (59), permitió identificar diversos estudios que abordan los principales aspectos mórbidos asociados al desarrollo de SAHOS en mujeres embarazadas y el impacto que estos pueden tener en la gestación y parto. La evidencia mostró que en mujeres sin comorbilidades asociadas, el diagnóstico de SAHOS se asoció con una mayor probabilidad de cesáreas, hipertensión gestacional, preeclamsia y partos de pretérmino. Asimismo, en mujeres con diagnóstico de SAHOS previo al parto, la evidencia demostró una mayor probabilidad de presentar cardiomiopatía, falla cardíaca congestiva y embolia pulmonar, además de un incremento en la mortalidad al momento del parto y mortalidad intrahospitalaria, posterior al parto.

Esto es reversible una vez experimentado el parto, sin embargo, la presentación de SAHOS en mujeres gestantes y su impacto durante y después del embarazo, no ha sido descrito detalladamente en estudios epidemiológicos, se requiere un mayor número de estudios que permitan profundizar el conocimiento científico de esta patología en mujeres embarazadas.

III.3. Menopausia

Al terminar fisiológicamente el período fértil de la mujer se producen una serie de modificaciones morfológicas y funcionales, que implican el cambio a un nuevo estado biológico no reproductivo, la menopausia (60).

De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud, “la menopausia natural o fisiológica, corresponde al cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas”.

A su vez, la menopausia artificial se define como el cese definitivo de la menstruación por daño gonadal irreversible inducido por extirpación quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. La menopausia quirúrgica implica una extracción de los ovarios, con o sin histerectomía acompañante (61). Comúnmente, la menopausia es considerada como un momento singular en el tiempo, relacionado con el cese de la producción de ovocitos en el ovario; sin embargo, la transición a la menopausia ocurre a lo largo de varios años, y es un período dinámico, donde las mujeres experimentan cambios predecibles en sus ciclos menstruales (62). Esta etapa está acompañada de diversos síntomas siendo los más característicos: fatiga, dolor articular y rigidez, aumento de peso, sudores nocturnos intensos y sofocos.

En este período los niveles de serotonina disminuyen y se pueden presentar cambios en el estado de ánimo, labilidad emocional, alteración del ciclo sueño vigilia y disminución en la libido, como resultado de esta disminución.

Cada mujer, nace con un número determinado completo de ovocitos, y durante sus años reproductivos, este patrimonio de ovocitos es depletado de forma gradual a través de la ovulación. La reducción natural en el número de ovocitos produce disminución en la secreción de inhibina b, disminuyendo el feedback negativo del ovario sobre la hormona folículo estimulante (FSH). El incremento resultante en los niveles de FSH, lleva a un mayor reclutamiento folicular y acelera la pérdida folicular (con preservación en los niveles de estradiol en la transición menopaúsica temprana). La respuesta del ovario a la hormona folículo estimulante varía como resultado de la pérdida natural de ovocitos, lo que produce

una fluctuación en los niveles de estrógenos y como consecuencia una pérdida normal del ciclo reproductivo. Una vez que todos los folículos del ovario son depletados, el ovario es incapaz de responder al incremento en los niveles de FSH y el nivel de estrógenos decae. Finalmente, la mujer en período postmenopáusico, se caracteriza por tener niveles de FSH elevados (mayor a 30 mIU/ml) y bajos niveles de estradiol (62).

Se ha descrito que tanto los patrones de obstrucción de la vía aérea superior como la actividad muscular de la vía aérea superior, presentan diferencias entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas (63).

El estudio clínico realizado por Popovic y White, permitió indagar en la asociación que existe entre los niveles de hormonas sexuales, como la progesterona, en la actividad de la musculatura de la vía aérea superior. Los investigadores realizaron electromiografía del músculo geniogloso en 12 mujeres premenopáusicas y 12 mujeres postmenopáusicas, bajo endoscopía de sueño: sus resultados reportaron una disminución significativa en la actividad de este músculo en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, estas diferencias en la actividad muscular no se traducían en diferencias significativas en la resistencia de la vía aérea superior (64).

La principal teoría que subyace en las diferencias de la prevalencia de SAHOS en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas está asociada a la disminución en los niveles de hormonas sexuales, sin embargo, la evidencia disponible no ha permitido determinar con claridad, cuál es la causa por la cual las mujeres en estatus postmenopáusico presentan un incremento en la prevalencia de SAHOS.

El estudio realizado por Gambacciani et al, evaluó la distribución del tejido graso durante el climaterio, reportando los autores mayor distribución de tejido graso central (tronco y brazo) en mujeres que se encontraban en períodos perimenopáusicos y postmenopáusicos, en comparación con las mujeres premenopáusicas (65).

Asimismo, el estudio realizado por Huang et al, permitió evaluar la asociación entre el desarrollo de SAHOS, el tipo de menopausia (quirúrgica o fisiológica) y la edad de

menopausia, en 104.300 mujeres sin diagnóstico de SAHOS en la evaluación inicial, reclutadas en el Nurse's Health Study I y II. Tras el seguimiento por 12 años, se evaluó la incidencia de SAHOS en la población de mujeres del estudio. Los resultados evidenciaron que una menor edad de menopausia se asociaba con un mayor riesgo de presentar SAHOS (p de tendencia $< 0,0001$). A su vez, al comparar la menopausia quirúrgica y la menopausia fisiológica, se reportó un Hazard Ratio de 1,2 (IC 95%: 1,17 – 1,38) para el desarrollo de SAHOS en las mujeres con menopausia quirúrgica en estudio, luego de ajustar por variables como IMC, circunferencia de cintura y edad. Los investigadores sugirieron que una menopausia temprana, ya sea por causas naturales o por causas quirúrgicas, está asociada a una exposición por un período de tiempo fisiológico más corto, a hormonas sexuales, lo cual podría generar daños a largo plazo en la salud de las mujeres, como mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, disminución cognitiva y muerte (66).

En esta línea de trabajo, los resultados de Heinzer et al, demostraron que en mujeres menopáusicas la prevalencia de desórdenes respiratorios del sueño (definidos en el estudio por un AHI > 20 eventos/hr) incrementaba una vez instalada la menopausia. La prevalencia de SDB en mujeres premenopáusicas fue de un 3,3%, mientras que en el grupo de mujeres postmenopáusicas esta alcanza valores de un 20,7%. La identificación de factores predisponentes de SDB evidenció que la edad, circunferencia de cuello y la presencia de ronquidos se asociaban de forma significativa con el desarrollo de desórdenes respiratorios del sueño en hombres y en mujeres menopáusicas, no así en mujeres premenopáusicas. Los investigadores encontraron también asociación significativa entre el desarrollo de SDB en mujeres menopáusicas y el síndrome metabólico.

En el estudio realizado por Soo Kweon Koo et al, en 273 individuos (195 hombres y 78 mujeres), buscó comprender las características del desarrollo de SAHOS en mujeres postmenopáusicas al compararlas con mujeres premenopáusicas y hombres. Usando endoscopía de sueño bajo inducción farmacológica, demostraron que las mujeres menopáusicas desarrollaban obstrucciones de la vía aérea superior más severas en todos los puntos de oclusión, al ser comparadas con las mujeres premenopáusicas. Se evidenció además, que las mujeres menopáusicas tenían un mayor diámetro de la pared lateral y

anteroposterior a nivel retrolingual en el grupo con IMC < 25 (valor p = 0,042). A su vez, en el grupo de mujeres con IMC \geq 25, las mujeres menopáusicas reportaron significativamente un mayor diámetro de la pared lateral y obstrucción a nivel de la tonsila palatina (valor p < 0,003) (67).

Los resultados obtenidos en el Estudio de Cohorte Histórica por Kendzerska et al, permitieron evaluar la relación entre SAHOS y el desarrollo de eventos cardiovasculares, en 10.149 adultos con una edad promedio de 49 años. Esta investigación evidenció que las mujeres de la muestra tenían una mayor susceptibilidad al impacto de la hipoxemia nocturna que su contraparte masculina. Además, aquellas mujeres con apnea obstructiva del sueño demostraron tener mayor disfunción endotelial, activación plaquetaria y mayor propensión al desarrollo de hipertensión arterial y pulmonar que los hombres. Asimismo, los registros de frecuencia cardíaca asociado a excitaciones del sueño fueron más altos en mujeres que en hombres (68).

Mirer et al. demostró la existencia de una relación dosis respuesta entre el estatus de menopausia y el desorden respiratorio del sueño (SDB), por cada año adicional de menopausia de sus participantes, se incrementó en un 4% el índice de apnea e hipoapnea (IC 95%: 2%-6%) independiente de la edad y el estilo de vida (69).

III. PROBLEMA A ABORDAR

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una condición considerada de tipo crónica, cuyo efecto en la salud de las personas es consecuencia de las repetidas obstrucciones de la vía aérea, que generan estados de hipoxia intermitente, y son responsables de los efectos multisistémicos descritos para esta condición. Esta patología obedece a la acción de diversos factores de riesgo, los que actúan a largo plazo, en un modelo multifactorial.

Su prevalencia en población general se ha incrementado en las últimas décadas en concordancia con el envejecimiento de la población y el incremento en la prevalencia de obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles (hipertensión arterial, diabetes y síndrome metabólico).

Existen diferencias significativas en la prevalencia de esta condición entre hombres y mujeres siendo la razón hombre/mujer en población general fluctuante entre de 3:1 a 5:1, pudiendo alcanzar los 10:1 en población clínica seleccionada (56).

Estas diferencias pueden deberse a diversos factores, a saber: anatómicos, fisiológicos, hormonales y aspectos relacionados con la manifestación y percepción clínica de la enfermedad en mujeres, sugiriendo la existencia de subdiagnóstico de esta enfermedad o una subestimación de la prevalencia real de SAHOS en población femenina. Actualmente la evidencia científica sugiere que en mujeres, la principal diferencia en la prevalencia de esta condición se da en la transición entre los períodos premenopáusicos y menopáusicos. Es en la etapa postmenopáusica en la cual la prevalencia de SAHOS y el riesgo de presentar esta condición aumentan considerablemente.

En un estudio controlado por edad con una muestra amplia, el OR para los problemas del sueño en mujeres postmenopáusicas fue de 1,5 veces mayor, comparado con mujeres premenopáusicas y además aquellas mujeres postmenopáusicas tenían 1,5 veces más riesgo de presentar un AHI mayor a 5 que aquellas mujeres premenopáusicas (66).

Hachu et al. reportó que las mujeres postmenopáusicas tenían mayor IMC, mayor circunferencia de cuello, cintura y cadera, además de mayor presión sistólica y diastólica en

comparación con mujeres premenopáusicas. En este mismo estudio, en mujeres postmenopáusicas el índice de apnea e hipoapnea (AHI) era mayor y el promedio de saturación de oxígeno durante el sueño menor (70).

Huang et al, determinaron que el riesgo relativo de presentar SAHOS en mujeres con menopausia quirúrgica y menopausia natural, comparado con mujeres premenopáusicas, fue de 1,48 (IC 95%: 1,38 – 1,59). Tras ajustar por variables confundentes habituales para esta asociación, (IMC y circunferencia de cintura). Este estimador de riesgo mantuvo la asociación significativa, evidenciando un riesgo de 1,17 veces (IC 95%: 1,17 – 1,37).

Debido a la escasa evidencia disponible en Chile respecto a la prevalencia de SAHOS en mujeres menopáusicas, se desarrolla esta investigación con el fin ampliar la información existente.

IV.1. Preguntas de Investigación

Esta tesis evaluará, en una muestra de población general de mujeres participantes de la encuesta nacional 2016-17 chilena las siguientes preguntas de investigación:

- En mujeres menopáusicas, ¿Es mayor la frecuencia de sospecha de SAHOS, en comparación con las mujeres premenopáusicas?
- Al comparar a las mujeres premenopáusicas con las mujeres menopáusicas, ¿Es mayor la frecuencia de síntomas asociados a la sospecha de SAHOS, en este último grupo?
- ¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados con SAHOS en esta muestra de mujeres?
- ¿Cómo se presentan ellos según la condición de pre y menopausia en mujeres?

IV.2. Hipótesis

Según la evidencia disponible, la prevalencia de SAHOS será mayor posterior a la menopausia en comparación a la prevalencia de mujeres adultas premenopáusicas.

La hipótesis de este estudio propone que las mujeres chilenas menopáusicas tendrán mayor frecuencia de presentar sospecha diagnóstica de SAHOS, en comparación con mujeres premenopáusicas.

Se espera que esta diferencia sea independiente de otros factores de riesgo conocidos de SAHOS, como la edad y el estado nutricional. Esto debido a diferencias relacionadas con la manifestación clínica de la enfermedad, síntomas y criterios diagnósticos utilizados para determinar la presencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta.

IV.3. Objetivos del estudio

1. Objetivo general

Analizar la prevalencia cruda de sospecha de SAHOS determinada en mujeres premenopáusicas y menopáusicas participantes de la ENS 2016-2017, caracterizar la asociación entre estas condiciones y examinar su relación con diversas variables de interés epidemiológico como la edad, estado nutricional y presencia de comorbilidades.

2. Objetivos específicos

Para el desarrollo de esta tesis se definieron los siguientes objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia cruda de la sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño, en mujeres premenopáusicas y menopáusicas de la ENS 2016-2017.
- Identificar variables asociadas a la sospecha de SAHOS en mujeres premenopáusicas y menopáusicas en la ENS, tales como: antecedente de comorbilidades, historial de sueño, consumo de alcohol y tabaco.
- Caracterizar la asociación entre la sospecha de SAHOS y menopausia, controlando el efecto de potenciales variables confundente y evaluando el comportamiento de esta asociación según la edad de las mujeres de la muestra.

- Evaluar el posible rol de modificación de efecto de algunas variables asociadas al desarrollo de SAOS.

IV. METODOLOGÍA

Para analizar cómo se presenta la sospecha de SAHOS en la población de mujeres y cómo influye su estatus menopáusico, se efectuará un estudio transversal analítico, a partir de los datos de población de mujeres adultas mayores de 15 años, participantes en la Encuesta Nacional de Salud chilena realizada entre los años 2016-2017.

La Encuesta Nacional de Salud 2016 – 2017 corresponde a un estudio poblacional de corte transversal realizada en base a la selección de una muestra compleja, estratificada, multietápica y por conglomerados de 9.901 viviendas. La pérdida total de la muestra a nivel del hogar fue de un 34% (rechazo, no contacto y otras causas de pérdida aleatoria), sin embargo, la tasa de respuesta fue de un 67% y la tasa de rechazo fue de un 9,8%. Dado su diseño metodológico se logró representatividad nacional, regional y urbano/rural.

De las 6.233 personas participantes, se obtuvieron muestras para realizar exámenes de laboratorio, de acuerdo con los protocolos definidos, a 5.451 personas (99% de los entrevistados en la segunda visita). Los resultados de la encuesta evidencian que, de la muestra final obtenida, 3.918 personas encuestadas corresponden a mujeres (62,9%) y 2.315 personas (37,1%), corresponden a hombres.

Para efectos de esta tesis, la población de estudio correspondió a todas aquellas mujeres mayores de 15 años que respondieron la encuesta nacional de salud en sus diferentes etapas y que disponen de antecedentes de mediciones biofisiológicas y resultados de algunos exámenes de laboratorio requeridos en esta investigación.

En ausencia de evaluación mediante polisomnografía o de poligrafía respiratoria para la muestra completa de mujeres, se definió como variable dependiente la sospecha de SAHOS, evaluada en la ENS 2016-2017 a través del cuestionario de sueño STOP. Este cuestionario consta de cuatro preguntas relacionadas con la presencia de ronquidos, apneas, cansancio o somnolencia y la presencia de sospecha de hipertensión arterial; esta última definida en la ENS a través del autorreporte y/o tratamiento médico antihipertensivo o con un promedio de

presión arterial $>$ a 140/90 mmHg (se consideran tres tomas de presión arterial). La utilización de este cuestionario como herramienta de pesquisa de sospecha de SAHOS ha sido empleada en diversos contextos clínicos: servicios de atención primaria, evaluación preoperatoria, estudios poblacionales y clínicas de sueño; dada su sensibilidad moderada y alto valor predictivo negativo (44).

La variable independiente de este estudio fue la condición de menopausia, antecedente que fue recogido en la ENS a través de las preguntas incluidas en el módulo de antecedentes ginecológicos. En primer lugar, se identificaron a todas aquellas mujeres con dato completo para determinar la fecha de su última regla y edad de menopausia; y que además refirieron como causa, al cese de su menstruación la menopausia y la extirpación de ovarios y útero. Con esta información se construyó la variable menopausia, utilizada en una primera etapa del análisis. A su vez, aquellas mujeres que reportaron como causa de su término de menstruación la extirpación de ovarios y útero, fueron consideradas como mujeres con menopausia quirúrgica. En una segunda etapa, se identificó la presencia de menopausia fisiológica, con el fin de capturar a aquellas mujeres que indicaron como cese de su menstruación la menopausia, pero que dado la ausencia de información para determinar la fecha de su última regla o la edad al momento de la menopausia, podrían quedar excluidas de la clasificación inicial, se determinó como edad fisiológicamente aceptable para presentar menopausia los 50 años.

En el análisis de la asociación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia se evaluará la influencia de variables antropométricas, biofisiológicas y de salud, medidas en la ENS. La Tabla 1 describe en detalle las variables consideradas en el análisis, su evaluación en los cuestionarios y su graduación. En esta investigación no fue posible determinar la circunferencia de cuello de las participantes, debido a que esta medición no fue evaluada en la ENS 2016-2017.

Tabla 1. Características de las variables consideradas en el análisis de datos

Variable	Tipo de variable	Medición
Edad	Numérica	Años
Peso	Numérica	kg
Talla	Numérica	cm
Índice de Masa Corporal (IMC)	Numérica	kg/cm ²
Presión Arterial	Numérica	mmHg
Glicemia en ayunas	Numérica	mg/dl
Colesterol HDL	Numérica	mg/dl
Colesterol LDL	Numérica	mg/dl
Colesterol total	Numérica	mg/dl
Triglicéridos	Numérica	mg/dl
Circunferencia de Cintura	Numérica	cm
Circunferencia de Brazo	Numérica	cm
Índice Cintura Talla (circunferencia de cintura (cm)/ Talla (cm))	Numérica	-
Horas de Sueño (promedio de horas de sueño a la semana, incluye horas en días hábiles y hrs en fines de semana)	Numérica	horas
Puntaje Escala de Somnolencia de Epworth	Numérica	Puntos en escala de 1 al 10.
Accidente Cerebrovascular (autorreporte)	Categórica	1 = si / 0 = no
Dislipidemia (HDL < 50mg/dl, LDL ≥ 150 mg/dl y colesterol total > 200 mg/dl)	Categórica	1 = si / 0 = no
Hipertensión arterial (prom. presión arterial >140/90 mmHg, autorreporte y/o tratamiento antihipertensivo)	Categórica	1 = si / 0 = no
Síndrome Metabólico (presión arterial ≥130/85 mmHg o hipertenso en	Categórica	1 = si / 0 = no

tratamiento, glicemia en ayunas $\geq 100\text{mg/dl}$ de sangre, circunferencia de cintura > 80 cm en mujeres y un valor de colesterol HDL $< 50\text{mg/dl}$ de sangre. (solo mujeres de 20 años)		
Obesidad Central (circunferencia de cintura > 83 cm)	Categórica	1 = si / 0 = no
Diabetes (autorreporte de enfermedades y/o tratamiento farmacológico para diabetes mellitus tipo 2 o una glicemia en ayunas de mayor o igual a 126mg/dl).	Categórica	1 = si / 0 = no
Síntomas de insomnio (respuesta a pregunta: durante los últimos 30 días ¿En qué medidas tuvo problemas como quedarse dormido durante el día, despertarse frecuentemente durante la noche o despertarse demasiado temprano en la mañana? = mucho o demasiado)	Categórica	1 = si / 0 = no
Triada de Síntomas (ronquidos + apnea presenciada + somnolencia)	Categórica	1 = si / 0 = no
Síntomas depresivos (puntaje 5 de 7 en cuestionario CIDI short form, solo en mujeres de 18 años)	Categórica	1 = si / 0 = no
Nivel educacional (años de estudio)	Categórica	Bajo < 8 años Medio 8 – 12 años Alto > 12 años
Consumo de Tabaco (consumo + dependencia+ autorreporte diagnóstico y tratamiento + cesación + autorreporte de consejería.	Categórica	Abstinentes = 1 Fumador actual = 2 Exfumador = 3

Consumo de Alcohol riesgoso para el desarrollo de enfermedades crónicas: consumo de 20 – 30 gr de alcohol en un mismo día (trago estándar 15gr).	Catagórica	1 = Si 2 = No
Riesgo de Somnolencia (puntaje en ESS mayor a 10 puntos)	Catagórica	1 = con riesgo 0 = sin riesgo

V.1. Análisis Estadístico

Para evaluar la asociación entre las variables previamente descritas, se utilizó el programa estadístico STATA 14. Las variables categóricas fueron analizadas utilizando la prueba de Chi cuadrado y las variables numéricas se analizaron mediante la t de Student. Los resultados fueron expresados como valores promedio \pm desviación estándar, para las variables numéricas, y en porcentajes para las variables categóricas.

Las variables antropométricas, biofisiológicas y de salud asociadas a la sospecha de SAHOS fueron sometidas a un análisis bivariado y multivariado en un modelo de regresión logística (modalidad backward), el cual permite el control simultáneo de múltiples factores. Aquellas variables que se asociaron de forma significativa con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas fueron retenidas y evaluadas en diversos modelos estadísticos con diferentes grados de exigencia. Odds Ratios de prevalencia con sus intervalos de confianza (95%) fueron obtenidos en los análisis de asociación. Las diferencias entre las variables evaluadas fueron consideradas estadísticamente significativas con un valor $p < 0,05$.

Para evaluar la tendencia de los estimadores y los Odds Ratio de prevalencia, para la sospecha de SAHOS según variables con diferentes niveles de graduación, se utilizó el test de tendencia (p for trend).

Para evaluar un posible efecto de interacción se realizó un análisis estadístico mediante la creación de una variable de interacción, estratificada en 10 categorías, correspondientes a las posibles combinaciones entre la variable de exposición (menopausia) y las categorías de la variable de interacción en estudio. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas y esta nueva variable de interacción. Por último, se compararon dos modelos estadísticos, un modelo donde se considera en el análisis la variable de interacción creada, y un segundo modelo, donde la variable sospechosa de ser de interacción se incluye de forma individual en el modelo de regresión logística. Al comparar los respectivos likelihood ratio (razón de verosimilitud), se determinará la bondad de ajuste de cada modelo, es decir, se identificará el modelo que explique con mayor exactitud la asociación estudiada.

V.2. Diagrama causal acíclico del estudio

Un diagrama causal acíclico, permite realizar un análisis causal y representar gráficamente las relaciones que existen entre la variable de exposición, covariables implicadas y la principal variable respuesta, lo que orienta la estrategia de análisis epidemiológico. La Figura 1, representa el diagrama acíclico que permite evaluar la asociación entre la menopausia y la sospecha de SAHOS, además de su relación con otras variables previamente descritas.

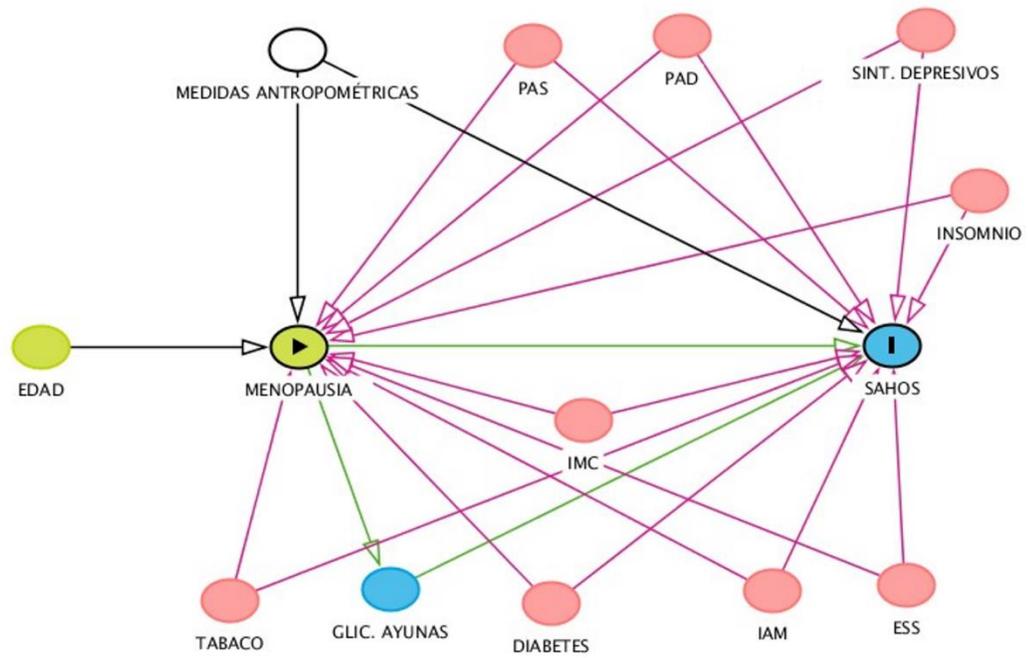


Figura 1. Diagrama acíclico dirigido propuesto relacionado con la asociación estudiada (menopausia y sospecha de SAHOS)

V.3. Diagrama de flujo de la muestra analizada en este estudio

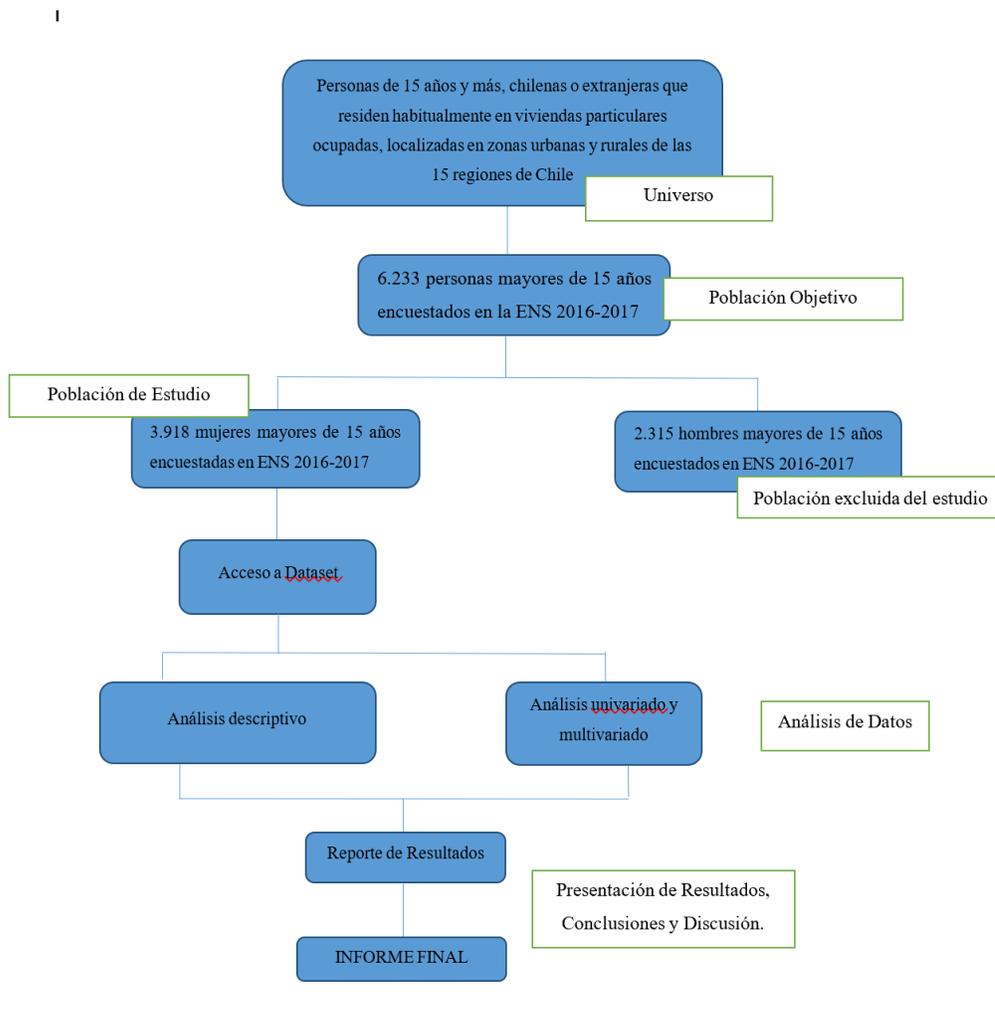


Figura 2. Flujograma de estudio

V.4. Fuentes de financiamiento y presupuesto

Para el desarrollo de esta tesis, no ha sido necesario definir un presupuesto monetario pues no se ha incurrido en costos dado que la autora realizó la totalidad del trabajo sin incurrir en gastos por recolección de información ni pago por análisis. La base de datos de la Encuesta nacional de Salud 2016-17 es pública y de libre acceso, sin costo para el requirente, precisando de una solicitud formal para su acceso al Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología.

V.5. Conflicto de Interés

En el desarrollo de esta tesis de magíster, el tesista declara no presentar ningún conflicto de interés, esto de acuerdo con las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (Anexo 9).

V.6. Consideraciones Éticas

El desarrollo de esta investigación se realizó bajo los estándares éticos definidos y determinados por la Pontificia Universidad Católica de Chile. Con el objetivo de esclarecer las consideraciones éticas de esta tesis, destaca que en su desarrollo no se investigó con personas, datos personales y/o sensibles, ni participaron en ella seres vivos o se utilizaron materiales tangibles o intangibles, especialmente protegidos en la investigación científica. Estas consideraciones quedan expresadas en el certificado exento otorgado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile y en la Declaración de Responsables (ver Anexo 10 y 11). Por otro lado, los aspectos éticos considerados en esta investigación pueden ser analizados considerando los siete requisitos éticos propuestos por Emanuel (71), los cuales serán analizados en detalle en el Anexo 12.

- Con el fin de transparentar los aspectos éticos considerados para el desarrollo de esta tesis, se adjuntan los siguientes documentos:
- Carta de Aceptación de Encuesta nacional de Salud 2016-2017 por el Comité de Ética Científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Anexo 13).

- Consentimientos Informados utilizados en la ENS 2016-2017, correspondientes a la primera y segunda visita al hogar, en adultos de 18 y más años (Anexo 14 y 15).
- Consentimientos Informados utilizados en la ENS 2016-2017, correspondientes a la primera y segunda visita al hogar, en menores de 18 años (Anexo 16 y 17).

V. RESULTADOS

Los análisis se efectuaron sobre un total de 3.918 mujeres que participaron de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, las que presentaron un promedio de edad de 49 ± 19 años. Las características de la muestra total de mujeres y de los subgrupos incluidos en esta tesis se presentan en la Figura 3 (diagrama de flujo de caracterización de la submuestra obtenida a partir de la ENS 2016-2017), mientras que la Tabla 2, exhibe las características generales de las mujeres que respondieron el cuestionario de la ENS 2016-17.

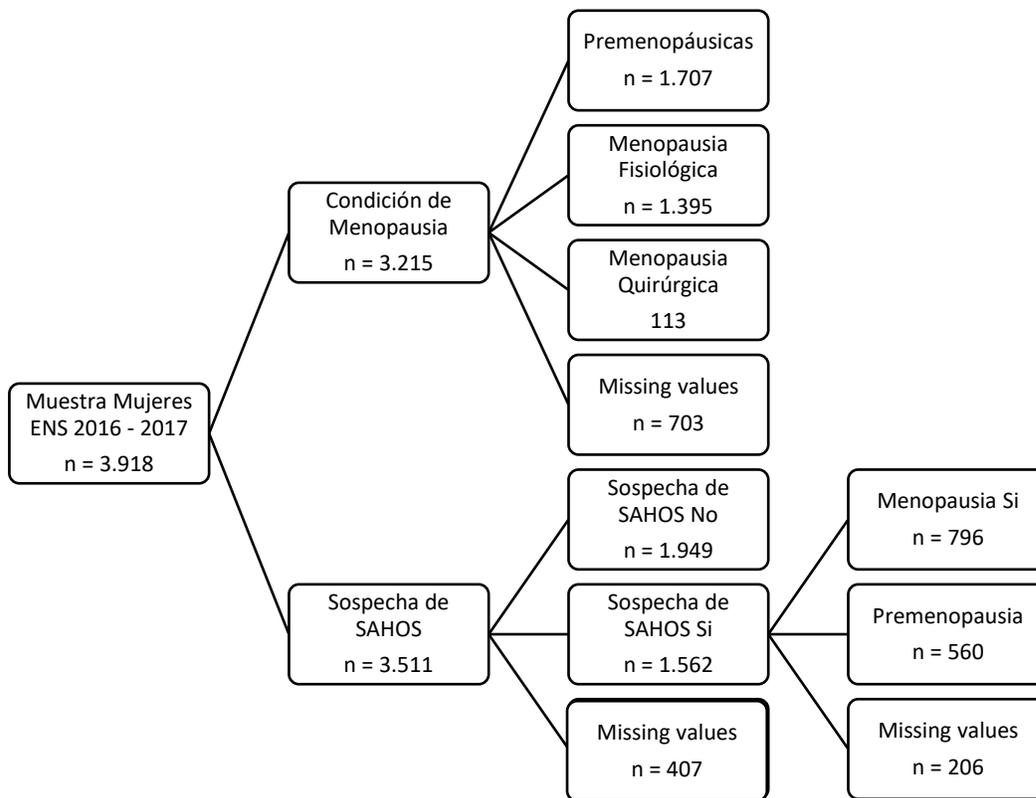


Figura 3. Características de la submuestra de mujeres participantes de la ENS2016 – 2017.

El promedio de peso de las mujeres encuestadas fue de 70,3 kg. Se logró definir el estado nutricional de 3.479 mujeres, de las cuales, un 22,5% presentó un estado nutricional normal, el 35,5% un estado nutricional de sobrepeso, un 36,3% un estado nutricional de obesidad no mórbida, mientras que el 4,9% fue identificada como obesas mórbidas; el porcentaje de mujeres enflaquecidas fue de un 0,8%. La media de IMC en las mujeres encuestadas fue de $29,4 \pm 5,8$ kg/cm² y la presencia de obesidad central se presentó en el 78,9% de las mujeres, a su vez el promedio del índice cintura talla en la muestra de mujeres fue de $0,6 \pm 0,09$.

Al analizar la presencia de comorbilidades en las mujeres encuestadas, se evidenció que un 36,6% presentó hipertensión, un 19,9% diabetes, un 5,2% presentó dislipidemia y un 44,1% presentó síndrome metabólico. El autorreporte de enfermedades identifica que un 4,4% de las mujeres tiene antecedentes de haber sufrido un infarto agudo al miocardio, mientras que un 3,2% y 3,4% manifiesta tener antecedentes de ACV y EPOC respectivamente.

Las mujeres con información completa acerca de su historial de sueño presentaron en un 51% ronquidos habituales, un 14,5% apneas presenciadas, 11,7% manifestaciones de insomnio y un 42,8 % somnolencia o cansancio. La frecuencia de la tríada de síntomas (ronquidos + apneas presenciadas + somnolencia diurna) fue pesquisada en un 7,6% de las mujeres de la muestra y el porcentaje de mujeres que presentó un puntaje mayor o igual a 2, en el cuestionario de sueño STOP, fue de un 44,5%. El promedio de horas de sueño fue de $7,5 \pm 1,5$ hrs semanales.

Los síntomas de depresión fueron pesquisados en el 14,8% de las mujeres encuestadas. Un 53,3% de las mujeres refirió ser exfumadora, un 25,7% fumadora actual y un 21% se identificó como exfumadora.

Se observa que el 26,1% de las mujeres encuestadas tiene un nivel educacional bajo, un 53% un nivel educacional medio y un 20,9% un nivel educacional alto.

El análisis de tendencia de frecuencia de sospecha de SAHOS (puntaje en Cuestionario STOP ≥ 2) según los diferentes estratos de la variable edad, evidencia un incremento estadísticamente significativo (p for trend $< 0,001$) en el incremento en la prevalencia de sospecha de SAHOS en el total de mujeres participantes de la ENS 2016-17 (Figura 4).

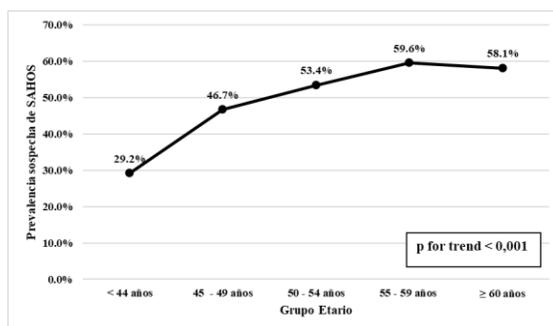


Figura 4. Análisis de tendencia: sospecha de SAHOS y grupo etario de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.

Del mismo modo, al evaluar la tendencia de la sospecha de SAHOS de acuerdo con los diferentes estratos de la variable estado nutricional, se evidencia un incremento estadísticamente significativo (p for trend $< 0,001$) en la sospecha de SAHOS, la Figura 5 representa este análisis.

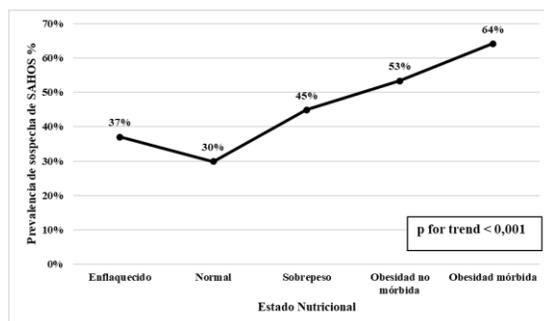


Figura 5. Análisis de tendencia: sospecha de SAHOS y estado nutricional de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.

Tabla 2. Características de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017. Datos crudos

Características		Mujeres ENS 2016 – 2017 n = 3.918	
		X ± DE	Porcentaje o Rango
Edad (años)		49,5 ± 19,1	15 – 98
Peso (kg)		70,3 ± 14,8	30 – 146
Talla (cm)		155,1 ± 6,9	126,5– 180,3
IMC (kg/m2)		29,4 ± 5,8	14,8 – 58,9
C. Cintura (cm)		93 ± 14,3	30,2– 180,5
C. Brazo (cm)		28 ± 3,7	10 - 63
Índice Cintura/Talla		0,6 ± 0,09	0,2 – 1,12
P Arterial sistólica (mmHg)		124,8 ± 22,3	82,3 – 229
P Arterial diastólica (mmHg)		73,1 ± 10,1	43 - 131
Glicemia en ayunas (n= 3.466)		100,5 ± 35,2	10 - 469
Colesterol HDL mg/dl (n= 2.349)		49,9 ± 13,3	20 - 125
Colesterol LDL mg/dl (n= 2.336)		105,4 ± 33,6	16 - 282
Colesterol Total mg/dl (n= 2.349)		182,9 ± 40,4	87 - 410
Dislipidemia**		122/2.336	5,2%
Hipertensión arterial **		1.280/3.497	36,6%
Diabetes**		642/3.227	19,9%
Síndrome Metabólico**		1.153/2.615	44,1%
Obesidad Central		3.082/3.918	78,9%
Autorreporte Infarto Agudo al Miocardio**		172/3.898	4,4%
Autorreporte ACV**		128/3.891	3,3%
Autorreporte EPOC**		120/3.495	3,4%
Estado Nutricional	Enflaquecida	28/3.479	0,8%
	Normal	784/3.479	22,5%
	Sobrepeso	1.235/3.479	35,5%
	Obesa no mórbida	1.262/3.479	36,3%
	Obesa mórbida	170/3.479	4,9%
Menopausia		1.508/3.215	46,9%
Hábito Tabáquico	Abstinentes	2.088/3.918	53,3%
	Fumador Actual*	1.006/3.918	25,7%
	Exfumador	824/3.918	21%

Consumo de Alcohol (riesgoso para el desarrollo de Enfermedades Crónicas)		1.059/3.500	30,3%
Nivel Educativo (años)	Bajo (< 8)	1.012/3.877	26,1%
	Medio (8 – 12)	2.055/3.877	53%
	Alto (> 12)	810/3.817	20,9%
Síntomas Depresivos		531/3.587	14,8%
Manifestaciones de Insomnio**		461/3.918	11,7%
Ronquidos habituales		1.939/3.796	51%
Apenas Presenciadas		536/3.707	14,5%
Somnolencia o Cansancio**		1.675/3.918	42,8%
Triada de Síntomas (ronquidos + apneas presenciadas + somnolencia)		278/3.649	7,6%
Horas de Sueño (h)		7,5 ± 1,5	2 – 16
Cuestionario STOP (puntaje ≥ 2)		1.562/3.515	44,5%
Puntaje escala de somnolencia de Epworth		3,4 ± 3,9	0 - 24
Puntaje > 10 en Escala Somnolencia Epworth		344/3.918	8,8%

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL ≥ 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Somnolencia o Cansancio= respuesta si a pregunta ts3 o ts4. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Cuestionario STOP (puntaje ≥ 2) = presencia de ronquidos + presencia de apneas presenciadas+ cansancio o somnolencia y presencia de hipertensión. Fumador Actual= fumador diario y fumador ocasional.

Del total de mujeres encuestadas en la ENS 2016-2017, fue posible determinar el estado de pre y menopausia en 3.215 mujeres. De estas, 1.395 mujeres presentaron menopausia fisiológica y 113 menopausia quirúrgica, lo que suma un total de 1.508 mujeres en estado de menopausia (46,9%). El número de mujeres premenopáusicas fue de 1.707 (43,6%) y 703 (17,9%) mujeres no contaron con información completa para determinar con precisión su estado de pre o menopausia (ver Anexo 18). El promedio de edad al momento de la menopausia, establecido en 1.471 mujeres, fue de $47 \pm 6,6$ años, con un rango entre los 20 y 65 años. En este grupo de mujeres, el tiempo promedio transcurrido desde instalada la menopausia, fue de $18,5 \pm 11,9$ años, con un rango entre los 28 días y los 71 años.

El análisis detallado de acuerdo con la condición de menopausia de las mujeres encuestadas (Tabla 3), destaca que, en comparación con las mujeres premenopáusicas, las mujeres menopáusicas presentaron un mayor promedio de edad (Figura 6), IMC, circunferencia de cintura e índice talla cintura. Además de un promedio mayor de presión arterial sistólica y diastólica, mayor nivel de glicemia en ayunas y colesterol total. Estas diferencias son estadísticamente significativas, con valores p menores a 0,001.

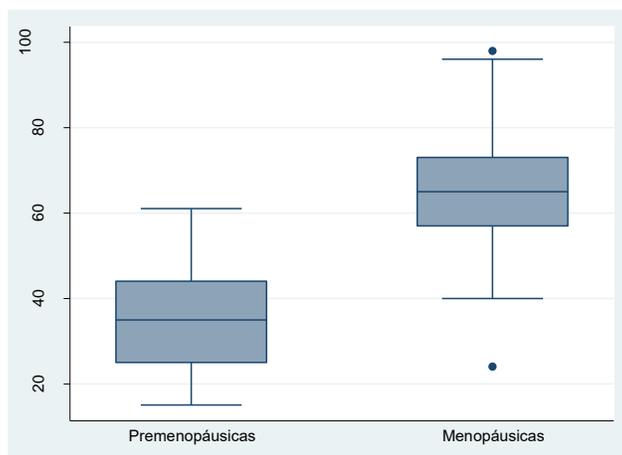


Figura 6. Distribución según edad y estado de menopausia de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.

El autorreporte de enfermedades presentó diferencias significativas entre las mujeres premenopáusicas y menopáusicas (valor $p < 0,001$), estas últimas presentan con mayor frecuencia dislipidemias (7,6% v/s 2,9%), hipertensión (62,4% v/s 12,4%), diabetes (29,2% v/s 8,9%) y síndrome metabólico (60,5% v/s 27,4%). La presencia de antecedentes de asma, accidentes cerebrovasculares, infarto agudo al miocardio y EPOC en mujeres menopáusicas fue mayor que en mujeres premenopáusicas con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el nivel de auto reporte para estas condiciones es bajo ambos grupos.

En relación con el estado nutricional, las mujeres menopáusicas presentaron con mayor frecuencia un estado nutricional de obesidad no mórbida (39,3%) respecto de las mujeres premenopáusicas (32,9%), estas diferencias son estadísticamente significativas con un valor p menor a 0,001. La presencia de obesidad central se encontró con mayor frecuencia en mujeres menopáusicas (82,6%) que en mujeres premenopáusicas (69,5%) con diferencias significativas entre ambos grupos (valor $p < 0,001$).

Al analizar los factores de riesgo conductuales, se observa que las mujeres menopáusicas en un 54,8% se declara como no fumadora, versus un 50,9% en mujeres premenopáusicas (valor $p < 0,001$), un 20,2% se declara fumadora actual versus un 31,9% (valor $p < 0,001$), y un 24,8% se declara ser exfumadora, versus el 17,1% de las mujeres premenopáusicas. El consumo riesgoso de alcohol para el desarrollo de enfermedades crónicas se presenta con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas (42,6%) que en mujeres menopáusicas (16,6%), estas diferencias son significativas, reportando un valor $p < 0,001$.

Los antecedentes de las características del sueño en las mujeres encuestadas evidencia que las mujeres menopáusicas presentan con mayor frecuencia ronquidos (60,9% v/s 45,3%), apenas presenciadas (19,1% v/s 11,3) y manifestaciones de insomnio (13,7% v/s 10,8%) que las mujeres premenopáusicas. La presencia de somnolencia o cansancio fue reportada con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas (47,7% vs 39,4%). El puntaje en la Escala de Somnolencia Epworth no presentó diferencias significativas entre ambos grupos de mujeres, con un valor p igual a 0,096.

Las mujeres menopáusicas, presentaron con mayor frecuencia (10,5%) la triada de síntomas asociados a SAHOS, que las mujeres premenopáusicas (5,8%), sin embargo, los síntomas depresivos se presentaron con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas (16,8%) que en mujeres menopáusicas (14,6%), sin diferencias significativas entre ambos grupos, evidenciado por un valor p de 0,09.

Tabla 3. Características de las mujeres participantes en la ENS 2016-2017, según su condición de premenopausia y menopausia. Datos crudos

Características	Mujeres Premenopáusicas n = 1.707		Mujeres Menopáusicas n = 1.508		Valor p
	n X ± DE	IC 95%	n X ± DE	IC 95%	
Edad (años)	34,7 ± 11,3	34,3 – 35,2	65,4 ± 10,2	64,9 - 66	< 0,001
Peso (kg)	71,5 ± 15	70,8 – 72,2	68,9 ± 14	68,2 – 69,6	< 0,001
Talla (cm)	157,7 ± 6,2	157,4 – 158,0	152,4 ± 6,4	152,1 – 152,7	< 0,001
IMC (kg/cm ²)	28,9 ± 5,8	28,6 – 29,1	29,8 ± 5,7	29,5 – 30,1	< 0,001
C. Cintura (cm)	90,7 ± 14	90,0 – 91,4	95,4 ± 13,8	94,7 – 96,1	< 0,001
C. Brazo (cm)	28 ± 3,5	27,8 – 28,2	28,1 ± 3,8	27,9 – 28,3	0,43
Índice Cintura Talla	0,57 ± 0,09	0,57 – 0,58	0,62 ± 0,09	0,62 – 0,63	< 0,001
PAS (mmHg)	114,2 ± 14,5	113,5 – 114,9	135,8 ± 23	134,6 – 137,0	< 0,001
PAD (mmHg)	71,7 ± 9,9	71,2 – 72,2	74,7 ± 10	74,2 – 75,2	< 0,001
Glicemia en Ayunas (mg/dl)	94,1 ± 25,9	92,8 – 95,3	107,4 ± 42,7	105,3 – 109,6	< 0,001
Colesterol HDL (n= 2.349)	49,1 ± 12,7	48,3 – 49,8	51 ± 13,7	50,1 – 51,8	< 0,001
Colesterol LDL (n = 2.336)	100 ± 29,9	98,3 – 101,8	111,3 ± 36	109,1 – 113,6	< 0,001
Colesterol Total (n = 2.349)	174,4 ± 36,7	172,2 – 176,5	192,2 ± 41,8	189,7 – 194,8	< 0,001
Dislipidemia** (%)	32/1.120 (2,9%)	1,8 – 3,8	77/1.009 (7,6%)	5,9 – 9,2	< 0,001
Hipertensión (%)	211/1.706 (12,4%)	10,8 - 13,9	941/1.507 (62,4%)	59,9 – 64,8	< 0,001
Diabetes (%)	139/1.552 (8,9%)	7,5 – 10,3	402/1,378 (29,2%)	26,7 – 31,5	< 0,001
Síndrome Metabólico (%)	346/1.265 (27,4%)	24,8 – 29,8	685/1,132 (60,5%)	57,6 – 63,3	< 0,001
Obesidad Central (%)	1.186/1.707 (69,5%)	67,2 – 71,6	1.246/1.508 (82,6%)	80,7 – 84,5	< 0,001

Autorreporte Asma**(%)		103/ 1.702 (6%)	4,9 – 7,1	134/1.503 (8,9%)	7,4 – 10,3	0,002
Autorreporte ACV **(%)		23/1.696 (1,4%)	0,8 – 1,9	76/1.498 (5%)	3,9 – 6,1	< 0,001
Autorreporte Infarto **(%)		25/1.700 (1,5%)	0,8 – 2,0	116/1.499 (7,7%)	6,3 – 9,0	< 0,001
Autorreporte EPOC **(%)		21/1.705 (1,2%)	0,7 – 1,7	91/1.505 (6%)	4,8 – 7,2	< 0,001
Síntomas Depresivos (%)		262/1.558 (16,8%)	14,9 – 18,6	202/1.384 (14,6%)	12,7 – 16,4	0,09
Hábito Tabáquico (%)	No Fumador	869/1.707 (50,9%)	48,5 – 53,2	827/1.508 (54,8%)	52,3 – 57,3	< 0,001
	Fumador Actual **	546/1.707 (31,9%)	29,7 – 34,2	306/1.508 (20,2%)	18,2 – 22,3	
	Exfumador	292/1.707 (17,1%)	15,3 – 18,8	375/1.508 (24,8%)	22,6 – 27	
Consumo Alcohol (riesgoso para desarrollo de Enfermedades Crónicas.		727/1.707 (42,6%)	40,2 – 44,9	251/1.508 (16,6%)	14,7 – 18,5	< 0,001
Nivel Educativo	Bajo (< 8 años)	140/1.699 (8,2%)	6,9 – 9,5	678/1.491 (45,5%)	42,9 – 48	<0,001
	Medio (8 – 12 años)	1.040/ 1.699 (61,2%)	58,8 – 63,5	662/1.491 (44,4%)	41,8 – 46,9	
	Alto (> 12 años)	519/1.699 (30,5%)	28,3 – 32,7	151/1.491 (10,1%)	8,5 – 11,6	
Estado Nutricional	Enflaquecida	16/1.705 (0,9%)	0,5 – 1,3	9/1.497 (0,6%)	0,2 – 0,9	<0,001
	Normal	443/1.705 (25,9%)	23,9 – 28	280/1.497 (18,7%)	16,7 – 20,6	
	Sobrepeso	607/1.705 (35,6%)	33,3 – 37,8	542/1.497 (36,2%)	33,7 – 38,6	
	Obeso no mórbido	561/1.705 (32,9%)	30,6 – 35,1	588/1.497 (39,3%)	36,8 – 41,7	

	Obeso mórbido	78/1.705 (4,6%)	3,5 – 5,5	78/1.497 (5,2%)	4,0 – 6,3	
Ronquidos habituales		764/1.684 (45,3%)	42,9 – 47,7	878/1.440 (60,9%)	58,4 – 63,4	< 0,001
Apenas Presenciadas		188/1.658 (11,3%)	9,8 – 12,8	266/1.396 (19,1%)	16,9 – 21,1	<0,001
Somnolencia o Cansancio**		815/1.707 (47,7%)	45,3 – 50,1	594/1.508 (39,4%)	36,9 – 41,8	< 0,001
Triada de Síntomas (ronquidos + somnolencia + apneas presenciadas)		96/1.645 (5,8%)	4,7 – 6,9	144/1.365 (10,5%)	8,9 – 12,1	< 0,001
Manifestaciones de Insomnio **		185/1.707 (10,8%)	9,3 – 12,3	206/1.508 (13,7%)	11,9 – 15,3	0,015
Horas de Sueño (hrs.)		7,6 ± 1,5	7,5 – 7,6	7,3 ± 1,6	7,2 – 7,4	< 0,001
Cuestionario STOP (puntaje ≥ 2) **		560/1.645 (34,4%)	31,7 – 36,3	796/1.365 (58,3%)	55,6 – 60,9	< 0,001
Puntaje Escala Somnolencia Epworth		3,4 ± 3,8	3,1 – 3,5	3,6 ± 3,9	3,3 – 3,7	0,105
Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)		141/1.707 (8,3%)	6,9 – 9,5	150/1.508 (9,9%)	8,4 – 11,4	0,096

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL ≥ 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Somnolencia o Cansancio= respuesta si a pregunta ts3 o ts4. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Cuestionario STOP (puntaje ≥ 2) = presencia de ronquidos + presencia de apneas presenciadas+ cansancio o somnolencia y presencia de hipertensión. Fumador Actual= fumador diario y fumador ocasional.

VI.1. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia

Para evaluar la asociación entre sospecha de SAHOS (variable dependiente) y el estado de menopausia (variable independiente), objetivo central de este estudio, se realizó una prueba de chi cuadrado, representado en la Tabla 4.

Tabla 4. Asociación entre la sospecha de SAHOS y condición de menopausia de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017.

	Sospecha de SAHOS Si	Sospecha de SAHOS No
Menopausia	796/1.365 (58,3%)	569/1.365 (41,7%)
Premenopausia	560/1.645 (34 %)	1.085/1.645 (65,9%)
Valor p	< 0,001	

Este análisis evidencia que la frecuencia de presentar sospecha de SAHOS, es decir, un puntaje mayor o igual a 2 en el cuestionario STOP, es mayor en mujeres menopáusicas que en mujeres premenopáusicas. Un 58,3% de las mujeres menopáusicas presenta sospecha de SAHOS versus el 34% de las mujeres premenopáusicas, se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$).

En un posterior análisis se evaluó la asociación entre la sospecha de SAHOS y las diferentes variables antropométricas, biofisiológicas y antecedentes clínicos evaluados en los cuestionarios de la ENS, en ambos grupos de mujeres. Las Tablas 5 y 6 muestran las características de las mujeres que presentan sospecha de SAHOS en cada subgrupo estudiado. De este análisis destaca que tanto en mujeres premenopáusicas como en mujeres menopáusicas, las mujeres con sospecha de SAHOS tienen mayor promedio de edad, peso e IMC. Además, presentan diferencias significativas en las mediciones promedio de perímetros como la circunferencia de cintura y brazo. También se observó que en las mujeres con sospecha de SAHOS el promedio del índice cintura/talla presentaba diferencias significativas con valores $p < 0,001$.

La presencia de condiciones como síndrome metabólico y diabetes también fue mayor en el grupo de mujeres con sospecha de SAHOS, independiente de su estado de pre y menopausia, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (valor $p < 0,001$).

Se destaca que en el grupo de mujeres con sospecha de SAHOS el porcentaje de mujeres que presentan manifestaciones de insomnio y presencia de somnolencia, determinada por un puntaje mayor a 10 en la escala de somnolencia de Epworth, es el doble del presentado por las mujeres sin sospecha de SAHOS, con diferencias que resultaron estadísticamente significativas con valores $p < 0,001$.

Tabla 5. Asociación entre la sospecha de SAHOS y variables seleccionadas en mujeres premenopáusicas de la ENS 2016-2017. Datos crudos.

Premenopáusicas	SAHOS No (n= 1.085)		SAHOS Si (n=560)		Valor p
	n X ± DE	IC 95%	n X ± DE	IC 95%	
Edad (años)	32,6 ± 10,8	31,9 – 33,2	38,2	37,3 – 39,1	< 0,001
Peso (kg)	69,4±14,4	68,6 – 70,3	75,3 ± 15,9	73,9 – 76,6	< 0,001
Talla (cm)	158 ± 6,1	157,6 – 158,4	157,2 ± 6,3	156,7 – 157,7	0,013
IMC (kg/cm ²)	27,9 ± 5,5	27,6 – 28,3	30,5 ± 5,9	30 - 31	< 0,001
C. Cintura (cm)	88,3±13,3	87,5 – 89,1	94,8 ±14,2	93,6 - 96	< 0,001
C. Brazo (cm)	27,5± 3,4	27,3 – 27,7	29±3,7	28,7 – 29,3	<0,001
Índice cintura talla	5,5±8,6	5,54 – 5,65	6,0±9,1	5,9 – 6,1	< 0,001
PAS (mmHg)	111,5 ± 12,2	110,8 – 112,3	118,9±17	117,4 – 120,3	<0,001
PAD (mmHg)	69,8± 8,5	69,3 – 70,3	75,1±11,4	74,1 - 76	<0,001
Glicemia en ayunas (mg/dl)	92,3±23,9	90,8 – 93,7	97,1±28,6	94,7 – 99,5	<0,001
Colesterol HDL	49,8±12,8	48,8 – 50,7	47,7±12	46,4 – 48,9	0,009
Colesterol LDL	97,7± 28,6	95,6 – 99,8	103,3±31, 4	100 – 106,5	0,003
Colesterol Total	171,2±34, 7	168,6 – 173,7	178,9±39	174,9 – 182,9	<0,001

Dislipidemia**		13/711 (1,8%)	0,8 – 2,8	17/367 (4,6%)	2,4 – 6,7	0,008
Diabetes		68/976 (6,9%)	5,3 – 8,5	67/523 (12,8%)	9,9 – 15,6	<0,001
Síndrome Metabólico		163/806 (20,2%)	17,4 – 22,9	166/415 (40%)	35,2 – 44,7	<0,001
Obesidad Central		685/1.085 (63,1%)	60,2 – 66	450/560 (80,3%)	77 – 83,6	<0,001
Autorreporte Asma**		57/1.083 (5,2%)	3,9 – 6,5	43/557 (7,7%)	5,5 – 9,9	0,049
Autorreporte ACV**		4/1.077 (0,4%)	0,008 – 0,7	17/558 (3%)	1,6 - 4	<0,001
Autorreporte Infarto**		4/1.082 (0,4%)	0,008 – 0,7	20/556 (3,5%)	2 – 5,1	<0,001
Autorreporte EPOC**		9/1.084 (0,8%)	0,2 – 1,4	9/559 (1,6%)	0,5 – 2,6	0,15
Síntomas Depresivos		104/1.004 (10,4%)	8,4 – 12,2	149/498 (39,9%)	25,8 – 33,9	< 0,001
Nivel Educativo	Bajo (< 8 años)	75/1.078 (6,9%)	5,4 – 8,4	60/559 (10,7%)	8,1 – 13,2	< 0,01
	Medio (8 – 12 años)	643/1.078 (59,6%)	56,7 – 62,5	353/559 (63,1%)	59,1 – 67,1	
	Alto (> 12 años)	360/1.078 (33,4%)	30,5 – 36,2	146/559 (26,1%)	22,4 – 29,7	
Hábito Tabáquico	No Fuma	591/1.085 (54,4%)	54,4 – 51,5	244/560 (43,5%)	39,4 – 47,6	<0,001
	Fumadora Actual	326/1.085 (30%)	27,3 – 32,7	198/560 (35,3%)	31,3 – 39,3	
	Exfumador	168/1.085 (15,4%)	13,3 – 17,6	118/560 (21%)	17,6 – 24,4	

Consumo Alcohol (riesgoso para desarrollo de Enfermedades Crónicas)		462/1.085 (42,5%)	39,6 – 45,5	248/560 (44,2%)	40,1 – 48,3	0,58
Estado Nutricional	Enflaquecida	12/1.084 (1,1%)	0,4 – 1,7	4/559 (0,7%)	0,1 – 1,4	< 0,001
	Normal	345/1.084 (31,8%)	29 – 34,5	86/559 (15,3%)	12,3 – 18,3	
	Sobrepeso	394/1.084 (36,3%)	33,4 – 39,2	192/559 (34,3%)	30,4 – 38,2	
	Obeso no mórbido	301/1.084 (27,7%)	25,1 – 30,4	236/559 (42,2%)	38,1 – 46,3	
	Obeso mórbido	32/1.084 (2,9%)	1,9 – 3,9	41/559 (7,3%)	51,7 – 94,9	
Síntomas de Insomnio		70/1085 (6,5%)	4,9 – 7,9	105/560 (18,7%)	15,5 – 21,9	< 0,001
Horas de Sueño (hrs)		7,7± 1.4	7,6 – 7,8	7,3±1,6	7,2 – 7,4	< 0,001
Puntaje Escala Somnolencia Epworth		2,7 ±3,5	2,5 – 2,9	4,5± 4,2	4,1 – 4,7	< 0,001
Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)		62/1.085 (5,7%)	4,3 - 7	74/560 (13,2%)	10,4 - 16	< 0,001

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL ≥ 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Somnolencia o Cansancio= respuesta si a pregunta ts3 o ts4. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Fumadora Actual= fumador diario y fumador ocasional.

Tabla 6. Asociación entre la sospecha de SAHOS, variables seleccionadas en mujeres menopáusicas de la ENS 2016-2017. Datos crudos.

Menopáusicas (n = 1.508)	SAHOS NO (n = 569)		SAHOS SI (n=796)		Valor p
	n X ± DE	Porcentaje o Rango	n X ± DE	Porcentaje o Rango	
Edad (años)	64,6 ± 9,9	63,7 – 65,4	65,7±10, 2	64,9 – 66,4	0,05
Peso (Kg.)	66,7± 12,5	65,7 – 67,7	70,7±14, 8	69,7 – 71,7	< 0,05
Talla (cm.)	152,3 ± 6,3	151,8 – 152,8	152,6 ± 6,5	152,1 – 153,0	0,43
IMC (Kg/cm2.)	28,9 ±5,2	28,5 – 29,4	30,5± 6	30 – 30,9	< 0,001
C. Cintura (cm.)	92,9 ± 13,3	91,8 – 94	97,1±14	96,1 – 98,1	<0,001
Índice Cintura Talla	61,1±9	60 – 61,8	63,7±9,4	63 – 64,3	< 0,001
C. Brazo (cm.)	27,6± 3,5	27,3 – 27,9	28,5± 4	28,2 – 28,8	<0,001
PAS (mmHg.)	129,9± 20,5	128,2 – 131,6	139,4±23 ,6	137,8 – 141,1	< 0,001
PAD (mmHg.)	72,8±9,1	72 – 73,5	76,1±10, 6	75,4 – 76,9	<0,001
Glicemia en ayunas (mg/dl)	106,2±45,1	102,4 – 109,9	108,2±41 ,4	105,3 – 111,1	0,004
Colesterol HDL	51,5±14,6	50,1 – 53,1	50,4±12, 9	49,3 – 51,5	0,21
Colesterol LDL	114,1±34,1	110,7 – 117,6	110,1±37 ,9	106,9 – 113,4	0,1
Colesterol Total	194,8±39,9	190,7 – 198,8	191,3±44 ,3	187,6 – 195,1	0,22
Dislipidemia	27/373 (7,2%)	4,6 – 9,8	41/534 (7,7%)	5,4 – 9,9	0,85
Diabetes	114/525 (21,7%)	18,1 – 25,2	252/723 (34,8%)	31,3 – 38,3	<0,001
Síndrome Metabólico	211/424 (49,7%)	45 – 54,5	406/596 (68,1%)	64,3 – 71,8	<0,001

Obesidad Central		438/569 (76,9%)	73,5 – 80,4	694/796 (87,1%)	84,8 – 89,5	<0,001
Autorreporte Asma		40/568 (7%)	4,9 – 9,1	83/792 (10,4%)	8,3 – 12,6	0,029
Autorreporte ACV		20/566 (3,5%)	2 – 5	49/790 (6,2%)	4,5 – 7,8	0,02
Autorreporte Infarto		25/568 (4,4%)	2,7 – 6	77/790 (9,7%)	7,6 – 11,8	< 0,001
Autorreporte EPOC		23/568 (4%)	2,4 – 5,6	60/795 (7,5%)	5,7 – 9,3	0,008
Síntomas Depresivos		44/539 (8,2%)	5,8 – 10,4	144/713 (20,2%)	17,2 – 23,1	<0,001
Nivel educacional	Bajo (< 8 años)	234/565 (41,4%)	37,3 – 45,4	374/786 (47,5%)	44 - 51	0,046
	Medio (8 – 12 años)	264/565 (46,7%)	42,6 – 50,8	341/786 (43,3%)	39,9 – 46,8	
	Alto (> 12 años)	67/565 (11,8%)	9,1 – 14,5	71/786 (9%)	7 - 11	
Hábito Tabáquico	Abstinentes	334/569 (58,7%)	54,6 – 62,7	422/796 (53%)	49,5 – 56,4	0,03
	Fumador Activo	115/569 (20,2%)	16,9 – 23,5	158/796 (19,8%)	17 – 22,6	
	Exfumador	120/569 (21%)	17,7 – 24,4	216/796 (27,1%)	24 – 30,2	
Consumo Alcohol (riesgoso para desarrollo de Enfermedades Crónicas)		105/569 (18,5%)	15,2 – 21,6	128/796 (16%)	13,5 – 18,6	0,25
Menopausia Quirúrgica		41/569 (7,2%)	5 – 9,3	60/796 (7,5%)	5,7 – 9,3	0,81
Estado Nutricional	Enflaquecida	3/564 (0,5%)	0,06 – 1,1	5/790 (0,6%)	0,07 – 1,1	<0,001
	Normal	133/564 (23,5%)	20 – 27	113/790 (14,3%)	11,8 – 16,7	

	Sobrepeso	214/564 (37,9%)	33,9 – 41,9	285/790 (36%)	32,7 – 39,4	
	Obeso no mórbido	195/564 (34,5%)	30,6 – 38,4	333/790 (42,1%)	38,7 – 45,5	
	Obeso mórbido	19/564 (3,3%)	1,8 – 4,8	54/790 (6,8%)	5 – 8,5	
Síntomas de Insomnio		44/569 (7,7%)	5,5 – 9,9	147/796 (18,4%)	15,7 – 21,2	< 0,001
Horas de Sueño (hrs.)		7,5±1,5	7,3 – 7,6	7,2±1,7	7,0 – 7,3	< 0,01
Puntaje Escala Somnolencia Epworth		2,5±3,1	2,2 – 2,8	4,3±4,3	4,0 – 4,6	<0,001
Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)		30/569 (5,3%)	3,4 – 7,1	111/796 (13,9%)	11,5 – 16,3	0,001

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL ≥ 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Somnolencia o Cansancio= respuesta si a pregunta ts3 o ts4. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Fumador Actual= fumador diario y fumador ocasional.

VI.2. Evaluación de la magnitud de la asociación entre la sospecha de SAHOS y condición de menopausia de las mujeres participantes de la ENS 2016-17.

La magnitud de la asociación entre la sospecha de SAHOS y el estado de menopausia de las mujeres de la muestra fue evaluado a través de una regresión logística, presentada en la Tabla 7. De este análisis se desprende que las mujeres menopáusicas presentan en forma cruda 2,7 (IC 95%: 2,3 – 3,1, valor $p < 0,05$) veces más chances de presentar sospecha de SAHOS que las mujeres premenopáusicas.

Tabla 7. Análisis de regresión logística entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia. Datos crudos. Análisis de regresión logística entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia. Datos crudos sin expandir.

Sospecha SAHOS	Odds Ratio	Std. Err	Valor p	IC 95%
Menopausia	2,71	0,20	< 0,001	2,3 – 3,1

Al evaluar la magnitud de la asociación entre la sospecha de SAHOS y la condición de menopausia, en los diferentes grupos de edad de las mujeres encuestadas (Figura 7, Tabla 8), se observa que el OR crudo incrementa de forma significativa, a medida que la edad de las mujeres menopáusicas aumenta, dado por su valor p for trend < 0,001.

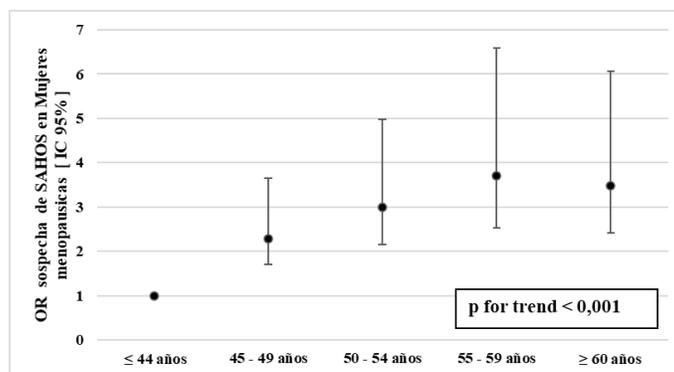


Figura 7. Asociación entre el riesgo de SAHOS en mujeres menopáusicas según grupo etario. Datos crudos.

Tabla 8. Asociación entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia estratificado por edad.

Grupo de Edad	Menopausia		
	OR	IC 95%	Valor p
≤ 44 años	1	1	-
45 – 49 años	2,3	1,7 – 3,0	< 0,001
50 – 54 años	2,9	2,1 – 4,1	< 0,001
55 – 59 años	3,7	2,5 – 5,2	< 0,001
≥ 60 años	3,4	2,4 – 5,0	< 0,001
P for trend	< 0,001		

La Tabla 9, presenta los OR crudos para la asociación entre la sospecha de SAHOS y la condición de menopausia de las mujeres de la muestra, en un análisis de regresión logística bivariada, según algunas variables seleccionadas en la ENS 2016 - 2017.

Tabla 9. Riesgo de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas y variables antropométricas, biofisiológicas y de salud evaluadas en la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Datos crudos.

Variables	n	OR	IC 95%	Valor p
Menopausia	3.310	2,7	2,3 – 3,1	< 0,001
Edad (años)	3.010	1,03	1,02 – 1,03	< 0,001
Peso (k)	2.999	1,02	1,01 – 1,02	< 0,001
Talla cm	3.001	0,9	0,98 – 1,0	0,2
IMC (Kg/cm ²)	2.997	1,06	1,05 – 1,08	< 0,001
C. Cintura (cm)	2.993	1,02	1,02 - 1,03	<0,001
C. Brazo (cm)	3.010	1,09	1,07 – 1,11	< 0,001
Índice Cintura Talla	2.991	77	32 – 181	< 0,001
PAS (mmHg)	3.008	1,02	1,02 – 1,03	< 0,001
PAD (mmHg)	3.008	1,04	1,03 – 1,05	< 0,001
Glicemias en ayunas	2.980	1,003	1,00 – 1,005	0,009
Colesterol HDL	1.996	0,9	0,98 – 0,99	0,007
Colesterol LDL	1.985	1,001	0,99 – 1,004	0,5
Colesterol Total	1.996	1,002	0,99 – 1,003	0,19

Dislipidemia**		1.985	1,4	0,93 – 2,19	0,098
Diabetes		2.747	1,9	1,6 – 2,4	< 0,001
Síndrome Metabólico		2.241	2,4	1,9– 2,8	< 0,001
Obesidad Central		3.010	2,2	1,8– 2,6	<0,001
Autorreporte Asma**		3.000	1,5	1,1 – 2,0	0,003
Autorreporte ACV**		2.991	2,6	1,6 – 4,3	< 0,001
Autorreporte Infarto**		2.996	3,2	2 – 4,9	< 0,001
Autorreporte EPOC**		3.006	1,9	1,3 – 2,9	0,003
Síntomas Depresivos		2.754	3,4	2,7 – 4,2	< 0,001
Nivel Educativo	Bajo (< 8 años)	2.998	1,6	1,3 – 2,1	< 0,001
	Medio (8 – 12 años)		1,3	1,08 – 1,6	0,005
	Alto (> 12 años)		1	1	-
Hábito Tabáquico	No fumador	3.010	1	1	-
	Fumador Actual**		1,3	1,1 – 1,6	0,004
	Exfumador		1,6	1,3 – 1,8	< 0,001
Consumo Alcohol (riesgo para desarrollo de Enfermedades Crónicas)		3.010	0,9	0,8 – 1,2	0,9
Estado Nutricional	Enflaquecida	2.997	1,5	0,6 – 3,5	0,34
	Normal		1	1	-
	Sobrepeso		1,8	1,4 – 2,1	< 0,001
	Obeso no mórbido		2,6	2,1 – 3,1	< 0,001
	Obeso mórbido		4,2	2,9 – 6,2	< 0,001
Manifestaciones de Insomnio		3.010	3,0	2,3 – 3,8	<0,001
Horas de Sueño (hrs)		3.010	0,8	0,8 – 0,9	< 0,001

Puntaje Escala Somnolencia Epworth	3.010	1,12	1,1 – 1,2	< 0,001
Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)	3.010	2,7	2,0 – 3,5	< 0,001

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL \geq 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Fumador Actual= fumador diario y fumador ocasional.

En el análisis bivariado es posible identificar cómo las diversas variables medidas en la ENS 2016-2017 se asocian con la sospecha de SAHOS en las mujeres menopáusicas. De este análisis se evidencia que el incremento en un año en la edad de las mujeres menopáusicas, las chances de presentar sospecha de SAHOS aumentan en un 3% (OR: 1,03; IC95% [1,02 – 1,03]).

El antecedente autorreportado de enfermedades crónicas y autorreporte de IAM, ACV, EPOC y asma, se asocia con una mayor prevalencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas. La presencia de diabetes se asoció con mayor prevalencia de sospecha de SAHOS en 1,9 veces (IC 95%: [1,6 – 2,4], valor $p < 0,001$) en las mujeres menopáusicas. Mientras que la presencia de síndrome metabólico en 2,4 veces (IC 95% [1,9 – 2,8]; $p < 0,001$). La presencia de dislipidemia en 1,4 veces (IC95% [0,93 – 2,19], $p = 0,09$), sin embargo dado su valor p , esta asociación no alcanza significancia estadística.

El autorreporte de antecedentes de infarto agudo al miocardio destaca por presentar un OR crudo de 3,2 (IC 95% [2,0 – 4,9], valor $p < 0,001$), accidente cerebrovascular de 2,6 [IC 95% [1,6 – 4,3], valor $p < 0,001$) y asma un OR crudo de 1,5 (IC 95% [1,1 – 2,0], valor $p < 0,05$). El consumo de tabaco presentó un OR crudo de 1,3 para fumadores actuales (IC 95% [1,1 – 1,6], valor $p < 0,05$), y de 1,6 (IC 95% [1,3 – 1,8] valor $p 0,01$) para aquellas mujeres ex fumadoras.

Al analizar la asociación entre la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas, según las diferentes categorías de estado nutricional, se destaca que, la frecuencia de presentar sospecha de SAHOS aumenta de forma significativa (p for trend < 0,01) en la medida que las mujeres menopáusicas incrementan el IMC. Para las mujeres menopáusicas con sobrepeso, la prevalencia de sospecha de SAHOS aumenta en 1,8 veces (IC 95% [1,4 – 2,1], valor p <0,001), para mujeres con obesidad no mórbida 2,6 veces (IC 95% [2,1 – 3,1], valor p <0,001) y para mujeres obesas mórbidas en 4,1 veces (IC 95% [2,9 – 6,2]. La Figura 8 muestra esta asociación.

La presencia de obesidad central en las mujeres menopáusicas representa un incremento en la sospecha de SAHOS en 2,2 veces (IC 95% [1,8 – 2,6] valor p < 0,001), mientras que el índice de cintura talla representa un incremento de 77 veces la frecuencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas.

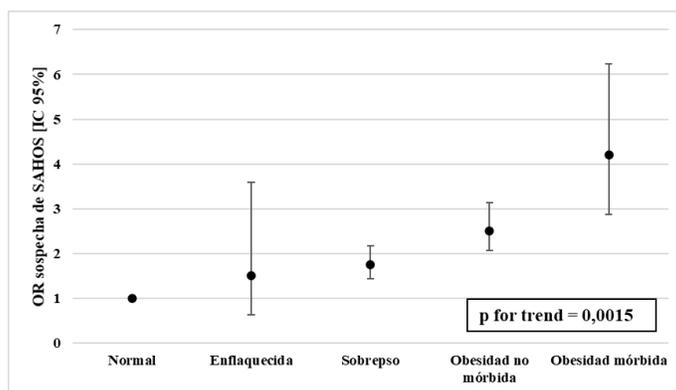


Figura 8. Asociación entre el riesgo de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas participantes de la ENS 2016-2017, de acuerdo con su estado nutricional.

Al analizar los antecedentes del historial de sueño de las mujeres menopáusicas, se evidencia una asociación significativa entre los síntomas de insomnio y la sospecha de SAHOS, el OR crudo muestra un incremento de 3 veces (IC 95% [2,3 – 3,8]; valor p < 0,001) la frecuencia de sospecha de SAHOS en este grupo de mujeres, mientras que el incremento en un punto del escore en la ESS, la frecuencia de sospecha de SAHOS incrementa en 1,1 veces (IC 95% [1,1 – 1,2]; valor p < 0,001). El riesgo de somnolencia, determinado por un puntaje ≥ 10 en esta escala, incrementa la frecuencia de sospecha de SAHOS en 2,7 veces (IC 95% [2,0 – 3,5], valor p < 0,001).

El análisis bivariado realizado entre la sospecha de SAHOS y la presencia de variables gineco-obstétricas (Tabla 10) como la edad de menopausia, el tiempo transcurrido desde instalada la menopausia, uso de terapia de reemplazo hormonal y menopausia quirúrgica, presenta los siguientes hallazgos: la edad en la que instala la menopausia no se asocia de forma significativa con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas, dado su valor $p = 0,765$, a su vez, en mujeres menopáusicas el tiempo transcurrido desde instalada la menopausia muestra un OR crudo de 1,0 (IC 95% [0,96 – 1,09]), sin embargo su valor p es igual a 0,048; el uso de terapia de reemplazo hormonal evidencia un OR crudo de 0,8 (IC 95% [0,59 – 1,09], valor $p = 0,16$) y el antecedente de menopausia quirúrgica un OR crudo de 1,04 (IC 95% [0,69 – 1,58]; valor $p = 0,8$).

Tabla 10. Asociación entre sospecha de SAHOS y condición de menopausia, según la presencia de variables obstétricas. Datos crudos.

Variables	OR	IC 95%	Valor p
Menopausia	2,7	2,3 – 3,1	< 0,001
Edad de Menopausia	0,9	0,98 – 1,01	0,765
Tiempo de menopausia	1,0	0,96 – 1,4	0,048
Uso de terapia de reemplazo hormonal	0,8	0,59 – 1,09	0,16
Menopausia Quirúrgica	1,04	0,69 – 1,58	0,8

Una vez identificadas aquellas variables que se asocian de forma significativa con la sospecha de SAHOS, según la condición de menopausia de las mujeres de la muestra, se ajustó un modelo multivariado, y mediante el método stepwise (backward), se eliminaron aquellas variables no significativas. Una vez retenidas las variables que presentaron significancia estadística, se ajustaron 4 modelos estadísticos con diferentes grados de exigencia. La Tabla 11 representa el análisis de estas asociaciones.

El modelo 1, considera el promedio del índice de cintura talla, bajo el fundamento que este indicador se encuentra más asociado a la sospecha de SAHOS, que la talla y la circunferencia de cintura, por separados; Además considera el valor promedio de presión arterial sistólica y

diastólica y el promedio de glicemia en ayunas. El modelo 2, considera todas las variables contenidas en el modelo 1, además de antecedentes de: diabetes, infarto agudo al miocardio, estado nutricional y hábito tabáquico. A su vez, el modelo 3, considera las variables contenidas en los modelos 1 y 2, además de la presencia de manifestaciones de insomnio, presencia de síntomas de la esfera depresiva y puntaje en la Escala de Somnolencia de Epworth. El modelo 4, y más exigente, representa la asociación que existe entre la sospecha de SAHOS y todas las variables incluidas en los modelos 1, 2, y 3, en presencia de la edad.

Tabla 11. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia; y su relación con variables antropométricas, biofisiológicas y comorbilidades seleccionadas, según tres modelos estadísticos.

Modelos Multivariados	Menopausia		
	OR	IC 95%	Valor p
Modelo crudo	2,7	2,3 – 3,1	< 0,001
Modelo 1 *	1,7	1,4 – 2,0	< 0,001
Modelo 2**	1,5	1,2 – 1,8	< 0,001
Modelo 3 ***	1,5	1,3 – 1,9	< 0,001
Modelo 4 ****	1,06	0,8– 1,4	0,67

*Modelo 1: índice cintura talla, promedio PAS, promedio PAD y glicemia en ayunas.

**Modelo 2: ajustado por variables de modelo 1 + diabetes, IAM, estado nutricional y hábito tabáquico.

***Modelo 3: ajustado por variables de modelo 1 y 2 + insomnio, síntomas depresivos, puntaje ESS

****Modelo 4: ajustado por variables de modelo 1, 2 y 3 + edad.

Al incorporar el promedio de presión arterial sistólica y diastólica y glicemia en ayunas, en el modelo 1, se observa que en mujeres menopáusicas las chances de presentar sospecha de SAHOS aumentan 1,7 veces (IC 95% [1,4 - 2,0], valor p < 0,001) versus las mujeres premenopáusicas. La estimación cruda de riesgo se reduce de OR= 2,7 a OR=1,8; persistiendo una asociación estadísticamente significativa. Al realizar este análisis incorporando las variables incluidas en el modelo 2, se evidencia que en comparación con las mujeres premenopáusicas, las mujeres menopáusicas tienen un incremento de 1,5 veces (IC 95% [1,2 - 1,8], valor p <0,001) las chances de presentar sospecha de SAHOS. Esta estimación cruda de riesgo se reduce de OR= 2,7 a OR=1,5; persistiendo una asociación estadísticamente significativa. Al incorporar las variables del modelo 3, se observa que la

frecuencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas incrementa en 1,5 veces (IC 95% [1,3 – 1,9]) en comparación con las mujeres premenopáusicas. La estimación cruda de riesgo se reduce de OR= 2,7 a OR=1,6; persistiendo una asociación estadísticamente significativa.

En el modelo 4, que agrega en el análisis la variable edad a las covariables anteriores, deja en evidencia la fuerte asociación existente entre la edad, la sospecha de SAHOS y la menopausia. En este modelo, el OR ajustado por edad, reportado para esta asociación es de 1,06 con un intervalo de confianza que pasa por el valor nulo (IC 95% [0,8 - 1,4]), resultado no significativo (valor $p = 0,671$).

Para evaluar la consistencia del efecto de la variable edad en la asociación analizada, se utilizó una definición alternativa de la condición de exposición (estado de menopausia) previamente utilizada, con el objetivo de mejorar su especificidad y capturar mejor esta variable. Para ello se condicionó el estado de menopausia a aquellas mujeres con edad fisiológicamente aceptable para encontrarse en dicho estado, permitiendo incorporar a mujeres de edad conocida con información faltante como ser, fecha de última regla, o edad de menopausia, inicialmente excluidas de la clasificación original¹.

El OR crudo reportado para esta nueva variable independiente (menopausia fisiológica) y su asociación con la variable sospecha de SAHOS (dependiente) se reporta en la Tabla 12, evidenciando que las mujeres menopáusicas (fisiológica) presentan 3 veces más chance de tener sospecha de SAHOS que aquellas mujeres consideradas premenopáusicas, bajo esta nueva clasificación.

¹ En esta redefinición, se incluyeron mujeres que en la pregunta: ¿Cuál es la razón por la cual usted no ha tenido menstruación o regla en el último año?, respondieron menopausia; y a las mujeres mayores de 50 años (edad fisiológicamente aceptable para presentar menopausia). Se excluyen a las mujeres que reportan presentar menopausia quirúrgica u otras razones de orden médico.

Tabla 12. Asociación entre menopausia fisiológica y sospecha de SAHOS.

Sospecha SAHOS	Odds Ratio	Std. Err	Valor p	IC 95%
Menopausia	3,0	0,22	< 0,001	2,6 – 3,5

La Tabla 13, representa los análisis bivariados mediante regresión logística, para evaluar la asociación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia fisiológica con las diferentes covariables medidas en las mujeres de la muestra.

Del análisis destaca que, al incorporar esta modificación en la condición de menopausia, como variable independiente, no se observan diferencias significativas en los odd ratios reportados en las asociaciones estudiadas, y se mantiene la significancia estadística observada.

Tabla 13. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia fisiológica en relación con variables antropométricas, biofisiológicas y comorbilidades seleccionadas.

Variables	n	SAHOS = MENOPAUSIA + Covariable		
		OR	IC 95%	Valor p
Edad	3.065	1,02	1,01 – 1,03	< 0,001
Peso Kg	3.049	1,02	1,01 – 1,02	< 0,001
Talla cm	3.051	0,99	0,98 – 1,007	< 0,48
IMC (Kg/cm ²)	3.047	1,06	1,04 – 1,07	< 0,001
C. Cintura (cm)	3.024	1,02	1,02 – 1,03	< 0,001
C. Brazo (cm)	3.065	1,09	1,06 – 1,11	< 0,001
Índice Cintura Talla	3.040	55,6	23,8 – 129,8	< 0,001
PAS (mmHg)	3.063	1,02	1,01 – 1,02	< 0,001
PAD (mmHg)	3.063	1,04	1,03 – 1,05	< 0,001
Glicemias en ayunas	3.033	1,002	1,00 – 1,004	0,047
Colesterol HDL	2.032	0,9	0,98 – 0,99	0,015
Colesterol LDL	2.021	0,9	0,99 – 1,00	0,89
Colesterol Total	2.032	1,0	0,99 – 1,002	0,74

Dislipidemia**		2.021	1,2	0,82 – 1,9	0,3
Diabetes		2.791	1,8	1,47 – 2,22	< 0,001
Síndrome Metabólico		2.278	2,2	1,82 – 2,63	<0,01
Obesidad Central		3.065	2	1,63 – 2,49	< 0,01
Autorreporte Asma**		3.055	1,5	1,16 – 2,05	0,002
Autorreporte ACV**		3.045	2,4	1,5 – 3,8	< 0,001
Autorreporte Infarto**		3.051	2,8	1,8 – 4,2	< 0,001
Autorreporte EPOC**		3.061	1,9	1,22 – 2,88	0,004
Síntomas Depresivos		2.807	3,3	2,6 – 4,1	< 0,001
Nivel educacional	Bajo (< 8 años)	3.042	1,6	1,3 - 2	< 0,01
	Medio (8 – 12 años)		1,3	1,03 – 1,5	< 0,05
	Alto (> 12 años)		1	1	-
Hábito Tabáquico	No fumador	3.065	1	1	-
	Fumador Actual		1,3	1,1 – 1,5	0,012
	Exfumador		1,52	1,26 – 1,85	<0,001
Consumo Alcohol (riesgoso para desarrollo de Enfermedades Crónicas)		3.065	1,02	0,86 – 1,21	0,76
Estado Nutricional	Enflaquecida	3.047	1,5	0,62 – 3,56	0,4
	Normal		1	1	-
	Sobrepeso		1,7	1,37 – 2,1	< 0,001
	Obeso no mórbido		2,4	1,9 – 2,9	< 0,001
	Obeso mórbido		4	2,7 – 5,9	< 0,001
Manifestaciones de Insomnio		3.065	3,1	2,4 – 3,9	< 0,001
Horas de Sueño (hrs)		3.065	0,87	0,83 – 0,91	< 0,001
Puntaje Escala Somnolencia Epworth		3.065	1,1	1,1 – 1,14	< 0,001

Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)	3.065	2,6	2 – 3,4	< 0,001
--	-------	-----	---------	---------

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL \geq 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Fumador Actual= fumador diario y fumador ocasional.

Finalmente, a través de la metodología backward se seleccionaron aquellas variables significativas y se construyeron 4 modelos estadísticos, con diferente grado de exigencia, para evaluar la magnitud de la asociación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia fisiológica, en presencia de variables antropométricas, biofisiológicas, historia de salud y de sueño. La Tabla 14 reporta los OR crudos y los OR ajustados para los diferentes modelos estadísticos.

Tabla 14. Asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia fisiológica y su relación con variables antropométricas, biofisiológicas y comorbilidades seleccionadas, según modelos de análisis estadísticos.

Modelos Multivariados	Menopausia		
	OR	IC 95%	Valor p
Modelo crudo	3,0	2,6 – 3,5	< 0,001
Modelo 1*	2,0	1,7 – 2,4	< 0,001
Modelo 2**	1,7	1,4 – 2,1	< 0,001
Modelo 3***	1,8	1,5 – 2,3	< 0,001
Modelo 4****	1,3	0,9 – 1,8	0,086

*Modelo 1: ajustado por PAS, PAD y glicemia en ayunas.

**Modelo 2: ajustado por variables de modelo 1+ IAM, diabetes + estado nutricional y hábito tabáquico

***Modelo 3: ajustado por variables de modelo 1 y 2 + síntomas de insomnio, síntomas de depresión y puntaje Epworth

****Modelo 4: ajustado por variables modelo 1, 2 y 3 + edad.

Al realizar el análisis multivariado se puede observar que la asociación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia se mantiene de forma significativa, aún en la presencia de variables antropométricas, de morbilidad y biofisiológicas, obteniendo valores de OR ajustado entre 1,7 y 2,0; con valores p estadísticamente significativos. Se destaca de este análisis que al

incorporar la variable edad, se observa una reducción en el OR crudo de 3,0 a un OR ajustado de 1,3; con un valor $p = 0,086$. Se evidencia, una vez más, la fuerte asociación que tiene la variable edad en la asociación entre sospecha de SAHOS y menopausia fisiológica.

VI.3. Evaluación de Interacción

Se intenta determinar un posible efecto de interacción entre la sospecha de SAHOS, menopausia y la variable edad. Para este análisis en primer lugar, se incorporó una variable nueva, denominada “interacción” para la cual se definieron diferentes estratos (Tabla 15).

Tabla 15. Definición variable de interacción, según estado de menopausia y grupo etario.

Interacción	Menopausia	Grupo Etario
Interacción = 1	No	≤ 44 años
Interacción = 2	No	45 – 49 años
Interacción = 3	No	50 – 54 años
Interacción = 4	No	55 – 59 años
Interacción = 5	No	≥ 60 años
Interacción = 6	Si	≤ 44 años
Interacción = 7	Si	45 – 49 años
Interacción = 8	Si	50 – 54 años
Interacción = 9	Si	55 – 59 años
Interacción = 10	Si	≥ 60 años

Una vez definida la variable de interacción y sus estratos, se analizó en un modelo de regresión logística, la asociación entre la sospecha de SAHOS y la variable de interacción, la Tabla 16 evidencia los OR reportados para este análisis.

Tabla 16. Asociación entre la sospecha de SAHOS y variable de interacción.

Variable de Interacción	OR (crudo)	IC 95%	Valor p
1	1	-	-
2	2,36	1,7 – 3,2	< 0,001
3	2,8	1,90 – 4,1	< 0,001
4	4,3	2,31 – 8,35	< 0,001
5	2,0	0,61 – 6,71	0,243
6	0,81	0,84 – 7,85	0,85
7	2,0	1,08 – 3,7	0,026
8	3,1	2,73 – 4,77	< 0,001
9	3,6	2,73 – 4,77	< 0,001
10	3,5	2,94 – 4,21	< 0,001

De este análisis se destaca que tanto en mujeres menopáusicas y premenopáusicas la frecuencia de sospecha de SAHOS incrementa en la medida que aumenta la edad de las mujeres, sin embargo, al comparar a mujeres premenopáusicas con edad menor a 44 años (estrato de referencia) y mujeres menopáusicas de igual edad, el riesgo de sospecha de SAHOS no evidencia diferencias significativas (valor $p = 0,24$) entre ambos grupos.

Una vez definida esta nueva variable “interacción” se ajustaron dos modelos de regresión logística y se realizó el test de verosimilitud, este evidenció un resultado de 1,6 en la diferencia de los likelihood ratios de ambos modelos (Figura 9).

```

. logistic SINDROME_MENOPAUSIA_SF 1.MENOPAUSIA_SF
Logistic regression
Number of obs   = 3,010
LR chi2(5)      = 250,27
Prob > chi2     = 0,0000
Pseudo R2      = 0,5606

-----+-----
|             | Odds Ratio | Std. Err. | z   | P>|z| | [95% Conf. Interval] |
-----+-----
MENOPAUSIA_SF
|             |             |             |     |      |                       |
| 2           | 1,003304   | ,1646971  | 0,02 | 0,984 | ,72736   1,394155   |
-----+-----
MENOPAUSIA_SF
|             |             |             |     |      |                       |
| 2           | 2,297707   | ,3416495  | 6,60 | 0,000 | 1,714591  3,070240   |
| 3           | 2,994629   | ,6773992  | 6,60 | 0,000 | 2,162203  4,148993   |
| 4           | 3,097031   | ,7197929  | 6,76 | 0,000 | 2,332663  4,020268   |
| 5           | 3,489274   | ,6470443  | 6,74 | 0,000 | 2,423995  5,018274   |
| _cons      | ,6091361   | ,0250476  | -15,60 | 0,000 | ,3628747  ,9612392   |
-----+-----

. logistic SINDROME_MENOPAUSIA_SF 1.MENOPAUSIA_SF 1.interac
note: 5.interac omitted because of collinearity
note: 3.interac omitted because of collinearity
note: 4.interac omitted because of collinearity
note: 5.interac omitted because of collinearity
note: 15.interac omitted because of collinearity
Logistic regression
Number of obs   = 3,010
LR chi2(9)     = 251,02
Prob > chi2    = 0,0000
Pseudo R2     = 0,5606

-----+-----
|             | Odds Ratio | Std. Err. | z   | P>|z| | [95% Conf. Interval] |
-----+-----
MENOPAUSIA_SF
|             |             |             |     |      |                       |
| 2           | ,8143229   | ,9410276  | -0,18 | 0,859 | ,684426  7,160243   |
-----+-----
MENOPAUSIA_SF
|             |             |             |     |      |                       |
| 2           | 2,478258   | 2,963899  | 0,76 | 0,448 | ,5278207  35,81292   |
| 3           | 3,027129   | 4,449297  | 1,16 | 0,247 | ,2827645  21,02872   |
| 4           | 4,441172   | 5,158716  | 1,28 | 0,199 | ,4335951  43,29286   |
| 5           | 4,236162   | 5,003864  | 1,17 | 0,250 | ,4482673  41,73976   |
-----+-----
interac
|             |             |             |     |      |                       |
| 2           | ,8545126   | 1,101206  | 0,34 | 0,735 | ,6807750  10,14817   |
| 3           | ,7258746   | ,617226  | 0,37 | 0,709 | ,5713333  7,356022   |
| 4           | ,9902088   | 1,190381  | -0,31 | 0,752 | ,5929796  10,24801   |
| 5           | ,4780265   | ,6139877  | -0,38 | 0,704 | ,338311  6,097145   |
| 6           | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 7           | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 8           | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 9           | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 10          | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 11          | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 12          | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 13          | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 14          | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| 15          | 1          | 1          | 0     | 1,000 | 1          1          |
| _cons      | ,6033337   | ,0250370  | -11,57 | 0,000 | ,3633333  ,9610567   |
-----+-----

```

Figura 9. Análisis de interacción mediante modelos de regresión logística.

Por último, se evaluó la homogeneidad de los OR entre los diferentes estratos de la variable edad mediante la prueba de Breslow Day (Tabla 17), en este análisis se evidenció un valor p de 0,98, lo que permite rechazar la hipótesis nula: estratos homogéneos.

Tabla 17. Test de homogeneidad entre sospecha de SAHOS y menopausia, según grupos de edad. Datos crudos.

Grupo Etario	OR	IC 95%
≤ 44 años	0,81	0,015 – 10,17
45 – 49 años	0,85	0,40 – 1,76
50 – 54 años	1,11	0,66 – 1,86
55 – 59 años	0,82	0,38 – 1,69
≥ 60 años	1,73	0,43 – 7,21
Crudo	2,7	2,33 – 3,15
M-H combinado	1,0	0,72 – 1,38
Valor p = 0,9836		

VI. CONCLUSIONES

El objetivo de esta tesis fue estimar la prevalencia cruda de la sospecha de Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño, en mujeres participantes de la Encuesta Nacional de Salud 2016 - 2017, según su condición de premenopausia y menopausia.

De acuerdo con los resultados obtenidos se logró estimar que un 58,7% de las mujeres menopáusicas y un 34,4% de las mujeres premenopáusicas, presentó sospecha de SAHOS, determinado por un puntaje mayor o igual a dos en el cuestionario STOP, utilizado para identificar esta condición. La mayor frecuencia de SAHOS en mujeres menopáusicas ha sido descrita en estudios epidemiológicos previos. Heinzer et al, en la cohorte de sueño Hypnolaus evidenció una mayor frecuencia de SDB en mujeres menopáusicas (20,7%) que premenopáusicas (3,3%); mientras que en la cohorte de Wisconsin se reportó mayor probabilidad de presentar trastornos respiratorios del sueño en aquellas mujeres postmenopáusicas.

En esta muestra de mujeres participantes de la ENS2016-17, la frecuencia de sintomatología clásica de SAHOS fue de 14,5% de apneas presenciadas, 51% ronquidos habituales y 8,8% somnolencia diurna (puntaje mayor a 10 en Escala de Somnolencia Epworth,), mientras que la frecuencia de la tríada sintomática clásica (apneas presenciadas + ronquidos habituales + somnolencia) se presentó en el 7,6% de las mujeres participantes de la ENS.

La frecuencia reportada de ronquidos en este estudio fue consistente con lo reportado por Carrillo et al (53,9%), en el análisis secundario de prevalencia realizado en población chilena de 15 años (ENS 2010) y parcialmente coincidente con los resultados del estudio PLATINO (60,2%), evaluado en población adulta de 40 y más años estudiado en cinco grandes ciudades de Latinoamérica, incluido Santiago de Chile. En ambos casos, las estimaciones reportadas se basaron en la aplicación de cuestionarios de sueño, aplicados en población general adulta.

Al comparar a las mujeres menopáusicas con las mujeres premenopáusicas, se evidenció una mayor frecuencia de ronquidos habituales (60,9% v/s 45,3%), apneas presenciadas (19,1%

v/s 11,3%) y manifestaciones de insomnio (13,7% v/s 10,8%), estas diferencias fueron estadísticamente significativas con un valor $p < 0,001$. Asimismo, la tríada de síntomas clásicos de SAHOS se presentó en el 10,5% de las mujeres menopáusicas y el 5,8% de las mujeres premenopáusicas, las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas con un valor $p < 0,001$.

Un hallazgo relevante de esta tesis fue identificar asociación positiva entre sospecha de SAHOS y el estado de menopausia en las mujeres encuestadas. El OR crudo mostró que la sospecha de SAHOS fue 2,7 veces más frecuente entre mujeres menopáusicas, en comparación con mujeres premenopáusicas. Esta estimación de riesgo es aún mayor (OR = 3,0; 95% IC [2,6-3,5]) al utilizar criterios adicionales para identificar mujeres en estado de menopausia fisiológica (ver página 111).

Utilizando ambos criterios de identificación de estado de menopausia, la asociación encontrada entre estado de menopausia y sospecha de SAHOS persistió siendo significativa después de controlar el efecto de variables confundentes seleccionadas. En ambas situaciones, este pool de variables confundentes mostró un efecto de confusión positiva, sin modificar el resultado final. En consecuencia, la asociación entre la frecuencia de sospecha de SAHOS y la condición de menopausia de las mujeres de la ENS 2016-2017, resulta ser independiente de las variables estado nutricional, antecedentes de comorbilidades y de síntomas depresivos.

Un aspecto importante de analizar fue la presencia de *missing values* (valores perdidos) originados al momento de definir las variables de exposición (condición de menopausia) y la variable respuesta (sospecha de SAHOS). Se identificaron un total de 1.110 datos perdidos, 703 datos correspondientes a mujeres en las que no fue posible determinar su condición de menopausia (ver Anexo 7, Tabla 18) y 407 datos obtenidos en el proceso de identificación de mujeres con sospecha de SAHOS (ver Anexo 7, Tabla 19), en este grupo de mujeres se destaca la presencia de un mayor promedio de edad, mayor presencia de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico.

En el grupo de las mujeres con *missing value* de acuerdo con su condición de menopausia, destaca una menor prevalencia de ronquidos habituales y apneas presenciadas, esta última, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En relación con la presencia de manifestaciones de insomnio, promedio de horas de sueño y puntaje en la Escala de Somnolencia de Epworth no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo el riesgo de somnolencia (puntaje en ESS > 10) fue mayor en el grupo de *missing data*.

VII.1. Rol de la variable edad en la asociación estudiada

El análisis estratificado, realizado para diferentes grupos de edad, permitió evidenciar que en mujeres participantes de la ENS 2016-17, la frecuencia de sospecha de SAHOS se incrementa de forma significativa (p for trend < 0,001) y progresiva en la medida que aumenta la edad de las mujeres (Figura 6, Página 60). De igual manera, el test de tendencia (Figura 9, Página 85) realizado para los estimadores de riesgo calculados (OR), en la asociación entre sospecha de SAHOS y estado de menopausia, para los diferentes estratos de edad, evidenció un incremento estadísticamente significativo (p for tren < 0,001).

Sin embargo al considerar la edad como la principal variable de ajuste en un modelo multivariado, y en presencia de otras variables biofisiológicas y comorbilidades, se observa una pérdida de significancia estadística en el OR ajustado, sugiriendo que la edad juega un papel principal en la asociación entre la sospecha de SAHOS y el estado de menopausia. No obstante, al analizar críticamente la construcción de la variable menopausia, se puede identificar que la edad está implícitamente incorporada en dicho constructo, lo que es adicionalmente apoyado por una revisión detallada del diagrama acíclico propuesto (Figura 1, Página 51), donde la variable edad es “padre” de la variable exposición estudiada, estado de menopausia. En consecuencia, y en oposición a las estrategias de análisis observadas en las publicaciones que comparan mujeres según su estado de menopausia y SAHOS, no resulta adecuado incluir la variable edad en el estudio de dicha asociación, dado que podría implicar una apertura de una puerta trasera e introducción de sesgo, además de incrementar la probabilidad del fenómeno de sobreajuste (*overmatching*).

Los análisis realizados para determinar una posible acción de modificación de efecto de la variable edad, en la asociación estudiada, evidenció que en aquellas mujeres menopáusicas con edad menor o igual a 44 años el riesgo de presentar sospecha de SAHOS no fue mayor que el de mujeres premenopáusicas de igual edad. Dado los resultados del test de homogeneidad de Breslow Day y el análisis de interacción estratificado por edad y condición de menopausia, se puede concluir que la variable edad no constituye una variable de interacción para la asociación estudiada, sino más bien una variable de confusión, pero dado a los antecedentes reportados previamente se descarta su inclusión en modelos de ajuste multivariados con el fin de evitar posibles sesgos.

VII.2. Estado Nutricional

En mujeres menopáusicas, se evidenció una mayor frecuencia de mujeres con un estado nutricional de sobrepeso y obesidad, en comparación con las mujeres premenopáusicas; además de un mayor promedio de IMC, circunferencia de cintura y por consiguiente mayor frecuencia de obesidad central. Además se observó que independiente de su condición de menopausia y premenopausia, las mujeres con sospecha de SAHOS presentaron un mayor promedio de IMC que las mujeres sin SAHOS, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, dado su valor $p < 0,001$.

El test de tendencia realizado para las diferentes categorías de la variable estado nutricional, evidenció un incremento significativo en la prevalencia de sospecha de SAHOS en la medida que las mujeres incrementaban su IMC y por consiguiente su estado nutricional (ver Página 76, Figura 8).

Se destaca que el estado nutricional de las mujeres menopáusicas se asoció de forma significativa con la sospecha de SAHOS, el OR ajustado, al incorporar esta variable en los modelos de ajuste, fue de 1,5 (IC 95% [1,2 – 1,8]; valor $p < 0,001$), además el análisis estratificado según las diferentes categorías de la variable estado nutricional y su asociación con la sospecha de SAHOS y menopausia, evidencia que en mujeres menopáusicas con

sobrepeso, la probabilidad de presentar sospecha de SAHOS incrementa en 1,8 veces (IC 95% [1,4 – 3,5]) en comparación con mujeres premenopáusicas, 2,6 veces (IC 95% [2,1 – 3,1]) en mujeres menopáusicas con obesidad y en 4,2 veces (IC 95% [2,9 – 6,2]) en mujeres menopáusicas obesas mórbidas. Así mismo, el test de tendencia realizado en este análisis evidenció que en la medida que las mujeres incrementan su IMC y por lo tanto su estado nutricional, la frecuencia de sospecha de SAHOS incrementa de forma significativa (ver Página 133, Figura 10). Estos hallazgos son consistentes con los antecedentes reportados en la bibliografía que aborda las alteraciones del sueño en mujeres y que fueron incorporados inicialmente en esta tesis.

Perger et al, evidenciaron que la circunferencia de cintura se asociaba de forma significativa con SAHOS moderado a severo en mujeres menopáusicas, en este estudio la circunferencia de cintura se asoció con un incremento en un 2% la frecuencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas versus las mujeres premenopáusicas, en el análisis bivariado con diferencias estadísticamente significativas. No obstante, al ser incorporada en un análisis multivariado mediante regresión logística, la circunferencia de cintura no se asoció con una mayor frecuencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas, al igual que el índice de cintura talla, perdiendo significancia estadística y por consiguiente no fueron consideradas dentro de los modelos de ajuste.

Los análisis de resultados evidenciaron que, independiente del estado de menopausia de las mujeres encuestadas, las mujeres con sospecha de SAHOS se caracterizaban por ser de mayor edad, tener mayor peso, perímetro de cintura y brazo, mayor frecuencia de obesidad central, mayores valores en mediciones biofisiológicas como glicemia en ayunas, presión arterial sistólica y diastólica, mayor frecuencia de dislipidemia, diabetes, síndrome metabólico y mayor frecuencia de autorreporte de enfermedades como accidente cerebrovascular, asma, infarto agudo al miocardio y EPOC.

La presencia de manifestaciones de insomnio, un mayor puntaje en la escala de somnolencia Epworth y un mayor riesgo de somnolencia, también se presentó de forma más frecuente en

mujeres con sospecha de SAHOS. Estos resultados son consistentes con lo reportado por la literatura publicada sobre trastornos del sueño en mujeres (72).

En esta tesis fue posible identificar un conjunto de variables que se asocian positiva y significativamente con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas. De este análisis se destaca que la presencia de comorbilidades como diabetes, síndrome metabólico y antecedentes de haber experimentado previamente un infarto agudo al miocardio, incrementaron significativamente la frecuencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas, versus premenopáusicas, en la muestra de mujeres chilenas evaluadas en la ENS 2016-17. Al incorporar estas variables a modelos de ajuste multivariado, se evidenció que la presencia de antecedentes de infarto agudo al miocardio, mayor promedio de presión arterial sistólica y diastólica; y diabetes se asociaron con un incremento estadísticamente significativo en la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas, resultados que son concordantes con lo reportado por Peppard et al.

El antecedente de accidente cerebrovascular se asoció de forma significativa con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas en el análisis bivariado, sin embargo en el modelo de ajuste multivariado este antecedente pierde significancia estadística, cuando se encuentran presentes otras variables antropométricas y biofisiológicas, como la presencia de diabetes e infarto agudo al miocardio, y no se incluye en el modelo final de ajuste. Este resultado es diferente a lo encontrado por Redline et al, en el Sleep Heart Health Study y puede explicarse entre otros aspectos, por la naturaleza diferente de los estudios (transversal y de cohorte respectivamente) que origina la evidencia señalada.

El consumo de tabaco demostró ser una variable asociada de forma significativa en la relación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia, sin embargo los OR reportados evidenciaron que en mujeres menopáusicas exfumadoras la frecuencia de sospecha de SAHOS es mayor que en mujeres fumadoras actuales. Ello puede explicarse por un eventual efecto residual del consumo de tabaco y por la mayor edad que naturalmente tienen las

mujeres que han abandonado el hábito de fumar, descrito en la historia natural del tabaquismo y estudiado en la primera encuesta nacional de salud (2003) ².

Una de las variables que se asoció de forma significativa con la presencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas y premenopáusicas, fue la presencia de síntomas depresivos, estos se observaron en el 20,2% de las mujeres menopáusicas con sospecha de SAHOS y en un 39,9% de las mujeres premenopáusicas con sospecha de SAHOS. Los resultados de Shoib et al, evidenciaron que la presencia de sintomatología de la esfera depresiva se presentó con mayor frecuencia en población diagnosticada de SAHOS, que en aquellos individuos sin SAHOS, resultados concordantes con los encontrados en este estudio.

En un intento por indagar en la asociación que tiene el uso de terapia de reemplazo hormonal en la relación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia, se estudió en un análisis de regresión logística bivariado el antecedente de uso terapia de reemplazo hormonal en mujeres de la muestra, sin embargo, este análisis evidenció que el uso de terapia de reemplazo hormonal no se asociaba de forma significativa con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas. Además, se observó que las mujeres premenopáusicas presentaban con mayor frecuencia el uso de estas terapias, por lo que, considerar esta variable en modelos de ajuste multivariados fue descartado por la sospecha de imprecisión en este reporte, que podría introducir un error diferencial, dado que habría mujeres (menopáusicas) no expuestas o reportando el uso de esta terapia.

En resumen, este estudio evidenció que las mujeres menopáusicas presentaban con mayor frecuencia sospecha de SAHOS que las mujeres premenopáusicas. La edad, el estado nutricional, la presencia de comorbilidades como el síndrome metabólico, antecedentes de infarto agudo al miocardio, la presencia de síntomas depresivos, entre otras, se asociaron de forma significativa con la sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas, incrementando la frecuencia de sospecha de SAHOS con valores de OR que resultaron ser estadísticamente significativos.

² Informe Final, ENS 2003, Página 155 (Grafico IV.5.2 Prevalencia de tabaquismo actual en mujeres chilenas)

El estudio muestra la existencia de asociación significativa entre la condición de menopausia y la sospecha de SAHOS basada en antecedentes autorreportados por las mujeres chilenas, de población general, participantes en la ENS 2016-17. Estos hallazgos resultaron ser independientes de otras covariables conocidas comúnmente, incorporadas en el estudio de esta asociación.

VII. DISCUSIÓN

La principal fortaleza de esta investigación radica en el aporte de información detallada acerca de cómo se caracteriza la asociación entre la frecuencia de sospecha de SAHOS y la condición de menopausia, en una muestra de mujeres adultas chilenas; sirviendo de sustrato sólido para futuras investigaciones epidemiológicas.

La ENS 2016-17 se caracteriza por su alta validez externa (considera escasos criterios de inclusión y de exclusión) y tiene representatividad regional, de sexo y de edad de los participantes. Su muestreo complejo permite una apropiada representación de grupos en los cuales las variables analizadas en esta tesis son relevantes, como ser mujeres adultas de edad avanzada (postmenopáusicas) lo que permite su adecuado análisis. Dispone de un diseño muestral robusto, incluyendo consideraciones de no participación o falta de contacto de los participantes y dispone de un tamaño muestral apto para evaluar la hipótesis propuesta en esta tesis. Considera mediciones objetivas y estandarizadas de mediciones biofisiológicas y posee un alto estándar de control de calidad en sus procesos y contempla un procesamiento centralizado y controlado de los análisis de laboratorio. Los diferentes cuestionarios utilizados en los diferentes módulos de la ENS 2016-17 han sido debidamente evaluados en cuanto a sus propiedades psicométricas de rendimiento y desempeño, siendo aplicados en domicilio por personal previamente entrenado y sujeto a un estricto control de calidad de su desempeño.

Cabe señalar que los análisis incluidos en esta tesis se realizaron en base a los datos crudos de la muestra, sin utilizar factores de expansión, necesarios al momento de representar adecuadamente a la población original de la cual se obtuvo la muestra (inferencia). No fue un objetivo de esta tesis lograr necesariamente resultados representativos de la población chilena, sino más bien, estudiar en profundidad un fenómeno biofisiológico para lograr una mejor comprensión de la relación de variables e identificar posibles mecanismos o relaciones fisiopatológicas susceptibles de profundizar en estudios clínicos o poblacionales específicos, como algunos de los incluidos en la revisión bibliográfica.

Las principales limitaciones de esta tesis están determinadas por el diseño de estudio original, utilizado como fuente primaria de información. Al ser la ENS 2016-17 una investigación basada en un diseño tipo transversal, se evalúan simultáneamente la principal exposición, covariables relevantes y el principal outcome o desenlace en una población definida, en un momento del tiempo. Por ello está expuesto a un sesgo de temporalidad evidenciado por un posible efecto de causalidad reversa en la asociación entre variables de exposición estudiadas y el principal outcome (sospecha de SAHOS), esto limita el análisis de relaciones causales en la asociación estudiada.

La principal fuente de este sesgo de temporalidad, se encuentra en el posible efecto que tendría la presencia de condiciones crónicas como hipertensión, obesidad y diabetes en el desarrollo de SAHOS en las mujeres de la muestra, sin embargo, los objetivos de esta tesis no están orientados a encontrar asociaciones causales entre la sospecha de SAHOS y la presencia de comorbilidades, sino más bien, busca identificar las variables que se asocian de forma significativa con la frecuencia de sospecha de SAHOS en mujeres menopáusicas y premenopáusicas, describir y caracterizar la asociación estudiada, controlando el efecto de posibles confundentes. En consecuencia, los estimadores de riesgo (estimación de prevalencia y OR de prevalencia), se exponen en este contexto. Por otro lado, la evidencia expuesta en el marco teórico de esta tesis sugiere una relación unidireccional en la asociación entre sospecha de SAHOS y la presencia de obesidad, diabetes e hipertensión. Los estudios prospectivos, realizados por Young et al, en la cohorte de Wisconsin y Kendzerska et al, evidencian un incremento en la incidencia de estas patologías crónicas, en individuos con diagnóstico de SAHOS sin comorbilidades asociadas en el control basal. Del mismo modo, Naresh et al, identifican un efecto de dosis respuesta entre la resistencia a la insulina y la severidad de SAHOS, satisfaciendo al menos un criterio de causalidad de Hill. De acuerdo con lo expuesto por Koterov et al (73), una posibilidad para controlar la causalidad reversa en estudios transversales, es enriquecer la información acerca de la secuencia temporal en la pesquisa de enfermedades crónicas y potenciales factores de riesgo como el hábito tabáquico y consumo de alcohol. Esto se podría lograr al incluir preguntas específicas que permitan identificar el tiempo de exposición a estas variables y el principal outcome estudiado.

La mejor opción metodológica para estudiar la asociación propuesta es mediante un estudio de seguimiento que permita evaluar adecuadamente la temporalidad con la que participan las variables involucradas. Esto, debido a que algunas de las principales covariables y variables confusoras que participan en la asociación estudiada se caracterizan por su fluctuación en el tiempo, lo que no es adecuadamente recogido en los estudios transversales (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, índice cintura talla, glicemia en ayunas, colesterol, etc.).

La construcción de la variable de exposición (estatus de menopausia) resultó compleja de elaborar, dado que se basó en un algoritmo de decisión sustentado por diversas preguntas. Esto determina que la falta de información de tan solo uno de los componentes de dicho algoritmo origina un dato perdido en la definición de la variable de exposición. Por esta razón, este algoritmo fue minuciosamente analizado y contrastado con la información de las variables utilizadas para mejorar intuitivamente su desempeño en cuanto a sensibilidad (evitar falsos negativos) y especificidad (evitar falsos positivos). Para esto se diseñó una definición alternativa de la variable de exposición, con dicha finalidad como se menciona en la sección de resultados.

Por otro lado, otra posible fuente de sesgo es la presencia de *missing value* en la muestra total de mujeres. En la construcción de las variables de exposición y resultado se generaron 1.110 *missing value*, los cuales pueden generar una reducción en el poder estadístico del estudio, sesgo en la estimación de los parámetros evaluados y reducir la representatividad de la muestra (74). En un intento por comprender las características de este grupo de mujeres se realizó una descripción epidemiológica básica, sin embargo es importante destacar que estos valores perdidos deben ser analizados de acuerdo con métodos estadísticamente válidos, como por ejemplo a través de la imputación de datos.

Sumado a las fortalezas descritas previamente, la Encuesta Nacional de Salud permite el estudio de una gran cantidad de variables medidas o registradas, esto posibilita analizar la influencia de estas variables, mediante procedimientos de ajuste o análisis estratificados. Asimismo, apoyan adecuadamente los resultados de esta tesis, la obtención de asociaciones estadísticamente significativas y estimadores de riesgo, que muestran la magnitud de dichas

asociaciones. El efecto gradual de algunas exposiciones relevantes sobre SAHOS y la plausibilidad biológica de los hallazgos encontrados, también sustentan de forma robusta los resultados obtenidos.

Un aporte relevante de esta tesis fue proponer una metodología de análisis de la variable edad, en el estudio de los trastornos del sueño al considerar una variable que contiene implícitamente dicha variable en su constructo, cómo es el estatus de menopausia de la mujer.

En este estudio, y con el objetivo de esclarecer el efecto que tiene la variable edad en la asociación entre la sospecha de SAHOS y la condición de menopausia de las mujeres participantes de la ENS 2016-17, se realizó un análisis desde dos perspectivas. Inicialmente la edad fue identificada como la principal variable confusora de este estudio, sin embargo al identificar que esta se encontraba fuertemente asociada a la menopausia (necesaria para realizar el constructo de la variable independiente) y dado que esta variable es un ancestro de la variable independiente, menopausia, evidenciado en el grafo causal expuesto, se sugiere que el control de esta variable, en la asociación estudiada, podría determinar la introducción de sesgo y condicionar, adicionalmente un efecto de sobreajuste en la asociación estudiada. El segundo análisis realizado se basó en una posible modificación de efecto que podría ejercer la variable edad, en la asociación estudiada. Los resultados de este análisis permitieron reafirmar la propuesta inicial, donde la variable edad es identificada como el principal confusor en esta asociación.

El método utilizado en la pesquisa de sospecha de SAHOS fue a través del cuestionario STOP, a pesar de que esta herramienta presenta un reducido valor predictivo positivo y una baja especificidad en la identificación de individuos con riesgo de presentar SAHOS, es un instrumento que permite de forma rápida y concisa y con una adecuada sensibilidad, identificar a personas con riesgo de SAHOS moderado a severo. Sin embargo, es importante considerar que dada las características de este cuestionario, su utilización en población general podría conducir a una subestimación de la real prevalencia de SAHOS en población adulta.

Se hizo evidente en esta tesis, que para profundizar aún más en la asociación entre la sospecha de SAHOS y la menopausia, hubiese sido interesante contar con la medición de circunferencia de cuello de las mujeres de la muestra, esto debido a que esta medida ha demostrado estar asociada de forma independiente con la sospecha de SAHOS en población adulta, su estudio en modelos estadísticos ha demostrado ser un importante predictor de riesgo de SAHOS (75)(70).

Por último, se deja abierta la puerta a futuras investigaciones que consideren la influencia de variables gineco-obstétricas como el número de hijos, la distancia temporal entre partos, la edad de menopausia y el uso de preparados hormonales en la asociación estudiada.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-A review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311–22.
2. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea. *JAMA.* 2008;291(16):2013–6.
3. Zamarrón C, Valdés Cuadrado L, Álvarez-Sala R. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulm Med.* 2013;2013.
4. André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, Ben Youssef S, Bold I, Carlier S, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality. *Respir Res.* 2020;21(1):1–10.
5. DR. HENRY OLIVI R. Apnea Del Sueño: Cuadro Clínico Y Estudio Diagnóstico Sleep Apnoea: Clinical Presentation and Diagnostic Algorithms. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(3)(3):359–73.
6. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2015;20:27–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.003>
7. Iber Conrad, Ancoli-Israel Sonia, Chesson Andrew L. QSF. The-AASM-Manual-for-Scoring-of-Sleep-and-Associated-Events-2007-.pdf. 2007.
8. McNicholas WT, Bonsignore MR, Lévy P, Ryan S. Mild obstructive sleep apnoea: clinical relevance and approaches to management. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(10):826–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30146-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30146-1)
9. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am.* 2004;88(3):611–30.
10. Epstein L, Kristo D, Strollo P, Malhotra A, Patil S, Ramar K, et al. Clinical Guideline for the Evaluation , Management and Long-term Care of. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263–76.

11. 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.
12. Gurubhagavatula I, Fields BG, Morales CR, Hurley S, Pien GW, Wick LC, et al. Screening for Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Hypertensive Outpatients. *J Clin Hypertens*. 2013;15(4):279–88.
13. Weaver EM, Kapur V, Yueh B. Polysomnography vs Self-reported Measures in Patients with Sleep Apnea. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2004;130(4):453–8.
14. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest* [Internet]. 1991;99(3):600–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.3.600>
15. Mold JW, Quattlebaum C, Schinnerer E, Boeckman L, Orr W, Hollabaugh K. Identification by primary care clinicians of patients with obstructive sleep apnea: A practice-based research network (PBRN) study. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(2):138–45.
16. Velayos Jorge JL, Molerés FJ, Irujo AM, Yllanes D, Paternain B. Bases anatómicas del sueño. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(SUPPL. 1):7–17.
17. Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160(1877):381–92.
18. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2007;3(7):737–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198809><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2556918>
19. Ryan CF. Sleep-9: An approach to treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome including upper airway surgery. *Thorax*. 2005;60(7):595–604.
20. Campbell AJ, Neill AM. Home set-up polysomnography in the assessment of suspected obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2011;20(1 PART II):207–13.

21. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Guideline Update Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2017;13(3):479–504. Available from: https://j2vjt3dnbra3ps7ll1clb4q2-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2017/07/PP_Polysomnography.pdf
22. Olson EJ, Park JG, Morgenthaler TI. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2005;32(2):329–59.
23. Ruehland WR, Rochford PD, O’Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009;32(2):150–7.
24. Kezirian EJ, Hohenhorst W, De Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: The VOTE classification. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(8):1233–6.
25. Chávez-gonzález C, Soto A. Evaluación del riesgo de síndrome de apnea obstructiva del sueño y somnolencia diurna, utilizando el cuestionario de Berlín y las escalas Sleep Apnea Clincial Score y Epworth en pacientes con ronquido habitual atendidos en la consulta ambulatoria. 2014. p. 19–27.
26. Corso RM, Gregoretti C, Braghiroli A, Fanfulla F, Insalaco G. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: Navigating through uncertainty. *Anesthesiology*. 2014;121(3):664–5.
27. Chung F, Liao P. Concerns about the validation of the berlin questionnaire and american society of anesthesiologist checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2009;110(1):195.
28. Netzer Nikolaus C., Stoohs Ricardo A., Netzer Cordula M. CK and SKP. Using the Berlin Questionnaire To Identify at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485–91.
29. Tan A, Yin JDC, Tan LWL, Van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin questionnaire to predict obstructive sleep apnea in the general population. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):427–32.
30. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-bang questionnaire a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* [Internet]. 2016;149(3):631–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0903>

31. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: Comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-bang, and epworth sleepiness scales. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):467–72.
32. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: Relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459–65.
33. Boyton Grace, Vahabzadeh Arshia, Hammound Sami RDL and CRD. Validation of the STOPBANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care*. 2013;02(04).
34. Tan A, Yin JDC, Tan LWL, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Predicting obstructive sleep apnea using the STOP-Bang questionnaire in the general population. *Sleep Med* [Internet]. 2016;27–28:66–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.034>
35. El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2012;61(4):433–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.07.003>
36. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–21.
37. Borsini Eduardo, Salvado Alejandro, Bosio Martín, Khoury Marina, Decima Tamara, Quadrelli Silvia, Ernst Glenda CJ. Utilidad de los componentes del cuestionario Stop-Bang para identificar pacientes con apneas del sueño. *Rev Am Med Respir*. 2014;14(4):382–403.
38. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5.
39. Murray JW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5–11.
40. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(5):429–31.
41. Sil A, Barr G. Assessment of predictive ability of Epworth scoring in screening of

- Clin Sleep Med. 2008;4(6):579–85.
51. Carrillo J, Vargas C, Cisternas A, Olivares-Tirado P. Prevalencia de riesgo de apnea obstructiva del sueño en población adulta chilena. 2010;4(5):7–9.
 52. Damiani F, Valdivia G, Brockmann PE, Medicina E De, Medicina E De, Rebolledo FD, et al. Corta duración del sueño : ¿ Factor asociado con obesidad en población adulta de Chile ? Vol. 3038. 2009. p. 1–29.
 53. Mallampalli MP, Carter CL. Exploring sex and gender differences in sleep health: A society for women’s health research report. J Women’s Heal. 2014;23(7):553–62.
 54. Kravitz HM, Janssen I, Santoro N, Bromberger JT, Schocken M, Everson-Rose SA, et al. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. Arch Intern Med. 2005;165(20):2370–6.
 55. Venkata C, Venkateshiah SB. Sleep-disordered breathing during pregnancy. J Am Board Fam Med. 2009;22(2):158–68.
 56. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL, Riha R, Bonsignore M. Sex differences in obstructive sleep apnoea. Eur Respir Rev [Internet]. 2019;28(154):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>
 57. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. Sleep Med Rev [Internet]. 2008;12(6):481–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2007.11.003>
 58. Facco FL, Parker CB, Reddy UM, Silver RM, Koch MA, Louis JM, et al. Association Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestacional Diabetes Mellitus. Obs Ginecol. 2017;129(1):31–41.
 59. Dominguez JE. Management of Obstructive Sleep Apnea in Pregnancy. Pstet Gynecol Clin North Am. 2018;45(2):233–47.
 60. Barcia JM. Síntomas vasomotores en la mujer climatérica. Rev Cuba Obstet y Ginecol. 2011;37(4):577–92.
 61. Couto D, Nápoles D, Héctor M. Menopausia inducida quirúrgicamente. MEDISAN. 2012;16(12):1906–14.
 62. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med Clin North Am. 2015;99(3):521–34.
 63. Perger E, Mattaliano P, Lombardi C. Menopause and Sleep Apnea. Maturitas [Internet]. 2019;124(January):35–8. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.02.011>

64. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: Influence of hormonal status. *J Appl Physiol*. 1998;84(3):1055–62.
65. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric*. 1999;2(1):37–44.
66. Huang, Tianyi, Lin Brian M., Redline Susan, Curhan Gary C., Hu Frank B. and TSS. Type of Menopause, Age at Menopause, and Risk of Developing Obstructive Sleep Apnea in Postmenopausal Women. 2018.
67. Koo SK, Ahn GY, Choi JW, Kim YJ, Jung SH, Moon JS, et al. Apneia obstrutiva do sono em mulheres na pós-menopausa: estudo comparativo usando endoscopia do sono induzido por fármaco. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2017;83(3):285–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.03.011>
68. Kendzerska T, Leung RS, Atzema CL, Chandy G, Meteb M, Malhotra A, et al. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea in women: a historical cohort study [Internet]. Vol. 68, *Sleep Medicine*. Elsevier B.V.; 2020. 71–79 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.08.021>
69. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause*. 2017;24(2):157–62.
70. Hachul H, Frange C, Bezerra AG, Hirotsu C, Pires GN, Andersen ML, et al. The effect of menopause on objective sleep parameters: Data from an epidemiologic study in São Paulo, Brazil. *Maturitas* [Internet]. 2015;80(2):170–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.11.002>
71. Emanuel E. ¿Qué hace que la Investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. In: Lolas F, Quezada Á, editors. *Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas*. Serie de p. 2003. p. 83–96.
72. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 I):608–13.
73. Koterov AN, Ushenkova LN, Biryukov AP. Hill’s Temporality Criterion: Reverse

- Causation and Its Radiation Aspect. *Biol Bull.* 2020;47(12):1577–609.
74. Kang H. The prevention and handling of the missing data. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(5):402–6.
 75. Heinzer R, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Waeber G, et al. Impact of sex and menopausal status on the prevalence, clinical presentation, and comorbidities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med [Internet].* 2018;51:29–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.016>
 76. Vicente R, José A. Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones cardiovasculares en el Síndrome de apnea obstructiva del sueño Physiopathologic mechanisms of cardiovascular alterations in sleep obstructive apnea syndrome. *Rev Cuba Investig Biomédicas.* 2009;28(1):1–8.
 77. Labarca G, Cruz N R, Descalzi F. Compromiso multisistémico en apnea obstructiva del sueño. *Rev Med Chil.* 2014;142(6):748–57.
 78. Páez-Moya S, Parejo-Gallardo KJ. Clinical picture of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Rev Fac Med.* 2017;65(1):S29–37.
 79. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension: Results of the Wisconsin sleep cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1158–67.
 80. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2025–30.
 81. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: Implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147(1):266–74.
 82. Narkiewicz K, Van De Borne PJH, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999;99(9):1183–9.
 83. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):934–9.
 84. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma

- concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97(5):425–8.
85. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Charles H, Hennekens CH. Apparently Healthy Women. 2011;731–3.
 86. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: A cross-sectional survey. *Thorax*. 2010;65(6):523–7.
 87. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med Leg Costa Rica*. 2017;34(2):90–100.
 88. Lorenzo D, Musetti A, Baz M. Síndrome de Apneas del Sueño : revisión de 25 años de experiencia Sleep Apnea Syndrome : review of 25 years of. *An la Fac Med*. 2017;4(2):47–64.
 89. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565–71.
 90. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *J Am Med Assoc*. 1999;282(16):1523–9.
 91. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med*. 2001;33(8):534–41.
 92. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology*. 2002;143(12):4683–92.
 93. Botella Carretero JI, Lledín Barbancho MD, Valero González M a., Varela DaCosta C. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *An Med Interna*. 2001;18(3):152–60.
 94. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: Un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005;124(10):388–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13072576>
 95. Ip MSM, Lam KSL, Ho CM, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* [Internet]. 2000;118(3):580–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.3.580>
 96. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Beck-Peccoz P, Orsi E. Reduced

- levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(8):700–5.
97. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *J Am Med Assoc.* 2000;284(23):3015–21.
 98. Foster GD, Borradaile K, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, Newman AB, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes. *ARCH INTERN MED.* 2009;169(17):1619–26.
 99. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Pneumologie.* 1998;52(8):469.
 100. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378–84.
 101. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest* [Internet]. 2017;152(5):1070–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
 102. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The sleep heart health study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521–30.
 103. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes a historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):218–25.
 104. Yaggi HK, Concato J, Kernan W, Judith L, Brass L, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N Engl J Med.* 2006;353(19):2034–2.41.
 105. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002;6(2):49–54.
 106. Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, et al. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: Cross-sectional results of the Cleveland family study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):826–33.
 107. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: A

- bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126(12):1495–510.
108. Guedes Bahia M, Soares V, Carlos Winck J. Impact of sleep hygiene on patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Rev Port Pneumol (English Ed [Internet])*. 2006;12(2):147–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5115\(06\)70394-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5115(06)70394-3)
 109. Lang CJ, Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Vincent AD, Wittert GA, et al. Associations of undiagnosed obstructive sleep apnea and excessive daytime sleepiness with depression: An Australian population study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):575–82.
 110. Shoib S, Malik JA, Masoodi S. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(3):346–51.
 111. Paccot M. Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Subsecretaria de Salud Pública.División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Enfermedades No Transmisibles. 2014. 1–63 p.
 112. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*. 2018;42(717):211–9.
 113. Guilleminault C, Abad VC, Bradley TD, Floras JS, Gordon P, Sanders MH, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Thorax [Internet]*. 2018;65(2):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
 114. REY DE CASTRO MUJICA J. Perspectivas actuales en el tratamiento del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS) y dificultades para su implementación en nuestro medio. *Rev Medica Hered*. 2013;13(2):64.
 115. Corcho-Mejía D, Velásquez-Suarez J, Escobar-Córdoba F. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: A systematic review. *Rev Chil Neuro Psiquiátrica*. 2012;50(4):265–72.
 116. Parejo-Gallardo K, Saltos-Cristiano CM. Medical treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Rev Fac Med*. 2017;65(1):S101–4.

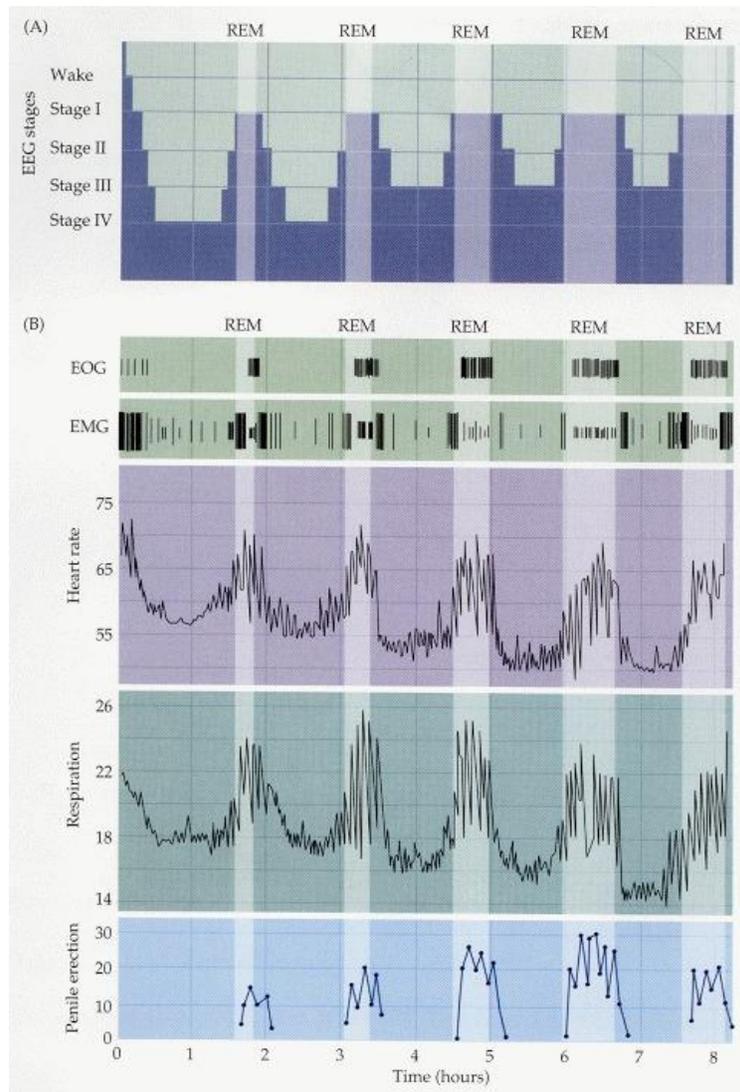
117. Semelka M, Wilson J, Rayan F. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Vol. 94, *American Family Physician*. 2016. p. 355–60.
118. Gordon P, Sanders MH. Sleep 7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2005;60(1):68–75.
119. Levitzky MG. Using the pathophysiology of obstructive sleep apnea to teach cardiopulmonary integration. *Am J Physiol - Adv Physiol Educ*. 2008;32(3):196–202.
120. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*. 2006;61(6):491–5.
121. Sutherland K, Takaya H, Qian J, Petocz P, Ng AT, Cistulli PA. Oral Appliance Treatment Response and Polysomnographic Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(8):861–8.
122. Sánchez-Moliní M, Rollón A, Benitez JM, Mayorga F, Gallana S, Lozano R, et al. Manejo del SAHS mediante dispositivos de avance mandibular. Estudio preliminar. *Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac*. 2010;32(4):152–8.
123. Aurora RN, Casey K, Kristo D, Auerbach S, Bista S, Chowdhuri S, et al. Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep*. 2010;33(10):1408–13.
124. Polesel DN, Nozoe KT, Tufik SB, Bezerra AG, Fernandes MTB, Bittencourt L, et al. Gender differences in the application of anthropometric measures for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci [Internet]*. 2019;12(1):2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6508944/>
125. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-72.e14.
126. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: Importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1388–95.
127. Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J [Internet]*. 2018;51(3):1–10. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02421-2017>

128. Gargaglioni LH, Marques DA, Patrone LGA. Sex differences in breathing. *Comp Biochem Physiol -Part A Mol Integr Physiol*. 2019;238(January).
129. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999;54(12):1119–38.
130. VALENCIA-FLORES M, BLIWISE DL, GUILLEMINAULT C, RHOADS NP, CLERK A. Gender differences in sleep architecture in sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*. 1992;1(1):51–3.
131. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The Effects of Age, Sex, Ethnicity, and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):406–18.
132. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2006;7(5):424–30.
133. Carberry JC, Jordan AS, White DP, Wellman A, Eckert DJ. Upper airway collapsibility (Pcrit) and pharyngeal dilator muscle activity are sleep stage dependent. *Sleep*. 2016;39(3):511–21.

IX. ANEXOS

1. ANEXO 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL REGISTRO DE POLISOMNOGRAFÍA, EN HOMBRES VOLUNTARIOS, DURANTE DIFERENTES ETAPAS DEL SUEÑO.



Fuente: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Stages of Sleep. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>

2. ANEXO 2. CHECK LIST SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGÍA

Table 1. Identification and Assessment of OSA: Example

A. Clinical signs and symptoms suggesting the possibility of OSA

1. Predisposing physical characteristics

- Adult patients: BMI 35 kg/m²
- Pediatric patients: 95th percentile for age and sex
- Neck circumference 17 inches (men) or 16 inches (women)
- Craniofacial abnormalities affecting the airway
- Anatomical nasal obstruction
- Tonsils nearly touching or touching in the midline

2. History of apparent airway obstruction during sleep

Two or more of the following are present: (if patient lives alone or sleep is not observed by another person then only one condition needs to be present)

- Loud snoring (loud enough to be heard through closed door)
- Frequent snoring
- Observed pauses in breathing during sleep
- Awakens from sleep with choking sensation
- Frequent arousals from sleep
- Pediatric patients:
 - Intermittent vocalization during sleep
 - Parental report of restless sleep, difficulty breathing, or struggling respiratory efforts during sleep
 - Child with night terrors
 - Child sleeps in unusual positions
 - Child with new onset enuresis

3. Somnolence (one or more of the following is present)

- Frequent daytime somnolence or fatigue despite adequate "sleep"
- Falls asleep easily in a nonstimulating environment (e.g., watching television, reading, riding in, or driving a car) despite adequate "sleep"
- Pediatric patients: parent or teacher comments that child appears sleepy during the day, is easily distracted, is overly aggressive, is irritable, or has difficulty concentrating
- Pediatric patients: child often difficult to arouse at usual awakening time

If a patient has signs or symptoms in two or more of the above categories, there is a significant probability that he or she has OSA. The severity of OSA may be determined by sleep study (see below). If a sleep study is not available, such patients should be treated as though they have moderate sleep apnea unless one or more of the signs or symptoms above is severely abnormal (e.g., markedly increased BMI or neck circumference, respiratory pauses which are frightening to the observer, patient regularly falls asleep within minutes after being left unstimulated without another explanation) in which case they should be treated as though they have severe sleep apnea.

B. If a sleep study has been done, the results should be used to determine the perioperative anesthetic management of a patient.

However, because sleep laboratories differ in their criteria for detecting episodes of apnea and hypopnea, the Task Force believes that the sleep laboratory's assessment (none, mild, moderate, or severe) should take precedence over the actual AHI. If the overall severity is not indicated, it may be determined by using the table below:

Severity of OSA	Adult AHI	Pediatric AHI
None	0–5	0
Mild OSA	6–20	1–5
Moderate OSA	21–40	6–10
Severe OSA	>40	>10

AHI = apnea-hypopnea index: the number of episodes of sleep-disordered breathing per hour; BMI = body mass index; OSA = obstructive sleep apnea.

Downloaded from <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/120/2/268/44483920> 14/02/2014 0:00:14, pdf by guest on 11 May 2021

Fuente: Corso RM, Gregoretti C, Braghiroli A, Fanfulla F, Insalaco G. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: Navigating through uncertainty. *Anesthesiology*. 2014;121(3):664–5.

3. ANEXO 3. CUESTIONARIO DE BERLÍN

Nombre _____ Fecha: _____ Edad: _____ Peso: _____ Kg.
Circunferencia del cuello: _____ cm. Estatura: _____ Masculino _____ Femenino _____ IMC _____

Por favor marque con una X la respuesta correcta a cada pregunta:

1. ¿Su peso ha cambiado en los últimos 5 años? a. Aumentado b. Disminuido c. No ha cambiado	7. ¿Se siente cansado o fatigado al levantarse por la mañana después de dormir? a. Casi todos los días b. 3-4 veces por semana c. 1-2 veces por semana d. 1-2 veces por mes e. Nunca o casi nunca
2. ¿Usted ronca? a. Sí b. No c. No sabe	8. ¿Se siente cansado o fatigado durante el día? a. Casi todas las días b. 3-4 veces por semana c. 1-2 veces por semana d. 1-2 veces por mes e. Nunca o casi nunca
Si usted ronca	9. ¿Alguna vez se ha sentido somnoliento o se ha quedado dormido mientras va de pasajero en un carro o maneja un vehículo? a. Sí b. No
3. ¿Su ronquido es?: a. Ligeramente más fuerte que respirar b. Tan fuerte como hablar c. Más fuerte que hablar d. Muy fuerte - se puede escuchar en habitaciones adyacentes	Si la respuesta anterior es afirmativa 9b. ¿Con qué frecuencia ocurre esto? a. Casi todos los días b. 3-4 veces por semana c. 1-2 veces por semana d. 1-2 veces por mes e. Nunca o casi nunca
4. ¿Con qué frecuencia ronca? a. Todas las noches b. 3-4 veces por semana c. 1-2 veces por semana d. 1-2 veces por mes e. Nunca o casi nunca	10. ¿Usted tiene la presión alta? a. Sí b. No c. No sabe
5. ¿Alguna vez su ronquido ha molestado a otras personas? a. Sí b. No c. No sabe	
6. ¿Ha notado alguien que usted deja de respirar cuando duerme? a. Casi todas las noches b. 3-4 veces por semana c. 1-2 veces por semana d. 1-2 veces por mes e. Nunca o casi nunca	

Fuente: Polanía-Dussan I Escobar-Córdoba J, Eslava-Scmalbach J, Netzer N. Validación colombiana del cuestionario de Berlín. Rev Fac Med. 2013; 61(3): 231-238.

4. ANEXO 4. CUESTIONARIO STOP-BANG

STOP-Bang Questionnaire		
<i>Please answer the following questions by checking "yes" or "no" for each one</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
S noring (Do you snore loudly?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T iredness (Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during the daytime?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O bserved Apnea (Has anyone observed that you stop breathing, or choke or gasp during your sleep?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H igh Blood Pressure (Do you have or are you being treated for high blood pressure?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B MI (Is your body mass index more than 35 kg per m ² ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A ge (Are you older than 50 years?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N eck Circumference (Is your neck circumference greater than 40 cm [15.75 inches]?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G ender (Are you male?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score 1 point for each positive response.
Scoring interpretation: 0 to 2 = low risk, 3 or 4 = intermediate risk, ≥ 5 = high risk.

Fuente: Michael Semelka, DO; Jonathan Wilson, MD; Ryan Floyd, MD. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. Am Fam Physician. 2016;94(5):355-360.

5. ANEXO 5. CUESTIONARIO STOP

Appendix 1: STOP Questionnaire

Height _____ inches/cm Weight _____ lb/kg
Age _____ Male/Female BMI _____
Collar size of shirt: S, M, L, XL, or _____ inches/cm
Neck circumference* _____ cm

1. Snoring

Do you snore loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)?

Yes No

2. Tired

Do you often feel *tired*, fatigued, or sleepy during daytime?

Yes No

3. Observed

Has anyone *observed* you stop breathing during your sleep?

Yes No

4. Blood *p*ressure

Do you have or are you being treated for high blood *p*ressure?

Yes No

Fuente: Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–21.

6. ANEXO 6. ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

Apéndice

Escala de Somnolencia de Epworth Versión Colombiana (ESE-VC).

¿Que tan probable es que usted se sienta somnoliento o se duerma en las siguientes situaciones? (Marque con una x)

SITUACIÓN	0. Nunca se queda dormido	1. Escasa probabilidad de quedarse dormido	2. Moderada probabilidad de quedarse dormido	3. Alta probabilidad de quedarse dormido
Sentado leyendo				
Mirando TV				
Sentado e inactivo en un lugar público				
Como pasajero en un carro durante una hora de marcha continua				
Acostado, descansando en la tarde				
Sentado y conversando con alguien				
Sentado, tranquilo, después de un almuerzo sin alcohol				
En un carro, mientras se detiene unos minutos en un trancón				

Fuente: Chica-Urzola H, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. Validación de la Escala de Somnolencia de Epworth. 2007; 9 (4): 558 – 567.

7. ANEXO 7. FISIOPATOLOGÍA, EFECTO MULTISISTÉMICO Y TRATAMIENTO DE SAHOS EN ADULTOS

Fisiopatología de SAHOS

La estabilidad de la vía aérea superior está determinada por el equilibrio que se produce entre la acción de los músculos dilatadores de la faringe, y de la presión negativa que se genera por la actividad del diafragma y de los músculos intercostales durante la inspiración. La activación rítmica, en cada proceso respiratorio, de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores, mantienen la vía aérea permeable. Cuando la presión negativa faríngea sobrepasa la capacidad de estos músculos de mantener la estabilidad de la vía aérea, se produce una obstrucción de esta y en consecuencia el colapso descrito en esta enfermedad (76). Diversos factores anatómicos, musculares y neurológicos predisponen a una disminución en el diámetro de la vía aérea.

La obesidad es una comorbilidad que se asocia frecuentemente a esta enfermedad, y se ha descrito que un 40% de los pacientes obesos presentan SAHOS y un 70% de los pacientes que padecen de SAHOS son obesos (77). Esto podría estar asociado a que las personas obesas tienen un mayor depósito de tejido graso entre las fibras musculares de los músculos dilatadores de la orofaringe y de los abductores, lo que podría generar una disminución de la capacidad constrictora de estos músculos. Además, se ha observado que los pacientes que sufren de obesidad, presentan un mayor depósito de tejido graso en la zona retrofaríngea, lo que podría disminuir considerablemente el diámetro de la vía aérea superior, y facilitar su colapso (76). A su vez, la existencia de alteraciones en la formación de estructuras faciales y la dentición (retrognatia y micrognatia) son reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de SAHOS (78).

El colapso de la vía aérea superior puede ocurrir tanto durante la fase REM de sueño como en la fase NREM. Sin embargo, estudios han demostrado que durante el sueño REM, se observa una inhibición colinérgica del nervio hipogloso, lo que conduce a disminución del tono muscular del músculo geniogloso, y como consecuencia, un subsecuente incremento en la probabilidad de colapso de la vía aérea superior (79).

El estudio realizado por Fogel et al en diez hombres con SAHOS moderado a severo y 12 controles sanos, permitió comprender la relación entre la actividad del músculo geniogloso y la presión epliglótica. Los resultados evidenciaron que en pacientes con SAHOS, la activación del músculo geniogloso durante la respiración espontánea, era mayor que la registrada en los controles sanos, sugiriendo que estos requerirían de mayor actividad del músculo dilatador de la faringe para mantener la vía aérea superior permeable. Los investigadores llegaron a la conclusión que el incremento en la actividad del músculo geniogloso era producto tanto del incremento en el tono muscular como del incremento en la presión negativa de la faringe durante la inspiración (80).

Efectos multisistémicos de SAHOS

El Síndrome de Apnea e Hipoapnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) se caracteriza por la presencia de episodios de colapso total o parcial de la vía aérea superior durante el sueño. En consecuencia los pacientes manifiestan ciclos recurrentes de hipoxemia intermitente (IH), reducciones repetidas de la presión intratorácica (asociadas al incremento del esfuerzo respiratorio en contra de una vía aérea ocluida) y fragmentación del sueño (despertares). Se ha sugerido que es la hipoxia intermitente el principal factor responsable de la morbilidad y mortalidad en los sujetos con SAHOS (81).

La hipoxemia intermitente (HI) aumenta las concentraciones de radicales libres de oxígeno (ROS), los que actúan como mediadores de citoquinas pro-inflamatorias, generando un estado de inflamación sistémica sostenida, mayor actividad del sistema simpático, disfunción endotelial, desregulación metabólica y un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con diagnóstico de SAHOS (77).

El estudio realizado por Narkiewicz et al en 16 pacientes obesos con diagnóstico reciente de SAHOS, sin otras comorbilidades asociadas y 12 controles obesos sanos (pareados por edad e IMC), evidenció que en pacientes con SAHOS la respuesta quimiorefleja periférica a hipoxia se encontraba aumentada: esto constituye un potente mecanismo de activación

simpática, confirmado por el incremento en la ventilación, presión arterial y frecuencia cardíaca, que presentaron estos pacientes al ser expuestos a hipoxias intermitentes (82).

Del mismo modo, el estudio clínico realizado por Dyugovskaya et al en muestras sanguíneas de 26 pacientes diagnosticados con SAHOS severo a moderado y 31 controles sanos, permitió estudiar in vitro los efectos de la hipoxia en el metabolismo celular. Los resultados evidenciaron un incremento en la expresión de moléculas de adhesión celular, en las muestras de los pacientes diagnosticados de SAHOS, una mayor afinidad de los monocitos a adherirse a células endoteliales y una mayor producción intracelular de ROS, en subpoblaciones de monocitos y granulocitos. Los investigadores concluyeron que los repetidos eventos hipoxémicos asociados a apneas resultaban en una mayor actividad monocitaria y por lo tanto en una mayor adhesión celular al endotelio. Esta activación celular podría generar la subsecuente migración de células al subendotelio, liberación de enzimas líticas y radicales libres, que producirían deterioro endotelial. Este deterioro en el endotelio vascular sería uno de los factores gatillantes en la patogénesis de la morbilidad en los pacientes con SAHOS (83).

La proteína C reactiva (PCR) constituye un adecuado marcador de inflamación que ha sido ampliamente estudiado en individuos sanos, evidenciando que una alta concentración en sus niveles en sangre se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares como enfermedad vascular periférica, infarto agudo al miocardio y accidente vascular tromboembólico (84)(85). El estudio realizado por Muraki et al evaluó la asociación entre la hipoxemia intermitente y las concentraciones sanguíneas de PCR, en individuos participantes del estudio prospectivo CIRCS, sin historia previa de SAHOS. Los resultados evidenciaron que el incremento en los niveles de PCR, tanto en hombres como mujeres, se asociaban de forma directa con la presencia de hipoxemia nocturna (evaluada a través del índice de desaturación de oxígeno, este cuantifica la ocurrencia de desaturaciones $\geq 3\%$ por hora) (86).

El estudio realizado por Ridfer et al, en hombres sanos entre 40 y 84 años, participantes del Physicians Health Study (PHS), estudio clínico controlado randomizado doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar el tratamiento de aspirina y β -caroteno en la prevención primaria de

enfermedad coronaria y cáncer, permitió determinar la asociación entre los niveles de PCR y el desarrollo a largo plazo de enfermedad periférica arterial (PAD). Los resultados evidenciaron que los niveles de esta citoquina, obtenidos previo al inicio del seguimiento, eran mayor en aquellos pacientes que desarrollaron PAD sintomática, luego de 30 meses de seguimiento. Luego de distribuir a los participantes en cuartiles, de acuerdo con la concentración sérica de PCR, se observó que el riesgo relativo (RR) incrementaba significativamente por cada cuartil de incremento en la concentración de PCR. Aquellos sujetos que se encontraban en el mayor cuartil evidenciaron un incremento en el riesgo de desarrollar PAD de 2,1 veces (IC 95%[1,1 – 4,1] valor $p < 0,03$), asociación que se mantuvo luego de ajustar por posibles confundentes (84).

La principal función del endotelio es la regulación del flujo sanguíneo sistémico y la perfusión tisular por medio de cambios en el diámetro de los vasos y el tono vascular. El endotelio controla el tono vascular mediante la producción de óxido nítrico (NO), prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos ellos factores dilatadores. El estado vasoconstrictor es mediado por la producción de endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A2. Además juega un papel fundamental en el proceso de coagulación a través de la producción de factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico (87).

El estudio clínico realizado por Masahiko et al, evaluó la función endotelial en ocho pacientes con apnea obstructiva del sueño (sin comorbilidad) y nueve controles sanos (hombres), los resultados demostraron que en los pacientes con SAHOS la función vasodilatadora dependiente del endotelio se observaba deteriorada, en comparación con los controles sanos. Estos resultados sugieren el rol que podría tener la hipoxia intermitente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como arterosclerosis e hipertensión arterial.

Obesidad

La obesidad y su asociación con SAHOS ha sido ampliamente estudiada debido a que esta condición ha sido reconocida como un importante factor de riesgo para el desarrollo de SAHOS en adultos(88)(89). Se ha descrito que el sobrepeso y la obesidad se asocian con un

mayor índice de apnea e hipoapnea y a una mayor prevalencia de SAHOS en población adulta (49).

La obesidad representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en específico, la distribución regional del tejido adiposo es el principal factor que explica la relación entre la adiposidad y el riesgo cardiometabólico (90). Un mayor depósito de grasa visceral ha demostrado estar asociado a diversas alteraciones metabólicas como incremento en el nivel sanguíneo de triglicéridos en ayunas, reducción en las concentraciones de colesterol HDL, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia (91).

El tejido adiposo visceral es, funcionalmente, responsable de la excreción de adipocitoquinas, entre estas, la adiponectina y leptina han sido reconocidas como las principales citoquinas involucradas en el desarrollo de consecuencias clínicas y metabólicas. La leptina es una citoquina implicada en el control de diversas funciones neuroendocrinas como la termogénesis y la regulación de la ingesta alimentaria, además de tener un importante rol en el eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal, al inhibir la producción de glucocorticoides y potencialmente incrementar de forma indirecta la actividad tiroidea (92)(93).

La adiponectina es una adipocitoquina que regula el metabolismo energético del organismo, al estimular la oxidación de ácidos grasos, reducir los niveles de triglicéridos plasmáticos y regular el metabolismo de la glucosa al incrementar la sensibilidad a insulina. Se ha evidenciado que esta citoquina tiene un efecto en fases iniciales de aterosclerosis, al reducir la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, expresión de factor de necrosis tumoral alfa y la transformación de macrófagos en células espumosas (94).

Diversos estudios clínicos han examinado la asociación que existe entre los niveles de leptina y adiponectina en pacientes obesos con diagnóstico de SAHOS, lo que ha permitido una mayor comprensión de la fisiopatología subyacente en esta relación y su asociación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en adultos.

El estudio realizado por Ip et al, en treinta pacientes referidos para estudios de sueño y treinta controles sanos, pareados por IMC, evidenció que en sujetos con SAHOS (definido por un $AHI \geq 5$ y síntomas de somnolencia diurna), existía mayor depósito visceral de tejido graso,

mayores niveles de insulina y glicemia en ayunas, bajos niveles de colesterol HDL, y mayores niveles de leptina en sangre. En una segunda fase del estudio, los investigadores evaluaron la respuesta a terapia con presión positiva en los niveles sanguíneos de insulina, leptina y colesterol, los resultados demostraron que tras seis meses de terapia, se observaba una reducción en los niveles de leptina y un incremento en los niveles de colesterol HDL, sin mayor variación en los niveles de insulina (95).

Masserini et al, condujeron un estudio clínico en 46 individuos obesos que reportaron la presencia de síntomas de SAHOS como ronquidos habituales y somnolencia diurna; y 37 sujetos sanos (ingesta de medicamentos negativa, examen físico y sanguíneo normal, sin síntomas de SAHOS). De acuerdo con el valor de AHI, se determinó la severidad de SAHOS, clasificando a los pacientes en SAHOS leve ($AHI < 10$) y SAHOS severo ($AHI > 30$). Al comparar los tres grupos de pacientes, se observó que aquellos pacientes obesos presentaban menores niveles de adiponectina que los pacientes sanos ($8,1 \pm 3,5$ vs $11,3 \pm 4,8$ ug/dl, respectivamente, con un valor p asociado menor a 0,001), y que este valor disminuía conforme incrementaba la severidad de SAHOS con diferencias estadísticamente significativas (valor $p < 0,05$) (96).

Estos resultados han sugerido que los niveles de concentración de leptina y adiponectina en sangre podrían constituir un eventual predictor de severidad en SAHOS en pacientes obesos.

Ha sido descrito en diversos estudios clínicos y observacionales que la pérdida de peso resulta en una disminución del índice de apnea e hipoapnea (AHI). Una reducción de más del 5% en el IMC genera, una serie de efectos beneficiosos en el perfil inflamatorio y metabólico del paciente con SAHOS moderado a severo, evidenciando una mejora en la presión arterial sistémica (8).

El estudio realizado por Peppard et al en 690 participantes de la cohorte de Wisconsin, demostró una asociación entre la variación del peso de los participantes y la severidad de SDB. Aquellos pacientes que presentaron un incremento del 10% sobre su peso base, presentaron un 32% de incremento en el AHI. Este estudio identificó que el IMC era un buen

predictor del índice de apnea e hipoapnea y evidenció que el incremento en un kilogramo de peso en el IMC base representó un incremento del 1% en el AHI. Además, este estudio reveló que en aquellos individuos que redujeron su peso corporal lograron una reducción en el valor de AHI y por consiguiente una mejora en la severidad de SDB (97).

El estudio Sleep Ahead Study, un ensayo clínico aleatorizado controlado que incluyó 264 pacientes realizado por Foster et al, permitió evidenciar que la reducción del peso corporal jugaba un rol importante en la reducción de la severidad de SDB en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II. Los resultados demostraron que la reducción en un kilogramo de peso se asociaba con una disminución de 0,6 eventos por hora de sueño, en el valor de AHI de los participantes (98).

El manejo y tratamiento de la obesidad es una de las aristas más importantes a considerar, tanto para prevenir como para programar un tratamiento para los pacientes que padecen de SAHOS. Como se ha mencionado anteriormente la obesidad no solo es un factor de riesgo para esta enfermedad, sino que además es un importante factor de riesgo cardiovascular.

Hipertensión Arterial Sistémica (HTA)

La asociación entre el desarrollo de hipertensión y la presencia de SAHOS se ha analizado en diversos estudios epidemiológicos en población adulta, y se estima que la prevalencia de hipertensión en el grupo de pacientes diagnosticados con SAHOS es de un 30 a 40% , independiente de la edad, IMC, consumo de alcohol y otros confundentes (99).

El estudio de cohorte prospectivo, realizado en la Cohorte de sueño de Wisconsin, por Peppard et al, evidenció asociación entre SAHOS y el desarrollo de hipertensión arterial. Luego de cuatro años de seguimiento, aquellos individuos que en la evaluación inicial registraban un AHI < 5, tenían un 42% más de riesgo de desarrollar hipertensión que aquellas personas sin episodios de apnea registrados en la evaluación inicial. Por otro lado, aquellos individuos con diagnóstico de SAHOS leve (AHI entre 5 y 14,9) y en aquellos con diagnóstico de SAHOS severo (AHI de 15 o más episodios por hora) tuvieron aproximadamente 2 a 3 veces más riesgo de presentar hipertensión tras cuatro años de

seguimiento, que aquellos individuos sin episodios registrados de apnea en la evaluación inicial(100).

Se ha descrito, que durante el sueño REM se produce una inhibición en el tono muscular del músculo geniogloso mediada por estímulos colinérgicos, que podría predisponer al colapso de la vía aérea. En este sentido, el estudio realizado por Mokhlesi et al, en 1.451 individuos, participantes del Estudio de Cohorte de Wisconsin, permitió evaluar la asociación entre hipertensión y el desarrollo de SAHOS en sueño REM. Los resultados evidenciaron que el desarrollo de SAHOS en sueño REM estaba asociado con una mayor prevalencia de hipertensión, luego de ajustar por variables confundentes (edad, sexo, raza/etnia, IMC, índice cintura cadera, hábito de fumar y consumo de alcohol). Además se reportó una relación gradual entre el incremento en la severidad de SAHOS y la prevalencia de hipertensión, en toda la cohorte (79).

Del mismo modo, la investigación realizada por Young et al en el Wisconsin Sleep Cohorte Study, permitió estudiar, de forma prospectiva, la asociación entre SAHOS y el desarrollo de eventos adversos en la salud. La monitorización durante 24 horas de presión arterial, realizadas en este estudio, demostró que los participantes con desórdenes respiratorios del sueño (SDB), tenían mayores niveles de presión arterial antes, durante y posterior al sueño, en comparación con aquellos participantes sin SDB. Estos controles se repitieron en un intervalo de 4 años, con el objetivo de determinar la incidencia de desarrollo de patrones anormales en la presión arterial durante el sueño nocturno (descrito como un patrón de menor reducción de un 10% o más en la reducción de la presión arterial fisiológica durante el sueño). La severidad de SDB en la medición basal, precedía al incremento en el riesgo de la incidencia de presentar estos patrones anormales en la presión arterial en aquellos pacientes con diagnóstico e SDB, versus aquellos que no lo tenían (46). La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**8 evidencia la asociación longitudinal entre la presencia de SDB con el desarrollo de eventos adversos de salud.

Se ha descrito que en la fisiopatología de la asociación entre SAHOS e HTA, estaría involucrado el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, ambos efectos secundarios a la privación de sueño e hipoxia intermitente. Los cambios mecánicos y hemodinámicos de

los vasos sanguíneos secundarios a la sobre estimulación simpática y las alteraciones neurohormonales, como el aumento de las concentraciones de endotelina, generan aumento en la vasoconstricción periférica y, como consecuencia, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que lleva finalmente un incremento en la presión arterial (81).

Tabla 18. Asociación entre Trastornos Respiratorios del Sueño con el desarrollo de eventos adversos en la salud.

Longitudinal Associations of Baseline Sleep-Disordered Breathing with Development of Adverse Health Outcomes

Outcome	Follow-up time (mean)	Adjustment Variables	Odds Ratio (95% Confidence Interval) for Outcome and SDB severity level ^a	
			Moderate vs None	Severe vs None
Incident Hypertension ¹⁸ >140/90 mm Hg or use of antihypertensives	4 years	Age, sex, BMI, waist, hip girth, health hx, BP, smoking, alcohol	2.0 (1.2,3.2)	2.9 (1.5,5.6)
Incident "non-dipping" ¹⁹ , loss of >10% drop in systolic BP from wake to sleep	4 years	Age, sex, BMI, BP, smoking, alcohol, sleep duration, antihypertensive meds	3.1 (1.3,7.7)	4.4 (1.2,16)
Incident Depression ²¹ Zung score>50	4 years	Age, sex, BMI, alcohol, education	2.0 (1.4, 2.9)	2.6 (1.7, 3.9)
Incident stroke ²²	4 years	Age, sex	—	4.5(1.3,,15)
All-cause mortality ²³	14 years	Age, sex, BMI	—	3.0 (1.4,6.3)
All cause mortality, ²³ CPAP users excluded	14 years	Age, sex, BMI	—	3.8 (1.6,9.0)
Cardiovascular mortality, ²³ CPAP users excluded	14 years	Age, sex, BMI	—	5.2 (1.4, 19)

^aNo SDB was defined as AHI <5; moderate SDB was defined as AHI 5-15; and severe SDB was defined as AHI >30 for mortality outcomes, AHI >20 for stroke, and AHI >15 for all other outcomes. Odds ratios were estimated with AHI <5 as the reference category.

Abbreviations: SDB, sleep disordered breathing; AHI, apnea-hypopnea index.

Fuente: Tomado de Young et al. Burden of Sleep Apnea: Rationale, Design, and Major Findings of the Wisconsin Sleep Cohort Study.

Diabetes

Los procesos fisiopatológicos subyacentes en la asociación entre el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y la presencia de SAHOS, estarían relacionados con el incremento en la acción del sistema nervioso simpático, secundario a la hipoxia intermitente.

Estudios clínicos han evidenciado que en pacientes expuestos a hipoxia, la fragmentación y la privación del sueño generan una reducción entre un 20%-25% en la sensibilidad a la acción de la insulina (101). Investigaciones realizadas en ratones expuestos a hipoxia intermitente, han demostrado un incremento en la resistencia a la insulina y daño en las células beta del páncreas, además de aumento de la frecuencia de dislipidemias (81).

Asimismo, basados en los datos recolectados en el Sleep Heart Health Study, Naresh et al, evaluaron la asociación entre SDB y el desarrollo de intolerancia a la glucosa e insulina resistencia en una submuestra de esta cohorte. Fueron evaluados un total de 2.656 participantes, que cumplieron los requisitos de enrolamiento y que contaban con datos de laboratorio acerca de los niveles de glucosa en ayunas, obtenidos en un período de 12 meses cercano al estudio de polisomnografía de sueño. Se clasificó los pacientes en tres grupos de acuerdo con el índice de interrupción del sueño (RDI < 5 eventos/por hora, entre 5 – 14,9 eventos por hora, ≥ 15 eventos por hora). Los resultados de este estudio permitieron demostrar que los desórdenes respiratorios del sueño se asociaban de forma independiente con la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Los datos obtenidos a través de la polisomnografía de sueño demostraron que SDB se asociaba a un mayor riesgo de desarrollo de disfunción metabólica, luego de ajustar por covariables (edad, género, hábito tabáquico, IMC, circunferencia de cintura y autorreporte de duración de sueño). Otro hallazgo relevante de este estudio, fue la identificación de un efecto de tipo dosis respuesta entre el grado de resistencia a la insulina y la severidad de SDB (102).

El estudio de cohorte prospectivo realizado por Kendzerska et al. aportó significativamente en el estudio de la asociación entre SAHOS y la incidencia de diabetes tipo 2. El seguimiento por 5 años y 6 meses de 8.678 pacientes, con diagnóstico de apnea obstructiva del sueño y sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, reportó una tasa de incidencia cruda de diabetes de 2 por 100 años-persona (un 11,7% de los participantes desarrolló diabetes tipo 2), La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en el total de la población fue de 9,1% (IC 95%: 8,4%-9,8%). Los análisis mediante regresión de Cox permitieron evaluar la asociación entre predictores de SAHOS y la incidencia de diabetes, expresados como hazard ratios (HR). Los resultados de este análisis evidenciaron que la severidad de SAHOS, definida por el valor de AHI, se asociaba significativamente con la incidencia de diabetes. Pacientes con SAHOS severo tenían 30% más de riesgo de desarrollar diabetes, en comparación con aquellos individuos sin SAHOS. A su vez los pacientes con SAHOS leve a moderado, presentaron 23% más riesgo de desarrollar diabetes que aquellos pacientes sin SAHOS (intervalos de confianza para HR no reportados)(103).

Enfermedad Cerebro Vascular (ACV)

La relación independiente entre la presencia de SAHOS y ACV se ha descrito ampliamente en diversos estudios de cohorte. Pese a que el mecanismo fisiopatológico que interviene en esta relación no es aún del todo claro, se ha demostrado que el diagnóstico basal de SAHOS aumenta el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular, luego de controlar el efecto de variables confundentes (Ej.: sexo, raza, hábito tabáquico, consumo de alcohol, IMC, HTA, diabetes, hiperlipidemia y fibrilación auricular) (104).

A su vez, al menos un estudio observacional muestra que la prevalencia de SAHOS posterior a un evento de ACV se eleva hasta un 50% - 70%, llegando hasta un 74% en pacientes con múltiples ACV (77).

El estudio prospectivo realizado por Redline et al, evaluó la incidencia de accidente cerebrovascular en 5.422 individuos participantes del Sleep Heart Health Study, luego de un seguimiento por 8 años y 7 meses. La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico fue de 4,4 por 1.000 años-persona (IC 95%: 3,5 – 5,4) en hombres y 4,5 por 1.000 años persona (IC 95%: 3,7 – 5,4) en mujeres. Los resultados evidenciaron un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en hombres con SAHOS. Aquellos hombres con SAHOS moderado a severo (AHI >19 eventos por hora) tenían 2,8 (IC 95%:1,1 – 7,4) veces más riesgo de presentar ACV que aquellos hombres con AHI entre 0 y 4 eventos por hora, luego de ajustar por covariables (edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, presión arterial). Además, el riesgo de ACV se incrementaba en un 6% por cada unidad de aumento en el AHI base de los individuos (105).

Yaggi et al. demostraron que el riesgo de muerte y el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular, aumentaba ante la presencia de un diagnóstico de SAHOS. El estudio de cohorte evidenció que la presencia de SAHOS (AHI \geq 5 eventos por hora de sueño) incrementaba el riesgo de muerte por cualquier causa o ACV en 1,97 (IC 95%: 1,12-3,48, valor p = 0,01) veces, luego de ajustar por variables confundentes (104).

El estudio realizado por Mehra et al, en individuos reclutados en el Cleveland Family Study Cohort, cuyo objetivo fue identificar factores de riesgo asociados a SDB, proporcionó información acerca de los niveles de fibrinógeno y dímero D de 537 sujetos, clasificados en dos grupos de acuerdo con el valor de AHI (< 15 eventos por hora y ≥ 15 eventos por hora). Los resultados demostraron asociación lineal entre los niveles de severidad de SDB y marcadores de trombosis. Tanto los niveles de fibrinógeno como los niveles del activador de la inhibición del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), se incrementaron a medida que aumentaba la severidad de SAHOS. La asociación se mantuvo significativa luego de ajustar por covariables (IMC, enfermedad cardiovascular, consumo de tabaco y medicamentos con un efecto potencial en el proceso trombótico). Los investigadores sugirieron, que esta condición podría determinar un estado de hipercoagulabilidad, dado el menor potencial fibrinolítico; y como consecuencia predisponer a los pacientes con SAHOS a eventos tromboembólicos como es el accidente cerebro vascular (106).

Falla cardíaca y arritmias

El aumento de la presión negativa intratorácica, secundaria al esfuerzo respiratorio que se genera ante la presencia de una vía aérea superior ocluida, determina incremento en la presión transmural del ventrículo izquierdo (presión intratorácica – presión intraventricular), elemento clave en la poscarga. El incremento en el retorno venoso trae como consecuencia aumento en la precarga ventricular derecha, asociado a la vasoconstricción producida por la hipoxia observada en los pacientes con SAHOS. Estos eventos determinan un incremento en la poscarga del ventrículo derecho y, como consecuencia, distensión ventricular derecha y desplazamiento del septum intracardiaco hacia la izquierda, lo que reduciría el llenado ventricular izquierdo. La combinación del incremento en la poscarga del ventrículo izquierdo y la precarga disminuida durante las apneas obstructivas, causan una reducción progresiva en el volumen sistólico y de eyección cardíaca (107), lo que podría determinar desarrollo de falla cardíaca y de arritmias.

El estudio realizado por Gami et al determinó que en pacientes con SAHOS existía un mayor riesgo de incidencia de fibrilación auricular, e identificó que la disminución en la saturación

de oxígeno constituía un importante predictor de riesgo en el desarrollo de esta condición (89).

Depresión

El mecanismo fisiopatológico a través del cual se asocia la presencia de SAHOS con la depresión no es aún del todo claro, pero la evidencia de una asociación bidireccional entre estas dos patologías podría tener relación con la fragmentación del sueño que se produce en SAHOS, y que eventualmente podría tener un efecto en el desarrollo de sintomatología depresiva (108).

El estudio realizado por Lang et al, permitió evaluar la asociación entre SAHOS, somnolencia diurna y la presencia de síntomas depresivos en 857 hombres, sin diagnóstico previo de SAHOS, enrolados en el estudio The Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress (MAILES). Se evaluó la presencia de síntomas depresivos a través de cuestionarios y el diagnóstico de SAHOS se realizó mediante una polisomnografía portátil. Los resultados evidenciaron que en hombres diagnosticados con SAHOS leve a moderado, la frecuencia de síntomas depresivos incrementaba 1,3 veces (IC 95%: 0,83 – 2,1), mientras que en hombres con diagnóstico de SAHOS severo, la frecuencia de síntomas depresivos incrementaba 1,9 veces (IC 95%:1,05 – 3,7). Los autores identificaron interacción aditiva entre SAHOS, la presencia de somnolencia excesiva diurna y los síntomas depresivos, la cual fue más evidente en el grupo de hombres con SAHOS leve a moderado, donde la asociación fue significativa, solo cuando los varones presentaban somnolencia diurna (109).

A su vez, Shoib et al, analizaron los resultados de laboratorio de sueño de 182 pacientes con diagnóstico de depresión, referidos para polisomnografía de sueño. Los resultados evidenciaron que SAHOS se presentaba de forma frecuente entre la población diagnosticada de depresión; un 93,6% (44/47) de los pacientes con diagnóstico de depresión presentaban SAHOS, siendo más frecuente la presencia de formas más severas de esta enfermedad (110).

Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico es una condición que se caracteriza por la presencia simultánea de un grupo de alteraciones físicas y metabólicas (111):

- Obesidad abdominal: circunferencia de cintura (CC) ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (criterio OMS)
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o recibir tratamiento con hipolipemiantes
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres
- Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o recibir tratamiento hipoglicemiante

Constituye un importante factor de riesgo cardiovascular, además de aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, hígado graso y litiasis biliar, entre otros (111).

Se ha descrito una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con SAHOS (112).

El estudio realizado por Hirotsu et al, basados en la cohorte de Episono e Hypnolaus, permitió evaluar el impacto de SAHOS en la incidencia de síndrome metabólico en un total 1.853 individuos. Los resultados evidenciaron que SAHOS se asociaba de forma independiente con mayor incidencia de síndrome metabólico. Tras el seguimiento de los participantes del estudio por 6 años, el diagnóstico de SAHOS moderado a severo se asoció con 2,5 veces (IC 95%: 1,6 – 4,1) más riesgo de presentar síndrome metabólico, que aquellos sujetos sin diagnóstico de SAHOS. Este estudio sugirió que la hipoxia intermitente que se produce en SAHOS, sería el principal mediador en esta asociación (113).

Tratamiento y manejo de SAHOS

Una vez que se establece el diagnóstico de Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño es necesario determinar cuál será el manejo terapéutico para su corrección. Este dependerá de la severidad de la enfermedad, la repercusión clínica, la presencia de factores de riesgo y la disposición del paciente a cumplir con la propuesta específica de tratamiento (114).

El tratamiento de SAHOS tiene cinco objetivos específicos: mejorar los signos y síntomas de la enfermedad, normalizar el índice de apnea e hipoapnea, corregir la desaturación de hemoglobina y normalizar la calidad del sueño. Además es importante reducir los riesgos y complicaciones sistémicas asociadas, y en el ámbito de la salud pública disminuir los costos que esta enfermedad conlleva (114).

El paciente debe ser un participante activo en la decisión del tipo de tratamiento al cual será sometido, además debe ser educado en cómo él o ella pueden contribuir al manejo de su propia enfermedad (10).

La higiene del sueño es una estrategia de intervención tipo conductual, que tiene por objetivo principal facilitar el desarrollo de un sueño restaurador y suficiente (115). Una de las causas más frecuentes de somnolencia diurna (SDE) son los “malos” hábitos al dormir, condicionados por horarios de sueño no regulares o inadecuadas rutinas de este. La posición en la que se duerme puede afectar el tamaño y la permeabilidad de la vía aérea superior, de modo que, en algunos casos la terapia posicional puede ser útil (116). Se ha evidenciado que la posición supina puede incrementar al doble el AHI en pacientes con SAHOS. Las estrategias para evitar la posición supina, al dormir, incluyen la utilización de almohadas, pelotas de tenis y el uso de alarmas (117).

Las terapias conductuales, además, implican un control de factores de riesgo asociados a un sueño no reparador, el consumo de cafeína, tabaco y alcohol, no son recomendados previo al sueño, este último, dada su acción depresora del sistema nervioso central, puede incrementar la frecuencia de episodios de apnea, en pacientes con ronquido primario.

El uso de sedantes, hipnóticos o tranquilizantes, para dormir, deben ser evitados en pacientes con SAHOS ya que estos podrían inhibir el micro despertar reflejo que evita la perpetuación del evento obstructivo y agravar el evento apneico (114).

La reducción del peso ha demostrado ser efectiva en diversos estudios epidemiológicos (97)(8). La obesidad incrementa la predisposición al colapso de la vía aérea, disminuyendo el diámetro de esta, debido al mayor depósito de tejido graso en estructuras blandas de la vía aérea superior. Los resultados de Peppard et al, evidenciaron cómo la reducción de peso mejoraba considerablemente el valor de AHI en pacientes obesos con SAHOS.

Sin embargo, la terapia que ha resultado ser más efectiva para el tratamiento de SAHOS moderado a severo, es el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Estos

dispositivos permiten mantener la vía aérea superior permeable durante el sueño, reduciendo los episodios de apneas e hipoapneas y suprimiendo los ronquidos, además evita las desaturaciones de oxígeno y los micro despertares secundarios a los eventos respiratorios (Figura10). Esto, trae como consecuencia una normalización de la estructura del sueño, permitiendo un mejor descanso y por consiguiente una remisión de los síntomas de SAHOS tales como, la disminución o eliminación de la somnolencia excesiva diurna, recuperación de la capacidad de atención, mejora cognitiva y de sintomatología respiratoria (118)(10)(117).

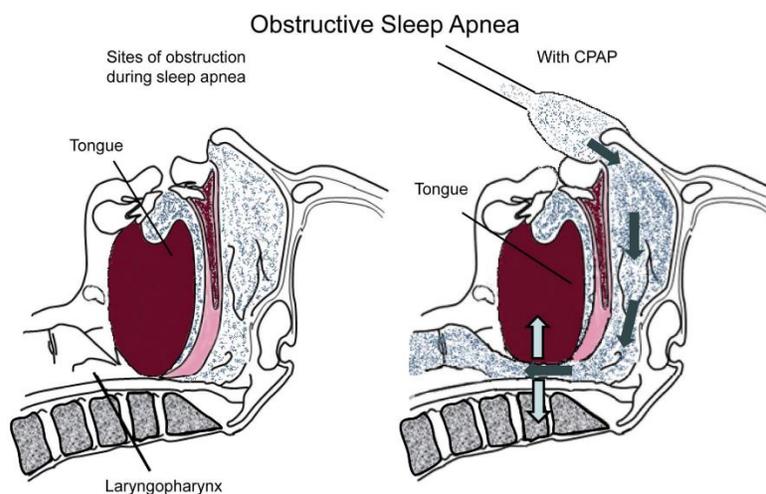


Figura 10. Efecto del tratamiento con Presión Positiva sobre la fisiología de la vía aérea superior en pacientes con SAHOS (119)

Los resultados del ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico, realizado por Campos-Rodríguez et al, permitió evaluar el efecto de la terapia con CPAP en los niveles de presión arterial y perfil lipídico de 307 mujeres con diagnóstico de SAHOS moderado a severo. Tras 12 semanas de seguimiento, el grupo tratado con terapia CPAP logró una significativa reducción en la presión arterial diastólica (-2,04 mmHg [IC95%: -4,02; -0,05] valor $p = 0,045$), sin embargo la reducción en la presión sistólica aunque fue importante (-1,54 mmHg [IC 95% - 4,51 - 1,51] valor $p = 0,32$), no logró significancia estadística. Este estudio evidenció que en determinados subgrupos de mujeres, la reducción en la presión arterial fue considerable. Por ejemplo, en el subgrupo de mujeres que presentaban presión

sistólica y diastólica alta en la evaluación basal, se registró una reducción en la presión arterial sistólica de -1,9 y -2,2mmHg, respectivamente, en comparación con el grupo control. Los principales cambios se observaron en el subgrupo de mujeres que presentaban somnolencia, donde la reducción en la presión arterial fue de más de 3mmHg en comparación con el grupo control, además de presentar una reducción de -3,2mmHg ([IC 95%: -6,28; -0,23] valor $p = 0,035$) en la presión arterial diastólica.

A su vez, el estudio realizado por Lattimore et al, en 10 pacientes sanos no fumadores, con diagnóstico reciente de SAHOS moderado a severo con un promedio de AHI de 39 episodios por hora (rango 15 – 104), evidenció que tras tres meses de tratamiento con terapia de CPAP efectiva, el valor de AHI presentó una reducción promedio de 4,4 eventos/hr. En este estudio además, se evaluó la función microvascular, los resultados evidenciaron que luego de la terapia con CPAP la función microvascular y la circulación sistémica de los individuos con SAHOS mejoraba significativamente (valor $p < 0,01$). Específicamente el tratamiento mejoró la respuesta del endotelio dependiente de vasodilatación (120).

Otras terapias utilizadas en el manejo de SAHOS son los dispositivos de avance mandibular (Figura 11), los que permiten protruir la mandíbula y como resultado, generan un aumento en el diámetro de la vía aérea superior. El uso de estos dispositivos produce un 30% de mejoría completa de SAHOS y un 50% de mejoría parcial de esta enfermedad. Está recomendado en pacientes con un SAHOS leve a moderado y destaca por tener una alta adherencia (121).



Figura 11. Dispositivo de avance mandibular en el tratamiento de SAHOS (122).

El manejo quirúrgico es una alternativa viable en el tratamiento de SAHOS, sin embargo, las tasas de aceptación son bajas y el impacto puede ser limitado, dado que la obstrucción de la vía aérea en esta condición puede encontrarse en múltiples sitios (22). Estos procedimientos están aconsejados en personas que tengan una fisonomía craneofacial alterada e idealmente sin obesidad.

En este contexto, se han desarrollado técnicas quirúrgicas especializadas para el tratamiento de SAHOS, las cuales pueden ser clasificadas en dos tipos: procedimientos de reconstrucción de la vía aérea y procedimientos tipo *bypass* de la vía aérea. La Tabla 19 especifica los procedimientos quirúrgicos más comunes (10)(123).

Tabla 19. Procedimientos quirúrgicos de la vía aérea superior, realizados con mayor frecuencia

Tipo de Procedimiento	Sitio quirúrgico	Procedimiento
<i>bypass</i> de la vía aérea superior		Traqueostomía
Procedimientos de reconstrucción de la vía aérea superior	Nasal	Septoplastía, rinoplastia funcional, cirugía de la válvula nasal, reducción del comete nasal, polipectomía nasal y procedimientos endoscópicos
	Oral, Orofaringeo y nasofaríngeo	Uvulopalatofaringoplastia (y variaciones), avance del paladar, faringoplastia, tonsilectomía y/o adenoidectomía, escisión de torus mandibularis, implante de paladar.
	Hipofaringe	Reducción de la lengua, glosectomía parcial, ablación de la lengua, tonsilectomía lingual, estabilización y avance lingual, avance del geniogloso, suspensión del hioides, avance mandibular, suspensión de la lengua.
	Laringe	Epiglotoplastia, suspensión del hioides
	Vía aérea global	Avance maxilomandibular y cirugía bariátrica.

Tomado de Epstein et al, Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults.

8. ANEXO 8. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO EN LA PREVALENCIA Y MANIFESTACIONES DE SAHOS EN POBLACIÓN ADULTA.

El estudio de cohorte Hypnolaus Study realizado en Suiza (48), permitió estimar la prevalencia de SAHOS moderado a severo ($AHI \geq 15$ eventos por hora de sueño) en hombres y mujeres a los cuales se les realizó polisomnografía del sueño en los hogares. Los resultados evidenciaron que un 23% de las mujeres (IC 95%: 20,9-26) y 49,7% de los hombres (IC 95%: 46,6%-52,8%) presentaban esta enfermedad. Además, demostró una diferencia significativa en el índice de apnea e hipoapnea y en el porcentaje de reducción en la saturación de oxígeno (

20). Las diferencias principales se observaron luego de los 60 años, en este grupo etario se identificó un incremento en el valor de score promedio de AHI y un incremento en la frecuencia de eventos hipoxémicos, además de diferencias significativas según sexo, específicamente en el grupo de mujeres.

El estudio realizado en Sao Paulo, Brasil, por Tufik et al (49), estimó la prevalencia de SAHOS, mediante el uso de polisomnografía de sueño, en una muestra representativa de la población adulta de esta ciudad. La prevalencia estimada para SAHOS en mujeres fue de un 26,1% (IC 95%: 22,5 – 30,1) y en hombres de un 40,6% (IC 95%: 35,7 – 45,7), en ambos grupos la edad determinaba un incremento en la prevalencia de SAHOS.

Los estudios de Heinzer et al y Tufik et al, muestran resultados concordantes con los estudios de Wisconsin Sleep Cohort Study, The Nurses's Health Study y los obtenidos por la encuesta EPISONO en Brasil: en ellos se evidencia diferencias significativas en la prevalencia de SAHOS según sexo, además de identificar un incremento en la prevalencia de SAHOS en mujeres de mayor edad y posterior a la menopausia.

Tabla 20. Prevalencia de Índice de Apnea e Hipoapnea en la Cohorte Hypnolaus Study, según grupos de edad

	Total	Hombres	Mujeres	Valor p
Índice de Apnea e Hipoapnea (eventos por hora de sueño)				
Total	9,9 (4,2 - 20,6)	14,9 (7,2 - 27,1)	6,9 (2,7 - 14,1)	< 0,0001
Edad ≥ 40 y < 60 años	7,6 (2,9 - 15,9)	11,7 (6,1 - 21,1)	4,3 (1,9 - 9,3)	< 0,0001
Edad ≥ 60 años	14,3 (7 - 27,2)	21,1 (9,4 - 35,6)	10,8 (5,5 - 20)	< 0,0001
Valor p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
Índice de reducción de un 3% saturación de oxígeno				
Total	9,9 (4,3 - 19,4)	14,4 (6,9 - 24,9)	6,9 (2,9 - 13,5)	< 0,0001
Edad ≥ 40 y < 60 años	7,3 (3,2 - 15)	11,4 (5,9 - 20)	4,4 (1,9 - 9,3)	< 0,0001
Edad ≥ 60 años	13,8 (7,0 - 26,1)	19,5 (9,9 - 32,8)	11 (5,4 - 19,5)	< 0,0001
Valor p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
Índice de reducción en un 4% la saturación de oxígeno				
Total	4,0 (1,2 - 10,1)	6,4 (2,3 - 14,25)	2,4 (0,7 - 6,5)	< 0,0001
Edad ≥ 40 y < 60 años	2,7 (0,7 - 6,9)	2,7 (1,6 - 10,6)	1,3 (0,3 - 3,9)	< 0,0001
Edad ≥ 60 años	6,6 (2,5 - 15,6)	9,9 (3,9 - 21,1)	4,9 (1,9 - 10,3)	< 0,0001
Valor p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	

Fuente: Heinzer et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general populatio: the HypnoLaus study.

Identificar cuáles son los factores que aplican las diferencias según sexo observadas en la prevalencia de Síndrome de Apnea e Hipoapnea Obstructiva del Sueño es vital para comprender de mejor manera el desarrollo de esta condición en población adulta, mejorar la pesquisa de SAHOS en población general, identificar población susceptible y desarrollar técnicas de tratamiento acorde a las características específicas de los pacientes con esta condición.

Envejecimiento

Es de amplio conocimiento el efecto que tiene la edad en la prevalencia del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño: a medida que las personas incrementan su edad, la prevalencia de SAHOS aumenta considerablemente, y esto ocurre tanto en población femenina como masculina. En este contexto el estudio transversal conducido por Polesel et al (124), en base a los datos obtenidos en el estudio EPISONO, evidenció un incremento en la prevalencia de SAHOS (determinado por el AHI) en mujeres entre la década de los 50 y 60 años de edad.

A su vez, el estudio realizado por Heinzer et al (48), basado en la cohorte Hypnolaus, demostró que las mujeres con desórdenes respiratorios del sueño (SDB) significativo eran de mayor edad que los hombres y el score en la escala de somnolencia Epworth era menor. Además, se evidenció un aumento significativo en la prevalencia de SDB en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas, sugiriendo que esta etapa en el envejecimiento de la mujer determina mayor riesgo para el desarrollo de desórdenes respiratorios del sueño, entre los cuales la apnea obstructiva del sueño es la más importante.

Malhotra et al (125), evaluaron el efecto de la edad en la anatomía y biomecánica de la faringe y en la función de los músculos dilatadores de la faringe en 18 hombres y 20 mujeres de diferentes edades. Las mujeres menores de 50 años eran premenopáusicas, mientras que las mujeres mayores de 50 años eran postmenopáusicas (por al menos dos años). Los resultados evidenciaron una reducción significativa en la respuesta a presión negativa del músculo geniogloso asociado a la edad ($r = -0,55$; $p < 0,005$). En hombres esta reducción fue estadísticamente significativa ($r = -0,59$; $p = 0,008$), sin embargo, en mujeres no ($r = -0,35$; $p = 0,1$). Por otro lado, la estructura ósea (anteroposterior y lateral) que rodea a la faringe demostró presentar cambios al aumentar la edad de los participantes. Se evidenció un incremento progresivo en el tamaño de las estructuras óseas alrededor de la vía aérea de los individuos y por consiguiente una reducción en el diámetro de la vía aérea, además, la longitud del paladar blando también presentó cambios asociados al envejecimiento.

Diferencias Anatómicas en la vía aérea superior

Las diferencias anatómicas en el desarrollo de la vía aérea han constituido un importante foco de estudio para determinar las diferencias en la prevalencia de SAHOS. Investigaciones realizadas en pacientes sanos, han demostrado que las mujeres poseen una vía aérea más estrecha que los hombres, tanto en posición supina como en posición fowler³. De igual forma, se ha descrito que los hombres presentan cuadros más severos de SAHOS y posición dependiente que su contraparte femenina (57). En efecto, el estudio realizado por Malhotra et al (126), demostró que a presiones en las cuales los hombres presentaban un colapso de la vía aérea, las mujeres mantenían una vía aérea superior permeable. Este estudio sugiere que la población de mujeres adultas podría presentar mecanismos que permitieran una mayor estabilidad de la vía aérea superior, que su contraparte masculina, lo que podría explicar en parte la menor prevalencia de SAHOS observada en población femenina, en diversos estudios transversales y clínicos.

Distribución de la masa corporal, obesidad e índice de masa corporal (IMC)

La obesidad, además de ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares es también uno de los principales factores de riesgo conocido para el desarrollo de SAHOS.

Huang et al, demostraron que tanto hombres y mujeres diagnosticados con SAHOS moderado a severo, presentaban un índice de masa corporal similar, sin embargo, las mujeres tenían un menor promedio de circunferencia de cuello y radio cintura cadera, además de una menor puntuación en la escala de somnolencia de Epworth y mayor edad (127).

La revisión realizada por Lin et al permitió identificar diversos estudios clínicos en los cuales se evidenciaba que las mujeres con SAHOS tendían a ser más obesas que los hombres, pero

³ Posición dorsal en un plano inclinado de tal modo que la espalda forme un ángulo de unos 45 grados con la horizontal. Se obtiene al elevar unos 40-50 cm la cabecera de la cama. Las extremidades inferiores pueden mantenerse flexionadas en mayor o menor ángulo o mantenerse extendidas.

que estos, a un índice de masa corporal (IMC) similar, presentaban formas más severas de la enfermedad. Esta revisión logró determinar que la diferencia en la distribución de grasa corporal tenía mayor implicancia en la severidad y desarrollo de SAHOS que el IMC. Los resultados evidenciaron que la existencia de grandes depósitos de grasa a nivel de la zona posterolateral de la faringe y a nivel del paladar blando, era mayor en pacientes que padecían de esta condición en comparación con sus controles sanos, luego de parearlos por IMC (57).

El estado de menopausia en mujeres genera un cambio en la distribución de la masa corporal, respecto de la condición de premenopausia. La revisión realizada por Elisa Perger et al, evidenció que en mujeres menopáusicas existía un mayor depósito de tejido graso en el cuerpo superior y tronco (63). Asimismo, el estudio de corte transversal realizado por Polesel et al (124) evidenció que las medidas antropométricas en mujeres y hombres podrían constituir un indicador de severidad en el diagnóstico de SAHOS. El estudio demostró que en mujeres, independiente de la severidad de SAHOS, el incremento en una unidad el índice de cintura cadera implicaba un incremento de un 14% (IC 95% [9 – 19] valor $p < 0,001$) en el riesgo de presentar desórdenes respiratorios del sueño. Además, evidenció que en mujeres con SAHOS moderado a severo, el incremento en 1cm el largo de la circunferencia de cintura aumentaba el riesgo de SAHOS en un 7% (IC 95%: 5 – 10; valor $p < 0,001$), mientras que en mujeres con SAHOS severo este incremento conducía a un aumento del 8% (IC 95%:5 – 11; valor $p < 0,001$) el riesgo de presentar SAHOS.

Variable sexo y fisiología respiratoria

El estudio de la fisiopatología respiratoria y las diferencias existentes entre hombres y mujeres es de larga data y los resultados de los estudios epidemiológicos que abordan este tópico han sido objeto de controversia, dada la heterogeneidad de los resultados expuestos (128). Sin embargo, ha sido posible identificar que estas diferencias poseen un componente multifactorial y considera aspectos biológicos, socioculturales y ambientales (129).

La principal línea de investigación en esta materia ha sido determinar la influencia que tienen las hormonas sexuales en la anatomía del sistema respiratorio y en el desarrollo de estructuras

cerebrales y neuronales encargadas del funcionamiento del centro respiratorio y mediar la respuesta a hipoxia e hipercapnia (128).

La revisión realizada por Bonsignore et al (56) expuso que en pacientes con SAHOS la colapsabilidad de la vía aérea superior, bajo condiciones pasivas (presión de cierre crítica (Pcrit⁴)) era considerablemente menor en mujeres que en hombres. Además sugirió que el incremento en la Pcrit en hombres podría deberse a factores anatómicos, dado que los varones presentaban una vía aérea más larga y diferencias en la distribución de masa grasa visceral.

Variable sexo y arquitectura del sueño

Los episodios de apneas e hipoapneas recurrentes que se producen en esta patología, desencadenan respuestas reflejas (microdespertares) durante el sueño, lo que trae como consecuencia una fragmentación y deterioro en la calidad de este, además de afectar negativamente la calidad de vida.

El estudio realizado por Valencia-Flores et al, permitió identificar diferencias en la arquitectura del sueño entre hombres y mujeres de 20 y más años, con síntomas asociados a apneas del sueño. Este estudio reveló que en mujeres el período de latencia del sueño era más prolongado, presentaban un menor tiempo de sueño total y tendencia mayor a experimentar sueño con predominancia de ondas lentas. Además se evidenció que las mujeres manifestaban con mayor frecuencia síntomas asociados a perturbaciones del sueño durante la noche y fatiga durante el día, que su contraparte masculina (130).

Del mismo modo, el estudio realizado por Redline et al (131), evaluó las diferencias en la arquitectura del sueño según edad, sexo, etnicidad y SDB de 2.865 adultos de 40 y más años, sin historial de tratamiento por SAHOS, traqueostomía o uso de oxígeno intradomiciliario. A través de polisomnografía respiratoria, se evaluaron las fases del sueño, eficiencia del sueño (porcentaje total de sueño/total de tiempo en cama, tiempo que transcurre desde que

⁴ Pcrit: corresponde a la presión nasal estimada en el cual la vía aérea superior pasiva colapsa y el flujo aéreo cesa. Esta se encuentra incrementada en pacientes sanos roncadores y en pacientes con SAHOS (133).

se apagan las luces hasta que el individuo se despierta) y el número de microdespertares por hora de sueño (denominado ArI). Los resultados evidenciaron que en la medida que la edad de los participantes aumentaba, la eficiencia del sueño disminuía, mientras que un menor promedio de IMC se asoció con un menor porcentaje de tiempo de sueño en las etapas 1 y 2, pero un incremento en las fases 3 y 4. En relación a las diferencias de sexo en la arquitectura del sueño, este estudio evidenció que luego de ajustar por posibles confundentes, los hombres presentaban una arquitectura del sueño más “deficiente” (definida como un incremento en los porcentajes de tiempo de sueño en etapa 1 y 2; una disminución en las etapas 3,4 y REM, una menor eficiencia del sueño y mayor ArI) que su contraparte femenina.

A su vez, la revisión realizada por Bonsignore et al., evidenció que, en mujeres con antecedentes de SAHOS y obesidad, la respuesta compensatoria a obstrucciones prolongadas de la vía aérea superior, durante el sueño no REM, era más efectiva que en su contraparte masculina (56).

Variable sexo y presentación clínica de SAHOS

Diversos estudios epidemiológicos han identificado diferencias en la presentación clínica de SAHOS entre hombres y mujeres, el valor del índice de apnea e hipoapnea y la expresión de síntomas de esta enfermedad parecen tener una implicancia importante en cómo se presenta esta enfermedad.

Los resultados encontrados por Heinzer et al (48), en el estudio realizado en la cohorte HypnoLaus, indican que, en comparación con las mujeres, la puntuación del AHI en hombres fue de al menos 3 veces más alta en la categoría denominada “jóvenes” (sujetos de 40 años a menores 60 años) y dos veces mayor en hombres “mayores” (sujetos de 60 años o más). A su vez, en mujeres premenopáusicas, el AHI fue significativamente más bajo (2,8 [IQR 1,5-7,5] eventos por hora), al ser comparadas con mujeres postmenopáusicas, estas últimas, presentaron valores de AHI de 8,7 eventos por hora (IQR: 4,2-16,9). Un hallazgo significativo de este estudio fue la posibilidad de identificar que en mujeres, los eventos respiratorios tendían a ser de menor gravedad, con una mayor proporción de hipoapneas y

esfuerzo respiratorio asociado a excitaciones (RERASs), y con una menor proporción de eventos de apneas incompletas.

El estudio de Vagiakis et al, en población adulta griega, evidenció que la duración promedio de los eventos apneicos e hipoapneicos era mayor en hombres que en mujeres. Además los varones presentaban factores que permitían un diagnóstico más preciso de SAHOS; por ejemplo, asistían a la consulta de salud acompañados, por lo que la pesquisa de eventos apneicos presenciados y ronquidos era más clara, a diferencia de las mujeres, que frecuentemente asistían sin compañía a la consulta, subestimando este síntoma. Esto dificultaba la anamnesis, sugiriendo que los eventos respiratorios característicos antes mencionados, así como también los ronquidos, podrían estar subdiagnosticados en población femenina (132).

Las mujeres usualmente presentan sintomatología vaga e inespecífica que podría dificultar la pesquisa de síntomas clásicos de SAHOS, siendo en general más proclives a presentar problemas de sueño, insomnio, fatiga, cefaleas matutinas, además de tener un mayor consumo de fármacos (63). En la revisión realizada por Bongsinore et al (56), las mujeres reportaban con mayor frecuencia sintomatología asociada a fatiga diurna, falta de energía, cefaleas, cambios de humor, síntomas de insomnio y pesadillas; en comparación con su contraparte masculina. Esto podría sugerir que esta “presentación atípica” de SAHOS podría implicar subestimación de esta enfermedad en mujeres, y como consecuencia una menor prevalencia de SAHOS en estudios clínicos y poblacionales.

9. ANEXO 9. FORMULARIO DEL INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS (ICMJE)



INTERNATIONAL COMMITTEE of
MEDICAL JOURNAL EDITORS

SAVE

ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Instructions

The purpose of this form is to provide readers of your manuscript with information about your other interests that could influence how they receive and understand your work. The form is designed to be completed electronically and stored electronically. It contains programming that allows appropriate data display. Each author should submit a separate form and is responsible for the accuracy and completeness of the submitted information. The form is in six parts.

1. Identifying information.

2. The work under consideration for publication.

This section asks for information about the work that you have submitted for publication. The time frame for this reporting is that of the work itself, from the initial conception and planning to the present. The requested information is about resources that you received, either directly or indirectly (via your institution), to enable you to complete the work. Checking "No" means that you did the work without receiving any financial support from any third party – that is, the work was supported by funds from the same institution that pays your salary and that institution did not receive third-party funds with which to pay you. If you or your institution received funds from a third party to support the work, such as a government granting agency, charitable foundation or commercial sponsor, check "Yes".

3. Relevant financial activities outside the submitted work.

This section asks about your financial relationships with entities in the bio-medical arena that could be perceived to influence, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work. You should disclose interactions with ANY entity that could be considered broadly relevant to the work. For example, if your article is about testing an epidermal growth factor receptor (EGFR) antagonist in lung cancer, you should report all associations with entities pursuing diagnostic or therapeutic strategies in cancer in general, not just in the area of EGFR or lung cancer.

Report all sources of revenue paid (or promised to be paid) directly to you or your institution on your behalf over the 36 months prior to submission of the work. This should include all monies from sources with relevance to the submitted work, not just monies from the entity that sponsored the research. Please note that your interactions with the work's sponsor that are outside the submitted work should also be listed here. If there is any question, it is usually better to disclose a relationship than not to do so.

For grants you have received for work outside the submitted work, you should disclose support ONLY from entities that could be perceived to be affected financially by the published work, such as drug companies, or foundations supported by entities that could be perceived to have a financial stake in the outcome. Public funding sources, such as government agencies, charitable foundations or academic institutions, need not be disclosed. For example, if a government agency sponsored a study in which you have been involved and drugs were provided by a pharmaceutical company, you need only list the pharmaceutical company.

4. Intellectual Property.

This section asks about patents and copyrights, whether pending, issued, licensed and/or receiving royalties.

5. Relationships not covered above.

Use this section to report other relationships or activities that readers could perceive to have influenced, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work.

Definitions.

Entity: government agency, foundation, commercial sponsor, academic institution, etc.

Grant: A grant from an entity, generally [but not always] paid to your organization

Personal Fees: Monies paid to you for services rendered, generally honoraria, royalties, or fees for consulting, lectures, speakers bureaus, expert testimony, employment, or other affiliations

Non-Financial Support: Examples include drugs/equipment supplied by the entity, travel paid by the entity, writing assistance, administrative support, etc.

Other: Anything not covered under the previous three boxes

Pending: The patent has been filed but not issued

Issued: The patent has been issued by the agency

Licensed: The patent has been licensed to an entity, whether earning royalties or not

Royalties: Funds are coming in to you or your institution due to your patent



ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 1. Identifying Information

1. Given Name (First Name)	2. Surname (Last Name)	3. Date
KARINA	HENRIQUEZ	22-June-2021
4. Are you the corresponding author?	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
5. Manuscript Title	MENOPAUSIA Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. ANÁLISIS DE PREVALENCIA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017	
6. Manuscript Identifying Number (if you know it)		

Section 2. The Work Under Consideration for Publication

Did you or your institution **at any time** receive payment or services from a third party (government, commercial, private foundation, etc.) for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.)?

Are there any relevant conflicts of interest? Yes No

ADD

Section 3. Relevant financial activities outside the submitted work.

Place a check in the appropriate boxes in the table to indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities as described in the instructions. Use one line for each entity; add as many lines as you need by clicking the "Add +" box. You should report relationships that were **present during the 36 months prior to publication**.

Are there any relevant conflicts of interest? Yes No

ADD

Section 4. Intellectual Property -- Patents & Copyrights

Do you have any patents, whether planned, pending or issued, broadly relevant to the work? Yes No



ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 5. Relationships not covered above

Are there other relationships or activities that readers could perceive to have influenced, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work?

- Yes, the following relationships/conditions/circumstances are present (explain below):
- No other relationships/conditions/circumstances that present a potential conflict of interest

At the time of manuscript acceptance, journals will ask authors to confirm and, if necessary, update their disclosure statements. On occasion, journals may ask authors to disclose further information about reported relationships.

Section 6. Disclosure Statement

Based on the above disclosures, this form will automatically generate a disclosure statement, which will appear in the box below.

Generate Disclosure Statement

Dr. HENRIQUEZ has nothing to disclose.

Evaluation and Feedback

Please visit <http://www.icmje.org/cgi-bin/feedback> to provide feedback on your experience with completing this form.

10. ANEXO 10. DECLARACIÓN DE LOS RESPONSABLES



DECLARACIÓN DE LOS RESPONSABLES

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: MENOPAUSIA Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. ANÁLISIS DE PREVALENCIA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017.
INVESTIGADOR RESPONSABLE: KARINA HENRIQUEZ DIAZ
ACADÉMICO RESPONSABLE: GONZALO VALDIVIA CABRERA

Como Responsables declaramos conocer el [Reglamento sobre Comités Ético Científicos de la Pontificia Universidad Católica de Chile](#) y que la información contenida en este documento es veraz, no se ha excluido u omitido información y corresponde a la investigación identificada. Además declaramos adherir a la [Declaración de Singapur sobre la integridad en la Investigación](#).



Firma Académico Responsable

Nombre: Gonzalo Sergio Valdivia Cabrera

Fecha: 01/07/2010



Firma Investigador Responsable

Nombre: Karina Alejandra Henríquez Díaz

Fecha: 01/07/2021

COMPLETE, IMPRIMA, FIRME Y ESCANEE EL DOCUMENTO PARA ADJUNTARLO A LA FICHA DE PRESENTACIÓN DE UNA NUEVA INVESTIGACIÓN

11. ANEXO 11. CERTIFICADO EXTENTO. COMITÉ DE ÉTICA



Santiago, 10 de julio de 2020

Mediante el presente documento se declara como Exento de Revisión Ética el proyecto titulado: **"Menopausia como factor de riesgo para el desarrollo de Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño, en mujeres chilenas. Análisis de prevalencia Encuesta Nacional de Salud 2016-2017"**, (ID 200703009) y cuya Investigadora responsable es Karina Alejandra Henríquez Díaz, debido a que en el proyecto no se investigará con personas, datos personales y/o sensibles, ni participarán en él seres vivos o se utilizará materiales, tangibles o intangibles, especialmente protegidos en la investigación científica.

Le saluda atentamente,




Alejandra Santana López
Coordinadora
Unidad de Ética y Seguridad en Investigación
Vicerrectoría de Investigación
Pontificia Universidad Católica de Chile

12. ANEXO 12. REQUISITOS ÉTICOS

Toda investigación científica debe ser realizada considerando estándares éticos que permitan respetar de forma irrestricta los derechos humanos y proteger la salud de los individuos en estudio, en este contexto, Emanuel (71) ha expuesto siete requisitos éticos que permiten guiar el desarrollo de la investigación clínica y revisar los protocolos realizados en esta. A continuación se analizarán los aspectos éticos de esta investigación bajo la perspectiva propuesta por Emanuel.

Tabla 21. Requisitos éticos de Emanuel

Requisito ético	Justificación
Valor social o científico	El propósito de esta investigación se basa en el interés de ampliar el conocimiento existente acerca del desarrollo de SAHOS en mujeres adultas chilenas, caracterizar el estado de salud de esta población y describir en detalle los aspectos fisiológicos, anatómicos y mórbidos que se asocian al desarrollo de esta patología en la población de mujeres chilenas premenopáusicas y menopáusicas.
Validez científica	En el desarrollo de esta investigación se ha definido una hipótesis clara, definida y comprobable, a través de los métodos previamente expuestos. Se utilizaron procedimientos estadísticos claros y validados.
Selección equitativa de los sujetos	La selección de los sujetos de estudio se realizó través de un muestreo aleatorio complejo (estratificado y multietápico por conglomerados), garantizando que todos los sujetos de la población tuviesen la misma probabilidad de ser elegidos en la muestra, además el diseño muestral contempló estratos geográficos y demográficos homogéneos, esto permitió una sobrerrepresentación de regiones distintas a la Región Metropolitana, zonas rurales y adultos mayores, modificaciones que fueron compensadas en el momento del análisis, mediante el uso de factores de expansión. Esta metodología proporcionó una muestra

	representativa de la población de 15 y más años de hombres y mujeres de zonas rurales y urbanas de todas las regiones de Chile.
Razón riesgo/beneficio favorable	En el desarrollo de esta investigación no se identifican riesgos asociados a la ejecución de los protocolos definidos para la obtención de datos o su análisis, sin embargo, cabe destacar que la ENS 2016-2017, realizada en base a los datos obtenidos en visitas al hogar en sujetos humanos, define aspectos fundamentales que permiten minimizar los riesgos y maximizar los beneficios asociados a su desarrollo, por ejemplo: la generación de informes de resultados a participantes, desarrollo de sistemas de alertas y protocolos para situaciones de emergencia en terreno, apoyo técnico a Call center de “Salud Responde” de MINSAL, entrega de resultados de exámenes realizados, entre otros.
Evaluación independiente	Una vez finalizada esta investigación será entregada para su revisión a un comité de magister, el cual leerá, evaluará y analizará el trabajo realizado, su validez y posterior difusión.
Consentimiento Informado	En el desarrollo de esta tesis no se investigó con personas, datos personales y/o sensibles, ni participaron en ella seres vivos o se utilizaron materiales tangibles o intangibles, especialmente protegidos en la investigación científica, por lo que para su realización se solicitó un certificado exento otorgado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile. No obstante, se han expuesto en los anexos los consentimientos informados utilizados en la realización de la ENS 2016-2017, con el fin de clarificar los aspectos éticos a considerar en el desarrollo de esta investigación.
Respeto por los sujetos inscritos	En el desarrollo de la ENS 2016-2017 se resguardaron los siguientes requisitos éticos de los participantes: <ul style="list-style-type: none"> - Autonomía del participante: participación voluntaria, informada acerca de los beneficios y riesgos de la investigación.

	<ul style="list-style-type: none">- Confidencialidad: la investigación se realizó conforme la legislación chilena y el garante de la confidencialidad de los datos fue el Estado de Chile, representado por el MINSAL.- Seguridad de los participantes: se desarrollaron protocolos de emergencia, sistemas de alerta y derivación para resguardar este principio.- Medidas de bioseguridad: de acuerdo con los estándares establecidos por la Red de Salud UC Christus (estatus de inmunización de hepatitis B para enfermeras contratadas, disposición de materiales de desecho y protocolo de accidentes cortopunzantes, entre otros.- Privacidad en la aplicación de los cuestionarios.- Devolución de los resultados de los participantes y- Protocolos de derivación según gravedad.
--	---

13. ANEXO 13. CARTA DE ACEPTACIÓN DE ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO | CEC MED UC



Santiago, 01 de Marzo de 2016.

SE APROBÓ EL SIGUIENTE PROYECTO

Número Proyecto: 16-019

Investigador Responsable: Margozzini, Paula
Departamento de Salud Pública

Financiamiento: Minsal y Facultad de Medicina PUC y Facultad de Sociología PUC

Título PROYECTO: Encuesta Nacional de Salud ENS 2016

Se acusa recibo de los siguientes documentos:

Carta del investigador responsable solicitando la revisión y aprobación de nuevo estudio en referencia

Carta de respaldo del Jefe de Departamento, Dra. Paula Bedregal

Documentos revisados y aprobados por el comité:

Protocolo de investigación del 15 de mayo de 2015, correspondiente a la propuesta técnica ENS 2016.

Documentos de consentimiento informado del 12 de enero de 2016, versión 1

- CI Primer cuestionario F1-Adulto
- CI Primer cuestionario F1- menor de edad, más asentimiento
- CI Toma de muestras F2 Adulto
- CI Toma de muestras F2- menor de edad, más asentimiento
- CI Subestudio de bienestar psicológico F3 Adulto
- CI Subestudio de bienestar psicológico F3 Menor de edad más asentimiento
- CI Subestudio de Desarrollo Infantil F4.

Resolución del CEC Med UC :

Este proyecto ha sido aprobado con fecha 1º de Marzo de 2016 y tiene vigencia de un año. A contar del 28 de Febrero de 2017 el investigador responsable deberá solicitar al Comité de Ética la renovación anual del estudio si desea continuar con él.

Por favor lea cuidadosamente la hoja anexa a esta carta en la que se indican todas sus responsabilidades como investigador responsable de este estudio

Se le solicita en toda futura correspondencia hacer referencia al número del Proyecto asignado 16-019

Le saluda cordialmente,



SRA. CLAUDIA URIBE TORRES
Presidente Subrogante CEC-MedUC

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC Med UC

Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acta del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina (CEC-Med UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este Comité cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia internacional de armonización (GCP-ICH), y con las leyes chilenas 20.120

14. ANEXO 14. CONSENTIMIENTO INFORMADO PRIMERA VISITA AL HOGAR, F1-ADULTO (18 AÑOS O MÁS)



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



ENCUESTA NACIONAL DE SALUD CHILE 2016-2017

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PRIMERA VISITA AL HOGAR, F1-ADULTO (18 años o más)

El Ministerio de Salud se encuentra realizando la Tercera Encuesta Nacional de Salud, que tiene como objetivo medir las condiciones de salud de la población de 15 y más años residente en Chile. En esta ocasión, al igual que las dos ocasiones anteriores, la Pontificia Universidad Católica de Chile es la institución que se adjudicó este proyecto y que ejecuta el mismo.

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar –o no participar– en la **Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (ENS 2016-2017)**.

Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este documento y hágale las preguntas que desee al personal de la encuesta.

- **¿Qué es la ENS 2016-2017 y para qué sirve?**

La ENS 2016-2017 es una encuesta diseñada para saber qué enfermedades y problemas de salud tiene y qué tratamientos está recibiendo la población de Chile. Algunos ejemplos de estas enfermedades y problemas de salud se encuentran en el folleto de la encuesta que le entregaremos.

La información aportada por la encuesta permitirá conocer las características de la salud de la población que vive en Chile. Esta información es muy importante para evaluar y orientar las acciones y decisiones de las autoridades de salud (políticas de salud nacional).

- **¿Quiénes pueden participar en la ENS 2016-2017?**

Pueden participar personas de 15 o más años, hombres y mujeres, residentes en Chile, seleccionados al azar (por sorteo).





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Ud. ha sido seleccionado/a para participar en esta encuesta junto a otras 6.000 personas en el país.

- **¿En qué consistirá su participación?**

La ENS 2016-2017 incluye entre dos y cuatro visitas en su hogar. Algunas visitas requieren solo contestar preguntas a un encuestador. Una de las otras visitas requiere que Ud. reciba a una enfermera quien lo/la examinará, le hará algunas mediciones (por ejemplo, presión arterial, peso) y realizará algunos exámenes de sangre, orina u otros.

Este documento pregunta por su autorización para participar en la PRIMERA VISITA, donde se le harán preguntas sobre su historia de salud y tratamientos recibidos, hábitos y estilos de vida, alimentación, síntomas físicos y psicológicos, características del ambiente donde vive y trabaja, y datos demográficos (por ejemplo, edad, estado civil, características de su trabajo, sus estudios, entre otros).

- **¿Qué se estudiará a partir de sus respuestas?**

Se estudiará la frecuencia de algunas enfermedades agudas y crónicas, tratamientos en uso y conductas de la población en Chile. El listado completo de estas enfermedades y mediciones se encuentra detallado en el folleto del estudio que le entregaremos.

- **¿Podrá conocer sus resultados?**



Sí, Ud. podrá conocer sus resultados.

Para ello, deberá decidir si quiere que sus resultados le lleguen a su casa mediante una carta certificada, si prefiere que le sean enviados a su correo electrónico, o podrá retirarlos en la Secretaría Regional Ministerial (SEREMI) de Salud. El Ministerio de Salud será el responsable final de velar porque Ud. pueda acceder a sus resultados si lo desea.

En el caso que usted decida no querer conocer ni recibir sus resultados debe marcar opción de retiro en SEREMI y no ir a retirarlos.



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Qué gana al participar? ¿Obtendrá algún beneficio?**

Participar en esta encuesta le permitirá ayudar a otras personas que viven en Chile y, además, conocer su estado actual de salud.

En caso de presentar alguno de los problemas de salud incluidos en la encuesta, se le entregarán recomendaciones por escrito, las cuales Ud. puede llevar al médico de su red pública o privada para que éste confirme la existencia de alguna enfermedad y le indique la conducta a seguir.

Los costos de la confirmación y eventual tratamiento de las enfermedades detectadas serán asumidos por su sistema de salud habitual y no por la ENS 2016-2017.

Es importante que sepa que Ud. podría padecer otros problemas de salud no incluidos en esta encuesta.

La ENS 2016-2017 no reemplaza su chequeo o control médico habitual.



- **¿A qué riesgos o molestias se expone en caso de participar en la PRIMERA VISITA?**

Ud. no se expone a riesgos ni molestias por responder este cuestionario, salvo el enterarse de la sospecha de alguna enfermedad o condición de salud que desconocía tener para lo cual Ud. tendrá que acudir a un médico para su confirmación.

Además Ud. debe considerar un tiempo aproximado de 50 a 70 minutos para responder este cuestionario.

- **¿Tiene algún costo para Ud. participar?**

Su participación no implica costos económicos para Ud. Tampoco recibirá ningún tipo de pago por participar.

3

Versión 5, 13 de septiembre de 2016.



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



En el caso de requerir confirmación, tratamiento y control de los problemas de salud detectados en la encuesta, Ud. debe asumir los costos en la forma habitual, dirigiéndose a la red de salud pública o privada a la cual Ud. pertenece (FONASA, ISAPRE u otro).

- **¿Los resultados serán confidenciales?**

Sí. Su información personal y resultados médicos serán confidenciales y serán codificados. Su nombre y RUT serán reemplazados por un código secreto que resguardará su identidad. Las instituciones participantes son las responsables finales de la confidencialidad de la información proporcionada por Ud. El Ministerio de Salud es el responsable de la base de datos final.

El Ministerio de Salud y sólo esta institución podría usar esta información para fines epidemiológicos y para el desarrollo de políticas públicas de salud. Su información se podría asociar con otras bases de datos relacionadas a salud (por ejemplo bases de datos de egresos hospitalarios u hospitalizaciones, defunciones u otras). Esto se hará siempre resguardando su confidencialidad.

Dependiendo de la región donde viva, eventualmente se comunicará con Ud. la enfermera coordinadora del proyecto para ofrecerle algún examen adicional. Este nuevo contacto NO se utilizará para ofrecerle tratamientos o drogas experimentales, sólo se usará como control de calidad de las mediciones de la ENS 2016-2017 para lo cual se le solicitará un consentimiento informado específico.

- **¿Su participación es voluntaria?**

Sí, su participación es completamente voluntaria.



Ud. tiene el derecho a no aceptar participar o a retirar su consentimiento o a no seguir participando de la encuesta en el momento que estime conveniente, sin tener que dar explicaciones.

- **Si tiene preguntas sobre esta encuesta ¿a quién puede llamar o contactar?**

Si tiene preguntas acerca de esta encuesta puede llamar o contactar a:



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- Dra. Paula Margozzini Maira (Investigador Principal de la Pontificia Universidad Católica de Chile) al teléfono (02) 2354 8425 o enviar un correo electrónico a: ens2016@uc.cl
- También puede aclarar sus dudas y hacer consultas a Salud Responde (600 360 777) del Ministerio de Salud.
- Además, toda la información acerca de esta y otras encuestas que realiza el Ministerio de Salud las podrá encontrar en la siguiente página web: <http://epi.minsal.cl/encuestas/>

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en esta encuesta, Ud. puede llamar o contactar a la Dra. Beatriz Shand Klagges, Presidente del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, al teléfono (02) 2354 8173, o enviar un correo electrónico a: cecmeduc@med.puc.cl





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

- Se me ha explicado el objetivo de esta encuesta, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que me asisten.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas aclaratorias y éstas han sido respondidas a mi satisfacción.
- Entiendo que puedo terminar esta encuesta en el momento que yo lo desee, sin tener que dar explicaciones.
- Se me comunicará de toda nueva información relacionada con mis encuestas que surja durante la realización de la ENS 2016-2017 que pueda tener importancia directa para mi condición de salud.
- Autorizo al Ministerio de Salud y al Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile el acceso y uso de mis datos para efectos de análisis estadísticos y epidemiológicos respecto a la ENS 2016-2017 y formulación de políticas de salud en el caso del Ministerio de Salud.
- Al momento de la firma, se me entrega una copia firmada de este documento.
- Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado/forzada a hacerlo.
- No estoy renunciando a ningún derecho que me asista.





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Nombres de el/la participante:											
Apellidos de el/la participante:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

Nombres de el/la encuestador/encuestadora:											
Apellidos de el/la encuestador/encuestadora:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

Validación Dra. Paula Margozzini (Investigador Responsable):											



15. ANEXO 15. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO VISITA ENFERMERA, F2-ADULTO (18 AÑOS O MÁS)



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



ENCUESTA NACIONAL DE SALUD CHILE 2016-2017

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

VISITA ENFERMERA, F2-ADULTO (18 años o más)

El Ministerio de Salud se encuentra realizando la Tercera Encuesta Nacional de Salud, que tiene como objetivo medir las condiciones de salud de la población de 15 y más años residente en Chile. En esta ocasión, al igual que las dos ocasiones anteriores, la Pontificia Universidad Católica de Chile es la institución que se adjudicó este proyecto y que ejecuta el mismo.

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar –o no participar– en la **Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (ENS 2016-2017)**.

Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este documento y hágale las preguntas que desee al personal de la encuesta.

- ¿Qué es la ENS 2016-2017 y para qué sirve?



La ENS 2016-2017 es una encuesta diseñada para saber qué enfermedades y problemas de salud tiene y qué tratamientos está recibiendo la población de Chile. Algunos ejemplos de estas enfermedades y problemas de salud se encuentran en el folleto de la encuesta que le entregaremos.

La información aportada por la encuesta permitirá conocer las características de la salud de la población que vive en Chile. Esta información es muy importante para evaluar y orientar las acciones y decisiones de las autoridades de salud (políticas de salud nacional).



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Quiénes pueden participar en la ENS 2016-2017?**

Pueden participar personas de 15 o más años, hombres y mujeres, residentes en Chile, seleccionados al azar (por sorteo).

Ud. ha sido seleccionado/seleccionada para participar en esta encuesta junto a otras 6.000 personas en el país.

- **¿En qué consistirá su participación en ESTA VISITA DE LA ENFERMERA?**

- Se le realizarán mediciones: peso, talla, presión arterial, perímetro abdominal.
- Si Ud. tiene 65 años o más, se le medirá el perímetro de pantorrilla.
- Si Ud. tiene 65 años o más y vive en la Región Metropolitana, se le medirá la fuerza de mano.
- Se le mirarán y contarán los dientes.
- Se le realizará una punción en la vena del brazo para tomar varios tubos de sangre. El máximo suma 41 mL (equivalente a 4 cucharadas de sopa).
- A algunas personas se les solicitará una muestra de orina (media taza).
- Sólo a algunas personas entre 50 y 75 años (escogidas por sorteo) se le solicitará una muestra de deposiciones.
- Sólo a algunas personas de 15 años y más (escogidas por sorteo) se le solicitará una muestra de sangre y orina para medir exposición a tóxicos ambientales.
- Sólo a algunas mujeres jóvenes (escogidas por sorteo) se les solicitará que ellas mismas se tomen una muestra vaginal (mujeres entre 24 y 47 años).
- Se le preguntará sobre su salud, sus hábitos y los tratamientos médicos que recibe.

Su participación incluyendo las mediciones, toma de muestras y preguntas le tomarán aproximadamente 60 minutos.

Las muestras de sangre, orina, deposiciones y muestra vaginal serán enviadas a analizar en los Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC-Christus y en el Instituto de Salud Pública, ambos ubicados en Santiago.





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Qué se estudiará a partir de sus respuestas?**

Se estudiará la frecuencia de algunas enfermedades agudas y crónicas, tratamientos en uso y conductas de la población en Chile. El listado completo de estas enfermedades y mediciones se encuentra detallado en el folleto del estudio que le entregaremos.

- **¿Podrá conocer sus resultados?**

Ud. podrá conocer los resultados de aquellas encuestas que puedan tener efectos directos para su salud y, además, recibirá todos los resultados de los exámenes de laboratorio realizados.

Para ello, deberá decidir si quiere que sus resultados le lleguen a su casa mediante una carta certificada, si prefiere que le sean enviados a su correo electrónico, o podrá retirarlos en la Secretaría Regional Ministerial (SEREMI) de Salud. El Ministerio de Salud será el responsable final de velar porque Ud. pueda acceder a sus resultados si lo desea.

En el caso que usted decida no querer conocer ni recibir sus resultados debe marcar opción de retiro en SEREMI y no ir a retirarlos.

- **¿Qué gana al participar? ¿Obtendrá algún beneficio?**

Participar en esta encuesta le permitirá ayudar a otras personas que viven en Chile y, además, conocer su estado actual de salud.

En caso de presentar alguno de los problemas de salud incluidos en la encuesta, se le entregarán recomendaciones por escrito. Adicionalmente se le entregarán los resultados de todos sus exámenes de laboratorio realizados en el laboratorio de la Red de Salud UC-Christus y en el Instituto de Salud Pública en Santiago, los cuales Ud. puede llevar a su médico, quien confirmará la existencia o no de alguna enfermedad y le indicará la conducta a seguir.

Si Ud. resultó seleccionado/seleccionada para medir exposición a tóxicos ambientales, el Ministerio de Salud enviará un informe de resultados en forma diferida mediante la misma vía que Ud. escogió para entrega de sus resultados, y en caso de presentar resultados sobre el





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



valor de referencia, se coordinará, en caso de que así usted lo consienta, una visita preventiva y educativa a su hogar por parte de la SEREMI de Salud quien evaluará las acciones a seguir.

Los costos de la confirmación y eventual tratamiento de las enfermedades detectadas serán asumidos por su sistema de salud habitual y no por la ENS 2016-2017.

Es importante que sepa que Ud. podría padecer problemas de salud no estudiados en esta encuesta.

La ENS 2016-2017 no reemplaza su chequeo o control médico habitual.

- **¿A qué riesgos o molestias se expone en caso de participar?**

La punción venosa para la obtención de la muestra de sangre podría causarle un leve dolor, y Ud. podría presentar un leve moretón en la zona de punción, el cual desaparecerá en 3 a 5 días.

Las mediciones y las tomas de muestra de orina, deposiciones y muestra vaginal, tal como en las versiones anteriores de la encuesta, no le causarán riesgos ni molestias, salvo el saber que podría presentar alguna enfermedad o condición de salud que desconocía tener, para lo cual Ud. tendrá que acudir a un médico para su confirmación.

Además Ud. debe considerar un tiempo aproximado de 60 minutos para responder este cuestionario.

- **¿Tiene algún costo para Ud. participar?**



Su participación no implica costos económicos para Ud. Tampoco recibirá ningún tipo de pago por participar.

En el caso de requerir confirmación, tratamiento y control de los problemas de salud detectados en la encuesta, Ud. debe asumir los costos en la forma habitual, dirigiéndose a la red de salud pública o privada a la cual Ud. pertenece (FONASA, ISAPRE u otro).



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Los resultados serán confidenciales?**

Sí. Su información personal y resultados médicos serán confidenciales y serán codificados. Su nombre y RUT serán reemplazados por un código secreto que resguardará su identidad.

Las instituciones participantes son las responsables finales de la confidencialidad de la información proporcionada por Ud. El Ministerio de Salud es el responsable de la base de datos final.

El Ministerio de Salud y sólo esta institución podría usar esta información para fines epidemiológicos y para el desarrollo de políticas públicas de salud. Su información se podría asociar con otras bases de datos relacionadas a salud (por ejemplo bases de datos de egresos hospitalarios u hospitalizaciones, defunciones u otras). Esto se hará siempre resguardando su confidencialidad.

Dependiendo de la región donde viva, eventualmente se comunicará con Ud. la enfermera coordinadora del proyecto para ofrecerle algún examen adicional. Este nuevo contacto NO se utilizará para ofrecerle tratamientos o drogas experimentales, sólo se usará como control de calidad de las mediciones de la ENS 2016-2017 para lo cual se le solicitará un consentimiento informado específico.

Se le solicitará autorización para guardar una parte de sus muestras de sangre, suero y orina para la realización en el futuro de nuevos análisis o estudios en la misma muestra ya tomada. Estos estudios todavía no están definidos, y podrían realizarse en el mediano o largo plazo (años), dependiendo de nuevas preguntas o necesidades de información que surjan en el futuro para mejorar la salud de la población.

Estas muestras de sangre, suero y orina se guardarán bajo la responsabilidad del Instituto de Salud Pública de Chile por tiempo indefinido y en forma codificada (bajo un código secreto). El eventual uso de estas muestras guardadas deberá ser autorizado por el Ministerio de Salud y aprobado por un Comité Ético Científico externo. Dicho comité determinará si es necesario o no comunicarse con Ud. nuevamente para utilizar estas muestras de sangre, suero y orina.

Ud. es libre de dar la autorización, o no darla, para guardar y eventualmente usar sus muestras en el futuro.



Versión 4, 01 de septiembre de 2016.

5



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Su participación es voluntaria?**

Sí, su participación es completamente voluntaria.

Ud. tiene el derecho a no aceptar participar o a retirar su consentimiento o a no seguir participando de la encuesta en el momento que estime conveniente, sin tener que dar explicaciones.

- **Si se presentan preguntas sobre esta encuesta ¿a quién puede llamar o contactar?**

Si tiene preguntas acerca de esta encuesta puede llamar o contactar a:

- Dra. Paula Margozzini Maira (Investigador Principal de la Pontificia Universidad Católica de Chile) al teléfono (02) 2354 8425 o enviar un correo electrónico a: ens2016@uc.cl
- También puede aclarar sus dudas y hacer consultas a Salud Responde (600 360 777) del Ministerio de Salud.
- Además, toda la información acerca de esta y otras encuestas que realiza el Ministerio de Salud las podrá encontrar en la siguiente página web: <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens/>
- Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en esta encuesta, Ud. puede llamar o contactar a la Dra. Beatriz Shand Klagges, Presidente del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, al teléfono (02) 2354 8173, o enviar un correo electrónico a: cecmeduc@med.puc.cl





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

- Se me ha explicado el objetivo de esta visita de la enfermera, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que me asisten.
 - He tenido la oportunidad de hacer preguntas aclaratorias y éstas han sido respondidas a mi satisfacción.
 - Entiendo que puedo terminar esta encuesta en el momento que yo lo desee, sin tener que dar explicaciones.
 - En relación con mi autorización marcada, se me comunicará de toda nueva información relacionada con mis encuestas y exámenes que surja durante la realización de la ENS 2016-2017 o en análisis futuros de las muestras guardadas y que pueda tener importancia directa para mi condición de salud.
 - Autorizo al Ministerio de Salud y al Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile el acceso y uso de mis datos y el resultado de los análisis de mis muestras de sangre, suero, orina, deposiciones y muestra vaginal para efectos de análisis estadísticos y epidemiológicos respecto a la ENS 2016-2017 y formulación de políticas de salud en el caso del Ministerio de Salud.
 - Al momento de la firma, se me entrega una copia firmada de este documento.
 - Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado o forzada a hacerlo.
 - No estoy renunciando a ningún derecho incluido en la ley chilena.
- Por favor marque con una cruz:

Autorizo _____ No autorizo _____ a participar visita Enfermera (F2)

Autorizo _____ No autorizo _____ a que se guarde una parte de mis muestras de sangre, suero y orina.

Iniciales del participante: _____





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Nombres de el/la participante:											
Apellidos de el/la participante:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

Nombres de el/la encuestador/encuestadora:											
Apellidos de el/la encuestador/encuestadora:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

Validación Dra. Paula Margozzini (Investigador Responsable):



16. ANEXO 16. CONSENTIMIENTO INFORMADO PRIMERA VISITA AL HOGAR, F1- MENOR DE EDAD (MENOR 18 AÑOS)



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



ENCUESTA NACIONAL DE SALUD CHILE 2016-2017

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PRIMERA VISITA AL HOGAR, F1-MENOR DE EDAD (menor de 18 años)

El Ministerio de Salud se encuentra realizando la Tercera Encuesta Nacional de Salud, que tiene como objetivo medir las condiciones de salud de la población de 15 y más años residente en Chile. En esta ocasión, al igual que las dos ocasiones anteriores, la Pontificia Universidad Católica de Chile es la institución que se adjudicó este proyecto y que ejecuta el mismo.

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de permitir participar a su hijo/hija, familiar o representado/representada –o no participar– en la **Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (ENS 2016-2017)**.

Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este documento y hágale las preguntas que desee al personal de la encuesta.

- ¿Qué es la ENS 2016-2017 y para qué sirve?



La **ENS 2016-2017** es una encuesta diseñada para saber qué enfermedades y problemas de salud tiene y qué tratamientos está recibiendo la población de Chile. Algunos ejemplos de estas enfermedades y problemas de salud se encuentran en el folleto de la encuesta que le entregaremos.

La información aportada por la encuesta permitirá conocer las características de la salud de la población que vive en Chile. Esta información es muy importante para evaluar y orientar las acciones y decisiones de las autoridades de salud (políticas de salud nacional).



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Quiénes pueden participar en la ENS 2016-2017?**

Pueden participar personas de 15 o más años, hombres y mujeres, residentes en Chile, seleccionados al azar (por sorteo).

Su hijo/hija, familiar o representado/representada ha sido seleccionado/a para participar en esta encuesta junto a otras 6.000 personas en el país.

- **¿En qué consistirá la participación?**



A su hijo/hija, familiar o representado/representada se le pedirá participar de dos o tres visitas a su hogar. Algunas visitas requieren solo contestar preguntas a un encuestador. Una de las visitas requiere que reciba a una enfermera quien examinará a su hijo/hija, familiar o representado/representada, le hará algunas mediciones (por ejemplo, presión arterial, peso) y le realizará algunos exámenes de sangre, orina u otros.

Este documento pregunta por la participación en la PRIMERA VISITA, donde a su hijo/hija, familiar o representado/representada se le harán preguntas sobre su historia de salud y tratamientos recibidos, hábitos y estilos de vida, alimentación, síntomas físicos y psicológicos, características del ambiente donde vive y trabaja y datos demográficos (por ejemplo, edad, estado civil, características de su trabajo, sus estudios, entre otros).

- **¿Qué se estudiará a partir de las respuestas?**

Se estudiará la frecuencia de algunas enfermedades agudas y crónicas, tratamientos en uso y conductas de la población en Chile. El listado completo de estas enfermedades y mediciones se encuentra detallado en el folleto del estudio que le entregaremos.

- **¿Podrá conocer sus resultados?**

Su hijo/hija, familiar o representado/representada podrá conocer sus resultados.

Para ello, deberá decidir si quiere que los resultados de su hijo/hija, familiar o representado/representada le lleguen a su casa mediante una carta certificada, si prefiere que le sean enviados a su correo electrónico, o podrá retirarlos en la Secretaría Regional



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Ministerial (SEREMI) de Salud. El Ministerio de Salud será el responsable final de velar porque Ud. pueda acceder a sus resultados si lo desea.

En el caso que usted decida no querer conocer ni recibir los resultados de su hijo/hija, familiar o representado/representada debe marcar opción de retiro en SEREMI y no ir a retirar los.

- **¿Qué gana al participar? ¿Obtendrá algún beneficio?**



Participar en esta encuesta le permitirá su hijo/hija, familiar o representado/representada ayudar a otras personas que viven en Chile, y poder conocer su estado actual de salud.

En caso de presentar alguno de los problemas de salud incluidos en la encuesta, se le entregarán recomendaciones por escrito, las cuales Ud. o su hijo/hija, familiar o representado/representada puede llevar al médico de su red pública o privada para que éste confirme la existencia de alguna enfermedad y le indique la conducta a seguir.

Los costos de la confirmación y eventual tratamiento de las enfermedades detectadas serán asumidos por el sistema de salud habitual de su hijo/hija, familiar o representado/representada y no por la ENS 2016-2017.

Es importante que sepa que su hijo/hija, familiar o representado/representada podría padecer otros problemas de salud no incluidos en esta encuesta.

La ENS 2016-2017 no reemplaza el chequeo o control médico habitual de su hijo/hija, familiar o representado/representada.

- **¿A qué riesgos o molestias se expone en caso de participar en la PRIMERA VISITA?**

Su hijo/hija, familiar o representado/representada no se expone a riesgos ni molestias por responder este cuestionario, salvo el enterarse de alguna enfermedad o condición de salud que desconocía tener para lo cual tendrá que acudir a un médico para su confirmación. Además, se debe considerar un tiempo aproximado de 50 a 70 minutos para responder este cuestionario.



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Tiene algún costo participar?**

La participación de su hijo/hija, familiar o representado/representada no implica costos económicos para ellos ni para Ud. Tampoco recibirá ningún tipo de pago por participar.

En el caso de requerir confirmación, tratamiento y control de los problemas de salud detectados en la encuesta, Ud. debe asumir los costos en la forma habitual, dirigiéndose a la red de salud pública o privada a la cual pertenece su hijo/hija, familiar o representado/representada (FONASA, ISAPRE u otro).

- **¿Los resultados serán confidenciales?**



Sí. La información personal y resultados médicos de su hijo/hija, familiar o representado/representada serán confidenciales y codificados. Su nombre y RUT serán reemplazados por un código secreto que resguardará su identidad.

Las instituciones participantes son las responsables finales de la confidencialidad de la información proporcionada por su hijo/hija, familiar o representado/representada. El Ministerio de Salud es el responsable de la base de datos final.

El Ministerio de Salud y sólo esta institución podría usar esta información para fines epidemiológicos y para el desarrollo de políticas públicas de salud. Su información se podría asociar con otras bases de datos relacionadas a salud (por ejemplo bases de datos de egresos hospitalarios u hospitalizaciones, defunciones u otras). Esto se hará siempre resguardando su confidencialidad.

Dependiendo de la región donde viva, eventualmente se comunicará con Ud. la enfermera coordinadora del proyecto para ofrecerle algún examen adicional a su hijo/hija, familiar o representado/representada. Este nuevo contacto NO se utilizará para ofrecerle tratamientos o drogas experimentales, sólo se usará como control de calidad de las mediciones de la ENS 2016-2017 para lo cual se le solicitará un consentimiento informado específico y asentimiento de su hijo/hija, familiar o representado/representada.



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿La participación es voluntaria?**



Sí, la participación de su hijo/hija, familiar o representado/representada es completamente voluntaria.

Su hijo/hija, familiar o representado/representada tiene el derecho a no aceptar participar o a retirar su consentimiento o a no seguir participando de la encuesta en el momento que estime conveniente, sin tener que dar explicaciones.

- **Si tiene preguntas sobre esta encuesta ¿a quién puedo llamar o contactar?**

Si Ud. o su hijo/hija, familiar o representado/representada tienen preguntas acerca de esta encuesta puede llamar o contactar a:

- Dra. Paula Margozzini Maira (Investigador Principal de la Pontificia Universidad Católica de Chile) al teléfono (02) 2354 8425 o enviar un correo electrónico a: ens2016@uc.cl
- También puede aclarar sus dudas y hacer consultas a Salud Responde (600 360 777) del Ministerio de Salud.
- Además, toda la información acerca de esta y otras encuestas que realiza el Ministerio de Salud las podrá encontrar en la siguiente página web: <http://epi.minsal.cl/encuestas/>
- Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en esta encuesta, Ud. puede llamar o contactar a la Dra. Beatriz Shand Klagges, Presidente del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, al teléfono (02) 2354 8173, o enviar un correo electrónico a: cecmeduc@med.puc.cl



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

- Se me ha explicado el objetivo de esta encuesta, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que asisten a mi hijo/hija, familiar o representado/representada.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas aclaratorias y éstas han sido respondidas a mi satisfacción.
- Entiendo que puedo terminar esta encuesta en el momento que yo lo desee, sin tener que dar explicaciones.
- Se me comunicará de toda nueva información relacionada con las encuestas que surja durante la realización de la ENS 2016-2017 y que pueda tener importancia directa para la condición de salud de mi hijo/hija, familiar o representado/representada.
- Autorizo al Ministerio de Salud y al Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile el acceso y uso de los datos de mi hijo/hija, familiar o representado/representada, para efectos de análisis estadísticos y epidemiológicos respecto a la ENS 2016-2017 y formulación de políticas de salud en el caso del Ministerio de Salud.
- Al momento de la firma, se me entrega una copia firmada de este documento.
- Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado o forzada a hacerlo.
- No estoy renunciando a ningún derecho que asista a mi hijo/hija, familiar o representado/representada.





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Nombres del padre, madre o representante:											
Apellidos del padre, madre o representante:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

Nombres de el/la encuestador/encuestadora:											
Apellidos de el/la encuestador/encuestadora:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

Validación Dra. Paula Margozzini (Investigador Responsable):											

15/09/2016



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



DECLARACIÓN DE ASENTIMIENTO MENOR DE EDAD

- Se me ha explicado y he comprendido cuál es el objetivo de esta encuesta, las preguntas que me realizarán y los riesgos, beneficios y derechos que tendré si acepto participar.
- Sé que puedo negarme a participar de esta encuesta, aun cuando mis padres o mi representante haya aceptado que yo participe.

Nombres de el/la participante:											
Apellidos de el/la participante:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											

13/09/2016

17. ANEXO 17. CONSENTIMIENTO INFORMADO VISITA ENFERMERA, F2-MENOR DE EDAD (MENOR DE 18 AÑOS)



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



ENCUESTA NACIONAL DE SALUD CHILE 2016-2017

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

VISITA ENFERMERA, F2-MENOR DE EDAD (menor de 18 años)

El Ministerio de Salud se encuentra realizando la Tercera Encuesta Nacional de Salud, que tiene como objetivo medir las condiciones de salud de la población de 15 y más años residente en Chile. En esta ocasión, al igual que las dos ocasiones anteriores, la Pontificia Universidad Católica de Chile es la institución que se adjudicó este proyecto y que ejecuta el mismo.

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de permitir participar a su hijo/hija, familiar o representado/representada –o no participar– en la **Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (ENS 2016-2017)**.

Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este documento y hágale las preguntas que desee al personal de la encuesta.

- **¿Qué es la ENS 2016-2017 y para qué sirve?**

La ENS 2016-2017 es una encuesta diseñada para medir la frecuencia de diversas enfermedades y condiciones de salud en la población de Chile. Algunos ejemplos de estas enfermedades y problemas de salud se encuentran en el folleto de la encuesta que le entregaremos.

La información aportada por la encuesta permitirá conocer las características de la salud de la población que vive en Chile. Esta información es muy importante para evaluar y orientar las acciones y decisiones de las autoridades de salud (políticas de salud nacional).



06 SET. 2016



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Quiénes pueden participar en la ENS 2016-2017?**

Pueden participar personas de 15 o más años, hombres y mujeres, residentes en Chile, seleccionados al azar (por sorteo).

Su hijo/hija, familiar o representado/representada ha sido seleccionado/seleccionada para participar en esta encuesta junto a otras 6.000 personas en el país.

- **¿En qué consistirá su participación en esta VISITA DE LA ENFERMERA?**

A su hijo/hija, familiar o representado/representada:

- Se le realizarán mediciones: peso, talla, presión arterial, perímetro abdominal.
- Se le mirarán y contarán los dientes.
- Se le realizará una punción en la vena del brazo para tomar varios tubos de sangre. El máximo suma 41 mL (equivalente a 4 cucharadas de sopa).
- A algunas personas se les solicitará una muestra de orina (media taza).
- Sólo a algunas personas de 15 años y más (escogidas por sorteo) se le solicitará una muestra de sangre y orina para medir exposición a tóxicos ambientales.
- Se le preguntará sobre su salud, sus hábitos y los tratamientos médicos que recibe.

Su participación incluyendo las mediciones, toma de muestras y preguntas le tomarán aproximadamente 60 minutos.

Las muestras de sangre, orina, deposiciones y muestra vaginal serán enviadas a analizar en los Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC-Christus y en el Instituto de Salud Pública, ambos ubicados en Santiago.

- **¿Qué se estudiará a partir de las respuestas?**

Se estudiará la frecuencia de algunas enfermedades agudas y crónicas, tratamientos en uso y conductas de la población en Chile. El listado completo de estas enfermedades y mediciones se encuentra detallado en el folleto del estudio que le entregaremos.





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



- **¿Podrá conocer los resultados?**

Ud. podrá conocer los resultados de aquellas encuestas que puedan tener efectos directos para la salud de su hijo/hija, familiar o representado/representada y, además, recibirá todos los resultados de los exámenes de laboratorio realizados.

Para ello, deberá decidir si quiere que sus resultados le lleguen a su casa mediante una carta certificada, si prefiere que le sean enviados a su correo electrónico, o podrá retirarlos en la Secretaría Regional Ministerial (SEREMI) de Salud. El Ministerio de Salud será el responsable final de velar porque Ud. pueda acceder a sus resultados si lo desea.

En el caso que usted decida no querer conocer ni recibir los resultados de su hijo/hija, familiar o representado/representada debe marcar opción de retiro en SEREMI y no ir a retirarlos.

- **¿Qué gana al participar? ¿Obtendrá algún beneficio?**



Participar en esta encuesta le permitirá a su hijo/hija, familiar o representado/representada ayudar a otros chilenos y a conocer su estado actual de salud. En caso de presentar alguno de los problemas de salud incluidos en la encuesta, se le entregarán recomendaciones por escrito. Adicionalmente se le entregarán los resultados de todos sus exámenes de laboratorio realizados en el laboratorio de la Red de Salud UC-Christus y en el Instituto de Salud Pública en Santiago, los cuales Ud. o su hijo/hija, familiar o representado/representada puede llevar a su médico de su red pública o privada para que éste confirme la existencia de alguna enfermedad e indique la conducta a seguir.

Si su hijo/hija, familiar o representado/representada resultó seleccionado/seleccionada para medir exposición a tóxicos ambientales, el Ministerio de Salud enviará un informe de resultados en forma diferida mediante la misma vía que Ud. escogió para entrega de sus resultados, y en caso de presentar resultados sobre el valor de referencia, se coordinará una visita preventiva y educativa a su hogar por parte de la SEREMI de Salud quien evaluará las acciones a seguir.

Los costos de la confirmación y eventual tratamiento de las enfermedades detectadas serán asumidos por su sistema de salud habitual y no por la ENS 2016-2017.



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Es importante que sepa que su hijo/hija, familiar o representado/representada podría padecer problemas de salud no estudiados en esta encuesta.

La ENS 2016-2017 no reemplaza el chequeo o control médico habitual de su hijo/hija, familiar o representado/representada.

- **¿A qué riesgos o molestias se expone en caso de participar?**

La punción venosa para la obtención de la muestra de sangre podría causarle a su hijo/hija, familiar o representado/representada un leve dolor, y podría presentar un leve moretón en la zona de punción, el cual desaparecerá en 3 a 5 días.

Las mediciones y las tomas de muestra de orina, deposiciones y muestra vaginal, tal como en las versiones anteriores de la encuesta, no le causarán a su hijo/hija, familiar o representado/representada riesgos ni molestias, salvo el saber que podría presentar alguna enfermedad o condición de salud que desconocía tener, para lo cual Ud. tendrá que acudir con su hijo/hija, familiar o representado/representada un médico para su confirmación.

Debe considerar un tiempo aproximado de 60 minutos para responder este cuestionario.

- **¿Tiene algún costo participar?**

La participación no implica costos económicos para Ud. ni para su hijo/hija, familiar o representado/representada. Tampoco recibirán ningún tipo de pago por participar.

En el caso de requerir confirmación, tratamiento y control de los problemas de salud detectados en la encuesta, Ud. debe asumir los costos en la forma habitual, dirigiéndose a la red de salud pública o privada a la cual pertenece su hijo/hija, familiar o representado/representada (FONASA, ISAPRE u otro).

- **¿Los resultados serán confidenciales?**

Sí. La información personal y resultados médicos de su hijo/hija, familiar o representado/representada serán confidenciales y serán codificados. Su nombre y RUT serán reemplazados por un código secreto que resguardará su identidad.





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Las instituciones participantes son las responsables finales de la confidencialidad de la información proporcionada. El Ministerio de Salud es el responsable de la base de datos final.

El Ministerio de Salud y sólo esta institución podría usar esta información para fines epidemiológicos y para el desarrollo de políticas públicas de salud. Su información se podría asociar con otras bases de datos relacionadas a salud (por ejemplo bases de datos de egresos hospitalarios u hospitalizaciones, defunciones u otras). Esto se hará siempre resguardando su confidencialidad.

Dependiendo de la región donde viva, eventualmente se comunicará con Ud. la enfermera coordinadora del proyecto para ofrecerle algún examen adicional. Este nuevo contacto NO se utilizará para ofrecerle tratamientos o drogas experimentales, sólo se usará como control de calidad de las mediciones de la ENS 2016-2017 para lo cual se le solicitará un consentimiento informado específico.

Se le solicitará autorización para guardar una parte de las muestras de sangre, suero y orina de su hijo/hija o representado/representada para la realización en el futuro de nuevos análisis o estudios en la misma muestra ya tomada. Estos estudios todavía no están definidos, y podrían realizarse en el mediano o largo plazo (años), dependiendo de nuevas preguntas o necesidades de información que surjan en el futuro para mejorar la salud de la población.

Estas muestras de sangre, suero y orina se guardarán bajo la responsabilidad del Instituto de Salud Pública de Chile por tiempo indefinido y en forma codificada (bajo un código secreto). El eventual uso de estas muestras guardadas deberá ser autorizado por el Ministerio de Salud y aprobado por un Comité Ético Científico externo. Este comité determinará si es necesario o no comunicarse con Ud. nuevamente para utilizar las muestras de sangre, suero y orina.

Ud. es libre de dar la autorización, o no darla, para guardar y eventualmente usar estas muestras en el futuro.

- ¿La participación es voluntaria?



Sí, la participación de su hijo/hija, familiar o representado/representada es completamente voluntaria.

5

Versión 4, 01 de septiembre de 2016.



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Ud. tiene el derecho a no permitir que su hijo/hija, familiar o representado/representada participe o a retirar su consentimiento y retirar a su hijo/hija, familiar o representado/representada de esta encuesta en el momento que estime conveniente, sin tener que dar explicaciones.

- Si se presentan preguntas sobre esta encuesta ¿a quién puede llamar o contactar?

Si tiene preguntas acerca de esta encuesta puede llamar o contactar a:

- Dra. Paula Margozzini Maira (Investigador Principal de la Pontificia Universidad Católica de Chile) al teléfono (02) 2354 8425 o enviar un correo electrónico a: ens2016@uc.cl
- También puede aclarar sus dudas y hacer consultas a Salud Responde (600 360 777) del Ministerio de Salud.
- Además, toda la información acerca de esta y otras encuestas que realiza el Ministerio de Salud las podrá encontrar en la siguiente página web: <http://epi.minsal.cl/encuestas-ens/>.
- Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en esta encuesta, Ud. puede llamar o contactar a la Dra. Beatriz Shand Klagges, Presidente del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, al teléfono (02) 2354 8173, o enviar un correo electrónico a: cecmeduc@med.puc.cl





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

- Se me ha explicado el objetivo de esta visita de la enfermera, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que asisten a mi hijo/hija, familiar o representado/representada.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas aclaratorias y éstas han sido respondidas a mi satisfacción.
- Entiendo que puedo terminar esta encuesta con mi hijo/hija, familiar o representado/representada en el momento que yo o mi hijo/hija, familiar o representado/representada lo desee, sin tener que dar explicaciones.
- En relación con mi autorización marcada, se me comunicará de toda nueva información relacionada las encuestas y exámenes que surja durante la realización de la ENS 2016-2017 o en análisis futuros de las muestras guardadas y que pueda tener importancia directa para la condición de salud de mi hijo/hija, familiar o representado/representada.
- Autorizo al Ministerio de Salud y al Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile el acceso y uso de los datos de mi hijo/hija, familiar o representado/representada y el resultado de los análisis de mis muestras de sangre, suero y orina, para efectos de análisis estadísticos y epidemiológicos respecto a la ENS 2016-2017 y formulación de políticas de salud en el caso del Ministerio de Salud.
- Al momento de la firma, se me entrega una copia firmada de este documento.
- Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado o forzada a hacerlo.
- No estoy renunciando a ningún derecho que asista a mi hijo/hija, familiar o representado/representada.

- Por favor marque con una cruz:

Autorizo _____ **No autorizo** _____ a participar en esta visita Enfermera (F2)

Autorizo _____ **No autorizo** _____ a que se guarde una parte de las muestras de sangre, suero y orina de mi hijo/hija, familiar o representado/representada.

Iniciales del participante: _____





Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



Nombres del padre, madre o representante:	
Apellidos del padre, madre o representante:	
Fecha: dd/mm/aaaa	
Firma:	

Nombres de el/la encuestador/encuestadora:	
Apellidos de el/la encuestador/encuestadora:	
Fecha: dd/mm/aaaa	
Firma:	

Validación Dra. Paula Margozzini (Investigador Responsable):



06 SET. 2016



Centro UC
Encuestas y Estudios
Longitudinales



DECLARACIÓN DE ASENTIMIENTO MENOR DE EDAD

- Se me ha explicado y he comprendido cuál es el objetivo de esta encuesta, las preguntas que me realizarán, las muestras que me tomarán y los riesgos, beneficios y derechos que tendré si acepto participar.
- Sé que puedo negarme a participar de esta encuesta, aun cuando mis padres o mi representante hayan aceptado que yo participe.

Nombres de el/la participante:											
Apellidos de el/la participante:											
Fecha: dd/mm/aaaa											
Firma:											



18. ANEXO 18. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE “MISSING VALUE”, SEGUN SU ESTATUS MENOPÁUSICO.

Las características generales de las mujeres de la muestra que no cuentan con datos suficientes para determinar su condición de menopausia (Tabla 22), y por consiguiente fueron considerados como *missing value*, evidencia que en este grupo el promedio de edad ($50,9 \pm 20,4$) es mayor que en el grupo de mujeres con datos válidos ($49,1 \pm 20,4$) con diferencias significativas entre ambos grupos (valor $p = 0,02$). No se observan diferencias significativas (valor $p > 0,05$) en mediciones de peso, IMC, circunferencia de cintura y brazo, presión arterial diastólica y en la medición de niveles de glicemia en ayunas y colesterol. Sin embargo, en el grupo de mujeres con *missing value*, se observa un mayor promedio de presión arterial sistólica ($130 \pm 26,2$ v/s $124 \pm 21,8$) con diferencias significativas entre ambos grupos (valor $p < 0,001$). Además cabe destacar que en este grupo de mujeres no se observan diferencias significativas en el estado nutricional (valor $p > 0,05$).

La prevalencia de enfermedades crónicas evidencia que en el grupo de mujeres con *missing value* existe una mayor frecuencia de hipertensión (45% v/s 35,8%), diabetes (34% v/s 18,5%) y síndrome metabólico (55,95 v/s 43%), además se observa una mayor presencia de obesidad central en este grupo de mujeres (92,4% v/s 75,6%) con diferencias significativas entre ambos grupos, dado su valor $p < 0,05$. No se observan diferencias significativas (valor $p > 0,05$) en el autorreporte de enfermedades como EPOC, infarto agudo al miocardio, asma y accidente cerebrovascular.

La presencia de síntomas depresivos se observó en el 10,3% de las mujeres con *missing value* y en un 15,7% de las mujeres con datos válidos, con diferencias significativas entre ambos grupos.

Al evaluar los factores de riesgo conductuales se evidencia que el grupo de mujeres con *missing value* tiene mayor prevalencia de mujeres no fumadoras (55,7% v/s 52,7%) menor prevalencia de mujeres fumadoras actuales (21,9% v/s 26,5%) y mayor proporción de mujeres en condición de exfumadoras (22,3% v/s 20,7%) con diferencias significativas entre ambos grupos (valor $p < 0,05$). No se observan diferencias significativas en el consumo de alcohol en dosis riesgosas para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (valor $p > 0,05$).

Analizar el historial de sueño de las mujeres con *missing value* según su estado de menopausia, se observa una menor prevalencia de ronquidos habituales (44,4% v/s 52,5%) con diferencias significativas entre ambos grupos (valor $p < 0,01$) y menor frecuencia de apneas presenciadas (12,5% v/s 14,8%) pero sin diferencias estadísticamente significativas dado su valor $p > 0,05$. La triada de síntomas clásicos de SAHOS, se observó en el 5,9% de las mujeres con *missing value* v/s el 7,8% de las mujeres con datos validados, sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos (valor $p > 0,05$). Al determinar la prevalencia de sospecha de SAHOS, determinado como un puntaje ≥ 2 en el cuestionario STOP, las mujeres con *missing value* presentan con menor frecuencia esta condición, que su contraparte, mujeres con datos validados, y las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas dado su valor $p < 0,05$. No se observan diferencias estadísticamente significativas (valor $p > 0,05$) en la frecuencia de manifestaciones de insomnio, horas de sueño, puntaje en la escala de somnolencia de Epworth y riesgo de somnolencia (determinado por un puntaje mayor a 10 en la ESS) entre las mujeres con *missing value* y las mujeres con datos validados.

Tabla 22. Características de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017, con *missing value* en su estatus menopáusico.

Características	No missing value (menopáusicas + premenopáusicas) n = 3.215		Missig value n = 703		Valor p
	X± DE	IC 95%	X± DE	IC 95%	
Edad (años)	49,1 ± 18,7	48,5 – 49,8	50,9±20,4	49,4 – 52,4	0,02
Peso (kg)	70,3 ± 14,7	69,8 – 70,8	70,2 ± 15,1	68,4 – 72	0,91
Talla (cm)	155,2 ± 6,8	155 – 155,4	153,4 ± 7,1	152,5 – 154,2	< 0,001
IMC (kg/cm ²)	29,3 ± 5,8	29,1 – 29,5	30 ± 6,2	29,3 – 30,7	0,06
C. Cintura (cm)	92,9 ± 14,1	92,4 – 93,4	94,1 ± 16,4	92,1 – 96	0,19
C. Brazo (cm)	28,1 ± 3,7	27,9 – 28,2	27,9 ± 3,9	27,5 – 28,4	0,54
Índice Cintura Talla	0,59 ± 0,09	0,59 – 0,6	0,61 ± 0,1	0,60 – 0,62	0,01
PAS (mmHg)	124,3± 21,8	123,6 – 125,1	130,4 ± 26,2	127,3 – 133,4	< 0,001
PAD (mmHg)	73,1 ± 10,1	72,7 – 73,4	73,2 ± 9,8	72,1 – 74,4	0,85
Glicemia en Ayunas (mg/dl)	100,3 ± 35,5	99,1 – 101,6	101,3 ± 32,2	99,6 – 105,1	0,64

Colesterol HDL		50 ± 13,2	49,4 – 50,5	49,5 ± 13,7	47,7 – 51,4	0,64
Colesterol LDL		105,4 ± 33,4	104 – 106,8	105,5 ± 36,4	100,4 – 110,4	0,98
Colesterol Total		182,8 ± 40,2	181,1 – 184,5	184 ± 42,3	178,2 – 189,7	0,70
Dislipidemia** (%)		109/2.129 (5,1%)	4,1 – 6	13/207 (6,3%)	2,9 – 9,5	0,47
Hipertensión (%)		1.152/3.213 (35,8%)	34,1 – 37,5	128/284 (45%)	39,2 – 50,8	0,002
Diabetes (%)		541/2.930 (18,5%)	17,0 – 19,8	101/297 (34%)	28,6 – 39,3	< 0,001
Síndrome Metabólico (%)		1.031/2.397 (43%)	41 – 44,9	122/218 (55,9%)	49,3 – 62,5	< 0,001
Obesidad Central (%)		2.432/3.215 (75,6%)	74,1 – 77,1	650/703 (92,4%)	90,5 – 94,4	< 0,001
Autorreporte Asma**(%)		237/3.205 (7,4%)	6,4 – 8,3	16/283 (5,7%)	2,9 – 8,3	0,27
Autorreporte ACV **(%)		99/3.194 (3,1%)	2,4 – 3,7	29/697 (4,1%)	2,6 – 5,6	0,15
Autorreporte Infarto **(%)		141/3.199 (4,4%)	3,6 – 5,1	31/699 (4,3%)	2,9 – 5,9	0,97
Autorreporte EPOC **(%)		112/3.210 (3,4%)	2,8 – 4,1	8/285 (2,8%)	0,8 – 4,7	0,54
Síntomas Depresivos (%)		464/2.942 (15,7%)	14,4 – 17,0	67/645 (10,3%)	8 – 12,7	< 0,001
Hábito Tabáquico (%)	No Fumador	1.696/3.215 (52,7%)	51 – 54,4	392/703 (55,7%)	52 – 59,4	0,041
	Fumador Actual **	852/3.215 (26,5%)	24,9 – 28	154/703 (21,9%)	18,8 – 24,9	
	Exfumador	667/ 3.215 (20,7%)	19,3 – 22,1	157/703 (22,3%)	19,2 – 25,4	
Consumo Alcohol (riesgoso para desarrollo de Enfermedades Crónicas.		978/ 3.215 (30,4%)	28,8 - 32	81/285 (28,4%)	23,1 – 33,6	0,48
Nivel Educativo	Bajo (< 8 años)	818/3.190 (25,6%)	24,1 – 27,1	194/687 (28,2%)	24,8 – 31,6	0,37
	Medio (8 – 12 años)	1.702/3.190 (53,3%)	51,6 - 55	352/687 (51,3%)	47,6 – 55,1	

	Alto (> 12 años)	670/3.190 (21%)	19,5 – 22,4	140/687 (20,3%)	17,3 – 23,3	
Estado Nutricional	Enflaquecida	25/3.202 (0,7%)	0,4 – 1	3/277 (1,1%)	-0,1 – 2,3	0,4
	Normal	723/3.202 (22,5%)	21,1 – 24	61/277 (22%)	17,1 – 26,9	
	Sobrepeso	1.149/3.202 (35,8%)	34,2 – 37,5	86/277 (31%)	25,5 – 36,4	
	Obeso no mórbido	1.149/3.202 (35,8%)	34,2 – 37,5	113/277 (40,7%)	35 – 46,5	
	Obeso mórbido	156/3.202 (4,8%)	4,1 – 5,6	14/277 (5%)	2,4 – 7,6	
Ronquidos habituales		1.642/3.124 (52,5%)	50,8 – 54,3	297/672 (44,2%)	40,4 – 47,9	< 0,001
Apenas Presenciadas		454/3.054 (14,8%)	13,6 – 16,1	82/653 (12,5%)	10 - 15	0,12
Somnolencia o Cansancio**		1.409/3.215 (43,8%)	42,1 – 45,5	266/703 (37,8%)	34,2 – 41,4	< 0,05
Triada de Síntomas (ronquidos + somnolencia + apneas presenciadas)		240/3.010 (7,8%)	7 – 8,9	38/639 (5,9%)	4,1 – 7,7	0,08
Manifestaciones de Insomnio **		391/3.215 (12,1%)	11 – 13,2	70/703 (9,9%)	7,7 – 12,1	0,1
Horas de Sueño (hrs.)		7,5 ± 1,6	7,4 – 7,53	7,6 ± (1,6)	7,5 – 7,7	0,06
Cuestionario STOP (puntaje >2) **		1.356/3.010 (45%)	43,2 – 46,8	206/501 (41,1%)	36,8 – 45,4	< 0,001
Puntaje Escala Somnolencia Epworth		3,4 ± 3,9	3,3 – 3,5	3,2 ± 3,9	2,9 – 3,5	0,24
Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)		291/3.215 (9%)	8 - 10	53/703 (7,5%)	5,5 – 9,4	0,2

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL ≥ 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Somnolencia o Cansancio= respuesta si a pregunta ts3 o ts4. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Fumadora Actual= fumador diario y fumador ocasional.

19. ANEXO 19. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE “MISSING VALUE”, SEGUN LA PRESENCIA DE SOSPECHA DE SAHOS.

De acuerdo con la presencia de sospecha de SAHOS se identificaron un total de 407 datos como *missing value* (Tabla 23), las mujeres pertenecientes a este grupo presentaron un mayor promedio de edad $56 \pm 18,9$ que las mujeres con datos validados ($48,7 \pm 18,9$) con diferencias significativas entre ambos grupos dado su valor $p < 0,001$. No se observaron diferencias significativas (valor $p > 0,05$) en las mediciones de peso, IMC, circunferencia de brazo y estado nutricional, no obstante, las mujeres con *missing value* presentaron un menor promedio de talla ($152,9 \pm 6,6$ v/s $155,2 \pm 6,8$), mayor promedio de circunferencia de cintura ($95,2 \pm 13,4$ v/s $92,8 \pm 14,4$, valor $p < 0,05$) y mayor promedio índice cintura talla ($0,6 \pm 0,09$ v/s $0,5 \pm 0,05$, valor $p < 0,05$).

La medición de niveles de glicemia y colesterol HDL y LDL, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (valor $p > 0,05$), sin embargo, el promedio de colesterol total en la muestra de mujeres con *missing value* fue mayor ($189,1 \pm 38,7$ v/s $182,5 \pm 40,5$) que el de las mujeres con datos válidos, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (valor $p < 0,05$).

En relación con la presencia de antecedentes mórbidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de dislipidemias (valor $p > 0,05$) entre ambos grupos, no obstante, las mujeres con *missing value* presentaron con mayor frecuencia diabetes (26,7% v/s 19,3%) y síndrome metabólico (54,4% v/s 43,4%) con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, dado su valor $p < 0,05$. Del mismo modo, este grupo de mujeres presento con mayor frecuencia obesidad central (89,1% v/s 77,4%) que las mujeres con datos validados para la sospecha de SAHOS.

El autorreporte de enfermedades como infarto agudo al miocardio, EPOC, asma y accidente cerebrovascular no presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (valor $p > 0,05$), al igual que la frecuencia de consumo de tabaco, donde el 52,8% de las mujeres con *missing value* se declararon como no fumadoras, un 25,3% como fumadoras actuales y un 21,8% se identificaron como exfumadoras. El 18,6% de las mujeres de este grupo presentaron un consumo de alcohol riesgoso para el desarrollo de enfermedades

cardiovasculares, versus el 31,1% de las mujeres con datos validados, las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas, dado su valor $p < 0,05$.

Al evaluar el nivel educacional del grupo de mujeres con *missing value* se observan diferencias estadísticamente significativas al compararlas con las mujeres con datos válidos (valor $p < 0,05$), se evidencia una mayor proporción de mujeres con un nivel educacional bajo (33,7% v/s 25,2%) y una menor proporción de mujeres con un nivel educacional medio (49,8% v/s 53,3%) y alto (16,3% vs 21,5%).

En relación con el historial de sueño de las mujeres con *missing value*, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, en la frecuencia de manifestaciones de insomnio (12% v/s 11,7%), horas de sueño ($7,5 \pm 1,6$ v/s $7,4 \pm 1,5$), puntaje en la ESS ($3,2 \pm 3,7$ v/s $3,4 \pm 3,9$) y frecuencia de riesgo de somnolencia, determinado por un puntaje mayor a 10 en la ESS (6,8% v/s 9%).

Tabla 23. Características de las mujeres participantes de la ENS 2016-2017, con *missing value*, según la presencia de sospecha de SAHOS .

Características	No missing value Sospecha de SAHOS SI + sospecha de SAHOS NO n = 3.511		Missig value n = 407		Valor p
	X± DE	IC 95%	X± DE	IC 95%	
Edad (años)	48,7 ± 18,9	48,1 – 49,3	56 ± 18,9	54,2 – 57,9	< 0,001
Peso (kg)	70 ± 14,8	69,8 – 70,9	69,1 ± 14	67,3 – 70,9	0,19
Talla (cm)	155,2 ± 6,8	155 – 155,5	152,9 ± 6,6	152 – 153,8	< 0,001
IMC (kg/cm2)	29,3 ± 5,8	29,1 – 29,5	29,7 ± 5,6	29 – 30,4	0,37
C. Cintura (cm)	92,8 ± 14,4	92,3 – 93,3	95,2 ± 13,4	93,5 – 96,9	0,01
C. Brazo (cm)	28 ± 3,7	27,9 – 28,2	28,1 ± 3,5	27,6 – 28,5	0,97
Índice Cintura Talla	0,5 ± 0,09	0,2 – 1,1	0,6 ± 0,09	0,61 – 0,63	< 0,05
Glicemia en Ayunas (mg/dl)	100,2 ± 35,1	98,9 – 101,4	103,9 ± 36	99,2 – 108,5	0,12
Colesterol HDL	49,8 ± 13,2	49,3 – 50,4	51,6 ± 14,2	49,4 – 53,7	0,1
Colesterol LDL	105,1 ± 33,7	103,7 – 106,5	109,1 ± 33,4	103,9 – 114	0,15
Colesterol Total	182,5 ± 40,5	180,8 – 184,2	189,1 ± 38,7	183,2 – 194,7	0,04
Dislipidemia** (%)	110/2.167 (5%)	4,1 – 6	12/169 (7,1%)	3,2 – 1	0,2

Diabetes (%)		581/2.999 (19,3%)	17,9 – 20,7	61/228 (26,7%)	21 - 32	< 0,05
Síndrome Metabólico (%)		1.054/2.433 (43,4)	41,3 – 45,2	99/182 (54,4%)	47,1 – 61,6	< 0,05
Obesidad Central (%)		2.719/3.511 (77,4%)	76 – 78,8	363/407 (89,1%)	86,1 – 92,2	< 0,001
Autorreporte Asma**(%)		234/3.253 (7,1%)	6,3 – 8	19/235 (8%)	4,5 – 11,5	0,61
Autorreporte ACV **(%)		109/3.487 (3,1%)	2,5 – 3,7	19/404 (4,7%)	2,6 – 6,7	0,09
Autorreporte Infarto **(%)		150/3.494 (4,2%)	3,6 – 4,9	22/404 (5,4%)	3,2 – 7,6	0,28
Autorreporte EPOC **(%)		108/3.260 (3,3%)	2,6 – 3,9	12/235 (5,1%)	2,2 – 7,9	0,14
Síntomas Depresivos (%)		490/3.213 (15,2%)	14 – 16,4	41/374 (10,9%)	7,7 – 14,1	< 0,05
Hábito Tabáquico (%)	No Fumador	1.873/3.511 (53,3%)	51,6 – 54,9	215/407 (52,8%)	47,9 – 57,6	0,9
	Fumador Actual **	903/3.511 (25,7%)	24,2 – 27,1	103/407 (25,3%)	21 – 29,5	
	Exfumador	735/3.511 (20,9%)	19,5 – 22,2	89/407 (21,8%)	17,8 – 25,8	
Consumo Alcohol (riesgoso para desarrollo de Enfermedades Crónicas.		1.015/3.264 (31,1%)	29,5 – 32,6	44/236 (18,6%)	13,6 – 23,6	< 0,001
Nivel Educativo	Bajo (< 8 años)	878/3.480 (25,2%)	23,7 – 26,6	134/397 (33,7%)	29,1 – 38,4	= 0,001
	Medio (8 – 12 años)	1.857/3.480 (53,3%)	51,7 – 55	198/397 (49,8%)	44,9 – 54,7	
	Alto (> 12 años)	745/3.480 (21,4%)	20 – 22,7	65/397 (16,3%)	12,7 - 20	
Estado Nutricional	Enflaquecida	27/3.244 (0,8%)	0,5 – 1,1	1/235 (0,4%)	-0,4 – 1,2	0,4
	Normal	729/3.244 (22,4%)	21 – 23,9	55/235 (23,4%)	17,9 – 28,8	
	Sobrepeso	1.163/3.244 (35,8%)	34,2 – 37,5	72/235 (30,6%)	24,7 – 36,5	

	Obeso no mórbido	1.166/3.244 (35,9%)	34,2 – 37,5	96/235 (40,8%)	34,5 – 47,1	
	Obeso mórbido	15973.244 (4,95)	41,5 – 56,4	11/235 (4,6%)	1,9 – 7,3	
Manifestaciones de Insomnio **		412/3.511 (11,7%)	10,6 – 12,7	49/407 (12%)	8,8 – 15,2	0,8
Horas de Sueño (hrs.)		7,4 ± 1,5	7,4 – 7,5	7,5 ± 1,6	7,3 – 7,7	0,5
Puntaje Escala Somnolencia Epworth		3,4 ± 3,9	3,3 – 3,5	3,2 ± 3,7	2,8 – 3,6	0,34
Riesgo de Somnolencia (Puntaje > 10 Escala de Somnolencia Epworth)		316/3.511 (9%)	8 – 9,9	28/407 (6,8%)	4,4 – 9,3	0,15

** Dislipidemia = colesterol HDL < 50, colesterol LDL ≥ 150 y colesterol TOTAL < 200 en mujeres. Autorreporte de Asma= respuesta Si en pregunta m9p18A del cuestionario ENS. Autorreporte ACV=respuesta Si en pregunta d4 de cuestionario ENS. Autorreporte Infarto agudo al miocardio = respuesta Si en pregunta d1_f1 en cuestionario ENS. Autorreporte EPOC= respuesta Si en pregunta m9p17A. Somnolencia o Cansancio= respuesta si a pregunta ts3 o ts4. Manifestaciones de Insomnio= respuesta mucho o demasiado a pregunta ts8 formulario 1 ENS. Fumadora Actual= fumador diario y fumador ocasional.