

# Cambiando paradigmas: asociación entre enfermedad pulmonar intersticial y apnea obstructiva del sueño en un centro de referencia nacional entre los años 2011 y 2024

MARÍA BELÉN FERNÁNDEZ O.<sup>1</sup>, IGNACIO CAVADA Z.<sup>2</sup>, MARÍA CONSTANZA FLORESTANO O.<sup>1</sup>, DANIEL RAMOS S.<sup>2,3</sup>, MAURICIO SALINAS F.<sup>2,3</sup>, CAMILA ANTIVILO C.<sup>4</sup>, MILJENKO LOLAS M.<sup>1</sup>, CAROLINA URBANO S.<sup>1</sup>, OSCAR CARRASCO A.<sup>1</sup>, ARIEL CISTERNAS V.<sup>1</sup>

## Changing paradigms: association between interstitial lung disease and obstructive sleep apnea in a national reference center between 2011 and 2024

**Introduction:** A high prevalence of obstructive sleep apnea (OSA)-between 59 and 90.3%- is described in patients with Interstitial Lung Disease (ILD). OSA could be underdiagnosed in ILD patients. The objective of this study is describing patients with OSA and ILD attended in the “Instituto Nacional del Tórax”, Santiago, Chile. **Patients and Method:** We studied a retrospective cohort. Patients were identified from hospital registers, using ICD10 diagnosis codes. Clinical data were collected from clinical registers, including demographic characteristics, comorbidities, STOP-BANG and Epworth questionnaires, home oxygen use and adherence to CPAP. Descriptive statistics was used. **Results:** 5381 patients with pulmonary fibrosis were identified, 65 (1,2%) of them had a diagnosis of OSA confirmed by respiratory polygraphy or polysomnography. The average age of patients was  $66.6 \pm 9.5$  years, their average body mass index (BMI) was  $35 \pm 7.4$  kg/m<sup>2</sup> and neck circumference was  $42.3 \pm 3.9$  cm. Their median STOP-BANG questionnaire score was 6 and their median score in Epworth scale was 9. The mean value of apnea-hypopnea index (AHI) in this series was  $33.3 \pm 25$  events per hour. Twenty-three patients received CPAP therapy. At the end of follow up, 14 patients were still alive, and 7 patients used CPAP adequately. **Conclusion:** A very low proportion of patients with OSA and ILD was found in this cohort. Patients in this study are very similar to classic OAS patients, with high BMI and neck circumference. Future prospective studies will help to know the exact prevalence of OSA in ILD patients.

**Key words:** Humans; Sleep Apnea Syndromes; Lung Diseases; Interstitial; Pulmonary Fibrosis; Prevalence; Retrospective Studies.

## Resumen

**Introducción:** Se describe una alta prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) en pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI), entre 59 y 90,3%. Se ha descrito que el AOS suele estar subdiagnosticado en pacientes con EPI. El objetivo de este estudio fue identificar y describir pacientes que presentan AOS y EPI concomitante, atendidos en el Instituto Nacional del Tórax. **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte retrospectivo. Los pacientes se identificaron del registro del hospital usando códigos CIE10. La información clínica se obtuvo de los registros clínicos electrónicos. Se registró características demográficas, comorbilidades, cuestionarios de STOP BANG y Epworth, uso de oxígeno domiciliario, uso y adherencia a CPAP. Se utilizó estadística descriptiva. **Resultados:** Se identificaron 5381 pacientes con diagnóstico de EPI, de los cuales 65 (1,2%) pacientes tenían diagnóstico de AOS. Su promedio de edad fue  $66,6 \pm 9,5$  años, su promedio de índice de masa corporal (IMC) fue 35

<sup>1</sup> Unidad de Sueño, Instituto Nacional del Tórax.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Unidad de Patología Pulmonar Intersticial, Instituto Nacional del Tórax.

<sup>4</sup> Residente Enfermedades Respiratorias, Instituto Nacional del Tórax-Universidad de Chile.

$\pm 7,4 \text{ kg/m}^2$  y de circunferencia de cuello  $42,3 \pm 3,9 \text{ cm}$ . La mediana del puntaje del cuestionario STOP BANG fue 6 y la mediana en el cuestionario de Epworth fue 9. El índice de apnea-hipopnea promedio fue  $33,3 \pm 25$  eventos por hora. Veintitrés pacientes recibieron tratamiento con CPAP. Al término del seguimiento de este estudio, 14 pacientes estaban con vida de los cuales 7 utilizaban CPAP adecuadamente. **Conclusión:** Existe una muy baja proporción de pacientes con AOS y EPI en esta cohorte. Las características de estos pacientes son similares al del paciente clásico con AOS, con exceso de peso y perímetro cervical elevado. Se requieren estudios prospectivos para conocer la real prevalencia de AOS en estos pacientes.

**Palabras clave:** Seres humanos; Síndromes de la Apnea del Sueño; Enfermedades Pulmonares Intersticiales; Fibrosis Pulmonar; Prevalencia; Estudios Retrospectivos.

## Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) comprenden un grupo de patologías complejas, diversas y de variada etiología, la mayor parte de ellas progresivas y no curables, cuya prevalencia e incidencia va en aumento a nivel mundial<sup>1</sup>.

En pacientes con EPI se describe en la literatura una alta prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS), con cifras entre 59 y 90,3%<sup>2-8</sup>, siendo incluso mayor que la descrita en EPOC (44%)<sup>9</sup>.

Se ha descrito que los pacientes portadores de EPI y AOS presentan un fenotipo y características clínicas diferentes. El paciente con AOS habitual usualmente experimenta un colapso parcial o total de la vía aérea superior fuertemente relacionado con el sobrepeso y obesidad. Este puede no ser el caso en los pacientes con EPI, donde la prevalencia de obesidad es mucho menor. Se ha planteado que la ocurrencia de AOS en estos pacientes puede resultar de volúmenes pulmonares reducidos con tracción traqueal caudal disminuida<sup>10</sup>.

El objetivo primario de este estudio fue identificar y describir los pacientes con diagnóstico de AOS y EPI concomitante evaluados en el Instituto Nacional del Tórax. Como objetivo secundario se evaluó la supervivencia y predictores de mortalidad.

## Materiales y Métodos

Estudio observacional retrospectivo, de carácter descriptivo, realizado en el Instituto Nacional del Tórax de Santiago, Chile, donde se evaluaron pacientes con diagnóstico concomitante de EPI y AOS.

Se incluyeron a todos los pacientes atendidos entre los años 2011 y 2023, que presentaran ambos diagnósticos concomitantes, a través de

la búsqueda de códigos CIE10 en registros de consultas ambulatorias o epicrisis, obtenidos mediante la unidad de estadística y Grupo Relacionado al Diagnóstico (GRD). Se utilizaron para EPI los siguientes códigos: J80 a J84, J99, J67, G62 y para diagnóstico de AOS: G47.3.

Luego de identificar los pacientes con ambos diagnósticos, se obtuvieron de los registros clínicos los siguientes datos: características demográficas, comorbilidades más frecuentes, tipo de EPI (fibrosis pulmonar idiopática u otras), resultados de encuestas de tamizaje (STOP-BANG y escala de somnolencia de Epworth). De los estudios diagnósticos de sueño (poligrafía respiratoria y polisomnografía), se registró el índice de apnea e hipopnea (IAH evento/hora) y el porcentaje del tiempo con saturación de oxígeno bajo 90% (CT90%). Con respecto al tratamiento, se consignó el uso de oxígeno domiciliario y CPAP (*Continuous Positive Airways Pressure*). En los pacientes usuarios de CPAP, se obtuvieron datos de adherencia y uso de la plataforma *ResMed Airview*<sup>®</sup>.

La fecha de fallecimiento se obtuvo del registro nacional.

## Análisis estadístico

Los datos descriptivos se presentan mediante promedio y desviación estándar para variables continuas; y número y porcentaje para variables categóricas.

Se construyó una curva de Kaplan-Meier, con seguimiento de la cohorte hasta el 6 de septiembre de 2024.

Se realizó análisis univariado y, posteriormente, multivariado considerando en este último edad, sexo y las variables significativas del análisis univariado, mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron a dos colas. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS 29.0 para Windows<sup>®</sup>.

### Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

### Resultados

En el periodo analizado, se identificaron 5381 pacientes con diagnóstico de EPI, 65 (1,2%) de ellos presentaron diagnóstico de AOS confirmado por poligrafía respiratoria o polisomnografía. En la Tabla 1 se resumen las características de estos pacientes.

La edad media fue de 66,6 años. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 35 kg/m<sup>2</sup> y el perímetro de cuello promedio 42,3 cm. La mitad de los pacientes correspondían al Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Dentro de las comorbilidades más frecuentemente observadas, un 64,6% tenía hipertensión arterial, 35,4% diabetes mellitus, 29,2% dislipidemia y 30,8% tabaquismo.

Con respecto al diagnóstico etiológico de la EPI, nueve pacientes tenían diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y 56 otro tipo de enfermedad intersticial.

Respecto a los cuestionarios de tamizaje de AOS, la mediana de STOP-BANG fue de 6 y la mediana en la escala somnolencia de Epworth fue de 9; el 45,1% de los pacientes registrados presentaban somnolencia diurna excesiva (10 o más puntos en escala de somnolencia de Epworth).

En cuanto a los estudios diagnósticos, se realizó poligrafía respiratoria en 53 (81,5%) de los pacientes y polisomnografía en 12 (19,5%). El IAH promedio fue de 33,3 eventos/hora; con un índice de desaturación de oxígeno (IDO) de 41,7 eventos/hora y CT90% promedio de 46,9% (Tabla 2). Veintitrés pacientes recibieron tratamiento

con CPAP. Al término del seguimiento de este estudio, 14 pacientes estaban con vida, de los cuales 7 utilizaban CPAP adecuadamente (83,8% promedio de uso > 4 h en los últimos 3 meses).

La supervivencia a 5 años fue de 31,7%. El análisis de Cox mostró que la única variable asociada con mortalidad fue la fibrosis pulmonar idiopática (Tabla 3 y Figura 1).

**Tabla 1. Características generales de la cohorte**

Variable	Grupo general (n = 65)
Edad (años)	66,6 ± 9,5
Sexo (masculino)	32/65 (49,2%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35 ± 7,4
Perímetro cervical (cm)	42,3 ± 3,9
HTA	42/65 (64,6%)
Diabetes Mellitus	23/65 (35,4%)
Dislipidemia	19/65 (29,2%)
Tabaquismo	20/65 (30,8%)
FPI	9 / 65 (14%)
Usuarios de oxígeno domiciliario	17/65 (26%)
Escala de Somnolencia de Epworth	9 ± 6
STOP-BANG	6 ± 1
Usuario de CPAP	23/65 (35%)
CVF (L)	2,3 ± 0,8
CVF (% predicho)	72% ± 19
DLCO (%)	49 ± 14

IMC = índice de masa corporal. FPI = fibrosis pulmonar idiopática. HTA= Hipertensión arterial. CVF = capacidad vital forzada. DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono. CPAP = Aplicación de presión positiva continua en vías aéreas.

**Tabla 2. Resultados de estudios diagnósticos de sueño de la cohorte**

Variable	Grupo general (n = 65)	Valores de referencia
IAH (evento/hora)	33,3 ± 25	< 5
IDO (evento/hora)	41,7 ± 27	< 5
CT90 (%)	46,9 ± 38	0
Oximetría basal (%)	92 ± 3	> 90
Oximetría media (%)	88 ± 4,5	> 90
Oximetría mínima (%)	72 ± 12	> 90

IAH = índice apnea hipopnea. IDO = índice de desaturación de oxígeno. CT90 = tiempo acumulado con saturación bajo 90%.

**Tabla 3. Análisis univariado de variables y mortalidad en los 65 pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño y Enfermedad Pulmonar Intersticial**

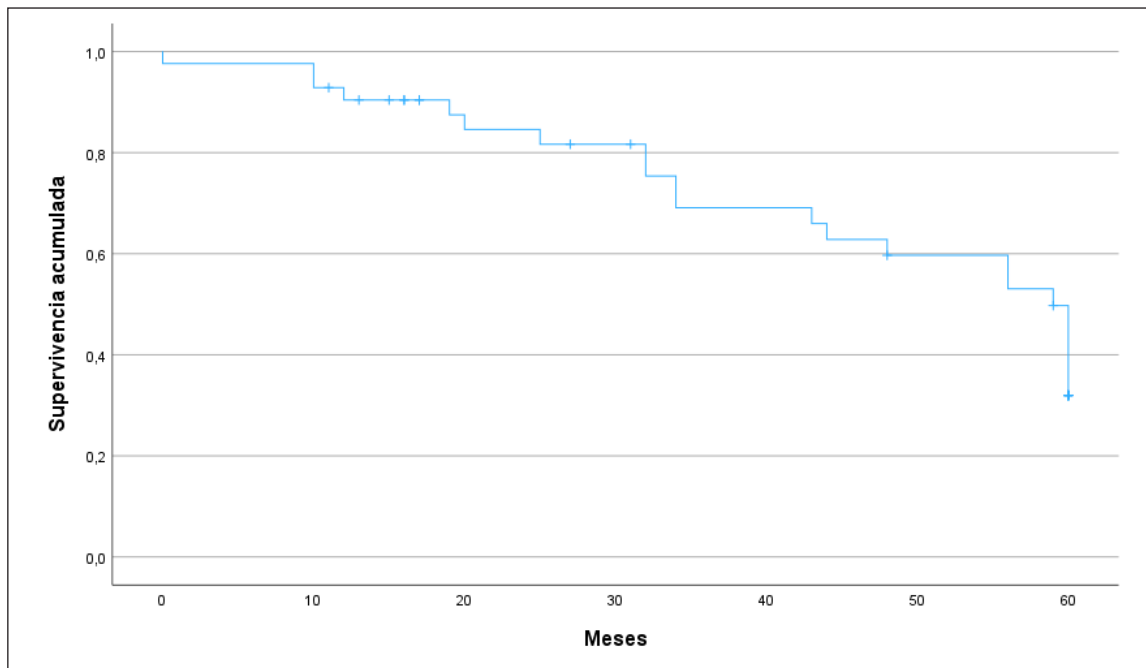
Variable	Hazard Ratio	IC 95%	Valor de p
Sexo	1,75	0,73 – 4,16	0,20
Edad	1,07	0,65-1,77	0,77
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,6	0,3-1,36	0,25
Tabaquismo	1,11	0,39-3,14	0,83
IAH (evento/hora)	1,02	0,8-1,29	0,87
IDO (evento/hora)	1,02	0,84-1,25	0,77
CT90 (%)	1,09	0,97-1,24	0,14
FPI (sí/no)	4,78	1,65-13,85	<0.01
CPAP	0,7	0,28-1,73	0,44

IMC: Índice de masa corporal. IAH: Índice de apnea hipopnea. IDO: Índice de desaturación de oxígeno. CT90: Porcentaje de tiempo de curva de oximetría bajo 90%. FPI: Fibrosis pulmonar idiopática. IC95: Intervalo de confianza al 95 %. p valor significativo < 0,05. CPAP: aplicación de presión positiva continua en vías aéreas.

**Tabla 4. Análisis multivariado de pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño y Enfermedad Pulmonar Intersticial**

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	Valor de p
Sexo	0,96	0,56-1,64	0,89
Edad	1,38	0,55-3,49	0,48
FPI	4,38	1,33-14,34	0,015

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática. IC95: Intervalo de confianza al 95 %. Valor de p significativo < 0,05.

**Figura 1. Supervivencia a 5 años de los pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño y Enfermedad Pulmonar Intersticial.**

## Discusión

El presente estudio –en nuestro conocimiento– es el primero en evaluar la coexistencia de diagnósticos de EPI y AOS en población chilena. Encontramos una muy baja proporción de pacientes (1,2%) con ambos diagnósticos concomitantes, lo que contrasta con las elevadas cifras que se reportan en la literatura internacional (59-90,3%)<sup>1</sup>.

Si bien por la naturaleza de este estudio no podemos evaluar prevalencia real de AOS en los pacientes con EPI, la baja proporción de ambos diagnósticos podría sugerir un subdiagnóstico de AOS en esta población, lo cual también ha sido descrito previamente en la literatura internacional<sup>3</sup>.

Se sabe que los pacientes con EPI y AOS presentan un fenotipo distinto al descrito en pacientes clásicos con AOS: tienen menor índice de masa corporal y circunferencia cervical. Las características fenotípicas distintas de estos pacientes ha llevado a buscar mecanismos fisiopatológicos subyacentes, los que no son del todo comprendidos. Se ha planteado que los cambios parenquimatosos generan una alteración en las fuerzas de tracción ejercidas sobre la vía aérea superior que predisponen a presentar AOS<sup>10</sup>. En contraparte, también se ha postulado que el AOS puede contribuir a la patogénesis de la EPI por aumento de inflamación secundaria a barotrauma contra glotis cerrada y lesión pulmonar relacionada con aspiración e hipoxia intermitente<sup>11</sup>.

La serie presentada tiene características de obesidad y perímetro cervical similar a los pacientes con AOS clásicos, por lo que una hipótesis respecto a los resultados obtenidos es que se haya hecho pesquisa activa solamente en este grupo.

En el análisis de curva de supervivencia de los pacientes con AOS y EPI (Figura 1), se observa una sobrevivida de 31,7% a 5 años, lo cual es similar a la supervivencia observada en pacientes EPI con FPI y fenotipos fibrosantes progresivos, lo que podría sugerir que el AOS es un factor que contribuye a la progresión rápida de la enfermedad pulmonar de base. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para evaluar dicha hipótesis<sup>12</sup>.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de la AOS en individuos con EPI es una intervención que podría mejorar la salud y calidad de vida de estos pacientes<sup>13</sup>. Si bien no existen ensayos aleatorizados en este grupo específico de enfermos, se ha descrito resultados eficaces del tratamiento con presión positiva y mejoría significativa en la somnolencia, la fatiga, la

calidad del sueño y la mortalidad en estudios observacionales<sup>14</sup>.

Este estudio presenta numerosas limitaciones: es una cohorte de un centro, es de carácter retrospectivo realizado en pacientes con sospecha clínica previa de AOS (no en población general con EPI), por lo que no permite evaluar prevalencia real. No se registraron datos de temporalidad de ambos diagnósticos. Además, al ser un estudio realizado en un centro de referencia nacional, es posible que se deriven pacientes con formas avanzadas y graves de su patología, lo que podría suponer un sesgo de selección. Hay que considerar además, un sesgo de medición, ya que la mayor parte de los pacientes se estudió mediante poligrafía respiratoria (81,5%) y solo en el 19,5% se efectuó polisomnografía.

El estudio también tiene fortalezas: está realizado en un centro de referencia de patologías pulmonares, por lo que maneja altos volúmenes de pacientes y cuenta con extensa experiencia en el diagnóstico y tratamiento de patología intersticial y de apnea del sueño.

En suma, este estudio sugiere que la prevalencia reportada de AOS en pacientes con EPI en el Instituto Nacional del Tórax es muy baja en comparación con lo descrito en la literatura. Esta diferencia podría sugerir un subdiagnóstico. Sin embargo, se requiere estudios prospectivos, con pesquisa activa, en población general con EPI para conocer la real prevalencia de AOS, avanzar en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta asociación y evaluar el posible impacto de su tratamiento.

## Referencias bibliográficas

- HUTCHINSON J, FOGARTY A, HUBBARD R, MCKEEVER T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. Respir J.* 2015;46(3):795-806.
- LANCASTER LH, MASON WR, PARNELL JA, RICE TW, LOYD JE, MILSTONE AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136(3):772-8.
- MERMIGKIS C, STAGAKI E, TRYFON S, SCHIZA S, AMFILOCHIOU A, POLYCHRONOPOULOS V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep and Breathing.* 2010;14(4):387-90.
- PIHTILI A, BINGOL Z, KIYAN E, CUHADAROGLU C, ISSEVER H, GULBARAN Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep and Breathing.* 2013;17(4):1281-8.
- KOLILEKAS L, MANALI E, VLAMI KA,

- LYBEROPOULOS P, TRIANTAFILLIDOU C, KAGOURIDIS K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(6):593-601.
6. MERMIGKIS C, BOULOUKAKI I, ANTONIOU K, PAPADOGIANNIS G, GIANNARAKIS I, VAROUCHAKIS G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep and Breathing*. 2015;19(1):385-91.
7. OLDHAM JM, COLLARD HR. Comorbid conditions in idiopathic pulmonary fibrosis: Recognition and management. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:123. doi: 10.3389/fmed.2017.00123.
8. MAVROUDI M, PAPAKOSTA D, KONTAKIOTIS T, DOMVRI K, KALAMARAS G, ZAROGOULIDOU V, et al. Sleep disorders and health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Sleep and Breathing*. 2018;22(2):393-400.
9. ZHANG XL, DAI HP, ZHANG H, GAO B, ZHANG L, HAN T, et al. Obstructive sleep apnea in patients with fibrotic interstitial lung disease and COPD. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019;15(12):1807-15.
10. ECKERT DJ, WHITE DP, JORDAN AS, MALHOTRA A, WELLMAN A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):996-1004.
11. KHOR YH, RYERSON CJ, LANDRY SA, HOWARD ME, CHURCHWARD TJ, EDWARDS BA, et al. Interstitial lung disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101442. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101442. Epub 2021 Jan 22
12. NASSER M, LARRIEU S, BOUSSEL L, SI-MOHAMED S, BAZIN F, MARQUE S, et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). *Respir Res*. 2021;22(1).
13. CARDOSO AV, PEREIRA N, NEVES I, SANTOS V, JESUS JM, MELO N, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with fibrotic diffuse parenchymal lung disease-characterization and treatment compliance assessment. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2018;54(2):35-40.
14. PAPADOGIANNIS G, BOULOUKAKI I, MERMIGKIS C, MICHELAKIS S, ERMIDOU C, MAUROUDI E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: Differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17(3):533-44.

---

Correspondencia a:

Dra. María Belén Fernández Ontiveros  
Instituto Nacional del Tórax  
José M. Infante 717  
Providencia, Santiago. Chile  
Email: Bfernandez@torax.cl