

Proyecto de Investigación

1. Título del Proyecto

Apnea obstructiva del sueño y su asociación con fibrosis hepática

Fecha 27/07/2025 Versión 1

2. Investigadores

IP: Manuel Barbero: manuelbarbero11@gmail.com . Miembro SAHE con cuota al día.

Ignacio Roca

María Verónica Ossola

Natalia Pereira

Ayelen Trillo

Rodrigo Belloni

Adrian Bologna

Fernando Cairo

3. Instituciones participantes a la fecha

1. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital El Cruce, Florencio Varela, Argentina. Dirección: Av. Calchaquí 5401, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina, CP 1888. Teléfono (+54-11) 4210 9000

2. Clínica de Medicina del sueño Noctis. Dirección Calle 38 1262 1 "B" CP 1900

3. Hospital San Martín de La Plata. Av. 1 y 70, B1900 La Plata, Provincia de Buenos Aires

Se invitará a través de la SAHE a todas las instituciones de los socios a participar del proyecto, con fecha límite de confirmación a Octubre de 2025.

4. Fundamento/Contexto

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad que se caracteriza por episodios recurrentes de colapso parcial o completo de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que resulta en períodos de hipoxia intermitente (HI), ronquidos y fragmentación del sueño (FS). La AOS se asocia a múltiples enfermedades cardiovasculares y metabólicas (1;2). La disfunción metabólica asociada a esteatosis hepática (MAFLD), de reciente cambio de denominación, es la enfermedad hepática más frecuente y reportes sugieren que se encuentra presente en hasta un 30% de la población mundial, en especial en pacientes con obesidad, diabetes y otras enfermedades metabólicas. (3)

Existe evidencia de la asociación de ambas entidades. Una revisión sistemática y un metaanálisis con 2.272 participantes demostraron que la AOS está relacionada con niveles elevados de alanina transaminasa (ALT). La gravedad de la AOS se asoció con los niveles de ALT, y la AOS se correlacionó significativamente con cambios histológicos hepáticos como esteatosis, inflamación lobular, degeneración globular y fibrosis [4]. Otro metaanálisis que incluía a 668 pacientes con AOS y 404 controles descubrió que los pacientes con AOS tenían niveles significativamente más altos de ALT y AST. La AOS también se asoció a un riesgo 2,6 veces mayor de fibrosis hepática [5].

En un estudio transversal en el que participaron 1065 pacientes sometidos a polisomnografía y ultrasonografía abdominal se observó que la prevalencia de la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHGAD) aumentaba con la gravedad de la AOS. La AOS grave se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de HEGAD, especialmente en pacientes con un IMC ≥ 23 kg/m² [6].

Existe escasa evidencia de la asociación de fibrosis hepática asociada a MAFLD evaluada mediante elastografía hepática, hoy en día método más aceptado para evaluar de manera no invasiva la fibrosis hepática, con resultados prometedores de asociación independientemente de la obesidad y los factores cardiometabólicos asociados (7,8)

5. Objetivos

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con AOS y MAFLD
2. Evaluar la asociación entre ambas enfermedades y los predictores de gravedad de fibrosis hepática avanzada en pacientes con diagnóstico de AOS

6. Metodología

Diseño: Estudio de cohorte multicéntrico prospectivo

Centros participantes: Hospital El Cruce, Florencio Varela, Clínica de Medicina del sueño Noctis, La Plata, Hospital San Martín de La Plata.

Criterios de Inclusión

- Paciente mayor a 18 años de edad
- Sin diagnóstico o tratamiento previo de AOS
- Paciente con sospecha de AOS que se realiza polisomnografía

Criterios de Exclusión

- Pacientes menores a 18 años de edad
- Diagnóstico previo de AOS
- Diagnóstico de hepatopatía crónica conocida de etiología diferente al MAFLD.
- Consumo de alcohol mayor a 140gr semanales en mujeres y 210gr semanales en hombres
- Cirrosis descompensada

7. Consentimiento informado

Dado que se trata de un estudio observacional prospectivo con procedimientos clínicos estándares (polisomnografía y elastografía), se solicitará consentimiento

informado por escrito a todos los participantes. Se adjuntará modelo al CEI de cada institución. Para participantes con baja alfabetización se prevé lectura asistida y test de comprensión. Se mantendrá copia en el archivo del centro y una segunda copia para el participante. Se adjunta modelo.

8. Intervención

El enrolamiento de los pacientes será prospectivo y la recolección de datos será realizada por los médicos de la institución donde se realizan los estudios de polisomnografía y elastografía hepática. Se utilizará un formulario de Excel confeccionado con opciones estandarizadas incluyendo variables demográficas, clínicas y de los estudios mencionados.

9. Tiempo de inicio y desarrollo

El proyecto se iniciará luego de la presentación y aprobación por parte del Comité de Ética. El enrolamiento incluirá pacientes con sospecha de AOS que se realicen Polisomnografía en la Clinica Noctis de La Plata y El Hospital San Martín de La Plata y luego se realizarán elastografía Hepática en el Hospital El Cruce de Florencio Varela y en el Hospital San Martín de La Plata.

10. Definiciones:

Se definirá diagnóstico de AOS como la presencia del índice de apneas/hipopneas mayor a 5 por hora de sueño. Se definirá MAFLD como la presencia de esteatosis hepática diagnosticada por ecografía o elastografía hepática asociado a un componente metabólico como se define en la nueva nomenclatura(3).

Se definirá fibrosis hepática avanzada como la presencia de más de 8 kpa en la elastografía.

11. Recolección de datos: Gestión y seguridad de datos

Se usará base centralizada con diccionario de datos, control de calidad y backups semanales. Acceso restringido por rol. Los ID son consecutivos, sin datos identificatorios en la base analítica. Cumplimiento con Ley 25.326 (protección de datos personales, Argentina).

● Variables Generales:

ID del paciente: numerar empezando desde el 1 en cada centro.
Edad: rango 18-100 (años)

Sexo: variable dicotómica (masculino/femenino)

- **Variables primarias:**

Polisomnografía: índice de apneas hipopneas

Elastografía: Valor de Kpa (IQR), valor de CAP(IQR)

Evaluación de Ct90

Encuesta previa a polisomnografía: Antecedentes patológicos, , uso de fármacos, uso de pantallas, hábitos de higiene de sueño, cantidad y calidad de sueño y despertares.

Cuestionario AUDIT para consumo de alcohol.

Laboratorio: serologías virales HCV Elisa, AgsHBV, hepatograma, recuento plaquetario

12. Análisis Estadístico

Los datos categóricos serán expresados como frecuencias y porcentajes y los datos continuos como medias y desvío standard para variables con distribución normal, que será evaluada mediante el método Shapiro-Wilk test.

Para la identificación de los factores asociados se utilizará el t-test para las variables continuas y Chi2 para las variables dicotómicas.

Se identificarán factores asociados a la fibrosis hepática avanzada modelo de regresión logística usando la variable dicotómica “fibrosis avanzada” como variable dependiente. Se considerarán como variables independientes aquellas consideradas de importancia clínica según la evidencia científica disponible y que presenten significancia estadística en el análisis bivariado. Se reportarán los odds ratios ajustados y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se elegirá el mejor modelo mediante el test de AKAIKE. Se adoptará un nivel de significación del 5%. Todos los tests de hipótesis reportados serán a dos colas. Se utilizará el software R-Studio.

El estudio será presentado en los Comité de Ética de las instituciones participantes; y será conducido de acuerdo con las normas de Helsinki. Los pacientes se identificarán con números consecutivos para garantizar que se preserve la identidad

13. Financiación y patrocinios

Este estudio no cuenta con esponsoreo ni promoción de la industria farmacéutica. Se solicitará apoyo a la SAHE conforme a su reglamento vigente.

14. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relevantes para este proyecto.

15. Bibliografía

1. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;[1](#):15015. doi:10.1038/nrdp.2015.15
2. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;[62](#)(7):569–576.
3. Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., ... & NAFLD Nomenclature Consensus Group. (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 78(6), 1966-1986.
4. S Jin et al. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* (2018). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335916/>
5. S Sookoian et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. *Obesity surgery* (2013). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740153/>
6. J Huang et al. Association Between Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Cross-Sectional Study. *Nature and science of sleep* (2023). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36879664/>

7. A Parchani et al. Evaluation of Hepatic Steatosis and Fibrosis Using Transient Elastography in Patients With Obstructive Sleep Apnea. Journal of clinical and experimental hepatology (2024). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38544762/>

8. W Trzepizur et al. Increased liver stiffness in patients with severe sleep apnoea and metabolic comorbidities. The European respiratory journal (2018). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880653/>