

## Editorial

## Análisis de clúster para identificar fenotipos de síndrome de apneas-hipopneas del sueño: ¿hacia dónde vamos?



### Cluster Analysis to Identify Apnea-Hypopnea Syndrome Phenotypes: Where Are We Heading?

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un trastorno complejo, heterogéneo y de etiología multifactorial cuya presentación clínica es variada<sup>1</sup>. El tratamiento con presión positiva continua (CPAP) es eficaz en los pacientes sintomáticos. Sin embargo, si bien existe una robusta evidencia sobre la asociación entre SAHS grave, enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad en estudios observacionales, los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado un efecto de la CPAP sobre estas consecuencias<sup>2</sup>. Una posible explicación para estos resultados es que, actualmente, el manejo de la patología se basa principalmente en el índice de apneas-hipopneas (IAH), siendo difícil que un único parámetro pueda capturar toda la heterogeneidad de la enfermedad. Surge así la necesidad de aplicar la medicina de precisión en el SAHS. Así como se han descrito fenotipos en otras enfermedades crónicas como el asma y la EPOC, en la última década se ha intentado identificar fenotipos de SAHS para caracterizar a los pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. Dentro de las técnicas estadísticas usadas para el análisis de datos multifactoriales destaca el análisis de clúster, una técnica estadística multivariante que busca agrupar elementos (o variables) tratando de lograr la máxima homogeneidad en cada grupo y la mayor diferencia entre los grupos<sup>3</sup>.

La validez de la identificación de fenotipos dependerá de la homogeneidad de las variables analizadas, de su comportamiento evolutivo y de su reproducibilidad.

Uno de los primeros análisis de clúster en SAHS fue la cohorte de Islandia (ISAC) en 2014<sup>4</sup>. Desde entonces se han publicado otros estudios, muchos de los cuales se han focalizado en SAHS moderado-grave, y algunos incluyen leves<sup>5-8</sup>, pero difieren ampliamente en las variables estudiadas, los métodos de clúster aplicados y en el seguimiento o no en el tiempo. Por ello, se han identificado muchos fenotipos diferentes y pocos de ellos se han asociado a resultados clínicos relevantes.

El estudio ISAC identificó tres fenotipos: pacientes con «sueño alterado» (32,7%), «mínimamente sintomáticos» (24,7%) y «somnolientos» (42,6%). Este estudio tuvo el interés de objetivar una mayor probabilidad de comorbilidades (hipertensión arterial [HTA], diabetes, ECV) en el grupo «mínimamente sintomático». Vavougiou et al.<sup>6</sup> identificaron 6 grupos, de los cuales 2 presentaban SAHS grave y 2 SAHS moderado, diferenciados entre sí por

la presencia de comorbilidades. Con un IAH similar, las variables asociadas a los fenotipos «enfermos» eran edad, índice de masa corporal (IMC), presencia de HTA y menor saturación de oxígeno en vigilia. En esta línea, Lacedonia et al.<sup>9</sup> identificaron un fenotipo con más comorbilidades que se asociaba a una mayor hipoxemia en sueño y en vigilia y a mayor IMC. Turino et al.<sup>10</sup> hallaron, en una cohorte de pacientes en tratamiento con CPAP, dos fenotipos asociados a mayor mortalidad: el «neoplásico» (con alta prevalencia de neoplasias malignas) y el de los «mayores (edad media 72 años) con ECV».

Además de la variabilidad de los parámetros analizados, otra limitación de la mayoría de estos estudios es su diseño transversal, sin poder predecirse la evolución de los fenotipos en el tiempo respecto a hallazgos clínicos relevantes. El primer estudio en analizar la evolución clínica de fenotipos fue el de Zinchuk et al.<sup>8</sup>: identificaron 7 fenotipos de acuerdo a 65 variables polisomnográficas. Los grupos que se asociaron de forma significativa con el resultado primario (combinación de ictus, accidente isquémico transitorio, síndrome coronario agudo o muerte) a 4,9 años fueron los descritos como «movimientos periódicos de las piernas», «hipopnea e hipoxia» y «combinado severo», sin encontrarse asociación con el IAH. Un segundo estudio de la cohorte ISAC original describe el seguimiento a 2 años de los fenotipos originales en los sujetos tratados con CPAP: se observó una mejoría de los síntomas en los tres grupos. Aunque la adherencia a la CPAP y la mejoría sintomática fueron mayores en el grupo «somnoliento», no hubo diferencias en la prevalencia de comorbilidades<sup>11</sup>.

ISAC es el único estudio que se ha intentado reproducir en otras cohortes, en las que además de encontrarse algunas diferencias en el número de clústeres y sus características, la asociación con comorbilidades también resultó diferente:

- Kim et al.<sup>12</sup> identificaron 3 clústeres similares a los descritos en ISAC: en este caso fue el grupo «mínimamente sintomático» el más prevalente y no se encontró un fenotipo con más comorbilidades, excepto una mayor prevalencia HTA en el «sueño alterado». A diferencia de ISAC, la cohorte era una población general en Corea, y las diferencias culturales pueden implicar una distinta manifestación de los síntomas y justificar, en parte, los resultados distintos.

- Keenan et al.<sup>13</sup> reprodujeron el ISAC en una nueva cohorte clínica en Islandia y en otra multiétnica. Encontraron 5 clústeres (el 80% de los pacientes se ubicaron en los 3 clústeres originales) con prevalencias similares respecto a ISAC, pero el grupo «sueño alterado» fue el que presentó mayor prevalencia de comorbilidades.
- En la cohorte del *Sleep Heart Health Study* se fue un paso más allá, con un seguimiento de hasta 11,8 años y analizando la incidencia de ECV. Además de los tres grupos de ISAC identificaron uno nuevo: «somnia moderado». En el grupo «somnia excesivo» (16,7%) se observó una mayor prevalencia e incidencia de ECV, pero, sorprendentemente, no se discute el mayor IAH en este grupo<sup>14</sup>.

El hallazgo de cierta reproducibilidad de los 3 fenotipos clínicos de ISAC en distintas cohortes resulta interesante. Sin embargo, el fenotipo más asociado a comorbilidades es diferente («mínimamente sintomático» en el original, «sueño alterado» en el de Kim et al.<sup>12</sup>, ninguno en la cohorte de Islandia de Keenan et al.<sup>13</sup>); por lo tanto, ¿están identificando realmente los mismos fenotipos?

Hasta ahora, los estudios de clúster en SAHS reflejan los sesgos derivados de las variables incluidas de forma premeditada en el análisis. Así pues, la generalización de los fenotipos descritos está limitada por las diferencias metodológicas y serán necesarios más estudios con enfoque multifactorial (parámetros clínicos, fisiológicos, biológicos, polisomnográficos, consecuencias clínicas), con una definición consensuada de las variables analizadas y que evalúen las técnicas de agrupación más adecuadas. La incorporación de un gran volumen de datos («big data») a partir de las historias clínicas electrónicas constituye una estrategia prometedora para conseguir avances en la medicina de precisión en la apnea del sueño.

## Bibliografía

1. Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Gozal L. Update in Sleep Medicine 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:415–20, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201503-0647UP>.
2. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:156–66, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7967>.
3. Everitt BS, Landau S, Leese M, Stahl D. *Cluster Analysis*. 5th ed London: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
4. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: A cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:1–8, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00032314>.
5. Joosten SA, Hamza K, Sands S, Turton A, Berger P, Hamilton G. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology*. 2012;17:99–107, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02037.x>.
6. Vavougiou GD, Natsios G, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulis KI. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: Combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res*. 2016;25:31–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12344>.
7. Mihaicuta S, Udrescu M, Topirceanu A, Udrescu L. Network science meets respiratory medicine for OSAS phenotyping and severity prediction. *PeerJ*. 2017;5:e3289, <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.3289>.
8. Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, Yan X, Bravata DM, Qin L, et al. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2018;73:472–80, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210431>.
9. Lacedonia D, Carpagnano GE, Sabato R, Storto MM, lo Palmiotti GA, Capozzi V, et al. Characterization of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA) population by means of cluster analysis. *J Sleep Res*. 2016;25:724–30, <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12349>.
10. Turino C, Bertran S, Gavalda R, Teixidó I, Woehrle H, Rué M, et al. Characterization of the CPAP-treated patient population in Catalonia. *PLoS One*. 2017;12:1–12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185191>.
11. Pien GW, Ye L, Keenan BT, Maislin G, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, et al. Changing faces of obstructive sleep apnea: Treatment effects by cluster designation in the icelandic sleep apnea cohort. *Sleep*. 2018;41:1–13, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsx201>.
12. Kim J, Keenan BT, Lee SK, Pack AI, Lim DC, Shin C. Symptom-based subgroups of Koreans with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:437–43, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6994>.
13. Keenan BT, Kim J, Singh B, Bittencourt L, Chen NH, Cistulli PA, et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: A cluster analysis. *Sleep*. 2018;41:1–14, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsx214>.
14. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:493–506, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201808-1509OC>.

María Guadalupe Silveira<sup>a,\*</sup> y Patricia Lloberes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mgsilveira@gmail.com](mailto:mgsilveira@gmail.com) (M.G. Silveira).