



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

Curso 2021-2022

**Trabajo de Fin de Grado**

**La apnea del sueño gestacional.  
Revisión sistemática de sus efectos  
en la descendencia**

**Alumna: María Fernández Pérez**

**Tutor/a: Elena Olea Fraile**



## **RESUMEN**

**Introducción:** la apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio con gran prevalencia en la población general y en las embarazadas. Durante la gestación se producen cambios fisiológicos que pueden contribuir al desarrollo de esta patología y de posteriores consecuencias adversas materno-fetales. Se requieren investigaciones para analizar la gravedad y repercusión de estos sucesos.

**Objetivo:** investigar el impacto de la AOS gestacional en la descendencia y su manejo durante el embarazo.

**Metodología:** se ha realizado una revisión sistemática en bases de datos científicas como Pubmed, SciELO, Lilacs y Dialnet, siguiendo la pregunta de investigación ¿Qué consecuencias produce la AOS gestacional en la descendencia? Se encontraron un total de 884 artículos, de los cuales 21 fueron seleccionados.

**Resultados:** los 21 artículos incluidos en la revisión fueron evaluados mediante herramientas de calidad según el tipo de estudio (STROBE, ARRIVE 2.0., PRISMA y CASPe). Los datos obtenidos sobre la relación entre AOS y consecuencias en la descendencia analizan alteraciones en el crecimiento intraútero, predisposición futura a enfermedades, alteración de control respiratorio y cardiovascular y manejo de la enfermedad durante la gestación. A pesar de estos hallazgos, encontramos investigaciones que las ponen en duda. Se necesitan más estudios para esclarecer esta controversia.

**Conclusiones:** las principales complicaciones de la AOS gestacional en la descendencia, entre las que se pueden destacar alteraciones de tipo respiratorio, del crecimiento y en el momento del parto, se podrían evitar con una mejora en el manejo de esta enfermedad por parte de la enfermería.

**Palabras clave:** apnea obstructiva del sueño, patología respiratoria, embarazo, descendencia, enfermería.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** the obstructive sleep apnea is a breathing disorder with a great prevalence among the general population and pregnant women. During the pregnancy, plenty of physiological changes may increase the development of this disease, apart from following mother-child adverse consequences. Further investigations in order to analyze both the effect and the impact of this events are required.

**Objective:** to study the obstructive sleep apnea's impact in the progeny and its management throughout the pregnancy.

**Methods:** a systematic review has been made from several scientific data bases such as Pubmed, SciELO, Lilacs and Dialnet, following the investigation question: 'Which consequences may the obstructive sleep apnea have in the progeny?'. A total of 884 articles, of which 21 were finally selected.

**Results:** all of the 21 articles included in the paper were evaluated by quality tools according to each type of studies (STROBE, ARRIVE 2.0., PRISMA and CASPe). The obtained data about the relationship between the obstructive sleep apnea and its consequences in the progeny analyze the changes in the intrauterine growth, the inclination for some diseases in the future, changes in both the breathing and cardiovascular control and, finally, the disease management throughout the pregnancy. In spite of the results, we might find several researches that hesitate about them. More articles are needed in order to clear up this controversy.

**Conclusions:** the main added difficulties that the obstructive sleep apnea has in the progeny, including breathing and growth variations, besides complications during the birth, could be avoided by improving the management that belong to nursing.

**Keywords:** obstructive sleep apnea, breathing disease, pregnancy, progeny, nursing.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.- INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.1.- La apnea obstructiva del sueño</b> .....                                | <b>1</b>  |
| <b>1.2.- Prevalencia</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>1.3.- Sintomatología</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>1.4.- Diagnóstico y tratamiento</b> .....                                     | <b>3</b>  |
| <b>1.5.- La apnea obstructiva del sueño en la gestación</b> .....                | <b>4</b>  |
| <b>1.6.- Justificación</b> .....   | <b>5</b>  |
| <br>   |           |
| <b>2.- OBJETIVOS</b> .....   | <b>7</b>  |
| <br>   |           |
| <b>3.- METODOLOGÍA</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>3.1.- Búsqueda bibliográfica</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>3.2.- Criterios de inclusión</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>3.3.- Selección de artículos</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>3.4.- Extracción y análisis de datos</b> .....                                | <b>10</b> |
| <b>3.5.- Análisis de la validez</b> .....  | <b>10</b> |
| <br>   |           |
| <b>4.- RESULTADOS</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>4.1.- Complicaciones en la descendencia</b> .....                             | <b>13</b> |
| <b>4.1.1.- Consecuencias en el crecimiento</b> .....                             | <b>13</b> |
| <b>4.1.2.- Consecuencias sobre el control respiratorio y cardiovascular</b> .... | <b>14</b> |
| <b>4.1.3.- Consecuencias relacionadas con el parto</b> .....                     | <b>15</b> |
| <b>4.1.4.- Efectos a largo plazo</b> .....                                       | <b>15</b> |
| <b>4.2.- Avances en estudios preclínicos con animales</b> .....                  | <b>16</b> |
| <b>4.2.1.- Consecuencias en el crecimiento</b> .....                             | <b>16</b> |
| <b>4.2.2.- Consecuencias sobre el control respiratorio</b> .....                 | <b>17</b> |
| <b>4.2.3.- Efectos a largo plazo</b> .....                                       | <b>17</b> |
| <b>4.3.- Manejo de AOS en la gestación: diagnóstico y tratamiento</b> ....       | <b>18</b> |
| <b>4.3.1.- Diagnóstico</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>4.3.2.- Tratamiento</b> .....   | <b>19</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5.- DISCUSIÓN.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>6.- CONCLUSIONES.....</b>  | <b>24</b> |
| <b>7.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>  | <b>25</b> |
| <br>  |           |
| <b>ANEXOS.....</b>  | <b>30</b> |
| <i>Anexo I. Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios en el DNCSAHS del Grupo Español del Sueño .....</i> | <b>30</b> |
| <i>Anexo II. Pruebas subjetivas diagnósticas .....</i>  | <b>31</b> |
| <i>Anexo III. Tipos de estudios diagnósticos de la AOS según la AASM ..</i>   | <b>33</b> |
| <i>Anexo IV. Tabla de extracción de datos .....</i>   | <b>34</b> |
| <i>Anexo V. Listado de recomendaciones STROBE .....</i>   | <b>39</b> |
| <i>Anexo VI. Resultados obtenidos según la escala STROBE .....</i>  | <b>42</b> |
| <i>Anexo VII. Listado de recomendaciones según la escala ARRIVE 2.0.</i>  | <b>43</b> |
| <i>Anexo VIII. Resultados obtenidos según la escala ARRIVE 2.0. ....</i>  | <b>47</b> |
| <i>Anexo IX. Listado de recomendaciones y resultados obtenidos según guía PRISMA .....</i>                                      | <b>48</b> |
| <i>Anexo X. Listado de recomendaciones para revisiones según la guía CASPe .....</i>  | <b>54</b> |
| <i>Anexo XI. Resultados obtenidos según la guía CASPe .....</i>   | <b>55</b> |

## **ÍNDICE DE TABLAS**

|  |          |
|--|----------|
| <b>Tabla 1. Clasificación AOS según IAH/hora .....</b> | <b>2</b> |
|--|----------|

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1. Diagrama pregunta PICO.....</b>                           | <b>9</b>  |
| <b>Figura 2. Distribución de artículos por bases de datos .....</b>    | <b>10</b> |
| <b>Figura 3. Diagrama de flujo para la selección de artículos.....</b> | <b>12</b> |

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño

ARRIVE 2.0.: *Animal* Research: Reporting In Vivo Experiments

BPRN: Bajo Peso del Recién Nacido

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme español

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CV: Cardiovascular

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

DNCSAHS: Documento Nacional de Consenso sobre el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño

EE. UU: Estados Unidos

ESD: Excesiva Somnolencia Diurna

FCF: Frecuencia Cardíaca Fetal

IAH: Índice Apnea-Hipoapnea.

IC: Índice de Confianza

IH-LG: Intermittent Hypoxia in Late Gestation (Hipoxia Intermitente en la Gestación Tardía)

PEG: Pequeño para Edad Gestacional

PR: Poligrafía Respiratoria

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

PSG: Polisomnografía

RCIU: Retraso en el Crecimiento Intrauterino

RN: Recién Nacido

RS: Revisión Sistemática

SAHS: Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño

SEPAR: Sociedad Española de Patología Respiratoria

SM: Síndrome Metabólico

SMSL: Síndrome de Muerte Súbita del Lactante

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

TA: Tensión Arterial

TRS: Trastornos Respiratorios del Sueño

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

VAS: Vía Aérea Superior

## **1.- INTRODUCCIÓN**

### **1.1. LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) dan nombre a una amplia categoría clasificatoria que en su mayoría presentan un cuadro común de excesiva somnolencia diurna (ESD) y una gran variedad de trastornos de tipo cognitivo-conductual, respiratorio, metabólico, cardíaco e inflamatorio, como resultado de la obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño<sup>1</sup>.

Las apneas del sueño son los TRS más estudiados debido a su prevalencia y repercusión clínica. Esta patología se agrupa según su origen en, obstructiva, central y mixta, siendo la apnea obstructiva la de mayor prevalencia. Esta clasificación es recogida por el 'Documento Nacional de Consenso sobre el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño' (DNCSAHS) (Anexo I).

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se define como episodios recurrentes de colapso de la VAS que comprometen la saturación de oxígeno y alteración de la arquitectura del sueño debido a micro despertares, afectando a su vez a la calidad de vida del paciente<sup>2</sup>. Según la comunidad científica, este colapso de la VAS puede ser debido a apneas, "ausencia o reducción superior al 90% en la amplitud de la señal de flujo respiratorio de más de 10 segundos de duración", o a hipoapneas, reducción de la señal de flujo superior al 30% e inferior al 90% de más de 10 segundos de duración, acompañada por una desaturación igual o mayor al 3% y/o un micro despertar detectado mediante encefalograma<sup>1, 3, 4</sup>

Otro término asociado es el concepto de síndrome de apneas e hipoapneas del sueño (SAHS), un conjunto de patologías asociadas a la AOS, definido por el DNCSAHS como "un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño"<sup>4</sup>.

De acuerdo con la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) y avalado por las últimas recomendaciones de la *Sociedad Española de Patología Respiratoria* (SEPAR) y del DNCSAHS de 2005, un parámetro importante para definir la AOS es el índice apnea-hipoapnea (IAH), el cual se obtiene dividiendo

el número de eventos respiratorios producidos entre el número de horas de sueño. Un valor superior a 5 sería criterio necesario para definir la AOS (Tabla 1), pero no suficiente suficiente<sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>, ya que debe acompañarse de ESD no explicable por otra vía y/o sintomatología asociada.

**Tabla 1. Clasificación AOS según IAH/hora<sup>4</sup>**

| Número de IAH/hora | 5-15 | 15-30    | >30    |
|--------------------|------|----------|--------|
| Gravedad de AOS    | Leve | Moderada | Severa |

## 1.2. PREVALENCIA

El número de afectados por AOS es difícil de estimar debido al infra diagnóstico que existe en esta patología. Entre la población general adulta se estima un grado de alcance de un 2% en mujeres y 4% en hombres, incrementándose hasta un 5% y 14% respectivamente en población obesa y hasta un 30% en población mayor de 70 años<sup>2</sup>.

Entorno a un 0,7-7% son las mujeres afectadas en edad reproductiva, variando las cifras según la literatura consultada (0,6-15%<sup>8</sup>, 0,7-7%<sup>7, 9</sup>, 7%<sup>10</sup>, 0,7-5%<sup>6</sup>). En gestantes, se aprecian notables dificultades a la hora de concretar cifras, relacionadas con el difícil diagnóstico y deficiente atención a los problemas del sueño durante el embarazo. A pesar de las diferencias existentes, los autores coinciden en un incremento de la prevalencia según aumenta la edad gestacional<sup>1, 7</sup>.

## 1.3. SINTOMATOLOGÍA

La triada clínica de la AOS está formada por roncopatía crónica, apneas presenciadas y ESD. El ronquido, producido por la vibración del paladar blando contra la región palatina y faríngea, es un síntoma muy frecuente de la AOS, si bien la mayoría de roncadores no padecen esta enfermedad (20% de mujeres y 40% hombres sufren de ronquido nocturno<sup>11</sup>). Debido a su alta sensibilidad, la ausencia de este síntoma podría servir para descartar la patología.

Las apneas presenciadas por el acompañante durante el sueño son de gran valor por su alta especificidad, siendo aún mayor su importancia si se hallan de forma repetida y durante el sueño nocturno<sup>4</sup>. La ESD también es un síntoma

fundamental para determinar la intensidad del trastorno respiratorio a pesar de su baja especificidad, ya que, un gran número de agentes causantes de la ESD son enfermedades psiquiátricas y factores ambientales. En la población general, este síntoma es evaluable mediante pruebas objetivas como el test de latencia múltiple del sueño, el test de mantenimiento de la vigilia, etc.; y mediante pruebas subjetivas, entre las que se encuentran clasificaciones universales como la escala Epworth y escala Berlín<sup>11</sup> (Anexo II).

Otra sintomatología recogida como habitual de la AOS es sueño no reparador, despertares frecuentes, nicturia, cefalea matutina, hipertensión arterial, diaforesis, sueño agitado, disminución de la libido, cambios de personalidad, dificultad de concentración, disminución de la memoria, síntomas depresivos y de cansancio crónico, entre otros.

Los principales factores de riesgo son un aumento de edad, predisposición genética, sexo masculino y un elevado índice de masa corporal, así como factores exógenos (consumo de alcohol, tabaco e hipnosedantes). También existen eventos vitales puntuales como la menopausia, a partir de la cual la prevalencia entre sexos se iguala; y la gestación, eje principal de esta revisión, ya que la AOS gestacional es un posible causante de efectos no deseados en la descendencia<sup>11</sup>.

#### **1.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

La polisomnografía convencional (PSG) consiste en un registro continuo y simultáneo de un conjunto de variables de tipo neurofisiológico y respiratorio que posibilitan la valoración de la calidad y cantidad de sueño, con la que se pretende identificar los eventos respiratorios y estudiar su repercusión neurofisiológica y cardiorrespiratoria. Se realiza en horario nocturno habitual, ambiente adecuado y durante al menos 6,5 horas que incluyan 180 minutos de sueño real<sup>1</sup>.

La PSG está considerada como el mejor método diagnóstico aunque presenta una serie de limitaciones como su elevado coste y la complejidad de la técnica. Como consecuencia de la escasez de medios técnicos y humanos, se han elaborado y diseñado alternativas de diagnóstico (Anexo III), que permitan disminuir las listas de espera, creando una mayor cobertura. El principal

método alternativo es la poligrafía respiratoria (PR), equipo portátil que tan solo registra las variables respiratorias sin entrar a conocer parámetros neurofisiológicos, indicada en pacientes con baja probabilidad clínica de AOS. Aunque actualmente se acepta el empleo de PR para lograr un mayor alcance diagnóstico a pesar de su menor precisión, el consenso del Grupo Español de Sueño establece que la PSG es, sin duda, la prueba de referencia.

El tratamiento de la AOS pretende reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida del sujeto enfermo. La herramienta de elección es la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) debido a los múltiples beneficios que aporta, entre los cuales destacan la corrección de los fenómenos obstructivos, ronquidos, desaturaciones, reducción de accidentes de tráfico, normalización de TA (tensión arterial) y arquitectura del sueño. No es un tratamiento curativo y su uso debe ser continuado debido a la eficacia probada sobre la población gestante<sup>1, 2</sup>. Además, las recomendaciones actuales en relación el embarazo, aconsejan el cese de su uso tras el parto.

Junto con el uso de la CPAP, se deben adoptar una serie de medidas higiénicas del sueño para favorecer su calidad y cantidad: establecer un hábito regular, suficiente y nocturno, eliminar el alcohol y tabaco, reducir de ingesta de benzodiazepinas y procurar posiciones diferentes al decúbito supino. Además, considerar medidas dietéticas para el control del peso.

### **1.5. LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN LA GESTACIÓN**

La obstrucción de la VAS provoca episodios de hipoxia recurrentes debido a la dificultad del paso del aire, activándose mecanismos de reoxigenación o microdespertares que fomentan ‘cascadas de eventos inflamatorios, hemodinámicos y metabólicos que repercuten en todo el organismo’<sup>12</sup>. De este proceso se deducen los cuatro pilares de la AOS: aumento del estrés oxidativo y de la simpática, inflamación sistémica y disfunción endotelial<sup>1, 4, 7</sup>, factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (CV). Es posible que la disfunción endotelial asociada a inflamación y actividad simpática aumentada sea la causa de las complicaciones durante el embarazo<sup>5</sup>.

Los cambios propios del embarazo (aumento de peso progresivo, variaciones hormonales y ascenso del diafragma<sup>10</sup>) favorecen estas reacciones sistémicas.

Los estrógenos juegan un papel importante al producir rinitis vasomotora y edemas nasales, que junto con la reducción de las capacidades pulmonares por elevación diafragmática, facilitan el colapso faríngeo<sup>1, 2, 13, 14</sup>. Por otro lado, destacar el papel protector de la progesterona al aumentar el esfuerzo respiratorio. Como consecuencia de los episodios de hipoxemia materna, se compromete la entrega de oxígeno al feto, por lo que el conocimiento y estudio de la fisiopatología de esta enfermedad durante el embarazo podría ayudar a esclarecer los efectos no deseados en la madre y en la descendencia<sup>12</sup>.

Algunas de las consecuencias ampliamente conocidas que la AOS tiene sobre la embarazada son los trastornos hipertensivos y la diabetes mellitus gestacional (DMG)<sup>10, 12, 14, 15, 16, 17</sup>. Estas consecuencias favorecen la aparición de eventos adversos CV y síndrome metabólico (SM)<sup>18, 19</sup> debido a un aumento de la actividad simpática y reducción de la sensibilidad insulínica. Se observan también mayores tasas de cesáreas<sup>3, 6, 8, 13</sup> y una mayor mortalidad materna durante la hospitalización asociada a AOS, siendo 5 veces mayor<sup>1, 7, 8, 9, 13</sup>. Estas consecuencias se ven agravadas por la coexistencia de obesidad, aunque esta sea contemplada como factor independiente al no ser una causa necesaria para el desarrollo de las complicaciones mencionadas<sup>20</sup>.

## **1.6. JUSTIFICACIÓN**

La AOS es una patología respiratoria con una elevada prevalencia entre la población general y en las mujeres gestantes. En la actualidad, la problemática de la AOS se debe, además de al alto número de afectados, a la elevada tasa de infradiagnóstico<sup>1, 13</sup>. En embarazadas este conflicto se agrava por una serie de factores como la carencia de herramientas de cribado accesibles, objetivas y eficaces, desconocimiento del momento idóneo para la realización del diagnóstico y el alto grado de similitud entre la sintomatología propia del embarazo y de la AOS<sup>2</sup>. Además, el sueño y sus alteraciones no son aspectos incluidos y evaluados durante las consultas de atención prenatal, por lo que el abordaje de este problema está aún lejos de lo que debería ser un buen manejo, cuyo objetivo sería la disminución de las consecuencias materno-fetales que esta patología puede provocar.

Es importante lograr una visión global del problema, incluyendo su fisiopatología, síntomas y complicaciones derivadas, para concienciar de la importancia de esta patología durante el embarazo. La revisión que se va a llevar a cabo en este trabajo de fin de grado persigue dar a conocer la información disponible sobre los efectos de la AOS gestacional en la descendencia, para poder visibilizar este problema de salud e intentar mejorar en el futuro la intervención enfermera con las pacientes con sospecha de AOS durante el embarazo.

## **2.- OBJETIVOS**

### *Objetivo general*

- Investigar el impacto de la AOS gestacional en la descendencia.

### *Objetivos específicos*

- Determinar el efecto de la AOS gestacional en la descendencia: afectación del crecimiento fetal y postnatal, de la función cardiovascular, respiratoria y las posibles alteraciones en el momento del parto.
- Analizar cambios epigenéticos y consecuencias a largo plazo en la descendencia derivadas de la AOS durante el embarazo.
- Describir la eficacia de métodos diagnósticos, tratamiento y abordaje de la AOS en el periodo gestacional.

### **3.- METODOLOGÍA**

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática (RS) de trabajos de investigación: revisiones, estudios de prevalencia, estudios de cohortes y estudios de casos-contróles, acerca de las repercusiones y efectos adversos de la AOS durante el embarazo en la descendencia.

Para la elaboración de la pregunta de investigación de la presente revisión, se ha empleado la estrategia PICO (P: Paciente/ problema, I: Intervención, C: Comparación y O: Outcome/ resultado), la cual nos plantea la siguiente cuestión: 'qué consecuencias produce la AOS gestacional en la descendencia' (Figura 1).



Figura 1. Diagrama pregunta PICO.

#### **3.1. Búsqueda bibliográfica**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Scielo, Dialnet, Pubmed y Lilacs, de acuerdo con las palabras clave 'apnea obstructiva del sueño', 'descendencia', 'embarazo' y 'respiratorio', junto con el operador booleano 'AND' para lograr una mayor amplitud de búsqueda y resultados.

La estrategia de búsqueda se realizó combinando cada uno de estos términos con el operador booleano mencionado y 'apnea obstructiva del sueño', así como la ecuación particular ('embarazo' AND 'respiratorio'). Dicha búsqueda fue realizada entre el 22 de noviembre de 2021 y 7 de febrero de 2022.

La utilización de palabras clave para la búsqueda de carácter poco específico atiende a la dificultad para encontrar artículos ajustados de forma precisa a los objetivos de la revisión, por lo que de esta forma, se pretendía una

investigación general sobre el tema en cuestión, sobre la cual se realizaría la tarea de depuración y cribado de artículos para su inclusión en la revisión.

Además de la búsqueda en bases de datos, se utilizó el buscador Google académico para obtener artículos en el contexto de AOS para la redacción de la introducción.

### 3.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos artículos publicados en los últimos 5 años (2016-2021) y escritos en español o inglés. Además, se escogieron estudios tanto descriptivos (estudios de revisión y transversales o de prevalencia) como analíticos observacionales (estudios de cohortes y casos-contróles) que se adecuaban a los objetivos marcados en relación con el tema de análisis. Los artículos seleccionados para esta RS debían versar sobre consecuencias y efectos adversos en la descendencia de madres con AOS, abordaje diagnóstico y terapéutico de la patología en la gestación o las repercusiones a medio-largo plazo en la población infantil nacida de madres con AOS gestacional.

### 3.3. Selección de artículos

Tras la obtención de artículos científicos en las bases de datos señaladas (Figura 2), se procedió a su cribado para seleccionar finalmente aquellos que más se adecuaban al eje central del estudio. Se realizó una tarea de filtrado del total de artículos obtenidos, excluyendo a los resultados duplicados y aquellos que no se adecuaban a los criterios de inclusión o al objeto de estudio.



Figura 2. Distribución de artículos por bases de datos

Finalmente, 21 artículos fueron incluidos en la RS, de los cuales 9 son revisiones, 10 estudios observacionales (cohortes, casos-controles y estudios de prevalencia) y los 2 restantes, son estudios de tipo experimental.

### **3.4. Extracción y análisis de datos**

Para la recopilación de información sobre los artículos finales, se realizó una tabla con los datos relevantes de cada uno de ellos, tratados de forma individual e incluyendo aspectos como título, autor, año, lugar/soporte y país de publicación, población y tamaño de la muestra a estudio y sus resultados fundamentales (Anexo IV).

### **3.5. Análisis de la validez**

Todos los artículos seleccionados para la RS fueron evaluados por herramientas de valoración crítica según el diseño del estudio concreto. En los artículos observacionales, se empleó la herramienta STROBE (en inglés, Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (Anexo V) formada por 22 ítems que deberán cumplir todos los estudios de cohortes, casos-controles y de prevalencia englobados en la revisión (Anexo VI).

Aquellos estudios experimentales cuya muestra esté constituida por animales, será evaluada mediante la guía *ARRIVE 2.0*. (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) (Anexo VII), la cual consta de 10 ítems evaluables denominados esenciales junto con otros 11 complementarios, formando así la lista recomendada, integrada por 21 ítems con sus correspondientes subapartados, siendo un total de 38 aspectos valorables en estos estudios experimentales (Anexo VIII).

La valoración de la RS se llevó a cabo mediante la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), cuya versión actualizada de 2020 consta de 27 ítems, debiéndose indicar la página de la revisión en la que se mencione cada uno de los ítems. (Anexo IX).

Por último, se eligió la guía española CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español) (Anexo X) para evaluar la evidencia científica de las revisiones bibliográficas, incluidas en el trabajo al aportar resultados consistentes e importantes para la elaboración de este trabajo (Anexo XI).

## 4.- RESULTADOS

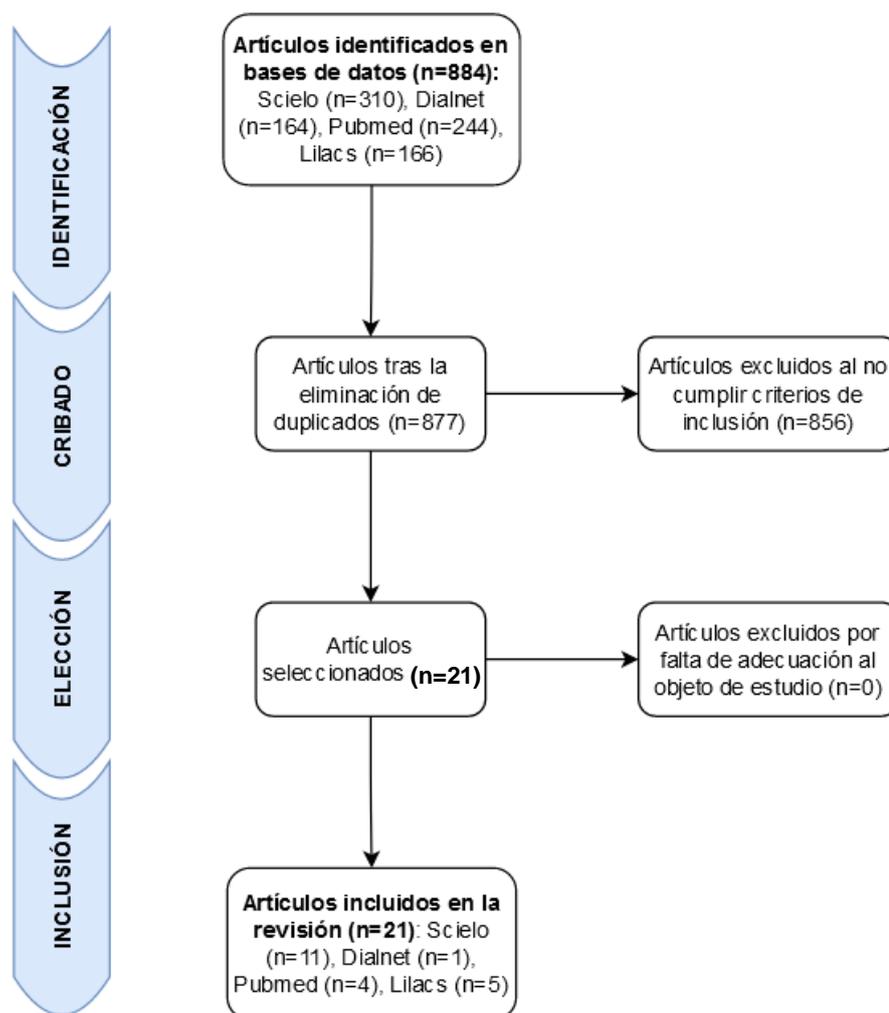


Figura 3. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

Se encontraron un total de 884 trabajos de investigación en las diferentes bases de datos utilizadas, seleccionados tras la lectura del título. De este número de artículos se eliminaron los duplicados. Tras ello, 852 artículos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, resultando un total de 21 trabajos. La totalidad de estos artículos se adecuaba al objeto de estudio, motivo por el cual todos los resultados fueron incluidos en la RS (Figura 3).

Los artículos encontrados en las bases de datos mencionadas fueron analizados según las recomendaciones correspondientes de diversas escalas:

En los 10 estudios de tipo observacional (estudios de cohortes, de prevalencia y casos-controles), evaluados mediante la herramienta STROBE, se obtuvo una puntuación media de 17,9 puntos, siendo 22 el máximo posible a obtener. La calidad de estos artículos se pone de manifiesto ya que un 90% de los estudios analizados contaba con una puntuación igual o mayor a 17 puntos. Además, 8 de los 10 artículos obtuvieron más del 81,8% de la puntuación posible y 5 artículos superaban el 86,3%, lo que significa sobrepasar puntuaciones de 18 y 19 ítems, respectivamente.

Por otro lado, los 2 estudios experimentales con animales seleccionados fueron analizados según las recomendaciones *ARRIVE 2.0*. La puntuación obtenida en ambos casos fue la misma. Se obtuvieron respuestas afirmativas en 31 de los 38 subítems, es decir, se obtuvo el 81,57% de la puntuación posible.

La evaluación de la RS seleccionada se realizó mediante la escala PRISMA, herramienta que propone 27 ítems que deben estar presentes en este tipo de artículos. La RS analizada contiene en su desarrollo todos los ítems propuestos por esta escala.

La evaluación de las 8 revisiones bibliográficas se llevó a cabo mediante la escala CASPe. Un 87,5% de los artículos evaluados alcanza una puntuación igual o superior a 8/10. Además, destacar el alto grado de cumplimiento de los ítems propuestos, dado que, un 37,5% de los artículos obtiene una puntuación igual o mayor a 9/10, de los cuales, uno de ellos alcanza el 100% de la máxima valoración posible.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de los artículos seleccionados para la presente RS. Se han dividido en tres apartados:

- ✓ Complicaciones en la descendencia.
- ✓ Estudios preclínicos que estudian las causas de las complicaciones.
- ✓ Manejo de la AOS durante el embarazo.

## **4.1. Complicaciones en la descendencia**

Según se detalla en la mayor parte de los artículos revisados, la AOS durante el embarazo produce efectos no deseados en la descendencia, que se describen a continuación:

### **4.1.1. Consecuencias en el crecimiento**

Una parte importante de la bibliografía consultada trata las alteraciones en el crecimiento fetal, tanto su ralentización intraútero, como el bajo peso del recién nacido (BPRN) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

La ralentización en el crecimiento se define como 'una caída en los centiles >33% entre el peso a las 32 semanas de gestación y al nacimiento'<sup>21</sup> o 'fracaso para lograr el potencial de crecimiento'<sup>10</sup>. Este efecto de la AOS durante el embarazo se encuentra en 5 de los artículos revisados<sup>2, 10, 13, 21, 22</sup>. Esta alteración en el crecimiento se asocia frecuentemente con la condición de prematuridad y por tanto de mortalidad neonatal, siendo favorecida por el compromiso fetal generado como consecuencia de la insuficiencia uteroplacentaria y desaturaciones de oxígeno maternas<sup>10</sup>.

Según un estudio de cohortes, las diferencias son significativas en cuanto al porcentaje de fetos de gestantes con AOS que sufrió alteraciones en el crecimiento respecto a aquellos fetos de madres que no padecían esta patología. Los datos hallados fueron un 43% de fetos con disminución en el crecimiento frente a un 11%, respectivamente<sup>22</sup>. La hipertensión e hipoxemia materna favorecen el deterioro en la perfusión y por ello, la activación inflamatoria fetal, posible causa de esta afectación. Por tanto, se puede situar a la AOS como factor contribuyente a dichas alteraciones, sobre todo durante el tercer trimestre de gestación.

Numerosos estudios muestran evidencia sobre la relación entre AOS materna y RCIU, siendo este último una complicación del embarazo con una etiología muy amplia<sup>7, 10, 12, 18, 21</sup>. El principal mecanismo que se le atribuye a esta asociación es la deficiencia en el proceso de intercambio de oxígeno y nutrientes entre la madre y el feto, como consecuencia directa de hipoxemia,

hipercapnia y mecanismos inflamatorios<sup>21</sup>. Además, esta alteración del crecimiento o condición por la cual el feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento se ve agravada por otras condiciones como son la DMG<sup>18</sup> (e incluso hiperglucemia sin existencia de diabetes) y obesidad materna<sup>12</sup>. Un 90% de los PEG han padecido RCIU durante la gestación, por lo que se concluye la similitud entre los mecanismos causantes.

Otro aspecto ampliamente estudiado en la actualidad en relación con la AOS gestacional es el BPRN al nacimiento, también conocido como PEG (pequeño para edad gestacional)<sup>2, 7, 13, 21, 23</sup>, es decir, aquel recién nacido (RN) con peso y/o talla < percentil 1 para su edad gestacional en el momento del nacimiento, aunque frecuentemente se toma como referencia el peso por debajo de 2500g.

A pesar de la complejidad de esta asociación, es un aspecto cuya investigación está cobrando relevancia, hasta el punto de que la relación AOS y PEG sea el principal hallazgo de un amplio estudio de cohortes realizado con una amplia muestra de mujeres embarazadas<sup>23</sup>.

#### **4.1.2. Consecuencias sobre el control respiratorio y cardiovascular**

La predisposición de la descendencia a desarrollar AOS se asocia a un déficit en la función respiratoria<sup>12</sup> puesto que la exposición gestacional y reiterada a hipoxia intermitente conlleva a un importante estado de neuro-inflamación.

Además, se relaciona la condición de prematuridad al desarrollo de apneas debido a que se ha observado un incremento de la prevalencia de apneas en los RN prematuros<sup>10</sup> y de la frecuencia de ronquidos<sup>14</sup>, así como una mayor tendencia al desarrollo de AOS en aquellos prematuros cuyas madres sufrieron dicha patología durante la gestación<sup>7</sup>. Además, se cree que esta predisposición a sufrir apneas incrementa el riesgo de padecer enfermedades CV, tanto en prematuros como en RN a término<sup>10</sup>.

Por otra parte, diversos autores recogen evidencias sobre un aumento notable de desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) o disminución del ritmo cardíaco<sup>2, 12, 17, 18, 19</sup>. Se cree que la causa es la hipoxemia intermitente a la que el feto es sometido durante la gestación, la cual provoca otras

consecuencias perjudiciales, entre las que se encuentran disminución de los movimientos fetales<sup>2</sup>.

#### **4.1.3. Consecuencias relacionadas con el parto**

Gran parte de la literatura científica revisada avala la asociación entre la AOS gestacional y la prematuridad, siendo esta última una de las principales causas de mortalidad infantil<sup>1, 3, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 23</sup>, así como una relación entre la AOS gestacional y mortalidad perinatal<sup>1, 8, 10, 12, 22</sup>.

El parto pretérmino está relacionado con las complicaciones derivadas de la AOS durante el embarazo, entre las que se encuentran trastornos hipertensivos, compromiso fetal<sup>9, 13</sup>, DMG<sup>17</sup> y aumento de la respuesta inflamatoria<sup>18</sup>.

Las apneas que se producen durante la AOS parecen jugar un papel importante en la mortalidad fetal debido a que favorecen la prematuridad y a su doble impacto en la salud fetal, al ser la apnea la principal causa de insuficiencia uteroplacentaria y del compromiso fetal, como consecuencia del aporte insuficiente de oxígeno<sup>22</sup>. Además de la mortalidad en la descendencia, se infiere una tasa de mortalidad materna 5 veces mayor como resultado de embolias pulmonares y miocardiopatías, entre otros, estados patológicos favorecidos por la AOS<sup>1, 7, 8, 10, 13</sup>.

La prematuridad y la obesidad materna predisponen al aumento de la frecuencia de ingresos en la UCIN (unidad de cuidados intensivos neonatal)<sup>7, 8, 10, 16</sup>. Otras de las posibles causas de ingreso en UCIN podrían ser complicaciones respiratorias y malformaciones fetales<sup>6</sup>. Además, se observa una asociación entre la AOS y bajas puntuaciones en la escala Apgar, empleada en el momento del nacimiento para la evaluación del RN, que determinará la necesidad de ayuda médica debido a posibles complicaciones<sup>7, 10, 19</sup>.

#### **4.1.4. Efectos a largo plazo**

Las consecuencias a largo plazo de la AOS gestacional en la descendencia pueden repercutir en las etapas del crecimiento, en la vida adulta e incluso en futuras generaciones.

Entre las consecuencias a largo plazo, se destaca una predisposición de la descendencia cuyas madres sufrieron de AOS gestacional a la aparición de apneas y posible desarrollo de AOS en un futuro<sup>7, 10, 12, 14</sup>.

Además, la evidencia científica sostiene la repercusión de la obesidad a largo plazo en la descendencia. Este exceso de peso corporal materno aumenta su riesgo de sufrir patologías de tipo CV y metabólico<sup>20</sup>, así como otras enfermedades entre las que encontramos la AOS materna. Puesto que la obesidad se contempla como factor de riesgo materno para sufrir AOS gestacional, se podría concluir que este elevado peso durante el embarazo predispone a consecuencias fetales adversas.

También se han encontrado estudios que evidencian una relación de riesgo entre TRS materno y longitud acortada de los telómeros del ADN en la descendencia<sup>16</sup>. Esto se traduciría en un envejecimiento precoz y por ello la aparición de enfermedades propias de edades más avanzadas. En la misma línea, Salihu et al. concluye que las mujeres con AOS o alto riesgo de sufrir esta patología presentaban ‘un envejecimiento de los cromosomas acelerado’<sup>23</sup>.

Tras analizar las complicaciones de la AOS gestacional en la descendencia se investigaron las posibles causas de dichas complicaciones, revisando estudios de investigación básica que se muestran a continuación.

## **4.2. Avances en estudios preclínicos con animales**

Estos estudios se han llevado a cabo utilizando modelos animales, a los que se someten a hipoxia intermitente durante la gestación tardía (Intermittent Hypoxia in Late Gestation (IH-LG)) para imitar los episodios de hipoxia-reoxigenación que ocurren durante las apneas.

### **4.2.1. Consecuencias en el crecimiento**

En la literatura revisada, se observa una clara asociación entre la IH-LG y RCIU, es decir, que esta hipoxia generada para imitar las apneas propias de la AOS es la causante de diversos problemas en el crecimiento<sup>1, 18</sup>.

Es destacable la asociación entre la exposición a IH-LG y BPRN al nacimiento<sup>7, 14, 24</sup>. La causa fundamental es la reducción de la perfusión placentaria y oscilaciones en las saturaciones de oxígeno maternas. Esto tiene un impacto importante ya que un bajo peso al nacer puede asociarse con un aumento del riesgo CV, metabólico y neurológico en la vida adulta<sup>7</sup>.

A pesar del impacto del BPRN al nacimiento, la ganancia ponderal acontece de forma rápida, no perdurando más allá de dos semanas tras el parto<sup>14, 24</sup>.

#### **4.2.2. Consecuencias sobre el control respiratorio**

En cuanto a las alteraciones respiratorias, algunos investigadores muestran una asociación entre problemas del control respiratorio y el crecimiento. Gozal et al. concluye en su estudio en modelos animales de ratas que, aquellos animales recién nacidos con bajo peso al nacer, que también sufrieron RCIU, mostraban diferencias en el ritmo respiratorio durante el sueño<sup>24</sup>. Estos autores defienden que 'la función ventilatoria alterada debido a la hipoxia gestacional sugiere la aparición de hipoplasticidad relativa del tejido pulmonar y el aumento de la actividad del ritmo respiratorio del tronco encéfalo'.

Por otro lado, otros autores señalan resultados similares en relación con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). Se ha postulado como posible factor de riesgo para este síndrome la alteración en la adaptación a posibles situaciones de hipoxia en la vida postnatal. La principal causa de estas alteraciones postnatales sostenidas en el control respiratorio sería la exposición a IH-LG<sup>18, 24</sup>.

#### **4.2.3. Efectos a largo plazo**

Los resultados sobre los efectos a largo plazo que presentan la descendencia de modelos animales con AOS gestacional nos muestran principalmente efectos relacionados con las alteraciones metabólicas e inflamatorias.

Khalyfa et al. concluye que la persistencia en la desregulación metabólica en la vida adulta puede ser la causante de un incremento en la susceptibilidad a padecer enfermedades crónicas como diabetes mellitus o hipertensión arterial, predisposición motivada por perturbaciones en el ambiente intrauterino<sup>15</sup>.

También se ha encontrado un estudio que muestra que la IH-LG provoca alteraciones en la función inflamatoria y en el control respiratorio en el periodo postnatal. En este artículo, Nogueira expone en su investigación que esto se puede interpretar como 'una limitada capacidad para desarrollar una respuesta inmune adecuada del sistema nervioso central'. La conclusión obtenida es una capacidad menor a la hora de desarrollar una respuesta neuro-inflamatoria ante una infección tras el nacimiento, lo que si se prolonga más allá de la infancia, predispondría a que la descendencia fuese más susceptible que otros individuos a la morbilidad respiratoria<sup>12</sup>.

Además, se observa un incremento del riesgo para el SM en la adultez, cuya causa es la disfunción metabólica originada por la exposición a IH-LG. Este aumento del riesgo se refleja en una mayor adiposidad y peso corporal en la descendencia masculina. Dicha situación patológica de la función metabólica, homeostasis energética y crecimiento somático se vería agravada por las alteraciones epigenéticas mencionadas, la inflamación de vísceras adiposas u órganos diana e incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre. Un estudio experimental concluye que 'la exposición a IH-LG intraútero conduce a un fenotipo alterado metabólicamente en la descendencia masculina, incluyendo también alteraciones epigenéticas'<sup>15</sup>.

### **4.3. Manejo de AOS en la gestación: diagnóstico y tratamiento**

#### **4.3.1. Diagnóstico**

La PSG está considerada como 'estándar de oro' en el diagnóstico de la AOS, es decir, mejor método en la detección de esta patología en la población general. Asimismo, la PSG también es la herramienta de elección para la confirmación del diagnóstico de AOS durante la gestación <sup>1, 13, 14, 23, 25</sup>. Además, ha sido estudiada la posibilidad de añadir el parámetro de FCF durante su realización, la cual continuaría siendo segura para la salud materno-fetal y válida para el diagnóstico de la AOS<sup>1, 13, 22</sup>.

Como alternativa a la PSG por su alto coste económico, se propone la utilización de métodos clínicos como los cuestionarios, basados principalmente

en el reporte de síntomas. Debido al carácter subjetivo de los mismos, en la evidencia científica se halla cierta controversia en su empleo durante la gestación. Por ello, se está comenzando a investigar acerca de un nuevo método de diagnóstico basado en cuestionarios y algoritmos para mejorar la rapidez, bajo coste relativo y sobre todo, extrapolable a las mujeres embarazadas<sup>1, 2</sup>.

En estudio realizado por Daniel Schönfeld y Daniel Pérez, se propone de forma concreta un posible algoritmo de diagnóstico y tratamiento para la población gestante, basado en antecedentes, evolución del embarazo, sintomatología y realización de PR, PSG o Watch-PAT-200, así como medidas de tratamiento en función de la gravedad<sup>2</sup>. El desarrollo de este tipo de métodos sería un gran avance en el diagnóstico de AOS durante la gestación orientado a evitar la aparición de consecuencias materno-fetales no deseadas.

Otro método alternativo validado para gestantes sería el recientemente mencionado Watch-PAT-200, dispositivo electrónico de pulsera para el diagnóstico<sup>2, 14, 16</sup>. En la actualidad se han llevado a cabo estudios que demuestran una buena correlación y similitud entre los resultados diagnósticos aportados por la PSG y el Watch-PAT-200 en población embarazada. Así lo presenta O'Brien et al en su investigación durante el tercer trimestre de gestación, demostrando una elevada sensibilidad y especificidad<sup>16</sup>.

#### **4.3.2. Tratamiento**

El empleo de la CPAP como principal herramienta en el tratamiento de la AOS se puede utilizar también durante el embarazo debido a los beneficios sobre la salud materno fetal, por lo que su instauración precoz es clave en el manejo de complicaciones en la gestación. La evidencia científica asegura que el uso de la CPAP debe ser la primera opción al tratarse de una medida no invasiva y no farmacológica con buenos resultados. Un estudio de casos y controles realizado por Anna W. Kneitel et. al asegura una reducción en la morbilidad fetal relacionada con el tratamiento con CPAP.

El principal hallazgo acerca de la mejoría de la salud materna se basa en la normalización de las cifras de TA<sup>1, 2, 14</sup>, con la consecuente reducción de riesgo de preeclampsia y problemas asociados a ella<sup>8</sup>. Además, se ha observado una

reducción de las dosis de hipertensivos pautados necesarios para el control de la TA gracias al tratamiento con CPAP<sup>1, 2</sup>. El otro efecto a destacar es la disminución del ronquido materno<sup>2</sup>, el cual además de ser causa necesaria para la AOS, favorece el desarrollo de complicaciones, ya que a mayor tasa de ronquidos e IAH, aumenta el riesgo de eventos adversos en la descendencia.

En cuanto a las repercusiones fetales, se ha observado una disminución del riesgo CV<sup>7</sup> y una mejoría en los movimientos fetales<sup>1, 2, 8, 14</sup>, lo que se traduce en mayor bienestar fetal.

Se concluye que la CPAP es el mejor tratamiento posible en las embarazadas. A pesar de ello, se observan ciertas dudas en cuanto al momento ideal de suspensión del tratamiento tras la mejoría sintomática.

## **5.-DISCUSIÓN**

Las complicaciones en la descendencia derivadas de la AOS gestacional se manifiestan como alteraciones en el desarrollo y crecimiento, destacando la prematuridad, RCIU y BPRN; déficit en la función respiratoria, debido al compromiso de la perfusión útero-placentaria con la consiguiente predisposición a futuras apneas en la descendencia; consecuencias relacionadas con el momento del parto, relacionando AOS gestacional con prematuridad, muerte perinatal y mayores tasas de ingreso en UCIN; efectos en la descendencia a largo plazo, es decir, predisposición futura a enfermedades de tipo CV y metabólico, entre otras.

A pesar de los resultados mostrados por gran parte de la evidencia científica revisada, encontramos una serie de artículos que inician un debate sobre alguno de los hallazgos mencionados. Se proceden a comentar las diferencias obtenidas según las conclusiones de los artículos acerca de las consecuencias adversas en la descendencia:

Tras el análisis de los artículos seleccionados nos encontramos con un problema importante a la hora de definir la magnitud de la AOS, debido a la dificultad en establecer una prevalencia concreta. Algunos autores sostienen la imposibilidad de fijar un valor exacto debido a la falta de datos reales, dando la

prevalencia de la AOS en embarazadas como desconocida <sup>1,2</sup>, mientras que otros la establecen entorno al 11-20% <sup>7, 10, 26</sup>. Al mismo tiempo, los datos encontrados en la literatura hablan de un aumento de casos en embarazadas respecto a la población general, además de un incremento importante conforme avanza y progresa el embarazo <sup>1,7</sup>.

Respecto a las consecuencias adversas de la AOS gestacional sobre la descendencia en lo relativo a alteraciones en el crecimiento y desarrollo, se encuentra una serie de artículos en los que no se demuestra asociación entre la AOS gestacional y BPRN<sup>8, 16, 17, 21</sup>, así como varios estudios que describen la existencia de controversia en la asociación entre AOS materna durante el embarazo y RCIU<sup>1, 18, 25</sup>.

La relación entre prematuridad y AOS gestacional es otro aspecto sobre el cual encontramos diversidad de resultados. En líneas generales se aboga por una asociación entre estas dos condiciones, pero se han hallado dos artículos cuyos autores niegan la existencia del nexo entre AOS y partos pretérmino<sup>6,20</sup>.

Otros investigadores ponen en tela de juicio que la AOS pueda asociarse con eventos adversos en la descendencia. Entre los aspectos sobre los que existe debate en la actualidad se pueden destacar las alteraciones en la FCF<sup>13, 22</sup>, baja puntuación en escala Apgar al nacimiento<sup>17, 18, 19</sup> o muerte fetal<sup>9</sup>.

Según la evidencia disponible, complicaciones fetales muy discutidas han sido aquellas relacionadas con el crecimiento, desarrollo o momento del parto, debido a que son estas complicaciones sobre las que más investigaciones se han realizado y por ello, más conclusiones se han obtenido. Sobre el resto de las consecuencias mencionadas en la revisión aún es necesaria una larga trayectoria de estudio para poder dilucidar sus efectos.

En lo relativo al diagnóstico de la AOS en mujeres embarazadas, parece que existe consenso en la utilización de la PSG como mejor método diagnóstico. A pesar de ello, algunos autores sostienen la necesidad de buscar alternativas diagnósticas debido al elevado coste de la PSG y las largas listas de espera que retrasan la detección de la AOS. Esta demora en el diagnóstico es un problema para la AOS gestacional, ya que el embarazo tiene una duración de aproximadamente 40 semanas, por lo que si este retraso es muy prolongado el

diagnóstico quedaría sin realizarse, teniendo consecuencias sobre la salud materno fetal<sup>13</sup>. Este mismo artículo sostiene que aunque la PSG es una herramienta de cribado efectivo en mujeres de alto riesgo, como las gestantes, es necesaria una mayor cantidad de estudios para comprobar su seguridad clínica. Por otro lado, vemos que algunos investigadores apuestan por la PR como opción y eficaz a la PSG convencional<sup>7</sup>.

Otra posibilidad de diagnóstico de la AOS son los métodos subjetivos, es decir, cuestionarios validados, como las escalas Epworth y Berlín, cuya utilidad en la población general ha sido demostrada. Sin embargo, en el periodo gestacional existe una gran controversia en cuanto a su utilización. Numerosos artículos sostienen una diferencia en la eficacia según el trimestre de gestación, aumentando a partir del segundo trimestre (aunque sigue siendo significativamente baja), principalmente en la escala Berlín<sup>1, 2, 8, 14, 23</sup>. En líneas generales, los resultados ponen de manifiesto una baja eficacia de dichas escalas para detectar la AOS en el embarazo, quizás debido a la similitud de los síntomas de la AOS con los propios del embarazo<sup>1, 2, 7, 13, 14, 23, 26</sup>. Esta conclusión ha sido demostrada al no confirmarse el diagnóstico por PSG en pacientes sospechosos de AOS tras resultados positivos mediante estos cuestionarios.

Sobre el tratamiento de la AOS, tanto en población general como en mujeres embarazadas, el empleo de la CPAP es el tratamiento de elección, sin embargo, algunos autores denuncian la falta de investigaciones para conocer el desenlace de los eventos adversos materno-fetales<sup>14</sup>.

Existe debate sobre el momento en el que debe finalizar el tratamiento con CPAP, ya que al tratarse de AOS gestacional, el estímulo desencadenante de la patología es el embarazo. Como consecuencia de lo expuesto, algunos autores postulan el cese del tratamiento con CPAP tras el momento del parto<sup>1</sup>. Por otro lado, en algún artículo se observa la necesidad de una nueva valoración para la toma de dicha decisión, bien mediante un estudio del sueño<sup>2</sup> o evaluación médica<sup>13</sup>. Además, se ha concluido que ante un diagnóstico de AOS previo a la gestación, se debería continuar con el uso de la CPAP tras el nacimiento<sup>19</sup>.

Todavía es amplia la trayectoria de investigación acerca de las repercusiones que la AOS gestacional tiene sobre la descendencia, ya que se necesitan más estudios que demuestren la asociación entre determinados eventos adversos en la descendencia y la AOS durante el embarazo.

### **Limitaciones**

Entre las principales limitaciones del estudio cabe destacar la escasa producción científica en relación con el tema a tratar. La realización de la búsqueda bibliográfica fue una tarea complicada debido a la falta de consistencia de resultados concretos sobre los efectos en la descendencia cuyas madres padecieron AOS en la gestación, ya que la mayoría de los artículos hallados se centran en la problemática de la AOS únicamente sobre la salud materna.

Además de la baja cantidad de artículos disponibles, la búsqueda se vio dificultada al no responder a términos concretos, por lo que hubo que aplicar palabras clave más generales para obtener estudios adecuados al objeto de la revisión.

### **Propuestas de futuras líneas de investigación**

Tras el análisis de los estudios seleccionados, se evidencia la necesidad de seguir investigando la AOS gestacional y sus efectos en la descendencia, para obtener resultados más consistentes y frenar la controversia encontrada en determinados eventos adversos de la descendencia.

También sería importante llevar a cabo grandes estudios longitudinales para poder determinar la prevalencia de la AOS en la gestación y así poder actuar en función de la magnitud del problema ante el cual nos encontremos.

Continuar investigando con modelos animales para mejorar el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de la AOS gestacional y sus consecuencias sobre la descendencia es fundamental. Las conclusiones obtenidas hasta ahora de dichas investigaciones sirven de guía a estudios con mujeres embarazadas por lo que un aumento de la investigación básica se podría traducir en resultados de mayor trascendencia sobre las gestantes con AOS y su descendencia.

## **6.- CONCLUSIONES**

- Las principales consecuencias encontradas en esta revisión en la descendencia de madres con AOS gestacional han sido RCIU, BPRN, prematuridad, baja puntuación en escala Apgar en el momento del nacimiento, alteraciones en el control respiratorio y diversas complicaciones en la edad adulta.
- Las alteraciones epigenéticas desarrolladas en modelos animales como consecuencia de la AOS son explicadas como un efecto derivado de la exposición a IH-LG en el ambiente intrauterino. Estas condiciones propician perturbaciones en el fenotipo, por ahora, solo observadas en la población masculina.
- Se han descrito repercusiones de dicha descendencia a largo plazo, entre las que podemos incluir mayor susceptibilidad a enfermedades, tanto crónicas como de tipo infeccioso. Entre las de tipo crónico se puede destacar un aumento del riesgo CV y metabólico, con el consiguiente riesgo de desarrollo de patologías asociadas.
- El manejo de la AOS en el embarazo es un aspecto sobre el cual falta mucha investigación puesto que, aunque están definidos los mejores métodos de diagnóstico y tratamiento, PSG convencional y CPAP respectivamente, faltan de esclarecer aspectos importantes en el abordaje de esta patología gestacional como alternativas diagnósticas que faciliten el diagnóstico precoz, continuidad o no de la CPAP tras el parto y mayor atención a las alteraciones del sueño en las consultas prenatales, entre otros.

## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Ramírez Guirado A, Morales Rodríguez AA. Trastornos de la respiración asociados al sueño durante el embarazo. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2014 [citado 10 de mayo de 2022]; 40(4): 420-434. Recuperado a partir de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2014000400009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000400009&lng=es).
2. Schönfeld D, Pérez-Chada D. Trastornos respiratorios del sueño durante el embarazo. Revista Americana de Medicina Respiratoria [Internet]. 2018 [citado 10 de mayo de 2022]; 18(1): 25-32. Recuperado a partir de: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-236X2018000100005&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2018000100005&lng=es).
3. Louis JM, Auckley D, Robert JS, Brian MM. Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2010 [citado 10 de mayo de 2022]; 202 (3): 261. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005507/>
4. Eguía VM, Cascante JA. Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño. Concepto, diagnóstico y tratamiento médico. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [Internet]. 2007 [citado 15 de mayo de 2022]; 30 (1): 53-74. Recuperado a partir de: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000200005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000200005)
5. Elso T MJ, Brockmann V P, Zenteno A D. Consecuencias del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Revista chilena de Pediatría [Internet]. 2013 [citado 15 de mayo de 2022]; 84(2): 128-137. Recuperado a partir de: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062013000200002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062013000200002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000200002>.
6. Louis JM, Auckley D, Miladinovic B, Shepherd A, Mencin P, Kumar D, Mercer B, Redline S. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. Obstetrics and Gynecology [Internet].

- 2012 [citado 15 de mayo de 2022]; 120 (5): 1085-92. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23090526/>
7. Reyes-Zúñiga M, Torre-Bouscoulet L. Obstructive sleep apnea and perinatal risk. Revista de Investigación Clínica [Internet]. 2016 [citado 16 de mayo de 2022]; 68: 281-5. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2016/nn166a.pdf>
  8. Martínez-Briseño D, Fernández-Plata R, Pérez-Padilla R, García-Sancho Figueroa MC. Trastornos respiratorios del dormir en mujeres embarazadas. Una revisión de la literatura. Revista de Neumología y Cirugía de Tórax [Internet]. 2018 [citado 18 de mayo de 2022]; 77(3): 228-236. Recuperado a partir de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462018000300228&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462018000300228&lng=es).
  9. Louis JM, F. Mogo M, L. Salemi J, Redline S, M. Salihu H. Obstructive Sleep Apnea and Severe Maternal-Infant Morbidity/Mortality in the United States, 1998-2009. Sleep Research Society [Internet]. 2014 [citado 18 de mayo de 2022]; 37(5): 843-9. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/sleep/article/37/5/843/2416799>
  10. Cavalcante E.R.B, Sampaio B. K. O, Alcântara B. F. S, Gonçalves J. A, Feitoza C. C. Síndrome da apneia obstructiva do sono e sua relação com o sobrepeso materno y riscos ao neonato. Biblioteca Virtual en Salud [Internet]. 2019 [citado 18 de mayo de 2022]; 47 (7): 433-5. Recuperado a partir de: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1046534>
  11. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, Masa JF, Parra O, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2011 [citado 18 de mayo de 2022]; 47 (3): 143- 56. Recuperado a partir de: <https://www.archbronconeumol.org/es-diagnostico-tratamiento-del-sindrome-apneas-hipopneas-articulo-S0300289611000238>
  12. Facundo Nogueira J. El embarazo como factor de riesgo de apneas del sueño y las apneas como una amenaza para la salud materno-fetal. Revista Americana de Medicina Respiratoria [Internet]. 2018 [citado 18 de mayo de 2022]; 18 (1): 23-24. Recuperado a partir de: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-236X2018000100004&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2018000100004&lng=es).

13. Domínguez JE, Krystal AD, Habib AS. National Library of Medicine [Internet]. 2018 [citado 20 de mayo de 2022]; 127 (5): 1167-77. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649034/>.
14. Bourjeily G, Londoño-Palacio N, Rojas-Suárez JA. Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y embarazo. Biblioteca Biomédica de la Universidade do Estado do Rio de Janeiro [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo de 2022]; 65(1): 69-76. Recuperado a partir de: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112017000500069&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112017000500069&lng=es).
15. Khalyfa A, Cortese R, Qiao Z, Ye H, Bao R, Andrade J, Gozal D. Late gestational intermittent hypoxia induces metabolic and epigenetic changes in male adult offspring mice. The Journal of Physiology [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo de 2022]; 595 (8): 2551-68. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28090638/>
16. Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, Strohl AE, Gonzalez AB, Lim C, et al. Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2014 [citado 20 de mayo de 2022]; 210 (6): 559. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373947/>
17. Li L, Zhao K, Hua J, Li Shengui. Association between Sleep-Disordered Breathing during Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Neurology [Internet]. 2018 [citado 22 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00091/full>
18. Izci-Balserak B, Pien GW. Sleep-disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity. Current Opinion in Pulmonary Medicine [Internet]. 2010 [citado 22 de mayo de 2022]; 16(6): 574-82. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859210/>
19. Fung AM, Wilson DL, Barnes M, Walker SP. Obstructive sleep apnea and pregnancy: the effect on perinatal outcomes. Journal of Perinatology [Internet]. 2012 [citado 22 de mayo de 2022]; 32 (6): 399-406. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22361975/>

20. Tien SH, Vilines D, Parilla BV. Gestational Weight Gain in Obese Patients and Adverse Pregnancy Events. Scientific Research: an Academic Publisher [Internet]. 2014 [citado 22 de mayo de 2022]; 12 (6). Recuperado a partir de: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=47109>
21. Kneitel AW, Treadweell MC, O'Brien LM. Effects of maternal obstructive sleep apnea on fetal growth: a case-control study. Journal of Perinatology [Internet]. 2018 [citado 22 de mayo de 2022]; 38 (8): 982-8. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785058/>
22. Fung AM, Wilson DL, Lappas M, Howard M, Barnes M, O'Donoghue F, Esdale H, Fleming G, Walker SP. Effects of maternal obstructive sleep apnoea on fetal growth: a prospective cohort study. PloS One [Internet]. 2013 [citado 23 de mayo de 2022]; 8(7). Recuperado a partir de: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068057>
23. Olivarez SA, Ferres M, Antony KM, Mattewal A, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard-Tillery K. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. American Journal of Perinatology [Internet]. 2011 [citado 23 de mayo de 2022]; 28 (8): 651-8. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21480159/>
24. Gozal D, Reeves SR, Row BW, Neville JJ, Guo SZ, Lipton AJ. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2003 [citado 23 de mayo de 2022]; 167(11): 1540-7. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12626349/>
25. Antony KM, Agrawal A, Arndt ME, Murphy AM, Alapat PM, Guntupalli KK, Aagaar KM. Association of Adverse Perinatal Outcomes with Screening Measures of Obstructive Sleep Apnea. American Journal of Perinatology [Internet]. 2011 [citado 23 de mayo de 2022]; 28 (8): 651-8. Recuperado a partir de: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3966067&blobtype=pdf>
26. Antony KM, Agrawal A, Arndt ME, Murphy AM, Alapat PM, Guntupalli KK, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy: reliability of prevalence and prediction estimates. Journal of Perinatology [Internet]. 2014 [citado 23 de mayo de 2022]; 34 (8): 587-93. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674980/>

27. Valoración de la somnolencia - Escala Epworth. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Internet]. [citado 24 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.seen.es/portal/calculadoras/calculadora-valoracion-somnolencia>
28. Cuestionario de Berlín. Hypnos. Instituto del sueño [Internet]. [citado 24 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <http://hypnosperu.com/cuestionario-de-berlin/>
29. Cartes-Velasquez R., Moraga J. Pautas de chequeo, parte II: STROBE y ARRIVE. Revista chilena de cirugía [Internet]. 2016 [citado 24 de mayo de 2022] Recuperado a partir de: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262016000500014](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262016000500014)
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología [Internet]. 2021 [citado 24 de mayo de 2022]; 74 (9): 790-9. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
31. Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender una Ensayo Clínico. CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica [Internet]. 2005 [citado 24 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: [https://redcaspe.org/plantilla\\_revision.pdf](https://redcaspe.org/plantilla_revision.pdf)

## ANEXOS

### **Anexo I. Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios en el DNCSAHS del Grupo Español del Sueño<sup>11</sup>.**

|  |   |
|--|---|
| <b>Apnea obstructiva</b>   | Ausencia o reducción >90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de >10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.  |
| <b>Apnea central</b>   | Ausencia o reducción >90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de >10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales  |
| <b>Apnea mixta</b>   | Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.  |
| <b>Hipoapnea</b>   | Reducción discernible (>30% y <90%) de la amplitud de la señal respiratoria de >10 segundos de duración (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación ( $\geq 3\%$ ) y/o un microdespertar en el EEG.  |
| <b>Esfuerzos Respiratorios Asociados a microdespertares (ERAM)</b> | Periodo de >10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba, con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toraco-abdominales. |
| <b>Índice de Alteración Respiratoria (IAR)</b>                     | Consiste en la suma del número de apneas e hipoapneas por hora de sueño (IAH) y del número de ERAM por hora   |

**Anexo II. Pruebas subjetivas diagnósticas. Cuestionario Epworth para evaluar la somnolencia<sup>27</sup> y Cuestionario Berlín sobre la apnea del sueño<sup>28</sup>.**

| <b>CUESTIONARIO EPWORTH</b>   |  |
|---|--|
| <b>¿Con qué frecuencia está somnoliento o se queda dormido en cada de una de estas situaciones?</b> |  |
| <b>SITUACIÓN</b>  | <b>PUNTUACIÓN</b>  |
| Sentado y leyendo   | 0: nunca<br>1: baja frecuencia<br>2: moderada frecuencia<br>3: alta frecuencia |
| Viendo la televisión  |  |
| Sentado e inactivo en un lugar público  |  |
| Viajando como pasajero en un vehículo durante 1 hora  |  |
| Descansando por la tarde  |  |
| Sentado manteniendo una conversación  |  |
| Sentado en un ambiente tranquilo tras una comida (sin ingesta de alcohol)                           |  |
| En el coche detenido durante algunos minutos (tráfico)  |  |
| <b>RESULTADO: &gt; 12 puntos indican ESD</b>  |  |

| <b>CUESTIONARIO BERLÍN</b>       |  |
|----------------------------------|--|
| <b>CATEGORÍA 1</b>               |  |
| <u>Pregunta</u>                  | <u>Respuesta</u>   |
| ¿Usted ronca?                    | Sí / No / No sabe  |
| Si usted ronca, su ronquido es:  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un poco más fuerte que la respiración.</li> <li>- Tan fuerte como hablar.</li> <li>- Más fuerte que hablar.</li> <li>- Muy fuerte (puede ser escuchado desde otra habitación).</li> </ul> |
| ¿Con qué frecuencia usted ronca? | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Casi todos los días.</li> <li>- 3-4 veces por semana.</li> <li>- 1-2 veces por semana.</li> <li>- 1-2 veces por mes.</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
|   | - Nunca o casi nunca.   |
| ¿Su ronquido ha molestado a otras personas?                             | Sí / No / No sabe   |
| ¿Alguien ha notado que usted deje de respirar mientras duerme?          | - Casi todos los días.<br>- 3-4 veces por semana.<br>- 1-2 veces por semana.<br>- 1-2 veces por mes.<br>- Nunca o casi nunca. |
| <b>CATEGORÍA 2</b>  |   |
| ¿Con qué frecuencia después de dormir usted se siente cansado?          | - Casi todos los días.<br>- 3-4 veces por semana.<br>- 1-2 veces por semana.<br>- 1-2 veces por mes.<br>- Nunca o casi nunca. |
| ¿Usted se siente cansado durante el día?                                | - Casi todos los días.<br>- 3-4 veces por semana.<br>- 1-2 veces por semana.<br>- 1-2 veces por mes.<br>- Nunca o casi nunca. |
| ¿Alguna vez se ha dormido conduciendo?                                  | Sí / No   |
| Si respondió 'sí' a la anterior, ¿con qué frecuencia esto le ocurre?    | - Casi todos los días.<br>- 3-4 veces por semana.<br>- 1-2 veces por semana.<br>- 1-2 veces por mes.<br>- Nunca o casi nunca. |
| <b>CATEGORÍA 3</b>  |   |
| ¿Usted tiene la presión arterial alta?                                  | Sí / No / No sabe   |
| <b>RESULTADO: &gt; 2 categorías positivas indican probabilidad alta</b> |   |

\*Previa su realización se debe conocer el peso, altura y edad

**Anexo III. Tipos de estudios diagnósticos de AOS según la AASM<sup>4, 11</sup>.**

| <b>TIPOS DE ESTUDIOS DEL SUEÑO SEGÚN LA AASM</b> |                             |  |
|--|-----------------------------|--|
| <b>Tipo</b>                                      | <b>Nombre de la prueba</b>  | <b>Características</b>   |
| I  | PSG convencional            | Vigilada en laboratorio del sueño por profesional especializado  |
| II   | PSG portátil                | Realizable en cualquier ambiente y no vigilada por un técnico    |
| III  | PR                          | Registra respiración, esfuerzo toracoabdominal y pulsioximetría. |
| IV   | Estudios supersimplificados | Aparatos sencillos de detección de oximetría y/o respiración.    |

**Anexo IV. Tabla de extracción de datos (elaboración propia).**

| <b>TÍTULO DEL ARTÍCULO</b>  | <b>AUTOR/ES</b>                                | <b>AÑO, PAÍS Y LUGAR DE PUBLICACIÓN</b>                             | <b>TIPO DE ESTUDIO</b>               | <b>POBLACIÓN</b>   | <b>RESULTADOS</b>   |
|---|--|---|--------------------------------------|--|---|
| Trastornos de la respiración asociados al sueño   | Alejandro Ramírez Guirado et. al.              | 2014, Cuba y <i>Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia</i>     | Revisión bibliográfica               | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo | Los TRS, muy asociados a embarazadas, tienen una prevalencia superior durante la gestación. Los estudios observacionales escogidos prueban asociación de AOS con enfermedad hipertensiva y DMG en la madre, así como eventos perinatales adversos y consecuencias en la descendencia.   |
| Trastornos respiratorios del dormir en mujeres embarazadas. Una revisión de la literatura               | David Martínez-Briseño et. al.                 | 2018, México y <i>Revista de Neumología y Cirugía de tórax</i>      | Revisión bibliográfica               | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo | La evidencia disponible concluye una mayor frecuencia de TRS en embarazadas respecto a la población general, asociándose a desenlaces no deseados en la salud de la madre y el feto. Sostiene que el tratamiento con CPAP disminuye estos riesgos y podría evitar alguna de las causas de muerte materna en la gestación.   |
| Trastornos respiratorios del sueño durante el embarazo  | Daniel Schönfeld y Daniel Pérez-Chada          | 2018, Argentina y <i>Revista Americana de Medicina Respiratoria</i> | Revisión bibliográfica               | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo | Los cambios funcionales y anatómicos producidos por el embarazo predisponen a las gestantes a TRS, asociados a consecuencias severas para el binomio madre-feto. Se pone en evidencia la importancia de la anamnesis como herramienta de diagnóstico precoz, ya que un tratamiento eficaz a tiempo puede ser efectivo para prevenir complicaciones.   |
| Obstructive sleep apnea and perinatal risk  | Margarita Reyes-Zúñiga y Luis Torre-Bouscoulet | 2016, México y <i>Revista de Investigación Clínica</i>              | Estudio transversal o de prevalencia | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo | La prevalencia de AOS se basa en una tendencia creciente en embarazo debido a una mayor edad gestacional y aumento de obesidad. La AOS está respaldada por una fuerte evidencia como factor independiente en el riesgo materno y morbi-mortalidad perinatal, por lo que conviene mejorar estrategias de control.  |
| Obstructive sleep apnea in pregnant woman: a review of pregnancy outcomes and an approach to management | Jennifer E. Domínguez et. al.                  | 2018, EE. UU y <i>'Anesthesia &amp; Analgesia'</i>                  | Revisión bibliográfica               | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo | Los nuevos estudios aseguran una relación entre AOS y complicaciones con el embarazo y postulan una posible asociación con afecciones en la descendencia, como, por ejemplo, incremento en los partos prematuros. La identificación temprana de AOS en el embarazo puede tener beneficios positivos en la salud a largo plazo, aunque no se han desarrollado herramientas específicas de cribado y diagnóstico fiables para este grupo poblacional. |
| Effects of maternal obstructive sleep   | Anna W. Kneitel et. al.                        | 2018, EE. UU y <i>Journal of</i>                                    | Estudio de casos y                   | Gestantes sometidas a un estudio del sueño                                       | El estudio realizado sugiere que la AOS puede ser un agente causal en el retraso o ralentización del crecimiento fetal, aunque se ha  |

|   |                           |  |                                   |   |   |
|---|---------------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| apnea on fetal growth: a case-control study   |                           | <i>Perinatology</i>  | controles                         | (n= 107)  | visto que el tratamiento con CPAP mejora la salud del feto, minimizando el impacto negativo.  |
| Late gestational intermittent hypoxia induces metabolic and epigenetic changes in male adult offspring mice     | Abdelnaby Khalyfa et. al. | 2017, EE. UU y <i>The Journal of Physiology</i>                        | Estudio experimental con animales | -Ratones hembra (n=10-12) para generar camadas de ratones (n=6-8) de sexo masculino<br>-El número de ratones de las camadas coincide con el número de ratones empleados por cada experimento individual | P (<0,05)<br>La exposición intraútero a hipoxia intermitente durante la gestación tardía produce alteraciones metabólicas en el fenotipo de la descendencia masculina, incluyendo modificaciones de tipo epigenético. Se ha probado que modificaciones del transcurso normal del sueño en el útero están vinculadas con el desarrollo y problemas metabólicos de esta descendencia masculina adulta.  |
| Síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) y embarazo  | Ghada Bourjeily et. al.   | 2017, Colombia y <i>Revista de la Universidad Nacional de Colombia</i> | Revisión bibliográfica            | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo  | Los TRS, que tienden a desaparecer con el parto, tienen una gran influencia en la salud de la madre y del feto, encontrando, en base a estudios observacionales, posibles relaciones de AOS con efectos adversos como la mayor incidencia de abortos espontáneos, baja puntuación Apgar al nacimiento o bajo rendimiento social a largo plazo   |
| El embarazo como factor de riesgo de apneas del sueño y las apneas como una amenaza para la salud materno-fetal | Juan Facundo Nogueira     | 2018, Argentina y <i>Revista Americana de Medicina Respiratoria</i>    | Revisión bibliográfica            | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo  | El sueño, al ser un proceso de recuperación de múltiples capacidades y regeneración de tejidos y células, si se ve afectado durante el embarazo influirá en el organismo materno y fetal, como anomalías en FC, afectación al crecimiento y parto prematuro, entre otras. A largo plazo se observa, que una exposición a hipoxia intermitente durante la gestación ocasionará neuro inflamación y por consiguiente apoptosis neuronal, asociándolo a déficits respiratorios y por ello, mayor riesgo de AOS futura, respuesta inmune inadecuada y predisposición a infecciones. |
| Gestational weight gain in obese patients and adverse pregnancy events  | Shelly H. Tien et. al.    | 2014, EE. UU y <i>Scientific Research</i>                              | Estudio de cohorte                | Embarazadas con visita prenatal desde 1/01/2008 hasta 31/12/2010 que cumplieran unos criterios de inclusión (n=2354)  | P (<0,05)<br>El exceso de peso durante la gestación es un factor predictivo de consecuencias no deseadas, tanto en la madre como en el feto, por lo que su control preconcepcional es una herramienta básica para un buen curso del embarazo. Estos eventos adversos encontrados en mujeres obesas son los mismos observados en aquellas con AOS, estableciendo una asociación de efecto recíproco entre  |

|  |  |   |                        |   |   |
|--|--|---|------------------------|---|---|
|  |  |   |                        |   | ambas condiciones patológicas.  |
| Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy  | F. L. Facco et. al.                    | 2014, EE. UU y <i>American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i> | Estudio de cohorte     | Mujeres con un estudio válido del sueño durante el embarazo temprano (n=188)                        | Se demuestra clara asociación de TRS con el desarrollo de DMG, pero no hay evidencias suficientes para establecer una relación con otros sucesos como preeclampsia, parto prematuro o alteración del crecimiento fetal. La CPAP se ha postulado como reductor de inflamación y estrés oxidativo provocado por la AOS, pero no hay evidencia sobre la mejora en los resultados materno-fetales.  |
| Association of Adverse Perinatal Outcomes with Screening Measures of Obstructive Sleep Apnea                 | Kathleen M. Antony et al               | 2013, EE. UU y <i>American Journal of Perinatology</i>                | Estudio de cohorte     | Embarazadas pertenecientes el Sistema de Salud de Harris entre mayo 2010 – septiembre 2012 (n=1509) | Se evidencia la relación entre obesidad y resultados perinatales adversos, ya que la obesidad es factor de riesgo para un cribado positivo en AOS, aunque se encontró que la AOS se asocia de forma independiente con estos eventos no deseados. De los dos cuestionarios repartidos en el estudio, BQ apoya significativamente esta asociación, al contrario que la ESS. El resultado neonatal a destacar es la asociación de TRS con RN pequeños para la edad gestacional (PEG), además de partos prematuros.                               |
| Obstructive sleep apnea in pregnancy: reliability of prevalence and prediction estimates                     | Kathleen M. Antony et al               | 2014, EE. UU y <i>American Journal of Perinatology</i>                | Estudio de cohorte     | Embarazadas pertenecientes el Sistema de Salud de Harris entre mayo 2010 – septiembre 2012 (n=1509) | En este análisis prospectivo continuación del 'artículo 14 (misma población a estudio' se pretendía realizar una PSG a aquellas gestantes con escalas de cribado positivas, evidenciándose una baja calidad para el 'screening' de AOS durante el periodo del embarazo, debido a altas tasas de derivación falsa.   |
| Sleep-disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity | Bilgay Izci-Balserak and Grace W. Pien | 2010, EE. UU y <i>Current Opinion in Pulmonary Medicine</i>           | Revisión bibliográfica | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo                    | Las alteraciones metabólicas derivadas de los TRS repercuten de forma negativa en la gestación, causando trastornos hipertensivos y DMG mediante un aumento de la actividad simpática, inflamación y estrés oxidativo. Como consecuencia de modificaciones patológicas en el ambiente uterino, diversos estudios estiman complicaciones fetales (prematuridad, RCIU y bajo peso al nacer, entre otros), de las cuales, solo problemas en el control respiratorio en animales han sido contrastadas en su totalidad mediante amplios estudios. |
| Effects of maternal obstructive sleep apnoea on fetal growth: a prospective                                  | Alison M. Fung et al                   | 2013, EE. UU y <i>PLOS ONE</i>  | Estudio de cohorte     | Mujeres en 2º trimestre de gestación con sintomatología de AOS en 'the Mercery                      | Se demuestra que la AOS puede estar asociada por la alteración del crecimiento fetal al final del embarazo, incluso con disminuciones significativas del crecimiento y fetos PEG, las cuales se asocian más fuertemente con resultados perinatales adversos y   |

|   |                        |   |                        |  |  |
|---|------------------------|---|------------------------|--|--|
| cohort study  |                        |   |                        | Hospital for Women', Melbourne (n=371)   | mortalidad. En contraposición, se halla poca consistencia de relación entre desaturación materna y desaceleraciones en la FCF, aunque estos episodios hipóxicos maternos son mal tolerados por fetos con insuficiencia uteroplacentaria, deteriorando el crecimiento.  |
| Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009.   | Judette M. Louis et al | 2014, EE. UU y <i>Sleep Research Society</i>                          | Estudio de prevalencia | 55.781.965 embarazadas relacionadas por el alta hospitalaria   | Se observa una fuerte asociación entre complicaciones del embarazo con AOS, ya que en la población estudiada cualquier morbilidad materna fue más grave en mujeres con AOS. Se intuye asociación con partos prematuros y compromiso fetal, condiciones que se verían disminuidas con un tratamiento eficaz de la obesidad, al complicar potencialmente el estado de salud materno.   |
| Obstructive sleep apnea and pregnancy: the effect on perinatal outcomes   | A.M. Fung et al        | 2012, EE. UU y <i>Journal of Perinatology</i>                         | Revisión bibliográfica | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo   | AOS podría ser un importante factor predisponente de resultados perinatales adversos, cuya asociación se agrava con la obesidad. La CPAP es el tratamiento estrella de la AOS en la población general y habiendo obtenido datos de grandes beneficios en la gestación. queda por concluir si redujera la morbilidad perinatal.   |
| Association between Sleep Disordered Breathing during Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis | Liwen Li et al         | 2018, China y <i>Frontiers in Neurology</i>                           | Revisión sistemática   | Muestras elegidas de los estudios observacionales seleccionados para el artículo (35 estudios con una población total de 56.751.837 sujetos) | La AOS además de incrementar el riesgo de patologías maternas asociadas al embarazo como DMG y problemas hipertensivos, se ha descubierto una relación clara entre la AOS y RN pretérmino (mayor causa de mortalidad infantil) y asociación posible con alteraciones del comportamiento en la infancia. Por el contrario, se descarta la relación con bajo peso al nacer y baja puntuación en la escala Apgar al nacimiento. |
| Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy  | Judette M. Louis       | 2010, EE. UU y <i>American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i> | Estudio de cohorte     | Embarazadas entre 2000-2008 con diagnóstico de AOS (n=57)  | Gestantes diagnosticadas de AOS padecen con más frecuencia preeclampsia, entre otras, y además se les asocian complicaciones perinatales como un incremento del riesgo de parto prematuro y cesárea.   |
| Perinatal Outcomes Associated With Obstructive Sleep Apnea in Obese Pregnant Women  | Judette M. Louis       | 2013, EE. UU y <i>American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i> | Estudio de cohorte     | Mujeres mayores de edad embarazadas entre septiembre 2008 y agosto 2011 con IMC >30mg/m <sup>2</sup>   | La obesidad en coexistencia con AOS durante la gestación se ve relacionada con aumento del riesgo de preeclampsia, nacimiento por cesárea y mayores tasas de necesidad de ingreso del RN en UCIN tras el parto. No se halló asociación en el estudio de gestantes obesas con AOS y nacimientos pretérminos.  |

|   |                   |  |                                   |   |  |
|---|-------------------|--|-----------------------------------|---|--|
| Respiratory Effects of Gestacional Intermittent Hypoxia in the Developing Rat | David Gozal et al | 2003, EE. UU y <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> | Estudio experimental con animales | 4 experimentos según edad postnatal (n=18 x 4). Se obtuvieron un total de 19 camadas. | Las condiciones ambientales durante la Vida fetal y post natal precoz inducen alteraciones importantes en el desarrollo de la descendencia. Queda demostrada la relación entre sometimiento a hipoxia intermitente en la gestación tardía (IH-LG) con marcadas modificaciones en el patrón fenotípico respiratorio y posiblemente con alteraciones tardías en la memoria espacial. El peso al nacer de las ratas sometidas a IH-LG, aunque fue menor, se recuperó en los primeros 15 días postnatales. |
|---|-------------------|--|-----------------------------------|---|--|

## Anexo V. Listado de recomendaciones STROBE<sup>29</sup>.

| Título y resumen         | Punto | Recomendación   |
|--------------------------|-------|---|
|                          | 1     | (a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.<br>(b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.  |
| <b>Introducción</b>      |       |   |
| Contexto/fundamentos     | 2     | Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.   |
| Objetivos                | 3     | Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.  |
| <b>Métodos</b>           |       |   |
| Diseño del estudio       | 4     | Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.   |
| Contexto                 | 5     | Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.  |
| Participantes            | 6     | (a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento.<br>Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el procedo diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.<br>Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuente y métodos de selección de los participantes.<br>(b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición.<br>Estudios de casos y controles, en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso. |
| Variables                | 7     | Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusores y modificadores del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.  |
| Fuentes de datos/medidas | 8     | Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.  |
| Sesgos                   | 9     | Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.   |

|                                     |    |  |
|-------------------------------------|----|--|
| Tamaño muestral                     | 10 | Explique cómo se determinó el tamaño muestral.   |
| VARIABLES CUANTITATIVAS             | 11 | Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.   |
| Métodos estadísticos                | 12 | <p>(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión</p> <p>(b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.</p> <p>(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data).</p> <p>(d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento.<br/>Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles.<br/>Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo.</p> <p>(e) Describa los análisis de sensibilidad.</p> |
| <b>Resultados</b>                   |    |  |
| Participantes                       | 13 | <p>(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.</p> <p>(b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase.</p> <p>(c) Considere el uso de un diagrama de flujo.</p>  |
| Datos descriptivos                  | 14 | <p>(a) Describa las características de los participantes en el estudio (por ejemplo: demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.</p> <p>(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.</p> <p>(c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (por ejemplo: promedio y total).</p>  |
| Datos de las variables de resultado | 15 | <p>Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo.</p> <p>Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición.</p> <p>Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen.</p>   |
| Resultados principales              | 16 | <p>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (por ejemplo: IC del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p>   |

|                         |    |   |
|-------------------------|----|---|
|                         |    | <p>(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.</p> <p>(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.</p> |
| Otros análisis          | 17 | Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).  |
| <b>Discusión</b>        |    |   |
| Resultados claves       | 18 | Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.   |
| Limitaciones            | 19 | Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.   |
| Interpretación          | 20 | Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.  |
| Generabilidad           | 21 | Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).   |
| <b>Otra información</b> |    |   |
| Financiación            | 22 | Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.  |

**Anexo VI. Resultados obtenidos según la escala STROBE (elaboración propia).**

| <b>ARTÍCULOS<br/>(autor/es)</b>                       | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>10</b> | <b>11</b> | <b>12</b> | <b>13</b> | <b>14</b> | <b>15</b> | <b>16</b> | <b>17</b> | <b>18</b> | <b>19</b> | <b>20</b> | <b>21</b> | <b>22</b> | <b>TOTAL</b> |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| <b>Margarita Reyes-Zúñiga y Luis Torre-Bouscoulet</b> | Sí       | Sí       | Sí       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | No       | No       | No        | Sí        | No        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | No        | <b>13/22</b> |
| <b>Anna W. Kneitel et. al.</b>                        | Sí       | No       | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | <b>18/22</b> |
| <b>Shelly H. Tien et. al.</b>                         | Sí       | No       | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | No        | <b>17/22</b> |
| <b>F. L. Facco et. al.</b>                            | Sí       | No       | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | No        | <b>18/22</b> |
| <b>Kathleen M. Antony et al<sup>25</sup></b>          | Sí       | No       | Sí        | No        | Sí        | No        | Sí        | <b>19/22</b> |
| <b>Kathleen M. Antony et al<sup>26</sup></b>          | Sí       | No       | Sí        | No        | No        | <b>18/22</b> |
| <b>Alison M. Fung et al</b>                           | Sí       | No       | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | Sí        | SI        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | <b>19/22</b> |
| <b>Judette M. Louis et al<sup>3</sup></b>             | Sí       | Si       | No       | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | <b>19/22</b> |
| <b>Judette M. Louis<sup>6</sup></b>                   | Sí       | No       | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | <b>19/22</b> |
| <b>Judette M. Louis et al<sup>9</sup></b>             | Sí       | No       | Sí        | No        | Sí        | Sí        | Sí        | No        | Sí        | <b>19/22</b> |

## Anexo VII. Listado de recomendaciones según la escala ARRIVE 2.0.<sup>29</sup>

### LAS 10 ESENCIALES

Estos *ítems* recogen la información básica y mínima a incluir en el artículo. Sin esta información, los lectores y revisores no pueden evaluar la fiabilidad de los hallazgos.

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Diseño del estudio</b>                    | 1 | <p>Detalles resumidos del diseño de cada experimento, sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Los grupos que se están comparando, incluyendo los grupos control. Si no se utilizan grupos control, se debe justificar.</li> <li>b. La unidad experimental (un animal, una camada, una jaula de animales).</li> </ul>   |
| <b>Tamaño de la muestra</b>                  | 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Especificar el número exacto de unidades experimentales de cada grupo y el número total en cada experimento. E indicar también el número total de animales utilizados.</li> <li>b. Explicar cómo se ha decidido el tamaño de la muestra, proporcionando detalles sobre el cálculo del tamaño de la muestra a priori, en caso de que se haya realizado.</li> </ul>   |
| <b>Criterios de inclusión y de exclusión</b> | 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Describir todos los criterios utilizados en la inclusión y exclusión de animales (o unidades experimentales) durante el experimento, y datos durante el análisis. Especificar si estos criterios se establecieron a priori, y si no fue así, decirlo explícitamente.</li> <li>b. Informar sobre cualquier animal, unidad experimental o datos no incluidos en el análisis, especificando la razón. Si no ha habido exclusiones, decirlo explícitamente.</li> <li>c. Decir el valor exacto de 'n' en cada grupo experimental.</li> </ul>   |
| <b>Aleatorización</b>                        | 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Informar sobre si se ha utilizado aleatorización para distribuir las unidades experimentales en los diferentes grupos de tratamiento y de control. En caso afirmativo, informar sobre el método utilizado para determinar la secuencia de aleatorización.</li> <li>b. Describir la estrategia utilizada para minimizar las variables de confusión, como el orden de los tratamientos y mediciones o localización de los animales/jaulas. Si no se han controlado las variables de confusión, se debe decir de forma explícita.</li> </ul> |
| <b>Cegamiento</b>                            | 5 | <p>Describir quién tenía conocimiento de la distribución de los grupos en las diferentes fases del experimento (durante la</p>  |

distribución, la realización del experimento, la evaluación de los resultados y el análisis de los datos).

|                                      |    |  |
|--------------------------------------|----|--|
| <b>Medida de los resultados</b>      | 6  | <ul style="list-style-type: none"><li>a. Definir claramente todas las medidas evaluadas (por ejemplo, muerte celular, marcadores celulares, o cambios del comportamiento).</li><li>b. Especificar la medida de resultado primaria, es decir, la medida de resultado que se ha utilizado para determinar el tamaño de la muestra.</li></ul>   |
| <b>Métodos estadísticos</b>          | 7  | <ul style="list-style-type: none"><li>a. Proporcionar detalles de los métodos estadísticos utilizados para cada análisis, incluyendo el software utilizado.</li><li>b. Describir cualquier método utilizado para evaluar si los datos se ajustan a las suposiciones estadísticas, y lo que se ha hecho de no ser así.</li></ul>  |
| <b>Animales experimentales</b>       | 8  | <ul style="list-style-type: none"><li>a. Proporcionar información sobre los animales utilizados, incluyendo la especie, raza y subcepa, el sexo, la edad o etapa del desarrollo y, si procede, el peso.</li><li>b. Proporcionar toda la información relevante sobre el origen de los animales, su estado de salud/ inmunitario, su estado de modificación genética, su genotipo y cualquier procedimiento previo al que hayan sido sometidos.</li></ul>        |
| <b>Procedimientos experimentales</b> | 9  | <p>Describir detalladamente los procedimientos de cada grupo experimental, incluyendo los controles, al objeto que otros investigadores puedan replicarlos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Lo que se ha hecho, cómo se ha hecho y lo que se ha utilizado.</li><li>b. Cuando y con qué frecuencia.</li><li>c. Dónde (incluyendo la información sobre los periodos de aclimatación).</li><li>d. Por qué (justificar los procedimientos).</li></ul> |
| <b>Resultados</b>                    | 10 | <p>En cada uno de los experimentos realizados, incluyendo las repeticiones, informar sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Los datos estadísticos resumidos/descriptivos, con medidas de la variabilidad, en su caso (por ejemplo, media y desviación estándar, o mediana e intervalo).</li><li>b. En su caso, el tamaño del efecto con un intervalo de confianza.</li></ul>   |

## LA LISTA RECOMENDADA

Estos *ítems* complementan las 10 Esenciales y añaden un contexto importante al estudio. Lo más correcto es proporcionar información de los *ítems* incluidos en ambos sets.

|   |    |   |
|---|----|---|
| <b>Resumen</b>                                    | 11 | Hacer un resumen adecuado de los objetivos de la investigación, las especies animales, la cepa y el sexo, los métodos más importantes, los hallazgos principales, y las conclusiones del estudio.   |
| <b>Antecedentes</b>                               | 12 | <p>a. Incluir suficiente información científica sobre los antecedentes para que se comprenda la razón y contexto del estudio, así como explicar el enfoque experimental.</p> <p>b. Explicar cómo se ajusta la especie animal y el modelo utilizado a los objetivos científicos y, si procede, la relevancia en la biología del ser humano.</p>  |
| <b>Objetivos</b>                                  | 13 | Describir claramente lo que se pretende averiguar con la investigación, los objetivos, y, si procede, las hipótesis específicas que se están probando.  |
| <b>Informe ético</b>                              | 14 | Dar el nombre del comité ético o institución equivalente que ha aprobado el uso de animales en el estudio, y el número de autorización del proyecto. En caso de que el estudio no cuente con un informe ético, se debe justificar la razón.   |
| <b>Alojamiento y manejo</b>                       | 15 | Se debe proporcionar detalles del alojamiento y manejo de los animales, incluyendo el enriquecimiento.  |
| <b>Cuidado de los animales y vigilancia</b>       | 16 | <p>a. Hay que describir cualquier intervención o medida tomada en los protocolos experimentales para disminuir el dolor, sufrimiento y angustia de los animales.</p> <p>b. También comunicar cualquier efecto adverso esperado o no.</p> <p>c. Asimismo, describir los puntos finales humanitarios establecidos para el estudio, los signos que se controlan y la frecuencia de la monitorización. Si el estudio no cuenta con puntos finales humanitarios, se debe señalar expresamente.</p> |
| <b>Interpretación / implicaciones científicas</b> | 17 | <p>a. Interpretar los resultados, teniendo en cuenta los objetivos del estudio y las hipótesis, las teorías actuales y cualquier otro estudio relevante en la literatura científica.</p> <p>b. Comentar las limitaciones del estudio, incluyendo cualquier fuente potencial de desviación, las limitaciones del modelo animal y la imprecisión asociada a los resultados.</p>   |

|                                 |    |   |
|---------------------------------|----|---|
| <b>Generalización /traslado</b> | 18 | Comentar si y de qué manera los hallazgos del estudio se pueden generalizar a otras especies o condiciones experimentales, incluyendo su relevancia para la biología humana (si procede).   |
| <b>Registro del protocolo</b>   | 19 | Declarar si el protocolo, (incluyendo la pregunta a contestar, las características clave del diseño y el plan de análisis), se ha preparado antes del estudio, y si se ha registrado y endónde.   |
| <b>Acceso a los datos</b>       | 20 | Describir si y dónde se pueden encontrar los datos del estudio.   |
| <b>Declaración de intereses</b> | 21 | <p>a. Declarar cualquier conflicto de intereses, financieros o no. Si no hay conflicto de intereses, se debe decir.</p> <p>b. También informar sobre las fuentes de financiación (incluyendo las becas o ayudas), y el papel de las entidades financiadoras en el diseño, análisis y comunicación. del estudio.</p> |

**Anexo VIII. Resultados obtenidos según la escala ARRIVE 2.0.**  
**(elaboración propia).**

| <b>ÍTEM / ARTÍCULO<br/>(autor/es)</b> | <b>Abdelnaby Khalyfa<br/>et. al.</b> | <b>David Gozal<br/>et al</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 1b                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 2a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 2b                                    | No                                   | No                           |
| 3a                                    | No                                   | No                           |
| 3b                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 3c                                    | No                                   | No                           |
| 4a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 4b                                    | Sí                                   | No                           |
| 5                                     | Sí                                   | Sí                           |
| 6a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 6b                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 7a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 7b                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 8a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 8b                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 9a                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 9b                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 9c                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 9d                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 10a                                   | Sí                                   | Sí                           |
| 10b                                   | Sí                                   | Sí                           |
| 11                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 12a                                   | Sí                                   | Sí                           |
| 12b                                   | No                                   | No                           |
| 13                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 14                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 15                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 16a                                   | No                                   | Sí                           |
| 16b                                   | No                                   | Sí                           |
| 16c                                   | Sí                                   | Sí                           |
| 17a                                   | Sí                                   | Sí                           |
| 17b                                   | Sí                                   | No                           |
| 18                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 19                                    | No                                   | Sí                           |
| 20                                    | Sí                                   | Sí                           |
| 21 <sup>a</sup>                       | Sí                                   | No                           |
| 21b                                   | Sí                                   | Sí                           |
| <b>TOTAL</b>                          | <b>31/38</b>                         | <b>31/38</b>                 |

**Anexo IX. Listado de recomendaciones<sup>30</sup> y resultados obtenidos según guía PRISMA (elaboración propia).**

| <b>Sección/tema</b>                  | <b>Ítem n.º</b> | <b>Ítem de la lista de verificación</b>  | <b>Localización del ítem en la publicación</b> |
|--------------------------------------|-----------------|--|--|
| <b>TÍTULO</b>                        |                 |  |  |
| Título                               | 1               | Identifique la publicación como una revisión sistemática.  | 1  |
| <b>RESUMEN</b>                       |                 |  |  |
| Resumen estructurado                 | 2               | Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020.   | 1  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>                  |                 |  |  |
| Justificación                        | 3               | Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.  | 2  |
| Objetivos                            | 4               | Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.   | 2  |
| <b>MÉTODOS</b>                       |                 |  |  |
| Criterios de elegibilidad            | 5               | Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.   | 2  |
| Fuentes de información               | 6               | Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.                                    | 2  |
| Estrategia de búsqueda               | 7               | Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.  | 2  |
| Proceso de selección de los estudios | 8               | Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las | 2-3  |

| Sección/tema  | Ítem n.º | Ítem de la lista de verificación  | Localización del ítem en la publicación |
|---|----------|---|---|
|   |          | herramientas de automatización utilizadas en el proceso.  |   |
| Proceso de extracción de los datos                          | 9        | Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | 2-3                                     |
| Lista de los datos  | 10a      | Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.   | 3                                       |
|   | 10b      | Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.  | 3                                       |
| Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales | 11       | Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.   | 2-3                                     |
| Medidas del efecto  | 12       | Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos,  | 4-5                                     |

| Sección/tema                           | Ítem n.º | Ítem de la lista de verificación  | Localización del ítem en la publicación |
|--|----------|---|---|
|  |          | diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.   |   |
|  | 13a      | Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis.  | 2                                       |
|  | 13b      | Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.   | 2                                       |
|  | 13c      | Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.   | 2                                       |
| Métodos de síntesis                    | 13d      | Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados. | 3                                       |
|  | 13e      | Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).  | 4                                       |
|  | 13f      | Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.   | 4                                       |
| Evaluación del sesgo en la publicación | 14       | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).   | 5                                       |
| Evaluación de la                       | 15       | Describa los métodos utilizados para evaluar la   | 3                                       |

| Sección/tema                                 | Ítem n.º | Ítem de la lista de verificación  | Localización del ítem en la publicación |
|--|----------|---|---|
| certeza de la evidencia                      |          | certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.   |   |
| <b>RESULTADOS</b>                            |          |   |   |
| Selección de los estudios                    | 16a      | Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo   | 2                                       |
|  | 16b      | Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.  | 2                                       |
| Características de los estudios              | 17       | Cite cada estudio incluido y presente sus características.  | 4-5                                     |
| Riesgo de sesgo de los estudios individuales | 18       | Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.  | Material suplementario (figura 3)       |
| Resultados de los estudios individuales      | 19       | Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.   | 4-5                                     |
| Resultados de la síntesis                    | 20a      | Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.   | Material suplementario (figura 3)       |
|  | 20b      | Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto. | 3-4-5<br>4-5                            |
|  | 20c      | Presente los resultados de todas las  | 6                                       |

| Sección/tema             | Ítem n.º | Ítem de la lista de verificación   | Localización del ítem en la publicación |
|--------------------------|----------|--|---|
|                          |          | investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.  |   |
|                          | 20d      | Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.                          |   |
| Sesgos en la publicación | 21       | Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada. | Material suplementario (figura 3)       |
| Certeza de la evidencia  | 22       | Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.   | 4-5-6                                   |
| <b>DISCUSIÓN</b>         |          |  |   |
|                          | 23a      | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.   | 5                                       |
|                          | 23b      | Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.  | 7                                       |
| Discusión                | 23c      | Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.   | 7                                       |
|                          | 23d      | Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.   | 5                                       |
| <b>OTRA INFORMACIÓN</b>  |          |  |   |
|                          | 24a      | Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.     | 1<br>1/7                                |
| Registro y protocolo     | 24b      | Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.  | 1                                       |
|                          | 24c      | Describa y explique cualquier enmienda a la  | 7                                       |

| <b>Sección/tema</b>                                 | <b>Ítem n.º</b> | <b>Ítem de la lista de verificación</b>   | <b>Localización del ítem en la publicación</b> |
|---|-----------------|---|--|
|   |                 | información proporcionada en el registro o en el protocolo.   |  |
| Financiación  | 25              | Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.  | 7  |
| Conflicto de intereses                              | 26              | Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.  | 9  |
| Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales | 27              | Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión. | 7  |

**Anexo X. Listado de recomendaciones para revisiones según la guía CASPe<sup>31</sup>.**

| <b>Preguntas de eliminación</b>  | <b>Respuesta</b>   |
|--|--|
| 1.- ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?  | SÍ / NO SÉ / NO  |
| 2.- ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?   |  |
| <b>Preguntas detalladas</b>  | <b>Respuesta</b>   |
| 3.- ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?   | SÍ / NO SÉ / NO  |
| 4.- ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?           |  |
| 5.- Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado 'combinado', ¿era razonable hacer eso? |  |
| <b>Preguntas sobre resultados</b>  | <b>Respuesta de forma desarrollada</b>                     |
| 6.- ¿Cuál es el resultado global de la revisión?   | <i>Ver Anexo IV. Tabla 5. Tabla de extracción de datos</i> |
| 7.- ¿Cuál es la precisión del resultado?   | <i>Indicación de intervalos de confianza (IC)</i>          |
| <b>Aplicabilidad de resultados</b>   | <b>Respuesta</b>   |
| 8.- ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?   | SÍ / NO SÉ / NO  |
| 9.- ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?   |  |
| 10.- ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?   | SÍ / NO  |

**Anexo XI. Resultados obtenidos según la guía CASPe (elaboración propia).**

| <b>Autores/ preguntas</b>              | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b>       | <b>9</b> | <b>10</b> | <b>Total</b> |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------------|----------|-----------|--------------|
| Alejandro Ramírez Guirado et. al.      | Sí       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>10/10</b> |
| David Martínez-Briseño et. al.         | Sí       | Sí       | No       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>8/10</b>  |
| Daniel Schönfeld y Daniel Pérez-Chada  | Sí       | Sí       | Sí       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>9/10</b>  |
| Jennifer E. Domínguez et. al.          | Sí       | Sí       | No       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>8/10</b>  |
| Ghada Bourjeily et. al.                | Sí       | Sí       | Sí       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>9/10</b>  |
| Juan Facundo Nogueira                  | Sí       | No       | No       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | No se muestran | Sí       | Sí        | <b>6/10</b>  |
| Bilgay Izci-Balserak and Grace W. Pien | Sí       | Sí       | Sí       | No       | Sí       | Sí       | No       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>8/10</b>  |
| A.M. Fung et al                        | Sí       | Sí       | No       | No       | Sí       | Sí       | Sí       | IC 95%         | Sí       | Sí        | <b>8/10</b>  |