

IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES BIOMARCADORES DE IMÁGENES APLICADOS A LA MEDICINA DE PRECISIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS) REVISIÓN SISTEMÁTICA

Bianco G ¹, Paz A ², Suárez A³, Otero L⁴

1. Odontólogo residente Posgrado de Ortodoncia PUJ
2. Odontóloga residente Posgrado de Ortodoncia PUJ
3. Odontóloga-Epidemióloga MS(c) Salud pública. Docente Posgrado PUJ
4. Odontóloga especialista en Ortodoncia, magister en microbiología con énfasis en genética, PhD en ciencias biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana.

RESUMEN

Antecedentes: La búsqueda de biomarcadores de imagen para la apnea obstructiva del sueño (AOS) surge de la necesidad de desarrollar una herramienta efectiva para el diagnóstico. **Objetivo:** Identificar a través de la medicina de precisión, biomarcadores de imagen en fotografía e imágenes para la orientación diagnóstica en adultos con AOS **Método:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE(PubMed), Embase, Scopus y Web of Science; fueron incluidos estudios publicados entre el 1 de enero del 2010 hasta el 1 de abril del 2020 con pacientes adultos diagnosticados con AOS con resultados potenciales de ser empleados como biomarcador de imagen en medicina de precisión se incluyeron diseños de estudio de tipo observacional analítico (estudios transversales, casos y controles y cohorte), estudios de pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados a pacientes adultos mayores de 18 años, diagnosticados con AOS y valorados con imágenes diagnósticas. **Resultados:** Se identificaron 416 artículos, de los cuales se seleccionaron 24 que cumplieron con los criterios de inclusión. La depuración y filtro final arrojó 14 artículos que fueron clasificados según su nivel de evidencia y grado de recomendación. Según parámetros en imágenes se encontró una correlación entre: la distancia del plano mandibular al hueso hioides, longitud del paladar blando, longitud faríngea, volumen de la vía aérea superior, volumen y tejido adiposo de la lengua con la severidad del índice apnea-hipopnea (IAH), la saturación de oxígeno, la presión espiratoria negativa y la presión crítica de colapso (Pcrit). Según los parámetros fotográficos se encontró una correlación entre el área del contorno cervicomenal, ancho facial y ángulo tragus-rama-stomion con el IAH. **Conclusión:** Se identificaron parámetros polisomnográficos relacionados con medidas obtenidas por imágenes diagnósticas que podrían ser empleados como biomarcadores de imagen después de ser validados en diferentes poblaciones.

Palabras clave

Apnea del sueño-medicina de precisión-biomarcador de imagen-facial-radiología

Abstract

Background: The search for imaging biomarkers for obstructive sleep apnea (OSA) arises from the need to develop an effective diagnostic tool. **Objective:** To identify imaging biomarkers for diagnostic guidance in adults with OSA based on craniofacial features in photography and diagnostic images through precision medicine. **Method:** An electronic search was carried out in the MEDLINE (Pubmed), Embase, Scopus, and Web of Science databases; Studies published from January 1st, 2010 to April 20th, 2020 with adult patients diagnosed with OSA were included with the potential of being used as an imaging biomarker in precision medicine. Analytical observational studies (cross-sectional, case-control and cohort studies), diagnostic test studies, systematic reviews and meta-analysis which included adult patients over 18 years of age, diagnosed with OSA, and assessed with diagnostic images. **Results:** 416 articles were identified, of which 24 were selected that met the inclusion criteria. The final filter yielded a total of 14 articles that were later classified according to their level of evidence and grade of recommendation. According to parameter found in images, a correlation was found between: the distance from the mandibular plane to the hyoid bone, length of the soft palate, pharyngeal length, the volume of the upper airway, volume and adipose tissue of the tongue with the severity of apnea-hypopnea index (AHI), a saturation of oxygen, negative expiratory pressure, and critical collapse pressure (Pcrit). According to the photographic parameters, a correlation was found between the area of the cervicomental contour, facial width, and the tragus-ramus-stomion angle with the AHI. **Conclusion:** Polysomnographic parameters were related to measurements obtained by diagnostic images. These images could be used as imaging biomarkers after being validated in different populations.

Key words

Sleep apnea- precision medicine- imaging biomarker-facial-radiology

INTRODUCCION

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por un cierre intermitente de la vía aérea superior durante el sueño, acompañado de un colapso de las paredes faríngeas (1). Benjafiel y cols. reportaron en el año 2019, una prevalencia global mayor al 50% de AOS, en países como Estados Unidos, Francia, Alemania, Rusia, Japón, China, India, Pakistán, Nigeria y Brasil (2). Mientras que Ruiz y cols. (2016), encontraron una prevalencia de AOS del 19% según el cuestionario de Berlín y del 26.9% según el cuestionario STOP-BANG (3).

El diagnóstico definitivo de la AOS se basa en la polisomnografía (PSG), siendo el “gold standard” del diagnóstico (4). Sin embargo, entre el 80 al 90% de los individuos con AOS no son diagnosticados (5), incrementando así el riesgo de accidentes de tránsito, enfermedad coronaria, infarto del miocardio, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, arritmias cardíacas, deterioro neurocognitivo y muerte súbita (6). Aunque la PSG sea el “gold standard” para el diagnóstico de AOS, este examen no identifica las

alteraciones anatómicas de la vía aérea superior las cuales están íntimamente relacionadas con su etiopatogenia (7), (8). Entre los principales factores de riesgo anatómicos relacionados a un mayor colapso de la vía aérea se encuentran: el retrognatismo mandibular, hipoplasia del maxilar, posición inferior del hueso hioides, disminución transversal de la vía aérea, aumento del volumen de la lengua, acúmulo de grasa en la base de la lengua, aumento del tamaño del paladar blando y mayor acúmulo de tejido adiposo en la vía aérea superior. Estas alteraciones pueden ser diagnosticadas a partir del uso de diferentes imágenes como la radiografía lateral de cráneo (9), resonancia magnética (RM) (10), tomografía de haz cónico (CBCT) (11), (12) y fotografía facial (13), (14). Diversos autores han reportado el uso de diferentes imágenes diagnósticas para valorar las características anatómicas correlacionadas con la presencia y la severidad de la AOS, dentro del área de la medicina de precisión (15). Sin embargo, no se ha llegado a un consenso de los parámetros más eficaces para el diagnóstico y seguimiento de esta condición. Por esta razón, la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AASM) ha recomendado emprender investigaciones sobre el uso de estas herramientas en la medicina de precisión (27).

La medicina de precisión fue definida por la *National Institute of Health* como un concepto nuevo para la prevención y tratamiento de enfermedades basándose en la variabilidad genética, fenotipo y exposomas (el medio ambiente y estilo de vida de cada individuo). Es decir, encontrar tratamientos específicos para cada caso y de esta manera tratar al individuo y no a la enfermedad (16). La medicina de precisión, incluye *biomarcadores de imagen*, los cuales son descritos como “...*imágenes utilizadas para detectar procesos biológicos normales, enfermedades o respuesta a un tratamiento...*” (15). Un biomarcador de imagen permite obtener información complementaria en el diagnóstico radiológico o fotográfico y detectar la presencia de una patología o lesión; medir la situación biológica, definir la historia natural de la enfermedad, progreso y resultados de un tratamiento, y establecer fenotipos del individuo (17). El uso de biomarcadores de imagen para la AOS, surge desde la necesidad de desarrollar una herramienta más rápida, menos invasiva y más económica para orientar el diagnóstico (13), (14). La disponibilidad de las historias clínicas electrónicas permite utilizar las herramientas de machine learning y deep learning para el análisis “*big data*” con el propósito de incorporar nuevas técnicas de análisis para establecer las características fisiológicas, clínicas, algoritmos de riesgo y biomarcadores de imagen para diferentes enfermedades, entre ellas la AOS (18).

Las imágenes tienen un papel fundamental en la evaluación de las características anatómicas asociadas con el colapso de la vía aérea superior en personas con AOS, por lo que son consideradas como herramientas para el desarrollo de biomarcadores de diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Los análisis fotográficos faciales, las medidas cefalométricas como la distancia del hueso hioides al plano mandibular y factores intraorales como el volumen de la lengua, son algunos de los parámetros planteados para el desarrollo de modelos de predicción clínica, basados en el fenotipo morfológico craneofacial del paciente (14).

Una de las ventajas de los biomarcadores de imagen sobre otra clase de biomarcadores es que no son invasivos para el paciente (19). Los biomarcadores de imagen fueron implementados por primera vez en oncología (20), y se han expandido a otras áreas del conocimiento. Esta es una herramienta que tiene un gran potencial de detectar alteraciones anatómicas, por lo que podría ser implementada en el área de la medicina del sueño en el corto plazo (21). Entre los ejemplos de biomarcadores de imagen utilizados en la práctica clínica, están el puntaje de calcio (puntaje de Agatston) como método de detección de enfermedad coronaria en personas con dolor torácico de bajo riesgo (19) y el riesgo de desarrollar AOS (22); el índice de medición de perfusión hepática en angiotomografías computarizada, como un biomarcador para la detección de metástasis en el hígado por cáncer colorrectal (19).

Gonçalves y cols. (2013), han propuesto el uso de radiografías de cráneo laterales para documentar la correlación entre la distancia hueso hioides-plano mandibular con el índice de apnea hipopnea (1). Kim y cols. (2014), reportaron un acúmulo de grasa en la base de la lengua en pacientes con obesidad y AOS, el cual puede ser detectado a través de RM (23). Bonsignore y cols. (2017), detectaron aumento en el tamaño de la lengua por acúmulo de grasa a través de RM (1). Buchanan y cols. (2016), identificaron a través de tomografías que los pacientes que sufren de AOS tienen una vía aérea disminuida (24). Lee y col. (2009) reportaron la utilidad de las fotografías faciales de frente y de perfil para proporcionar datos anatómicos de predicción de AOS, como la obesidad regional (ancho de la cara), acúmulo de grasa en la parte anterior del cuello, deficiencia mandibular, posición inferior del hueso hioides, y el ancho orbitario (14). A pesar de la evidencia presentada, la utilización de imágenes diagnósticas en algoritmos de predicción y medicina de precisión aún no ha sido establecida para pacientes con AOS (25).

Debido a la necesidad de identificar los biomarcadores válidos para el diagnóstico de este trastorno del sueño, se realizó una revisión sistemática con el propósito de identificar los biomarcadores de imagen que pueden ser utilizados para la orientación diagnóstica en pacientes adultos con AOS a través de la medicina de precisión.

Método

La presente investigación se desarrolló bajo el diseño de revisión sistemática de la literatura mediante la estructura de la pregunta PIO: P: Pacientes adultos diagnosticados con apnea del sueño; I: Medicina de precisión (procesamiento de imagen y análisis computarizado) ; O: Biomarcador de imagen (facial y radiológico), para responder la pregunta de investigación: *¿En pacientes adultos diagnosticados con apnea del sueño que imágenes basadas en medicina de precisión (procesamiento de imagen o análisis computarizado) pueden ser aplicadas como un biomarcador de imagen?*

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de MEDLINE (vía Ovid o PubMed), Embase, Scopus y Web of Science; asimismo se incluyó literatura gris durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2010 hasta el 1 de abril del 2020. Se incluyeron investigaciones cuya población de

estudio presentaba un diagnóstico de AOS, corroborado por imágenes diagnósticas en pacientes mayores de 18 años, los cuales utilizaron biomarcadores basados en imágenes para la orientación diagnóstica de pacientes con apnea obstructiva del sueño. Se incluyeron publicaciones científicas en inglés y español. Se excluyeron artículos científicos que evaluaron pacientes sindrómicos con AOS, pacientes diabéticos y fumadores.

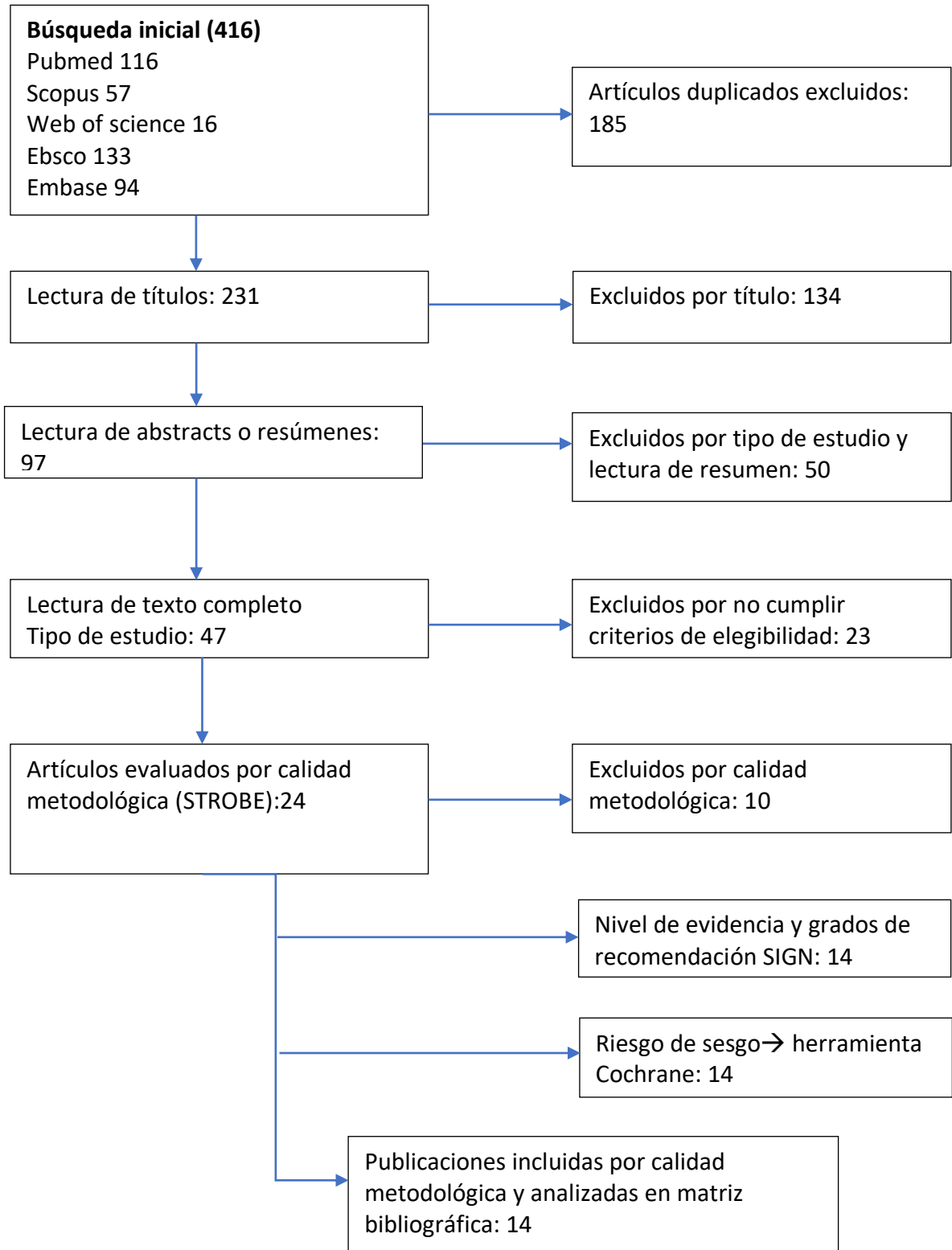
Se tomaron en cuenta diseños de estudio de tipo observacional analítico (estudios transversales, casos y controles y cohorte), estudios de pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas y meta-análisis con el fin de responder la pregunta PIO. Se aplicó lenguaje controlado y no controlado, utilizando una combinación de los términos "*facial*", "*radiology*" "*image processing*" "*computer assisted*" y "*sleep apnea*" adicionalmente se individualizó la búsqueda según la base de datos. Se personalizaron los protocolos de búsqueda según los parámetros de cada base de datos con el fin de optimizar el número de artículos encontrados. (Ver ANEXO 1)

La estrategia de búsqueda empleó lenguaje controlado y no controlado. Se excluyeron las publicaciones duplicadas por medio de la técnica manual en Excel. Posteriormente, se desarrolló la lectura de títulos, resúmenes y texto completo. Se realizó la evaluación de la calidad metodológica por medio de la herramienta STROBE para los diseños observacionales analíticos, QUADAS para los estudios de pruebas diagnósticas, PRISMA para revisiones sistemáticas y meta-análisis (Ver ANEXO 3,4); y SIGN para la identificación de niveles de evidencia y grados de recomendación (Ver tabla 1). Para evaluar el riesgo de sesgo se empleó adicionalmente la herramienta Cochrane (Ver ANEXO 2).

Los artículos incluidos en el filtro final, se analizaron a través de una matriz bibliográfica que permitió dar respuesta a las unidades de análisis de la investigación. La sistematización del proceso se reporta en un flujograma, en los que se incluyen los filtros de cada proceso (Ver figura 1).

RESULTADOS

Flujograma de búsqueda (Fig. 1)



Resultados

Por medio de la búsqueda inicial se identificaron 416 artículos, de los cuales sólo 14 cumplieron los criterios de elegibilidad y pasaron todos los filtros descritos en el flujograma. Todos los artículos incluidos fueron de tipo observacional analítico por lo cual fueron evaluados en su calidad metodológica mediante la herramienta STROBE. No se identificaron estudios de diseño de pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas, ni meta-análisis. La tabla 1 describe los hallazgos identificados en los 14 artículos frente a las unidades de análisis propuestas por la investigación. (Ver Figura 1 y Tabla 1).

Matriz bibliográfica (Tabla. 1)

Autor Año	Diseño del estudio	Población-participantes	Tipo de específico de (Tratamiento-intervención-diagnóstico-exposición)	Resultados	Conclusiones	Niveles de evidencia	Grados de recomendación
Espinoza-Cuadros F, Fernández-Pozo R, Toledano DT, Alcázar-Ramírez JD, López-Gonzalo E, Hernández-Gómez LA. Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment. Comput Math Methods Med. 2015;2015:1–13.	Transversal (Modelo de predicción) con componente analítico	Récords médicos de 285 hombres con un promedio de edad entre 48.4±12.0 atendidos en el Hospital Quirón Málaga (España). Todos los pacientes presentaron sintomatología asociada a AOS.	Se confirmó el diagnóstico de AOS por medio de una PSG con el índice de apnea-hipopnea (IAH). Realizaron un análisis acústico y fotográfico (foto de frente y de perfil). Obtuvieron 570 fotografías a las que se les realizó un método de trazado automático del contorno cervicomentar, ancho facial y ángulo tragus-rama-stomion. Investigaron el uso de fotografías y procesamiento del habla para determinar el IAH.	<ul style="list-style-type: none"> • IAH con medidas craneofaciales (área del contorno cervicomentar, ancho facial y ángulo tragus-rama-stomion) el CC fue de 0.37 • Se encontró una correlación entre las variables clínicas con medidas craneofaciales (CC=0.47). • Se encontró una baja correlación entre el IAH y las frecuencias formantes con vocales sostenidas. • Las características craneofaciales no calibradas junto a las variables clínicas (IAH, peso en kg, altura en cm, IMC en kg/m², años y perímetro cervical) presentaron una precisión del 72.2% en la predicción del IAH. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. La AOS se pudo predecir que cuando se utilizan medidas craneofaciales como: área del contorno cervicomentar, ancho facial y ángulo tragus-rama-stomion. Estas medidas en conjunto con el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro cervical pueden predecir el IAH en un 72.2%. 2. El uso de técnicas de procesamiento de voz presentó una baja correlación con la estimación del IAH. 	2+	C
Ahn SH, Kim J, Min HJ, Chung HJ, Hong JM, Lee J-G, et al. Tongue Volume Influences Lowest Oxygen Saturation but Not Apnea-Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea. PloS One. 2015;10(8):e0135796.	Observacional retrospectivo (concordancia) con componente analítico	Récords médicos de 64 hombres Coreanos de 20 a 71 años atendidos en la clínica del sueño del Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de la Universidad de Yonsei de Enero del 2012 a Mayo del 2013.	A través de tomografía (CT) con reconstrucción en 3D, midieron el volumen de la lengua, volumen de espacio de la vía aérea posterior y espacio intra mandibular. Realizaron una evaluación radiográfica en la que analizaron el plano mandibular al hueso hioides (PMH) y el espacio aéreo posterior (PAS). A través de un análisis lineal y multivariable se buscó la asociación entre IAH, RDI índice de disturbio respiratorio, saturación baja de O ₂ , ODI índice de desaturación de oxígeno, volumen de lengua, volumen de PASV, escala de Mallampati, clasificación de Friedman, PAS, MP-H, IMC).	<ul style="list-style-type: none"> • El volumen de la lengua y del espacio posterior de la vía aérea no tenían correlación con el IAH, la IDR o la saturación de O₂ baja. • El volumen de la lengua se correlacionó con la saturación de O₂ más baja durante el sueño en pacientes con AOS (p = 0,027). • No hubo asociación entre el volumen de la lengua o el espacio posterior de la vía aérea y el IAH. • El PM-H estaba fuertemente asociado con el IAH (r=0.405). • El IMC tuvo una fuerte correlación positiva con IAH (r = 0.474, p <0.001) y RDI (r=0.517, p <0.001). • El volumen de la lengua fue significativamente mayor en el grupo de AOS Moderado-Severo que en el grupo Normal-Leve (p=0.038). • El PM-H fue significativamente más grande en el grupo Moderado-Severo que en el grupo Normal-leve (p=0.034). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. El volumen total de la lengua estuvo correlacionado con la saturación baja de oxígeno durante el sueño pero no con el IAH o RDI. 2. Pacientes con AOS moderado-severo presentaron un mayor volumen de la lengua y una mayor distancia PM-H. 3. El volumen de la vía aérea superior no influyó de forma significativa con el IAH o la baja saturación de oxígeno. 	2+	C

<p>Zhao D., Li Y., Xian J., Qu Y., Zhang J., Cao X., et al. Relationship of genioglossus muscle activation and severity of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome among Chinese patients. Acta Otolaryngol (Stockh). 2016;136(8):819-2</p>	<p>Corte transversal con componente analítico</p>	<p>35 hombres con AOS (promedio 40.08±2.95 años) y 10 hombres sanos control (promedio 36.50±2.32 años) atendidos en el Hospital de Beijing Tongewen, Universidad Capital médica (China).</p>	<p>La vía aérea superior fue analizada por medio de tomografía computarizada 3D (3D-CT) en todos los pacientes. Se les realizó PSG y electromiografía del geniogloso sincrónica (GGEMG) utilizando electrodos intraorales. Por cada respiración determinaron las siguientes variables: GGEMG tónico (activación más baja durante la expiración), GGEMG pico fásico (pico de activación durante la inspiración) y GGEM fásico (diferencia entre el pico fásico y tónico). Realizaron una reconstrucción volumétrica en CT de la vía aérea superior en el que se dividió en velofaringe y glosofaringe para el estudio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El GGEMG promedio y el GGEMG tónico fueron más altos en los pacientes con AOS que en los controles durante la vigilia y el período de inicio temprano del sueño (tres respiraciones) ($p < 0.01$). • Ocho pacientes con AOS habían aumentado GGEMG al comienzo del sueño, y 27 pacientes habían disminuido los valores de GGEMG. • Entre los dos grupos, se presentó una diferencia significativa en el índice de apnea-hipopnea (IAH), el área mínima de la vía aérea transversal (mCAS) y la dimensión mínima de la vía aérea lateral (mLAT) en la velofaringe ($p < 0.05$). • El cambio en GGEMG, GGEMG fásico y GGEMG tónico de vigilia a sueño mostró correlaciones positivas con IAH y correlaciones negativas con las medidas en la velofaringe (mLAT y mCAS) ($p < 0.05$). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. La compensación neuromuscular rápida impulsada por reflejos en respuesta a cargas mecánicas pesadas podría existir al inicio temprano del sueño en pacientes con AOS. 2. La variabilidad de GGEMG al inicio del sueño está asociada con la severidad de la AOS. 3. Una disminución en GGEMG al comienzo del sueño podría sugerir un AOS más severo. 	<p>2+</p>	<p>C</p>
<p>Kwon Y., Duprez D.A., Jacobs D.R., Nagayoshi M., McClelland R.L., Shahar E., et al. Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: The multi-ethnic study of atherosclerosis study. J Am Heart Assoc. 2014;3(5).</p>	<p>Observacional Analítico longitudinal prospectivo</p>	<p>La muestra se origina del estudio madre "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)". Incluyeron 2603 hombres (1273) y mujeres (1330) (entre 45 y 84 años) 102 pacientes que reportaron AOS, 666 roncodores habituales y 1835 pacientes normales</p>	<p>Para esta investigación los pacientes realizaron un cuestionario de la historia del sueño en el examen para construir 3 grupos de pacientes con AOS, roncodores habituales y normal. En este estudio realizaron una asociación entre el nivel de Calcio en la Arteria Coronaria (CAC) y la AOS en comparación con pacientes sanos y roncodores habituales por medio de tomografía en una medida inicial y 8 años después.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La progresión de acúmulo de calcio fue similar entre los pacientes que roncan con los del grupo control en las medidas iniciales. • Pacientes sanos; CAC promedio de 108.5 (Rango 0-4744.1), roncodores habituales: CAC 108.6 (Rango 0-2963.9) y AOS: CAC 163.2 (Rango 0-1175.5) $p=0.0006$. • Después de 8 años; sanos: CAC 135.6 (Rango 122.8-148.4), Roncodores habituales: CAC 140.4 (Rango 119.1-161.6) y AOS: CAC 227.7 (Rango 173.3-282.1) ($p=0.05$). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los pacientes con AOS presentaron un mayor nivel de calcio en la arteria coronaria en comparación a pacientes sanos y roncodores habituales. 2. Los pacientes con AOS presentaron una mayor progresión de calcio en la arteria coronaria durante el período de observación de 8 años. Lo que indica que los pacientes con AOS presentan un mayor incremento en el CAC que los pacientes control. 3. No se encontró una correlación estadísticamente significativa para evaluar el factor de riesgo cardiovascular que relaciona la AOS y CAC. 	<p>2-</p>	<p>D</p>
<p>Friedman M., Wilson M.N., Pulver T.M., Golbin D., Lee G.P., Gorelick G., et al. Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;142(4):520-5.</p>	<p>Analítico de corte transversal</p>	<p>98 pacientes 63 hombres y 35 mujeres (21 pacientes sin reflujo o SAHOS, 29 pacientes con LPR, 16 pacientes con SAHOS y 32 pacientes con LPR+SAHOS) con tomografías que incluían una historia médica completa. Pacientes con SAHOS fueron aquellos que tenían un IAH\geq5.</p>	<p>Las imágenes CT fueron valoradas para medir el grosor del tejido de las amígdalas linguales. El grosor del tejido de las amígdalas linguales fue medido en milímetros por dos investigadores y midieron tanto el grosor en el plano sagital como el axial utilizando la herramienta iQ view v2.5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El grosor del tejido de las amígdalas linguales: Pacientes sanos: fue en promedio de 0.937 \pm 0.967 mm, LPR: 3.35 \pm 2.13 mm, SAHOS: 4.29 \pm 2.60 mm y LPR+SAHOS 4.0 \pm 4.02mm ($p=0.001$). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. El grosor promedio de las amígdalas linguales en pacientes con LPR y/o SAHOS fue significativamente mayor que en pacientes sanos. 2. No se encontró un grosor mayor a 2.7 mm de las amígdalas linguales en pacientes sanos. 3. Los pacientes con un IAH\geq5 presentaron amígdalas linguales de un grosor mayor a 2.7mm. 	<p>2+</p>	<p>C</p>
<p>Shigeta Y., Ogawa T., Tomoko I, Clark GT, Enciso R. Soft palate length and upper airway relationship in OSA and non-OSA subjects. Sleep Breath Atm. diciembre de 2010;14(4):353-8.</p>	<p>Corte transversal analítico</p>	<p>45 pacientes de descendencia Japonesa, 25 con IAH$>$5 eventos/hora (19 hombres y 6 mujeres) con edad media de 56 años y 20 pacientes sin apnea para el grupo control (12 hombres y 8 mujeres) con edad promedio de 46.7. Los pacientes fueron reclutados del Tsurumi University</p>	<p>Midieron la vía aérea superior por medio de CT y el paladar blando. Adicionalmente, para medir que porcentaje de la orofaringe es ocupado por el paladar blando dividieron la distancia vertical del paladar blando con la longitud de la vía aérea superior. Compararon la longitud del paladar blando entre pacientes con AOS y</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La longitud de la vía aérea superior (AWL) AOS 45.1mm \pm 6.61 y sanos 47.5 \pm 8.26 ($p=0.559$). • La Longitud del paladar blando (SP) AOS 42.2mm \pm 5.19 y sanos 38.6mm \pm 6.57 ($p=0.009$). • Longitud de paladar blando vertical (SVL): AOS 35.4mm \pm 4.56 y sanos 32.1mm \pm 7.46 ($p=0.005$). • Longitud de paladar blando como porcentaje de la longitud de la vía aérea (SVL / AWL, %): AOS 78.9 \pm 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los pacientes con AOS con un IAH \geq 5 presentaron un paladar blando más grande según la proporción de la vía aérea en comparación a pacientes sanos independientemente del género. 	<p>2++</p>	<p>B</p>

		Dental Hospital.	sanos.	6.92 y sanos 67.5 ± 8.06 (p <0.0001). <ul style="list-style-type: none"> • Aumento por año en Hombres: 0.342mm (p=<.0001) del paladar blando, 0.336mm (p=<.0001) paladar blando vertical por año en hombres. • Aumento por año en mujeres 0.141mm (p=0.266) del paladar blando, 0.108mm (p=.327) paladar blando vertical por año 			
Tummala S, Roy B, Vig R, Park B, Kang DW, Woo MA, et al. Non-Gaussian Diffusion Imaging Shows Brain Myelin and Axonal Changes in Obstructive Sleep Apnea. J Comput Assist Tomogr. 3 de abril de 2017;41(2):181-9.	Corte transversal analítico	48 pacientes: 22 pacientes con AOS (edad promedio 49.2 ± 8.4) y 26 controles (edad promedio 45.6 ± 9.3). Un porcentaje de pacientes con AOS y pacientes control formaban parte de otro estudio. El grupo control fue reclutado de la Universidad de California. Mientras que los pacientes con AOS fueron reclutados del Laboratorio de trastornos del sueño del UCLA Medical Center.	Los pacientes con AOS fueron diagnosticados por medio de PSG, y debían presentar como mínimo AOS moderada (IAH: ≥15). Para este estudio se realizaron imágenes cerebrales de pacientes con AOS y pacientes control utilizando un escáner de resonancia magnética y se registraron los cambios axonales de mielina en pacientes con AOS usando curtosis axial y radial.	<ul style="list-style-type: none"> • Se encontraron áreas de valores incrementados tanto en curtosis axial y radial para los pacientes con AOS vs control • No se encontró ninguna área con valores de curtosis disminuidos en pacientes con AOS vs control. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con un IAH ≥15 se identificaron alteraciones en zonas cerebrales, las cuales son importantes en la regulación de las funciones autónomas, cognitivas y del humor. 2. Las técnicas de imagen útiles en la detección de estos cambios. 3. La valoración cerebral por medio de curtosis mostró cambios en los axones y mielina en los pacientes con AOS vs control. 	2+	C
Tyan M, Espinoza-Cuadros F, Fernandez Pozo R, Toledano D, Lopez Gonzalo E, Alcazar Ramirez Jd, Et Al. Obstructive Sleep Apnea In Women: Study Of Speech And Craniofacial Characteristics. JMIR Mhealth Uhealth. 2017; (5): 1-17	Prevalencia con componente analítica	383 pacientes. 129 mujeres (25-88 años) y 254 hombres (21-78 años). La población de 64 mujeres con AOS (IAH ≥10) y 65 controles (IAH <10); y 168 hombres (AHI≥10) y 86 en el grupo control (IAH<10). La mayoría de los pacientes fueron de Andalucía (Sur de España), en su mayor parte blancos, excepto un individuo chino.	Realizaron polisomnografía, grabaciones de voz con análisis acústico basado en vocales sostenidas y fotografías para el análisis facial (radio del contorno cervicomentar, radio del ancho facial y ángulo tragus-ramastomion). Estudiaron la relación entre las características del habla y craneofaciales, correlación con el IAH, características clínicas, medidas acústicas y faciales. Realizaron una comparación entre pacientes AOS vs control; y mujeres vs hombres.	<ul style="list-style-type: none"> • En ambos géneros encontraron una correlación significativa de las 3 medidas craneofaciales con el IAH, positivo en el caso del ancho facial (r=.18, P=.04 para mujeres; r=.23, P=.001 para hombres), negativo en el radio cervicomentar (r=-.23, P=.01 mujeres; r=-.37, P=.001 hombres), y ángulo TRG (r=-.19, P=.03 mujeres; r=-.12, P=.05 hombres); y alta correlación negativa del IMC. • El contorno cervicomentar tuvo la correlación más fuerte con el IAH en ambos grupos, aunque presento una correlación moderada con el IMC, peso y perímetro cervical. • En hombres hubo una correlación significativamente alta con el contorno cervicomentar (IMC: r=-.59, P=.001; peso: r=-.49, P=.001; y perímetro cervical: r=-.59, P=.001). Estableciendo una relación entre el contorno cervicomentar con el acúmulo de grasa, siendo un posible factor de riesgo de AOS. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se encontró una alta correlación entre el IAH con el ancho facial y el contorno cervicomentar 2. La medida del contorno cervicomentar fue útil en la detección de pacientes con presencia de AOS con un IAH ≥10. 3. El uso de medidas craneofaciales como el ancho facial y contorno cervicomentar fueron más apropiados para diferenciar hombres con AOS que mujeres con un IAH >10. 	2+	C
Lin S-W, Sutherland K, Liao Y-F, Cistulli PA, Chuang L-P, Chou Y-T, et al. Three-dimensional photography for the evaluation of facial profiles in obstructive sleep apnoea. Respirology. 2018;23(6):618-25.	Corte transversal (De concordancia)	Se estudiaron 56 pacientes, incluyendo 54 hombres y 2 mujeres. 18 sujetos fueron excluidos (16 hombres y 2 mujeres). En total se incluyeron 38 hombres con edades entre 22-62 años. Todos los pacientes presentaron AOS. El estudio fue realizado en Taiwán.	Se les realizó polisomnografía, fometría digital 2D de frente y de perfil en posición natural de la cabeza, estereofotogrametría en 3D (3dMD) y tomografía en 3D (TC 3D). Realizaron análisis de distancias, áreas, ángulos y volumen de las imágenes capturadas por 3 métodos.	<ul style="list-style-type: none"> • La longitud mandibular, el ancho facial, el ancho intercantar, el ancho cervical, el área del triángulo de la base craneal, el área de la base craneal y el volumen de la fosa craneal media se correlacionaron bien con la gravedad de la AOS usando 3DMD (r=0.562, p<0.001) y CT 3-D, pero no con la fotogrametría digital 2-D. • Presentaron una relación lineal entre el perímetro cervical, la longitud mandibular y el IAH≥5. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Las medidas craneofaciales utilizando 3dMD fueron comparables con las medidas utilizando 3-D CT, la cual puede ser sustituida para evitar el uso de la radiación. 2. Las medidas con mayor concordancia con la gravedad de la AOS (IAH≥5) fueron las de longitud mandibular, ancho facial, ancho mandibular, grosor del cuello, perímetro del cuello, área de la base del cráneo y el volumen maxilar. 	2+	C
Araujo Alves Dultra FK, Tavares A, Dultra J de A, Salles C, Crusoe-Rebello IM, Barbosa I, et al.	Corte transversal con componente	22 pacientes del Hospital de la Universidad Federal de Bahía (FOUFBA), Salvador, Brasil. Divididos en 3 grupos: 10 pacientes	A todos los pacientes se les realizó polisomnografía y tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) del espacio orofaríngeo y luego las	<ul style="list-style-type: none"> • Identificaron una diferencia estadísticamente significativa entre el VOL, SA y MCA (p = 0.011; p = 0.009; p = 0.010) con valores reducidos entre los grupos AOS + Asma, AOS, Asma y Control. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Las enfermedades respiratorias como la AOS, asma + AOS influyeron directamente en la morfología y en la dimensión de la 	2++	B

Pharyngeal airspace of asthmatic individuals and those suffering from obstructive sleep apnea syndrome: Study by CBCT. Eur J Radiol. 2017 Oct;95:342-8.	analítico	con AOS y asma edad promedio 55.0 (25-70), 6 con AOS y sin asma edad promedio 58.3 (31-71), 6 asmáticos 45.5 (29-71) y 25 pacientes sanos control edad promedio 28.8(17-46). En el análisis se incluyó 47 pacientes (22 pacientes grupo experimental, 25 grupo control), con 32 mujeres y 15 hombres, con una edad entre 17 y 71 años.	imágenes fueron exportadas a dolphin imaging software. Se tomaron medidas cefalométricas (ANB) y reconstrucción en 3D de longitud (C), volumen (VOL), área sagital (SA) y área transversal mínima (MCA). Realizaron una evaluación del formato y el contorno de la vía aérea superior en 3 dimensiones.	<ul style="list-style-type: none"> Diferencia estadísticamente significativa con respecto a ANB (p=0.020) siendo el ángulo en promedio en el grupo con AOS 4.25, asma 4.21, AOS + asma 3.63 y el grupo control de 2.34. Cuando se evaluó la zona más disminuida, en el grupo control el 48.0% fue en la región retropalatina y 52.0% en la región retro glosa. En el grupo de enfermedades respiratorias 81.8% área retropalatina y 18.2% retro glosa existió una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos (p=0.017). Los pacientes del grupo AOS + asma presentaron una vía aérea más disminuida volumen de 10004.78 mm³, área sagital 452.01mm² y mínima área transversal de 136.15) en comparación a los otros grupos evaluados. 	vía aérea. 2. Los pacientes con AOS moderada (IAH 15-29.9) y severa (IAH > 30) y asma presentaron una vía aérea más reducida en el área sagital, área transversal y en especial en el área retropalatina		
Heo J-Y, Kim J-S. Correlation between severity of sleep apnea and upper airway morphology: Cephalometry and MD-CT study during awake and sleep states. Acta Otolaryngol (Stockh). 2011 Jan;131(1):84-90.	Observacional retrospectivo (De concordancia)	94 pacientes roncadores o con AOS atendidos en el Hospital de la Universidad Nacional de Kyung-pook, Daegu, Corea del Sur. Se incluyó 68 pacientes sin desviación del septum. 76 hombres y 18 mujeres con una edad promedio de 43 años (rango 13-63 años). A 64 pacientes se les realizó MD-CT.	Realizaron una historia clínica estándar y examen físico. A 64 pacientes se les realizó tomografía computarizada dinámica de múltiples detectores MD-CT en estado de vigilia y al dormir, polisomnografía nocturna y radiografía lateral. Realizaron 13 cefalometrías. Se analizó la correlación entre IAH y las medidas de MD-CT, área mínima de la sección transversal (mCSA) e índice de colapsabilidad (IC) de la vía aérea (se dividió su análisis en zonas altas retropalatina (HRP), bajo retropalatina (LRP), alto retro glosa (HRG) y bajo retro glosa (LRG)).	<ul style="list-style-type: none"> En el estudio cefalométrico se identificaron correlaciones estadísticamente significativas entre el IAH y el desplazamiento inferior del hueso hioides (MP-H, p<0.0001, r²=0.197) y la longitud faríngea (p=0.004, r²= 0.055) . En vigilia, el IAH presentó una correlación negativa con mCSA en el área de LRP y una correlación significativa con IC en LRP y HRG en mediciones de MD-CT. Sin embargo, en el estado de sueño el IAH tuvo una correlación negativa con mCSA en áreas de LRP, HRG y LRG y una correlación significativa con IC para toda la vía aérea superior (HRP, LRP, HRG y LRG). Se encontró que la distancia del PM-H y la longitud faríngea fue correlacionada con la severidad de la AOS y con el IAH. 	1. Los sitios de obstrucción de la vía aérea superior en pacientes con AOS fueron mayores en el estado de sueño que en el estado de vigilia. 2. La evaluación del sitio de obstrucción en pacientes con AOS se debe realizar cuando los pacientes están dormidos. 3. La distancia del PM-H y la longitud faríngea fueron correlacionados con la severidad de la AOS y con el IAH. 4. Hubo una correlación positiva con CI, LRP, HRG en tomografía y en cefalometría con desplazamiento de hueso hioides y longitud faríngea,	2-	D
Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. Sleep. 1 de octubre de 2014;37(10):1639-48.	Observacional analítico	139 pacientes, 31 pacientes adultos obesos control y 90 pacientes obesos con AOS. Los casos de sobrepeso y obesidad fueron reclutados principalmente de la práctica ambulatoria del Centro para el sueño y neurobiología circadiana (Filadelfia). Los casos tuvieron un IAH>15 eventos/hora. Los sujetos control con sobrepeso y obesidad, tenían un IMC mayor a 28,7 e IAH ≤ a 10.	Realizaron un análisis volumétrico de los tejidos blandos (lengua y masetero) para los pacientes seleccionados. Los análisis se repitieron en una submuestra de 18 pares de casos y controles correlacionados por género, raza, edad e IMC. A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética de 3D Dixon. Utilizaron algoritmos de reconstrucción volumétrica para estudiar el tamaño y la distribución de los depósitos de grasa de las vías respiratorias superiores en la lengua y los músculos maseteros en pacientes obesos con y sin AOS.	<ul style="list-style-type: none"> Para la validación del estudio realizaron un coeficiente de correlación intraclase de medidas repetidas en 10 pacientes para las estructuras de resonancia magnética, el coeficiente fue mayor al 0.95. La medida de la lengua en los grupos fue: AOS 97,188mm³ ± 16,626, control 85,067mm³ ± 14,199 (p=0.001) Tejido adiposo en la lengua: AOS 31,712mm³ ± 9,695, control 23,638mm³±5,979 (p=0.002); Porcentaje de tejido adiposo en la lengua: AOS 32.7± 8.3, control 28.4 ± 7.8(p= 0.089); Se encontró que existe una correlación significante positiva entre el IAH y el volumen de la lengua (p=0.0001) y el tejido adiposo en la lengua (P=0.001). 	1.El volumen de la lengua y el tejido adiposo en la lengua se encontraban aumentados en los pacientes con AOS en comparación a los controles. 2.Se identificó una correlación positiva entre el IAH con el tamaño de la lengua aumentado y el aumento en la cantidad de tejido adiposo	2+	C
Hirata R.P., Schorr F., Kayamori F., Moriya H.T., Romano S., Insalaco G., et al. Upper airway collapsibility assessed by	Analítico de corte transversal	28 sujetos masculinos de 18 a 65 años con un IAH de 30 ± 26, los cuales fueron remitidos al "Instituto del Corazón la Clínica del sueño" para la investigación de AOS en	Analizaron la Presión crítica de cierre faríngeo (Pcrit), presión espiratoria negativa (NEP) y anatomía de la vía aérea superior por medio de tomografía en pacientes con AOS.	<ul style="list-style-type: none"> Circunferencia del cuello NEP r=0.515 (p <0.05) Pcrit r=0.552 (p <0.05) Circunferencia abdominal NEP r= 0.511 (p <0.05) Pcrit r=0.516 (p <0.05) MPH NEP r= 0.432 (p <0.05) Pcrit r=0.705 (p 	1. El examen de presión crítica de cierre faríngeo fue asociado con los componentes anatómicos de la colapsabilidad de la vía aérea. 2. La Presión espiratoria negativa	2-	D

<p>negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy. J Clin Sleep Med. 2016;12(10):1339-46.</p>		<p>São Paulo, Brasil</p>		<p>0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ángulo base craneal NEP r=-0.241 Pcrit r=-0.156 • Longitud maxilar NEP r= - 0.417 (p <0.05) Pcrit r=-0.107 • Longitud mandibular NEP r=-0.009 Pcrit r=-0.118 • Área de lengua NEP r=0.646 (p<0.0001) Pcrit r=0.585 (p <0.05) • Volumen de lengua NEP r=0.565 (p <0.05) Pcrit r=0.613 (p 0.0001) • Longitud faríngea r=NEP 0.580 (p <0.05) Pcrit r=0.611 (p 0.0001) • Largo paladar blando NEP r=0.472 (p <0.05) Pcrit r=0.612 (p0.0001) • Volumen de la vía aérea superior NEP r=0.122 Pcrit r=0.313 	<p>(NEP) puede ser una herramienta valiosa para correlacionar componentes anatómicos como la obesidad, mayor circunferencia del cuello, volumen y área incrementada de lengua; y mayor longitud de paladar blando y faringe.</p> <p>3. Existe una correlación positiva entre NEP y la colapsabilidad de la vía aérea.</p>		
<p>Tummala S, Roy B, Park B, Kang DW, Woo MA, Harper RM, et al. Associations between brain white matter integrity and disease severity in obstructive sleep apnea. J Neurosci Res. octubre de 2016;94(10):915-23.</p>	<p>Corte transversal de correlación</p>	<p>19 pacientes adultos (13 hombres y 6 mujeres) con una edad promedio de 50.4 ± 8.6 diagnosticados con AOS acreditados por el laboratorio en el UCLA Medical Center, Los Ángeles, California. Una parte de los pacientes fueron parte de otro estudio (Tummala et al., 2015; Parque, 2016).</p>	<p>Todos los sujetos con AOS fueron diagnosticados recientemente por medio de polisomnografía (PSG) con severidad moderada (IAH>15) y no recibieron ningún tratamiento para la AOS. Todos los sujetos se sometieron a una resonancia magnética entre 7-30 días después del diagnóstico de AOS. Para esta investigación se valoró los cambios estructurales cerebrales en pacientes con AOS por medio de resonancia magnética.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples áreas del cerebro indicaban una correlación significativa entre los valores de MTR con los de IAH lo que indicaba que el IAH afecta la integridad de los tejidos 	<p>1. En pacientes con AOS se presentaron cambios en las estructuras cerebrales en varias regiones incluyendo zonas de materia blanca que median el control respiratorio, autónomo, cambios de humor y cognitivos.</p> <p>2. La correlación que se encontró entre los valores de MTR e IAH >15 indicaron que la integridad de la materia blanca es una patología dependiente para la AOS.</p> <p>3. Este estudio fue útil para el diagnóstico de deterioro neurocognitivo en AOS porque se encuentra relacionado con la integridad de la materia blanca. Sin embargo, este estudio tuvo la limitación de no presentar un grupo control.</p>	<p>2+</p>	<p>C</p>

Discusión

En la presente investigación, la literatura analizada no define ningún hallazgo como biomarcador de imagen para pacientes con AOS. Sin embargo, existen artículos que reportan parámetros polisomnográficos correlacionados con características craneofaciales detectadas a través de imágenes. Todos los estudios encontrados fueron del tipo observacional analítico con un sesgo alto. A continuación, se exponen los principales conceptos según las unidades de análisis planteadas.

Potenciales biomarcadores en medidas cefalométricas

Heo y cols. (2011) encontraron una correlación positiva entre la distancia del plano mandibular-hueso hioides (PM-H) con un IAH ≥ 5 (26). De la misma manera, Ahn y cols. (2015) encontraron una correlación positiva entre el PM-H en personas con AOS moderada (IAH 15-29) y severa (IAH>29) (27). Los resultados de la presente revisión sistemática demuestran una correlación positiva entre la medida cefalométrica distancia del plano mandibular-hueso hioides (PM-H) y la presencia (26) y severidad de la AOS (27). En esta forma, la medida PM-H podría ser utilizada como un biomarcador de imagen, pero el nivel de evidencia y grado de recomendación para este potencial biomarcador es bajo porque los estudios que encuentran esta correlación, poseen limitaciones relacionadas con el tamaño, estratificación de la muestra y con la inducción farmacológica del sueño que produce cambios en la elasticidad de la musculatura dilatadora y el área transversal de las vías respiratorias superiores (26). Estos hallazgos son consistentes con el estudio de Borges y cols. (2013), el cual no fue identificado en nuestra revisión. Ellos reportaron una correlación positiva entre el PM-H, la circunferencia del cuello y la distancia entre la espina nasal posterior a la punta del paladar blando (PNS-P) con el IAH(28).

Potenciales biomarcadores en tomografías

Shigeta y cols. (2010), encontraron un paladar blando más grande en pacientes con AOS con un IAH ≥ 5 en comparación a pacientes sanos(29). De la misma manera, Hirata y cols. (2016), establecieron una correlación entre la longitud del paladar blando, la distancia del plano mandibular a hueso hioides, la longitud faríngea, y el volumen de la vía aérea superior con la presión espiratoria negativa (NEP), característica de la AOS (30). Heo y cols. (2011), identificaron una correlación positiva entre la longitud faríngea, índice de colapsabilidad, longitud baja retropalatina y longitud alta retro-glosa con un IAH ≥ 5 (26).

Los resultados de la presente revisión sistemática demuestran una correlación positiva entre la longitud del paladar blando con la presencia de AOS, por lo cual la longitud del paladar blando podría ser utilizada como un biomarcador de imagen. Sin embargo, aunque su nivel de evidencia y grado de recomendación es alto presenta limitaciones en los tamaños de la muestra utilizados en los

diferentes estudios, en la carencia de un análisis discriminatorio según la edad, sexo o IMC y en el diagnóstico de casos y controles, porque no todos los controles tenían estudio de sueño con polisomnografía (29). La correlación positiva entre el volumen de la vía aérea superior con ENP en pacientes con AOS, presenta un nivel de evidencia y grado de recomendación bajo debido a que sólo incluyó hombres en la muestra y el polisomnograma se realizó con inducción farmacológica de sueño.

Araújo y cols. (2017), establecieron que los pacientes con AOS y asma presentan una vía aérea más reducida en especial en el área retropalatina (31). Por el contrario, Ahn y cols. (2015) , identificaron que el volumen de la vía aérea superior no influye de forma significativa con el IAH o la baja saturación de oxígeno(27). Zhao y cols. (2016), reportaron diferencias estadísticamente significativas entre el IAH con el área mínima transversal de la vía aérea (mCAS) y la dimensión mínima de la vía aérea lateral (mLAT) en la velofaringe ($p < 0.05$). Además, encontraron que podría existir una compensación neuromuscular rápida impulsada por reflejos en respuesta a cargas mecánicas pesadas al inicio temprano del sueño en pacientes con AOS. La variabilidad de la electromiografía sincrónica del músculo geniogloso (GGEMG) al inicio del sueño está asociada con la severidad de AOS (32).

La correlación entre el volumen de la vía aérea y la presencia de AOS presenta un nivel de evidencia alto y grado de recomendación moderado. Se identificó una relación inversa entre el volumen de la vía aérea superior y NEP (30), con un nivel de evidencia bajo debido a limitaciones como deficiente tamaño de muestra, exclusión de mujeres e inducción farmacológica de sueño para realizar el polisomnograma. Ahn y cols. (2015), no encontraron correlación entre el volumen de la vía aérea con la presencia de AOS, pero presentaron similares problemas metodológicos, excepto por un menor riesgo de sesgo en su muestra, por lo cual su nivel de evidencia fue moderado. En conclusión, el volumen de la vía aérea podría ser utilizado como un biomarcador de imagen en el futuro, cuando se cuente con más estudios de alto nivel de evidencia.

Friedman y cols. (2010), identificaron un grosor mayor a 2.7 mm en las amígdalas linguales en pacientes con AOS y reflujo laringofaríngeo (33). Este estudio presentó un nivel de evidencia y grado de recomendación moderado debido a limitaciones relacionadas con la estratificación de la muestra (33). Se demostró una correlación positiva entre el índice de colapsabilidad de la vía aérea en pacientes con AOS y NEP con la longitud baja retropalatina, longitud retrolingual y longitud faríngea (30). El nivel de evidencia y grado de recomendación de estos estudios fue bajo por desproporción en la población de pacientes sanos vs pacientes con AOS, por exclusión de mujeres y por inducción farmacológica de sueño durante el polisomnograma (30).

Potenciales biomarcadores en resonancias magnéticas

Kim y cols. (2014), identificaron una correlación positiva entre el volumen y el tejido adiposo de la lengua en pacientes con un IAH ≥ 15 . En RM de cara y cuello se encontró una relación directa entre el volumen de la lengua y la cantidad de tejido adiposo de la misma con la severidad de la AOS (23).

En resonancias magnéticas cerebrales Tummala y cols. (2016), valoraron los cambios estructurales cerebrales en pacientes con AOS por medio de resonancia magnética encontrando alteraciones en múltiples áreas del cerebro (34). Tummala y cols. (2017), reportaron cambios en la cantidad de mielina axonal en pacientes con AOS usando curtosis axial y radial (35). También se encontró una relación entre la presencia de cambios estructurales cerebrales (sobretudo en la cantidad de mielina axonal) demostrado por RM cerebral y presencia de AOS(34) (35). El nivel de evidencia y grado de recomendación de estos estudios es moderado porque poseen limitaciones relacionadas con el tamaño y estratificación de la muestra. En esta forma, estas variables podrían ser utilizados como biomarcadores de imagen.

Por otra parte, Kwon y cols. (2014), identificaron que los pacientes con AOS presentaron una mayor progresión de calcio en la arteria coronaria durante el período de observación de 8 años (22). Sin embargo, el nivel de evidencia y grado de recomendación son bajos, por lo cual no está indicado su uso como biomarcador de imagen en la actualidad (22).

Potenciales biomarcadores en fotografías

Espinoza y cols. (2015), identificaron medidas craneofaciales como: área del contorno cervicomenta, ancho facial y ángulo tragus-rama-stomion (TRG), las cuales en conjunto con el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro cervical pueden predecir el IAH y severidad de la AOS con una precisión del 72.2%(13). Lin y cols. (2018), encontraron que se podía predecir la presencia de AOS con IAH ≥ 5 a través de la cuantificación del área de la base del cráneo, ancho facial, volumen maxilar, longitud y ancho mandibular, grosor y perímetro del cuello (36). Tyan y cols. (2017), encontraron que la presencia de un IAH ≥ 10 estuvo inversamente relacionado con el ángulo TRG y radio cervicomenta, y directamente relacionado con el ancho facial. Sus resultados sólo fueron estadísticamente significativos para la población masculina (7). El nivel de evidencia y grado de recomendación de estos estudios son moderados, con limitaciones dadas por el tamaño y estratificación de la muestra, exclusión de mujeres, ausencia de grupo de comparación, el uso de medidas craneofaciales no calibradas y puntos de corte diferentes para el diagnóstico de presencia y a ausencia de AOS a los propuestos por la American Association of Sleep Medicine (AASM) (IAH < 10 para sanos e IAH ≥ 10 para AOS leve) (IAH ≥ 5 para definir AOS leve) (13).

Una limitación de esta revisión es que sólo se identificaron estudios del tipo observacional analítico, los cuales en su mayoría presentaron un nivel y grado de recomendación entre moderado y bajo. Es por esto, por lo que para el uso de estos potenciales biomarcadores, se recomienda la validación en diferentes poblaciones mediante la realización de estudios futuros que incluyan ensayos

clínicos controlados aleatorizados estratificados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, con un adecuado tamaño muestral. Revisiones sistemáticas y meta-análisis con mayor tamaño muestral y con inclusión homogénea de hombres y mujeres.

CONCLUSIONES

Los estudios analizados en esta revisión sistemática sugieren que:

1. No se encontraron artículos que hayan detectado biomarcadores de imagen para la predicción de AOS.
2. Los potenciales biomarcadores de imagen para diagnóstico de AOS son: la distancia del plano mandibular al hueso hioides, longitud del paladar blando, longitud faríngea, volumen de la vía aérea superior, volumen y tejido adiposo de la lengua. Estas medidas muestran relación directa con la severidad de AOS, la saturación de oxígeno, la NEP y el Pcrit.
3. Los parámetros fotográficos que se identificaron como potenciales biomarcadores de imagen están correlacionados en forma positiva con la severidad de la AOS, los cuales son: el área del contorno cervicomentaral, ancho facial y ángulo tragus-rama-stomion (TRG).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jordan AS, McSharry D. Adult obstructive sleep apnoea syndrome. *J R Coll Physicians Lond.* 2014;33(5):439–44.
2. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687–98.
3. Ruiz A, Sepúlveda MAR, Martínez PH, Muñoz MC, Mendoza LO, Centanaro OPP, et al. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Sci.* 2016;9(2):100–5.
4. Palomo JM, Hakan EL, Palomo L, Kingman PS. Orthodontics: current principles and techniques. Sixth edition. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KWL, Huang GJ, editors. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. 319–352 p.
5. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med.* 2009;10(7):753–8.
6. Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS, Flores-Mir C, Hans M, Levine M, et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(1):13–28.
7. Tyan M, Espinoza-Cuadros F, Fernandez Pozo R, Toledano D, Lopez Gonzalo E, Alcazar Ramirez JD, et al. Obstructive Sleep Apnea in Women: Study of Speech and Craniofacial Characteristics. *Jmir Mhealth Uhealth.* 2017;5(11):1–17.
8. Olivi H R. Apnea del sueño: cuadro clínico y estudio diagnóstico. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2013;24(3):359–73.
9. Kaur S, Rai S, Kaur M. Comparison of reliability of lateral cephalogram and computed tomography for assessment of airway space. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(5):629–36.
10. Nguyen HT, Magalang U, Abduljalil A, Elias S, Schmalbrock P, Chandrasekaran P, et al. MRI-based methodology to monitor the impact of positional changes on the airway caliber in obstructive sleep apnea patients. *Magn Reson Imaging.* 2019;61:233–8.
11. Alsufyani NA, Al-Saleh MAQ, Major PW. CBCT assessment of upper airway changes and treatment outcomes of obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2013;17(3):911–23.
12. Chousangsuntorn K, Bhongmakapat T, Apirakkittikul N, Sungkarat W, Supakul N, Laothamatas J. Computed Tomography Characterization and Comparison With Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Evaluation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(4):854–72.
13. Espinoza-Cuadros F, Fernandez-Pozo R, Toledano DT, Alcazar-Ramirez JD, Lopez-Gonzalo E, Hernandez-Gomez LA. Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment. *Comput Math Methods Med.* 2015;2015:1–13.
14. Lee RWW, Petocz P, Prvan T, Chan ASL, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep.* 2009;32(1):46–52.
15. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in Imaging: Realizing Radiology's Future. *Radiology.* 2003;227(3):633–8.
16. Bedia C. Experimental Approaches in Omic Sciences. In: *Comprehensive Analytical Chemistry.* Barcelona. España: Elsevier; 2018. p. 13–36.
17. Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra JM, et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología.* 2012;54(3):269–78.
18. Bonsignore MR, Suarez Giron MC, Marrone O, Castrogiovanni A, Montserrat JM.

Personalised medicine in sleep respiratory disorders: Focus on obstructive sleep apnoea diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):1–15.

19. European Society of Radiology (ESR). White paper on imaging biomarkers. *Insights Imaging.* 2010 May;1(2):42–5.
20. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging.* 2015;6(2):141–55.
21. Lim DC, Mazzotti DR, Sutherland K, Mindel JW, Kim J, Cistulli PA, et al. Reinventing polysomnography in the age of precision medicine. *Sleep Med Rev.* 2020;52:1–12.
22. Kwon Y, Duprez DA, Jacobs DR, Nagayoshi M, McClelland RL, Shahar E, et al. Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: The multi-ethnic study of atherosclerosis study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):1–9.
23. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639–48.
24. Kalathingal S, De Rossi S, Buchanan A, Cohen R, Looney S. Cone-beam CT analysis of patients with obstructive sleep apnea compared to normal controls. *Imaging Sci Dent.* 2016;46(1):9–16.
25. Silva VG, Pinheiro LAM, Silveira PL, Duarte ASM, Faria AC, Carvalho EGB, et al. Correlation between cephalometric data and severity of sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(3):191–5.
26. Heo JY, Kim JS. Correlation between severity of sleep apnea and upper airway morphology: Cephalometry and MD-CT study during awake and sleep states. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2011;131(1):84–90.
27. Ahn SH, Kim J, Min HJ, Chung HJ, Hong JM, Lee J-G, et al. Tongue Volume Influences Lowest Oxygen Saturation but Not Apnea-Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea. *PloS One.* 2015;10(8):1–15.
28. Borges P, Filho E, Araujo T, Neto J, Borges N, Neto B, et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;17(03):321–8.
29. Shigeta Y, Ogawa T, Tomoko I, Clark GT, Enciso R. Soft palate length and upper airway relationship in OSA and non-OSA subjects. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2010;14(4):353–8.
30. Hirata RP, Schorr F, Kayamori F, Moriya H.T, Romano S, Insalaco G, et al. Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(10):1339–46.
31. Araujo FK, Tavares A, Dutra J de A, Salles C, Crusoe IM, Barbosa I, et al. Pharyngeal airspace of asthmatic individuals and those suffering from obstructive sleep apnea syndrome: Study by CBCT. *Eur J Radiol.* 2017;95:342–8.
32. Zhao D, Li Y, Xian J, Qu Y, Zhang J, Cao X, et al. Relationship of genioglossus muscle activation and severity of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome among Chinese patients. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2016;136(8):819–25.
33. Friedman M, Wilson MN, Pulver TM, Golbin D, Lee GP, Gorelick G, et al. Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(4):520–5.
34. Tummala S, Roy B, Park B, Kang DW, Woo MA, Harper RM, et al. Associations between brain white matter integrity and disease severity in obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res.* 2016;94(10):915–23.
35. Tummala S, Roy B, Vig R, Park B, Kang DW, Woo MA, et al. Non-Gaussian Diffusion Imaging Shows Brain Myelin and Axonal Changes in Obstructive Sleep Apnea. *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(2):181–9.

36. Lin S, Sutherland K, Liao Y, Cistulli P, Chuang L, Chou Y, et al. Three-dimensional photography for the evaluation of facial profiles in obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2018;23(6):618–25.

ANEXOS

ANEXO 1

Se utilizaron los siguientes protocolos de búsqueda para cada base de datos:

Pubmed:

- "sleep apnea" ("facial") AND "image processing")
- "sleep apnea" AND ("radiology") AND "image processing")
- "sleep apnea" AND ("facial") AND "computer-assisted")
- "sleep apnea" AND ("radiology") AND "computer-assisted")

Web of science:

- ALL=("sleep apnea" AND "facial" AND "computer-assisted")
- ALL=("sleep apnea" AND "facial" AND "image processing")
- ALL=("sleep apnea" AND "radiology" AND "computer-assisted")
- ALL=("sleep apnea" AND "radiology" AND "image processing")

Scopus:

- TITLE-ABS-KEY ("sleep apnea") AND TITLE-ABS-KEY ("image processing") AND ("facial")
- TITLE-ABS-KEY ("sleep apnea") AND TITLE-ABS-KEY ("image processing") AND TITLE-ABS-KEY ("radiology")
- TITLE-ABS-KEY ("sleep apnea") AND TITLE-ABS-KEY ("computer-assisted") AND TITLE-ABS-KEY ("radiology")
- TITLE-ABS-KEY ("sleep apnea") AND TITLE-ABS-KEY ("computer-assisted") AND TITLE-ABS-KEY ("facial")

Embase:

- 'sleep apnea' AND facial AND 'image processing'
- 'sleep apnea' AND radiology AND 'image processing'
- 'sleep apnea' AND radiology AND 'computer assisted'
- 'sleep apnea' AND facial AND 'computer assisted'

Ebsco:

- sleep apnea AND facial AND image processing
- sleep apnea AND radiology AND image processing
- sleep apnea AND radiology AND computer assisted
- sleep apnea AND facial AND computer assisted

ANEXO 2

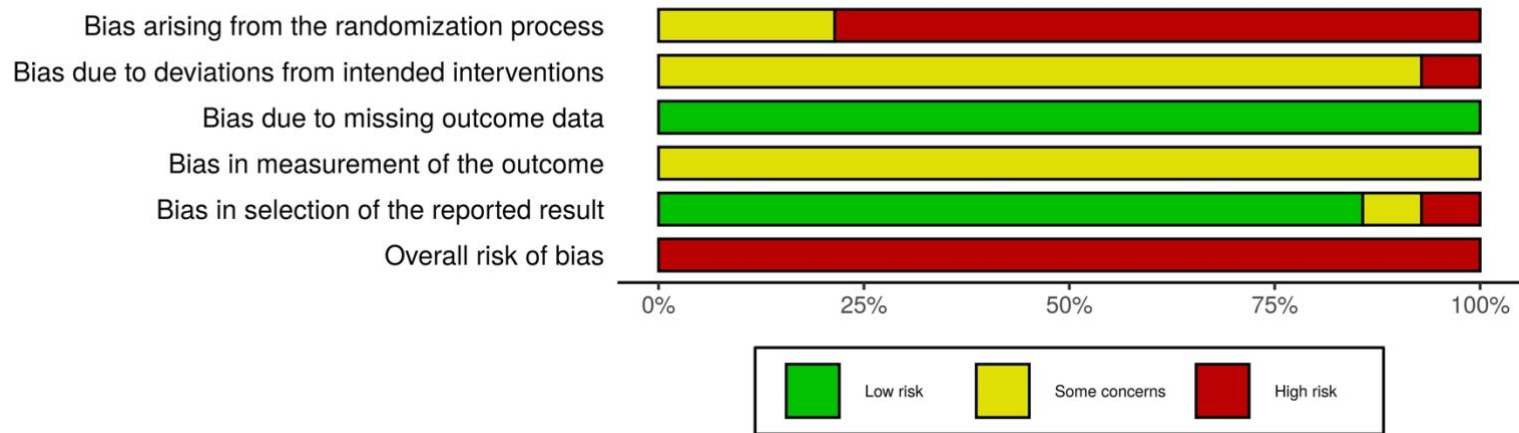
HERRAMIENTA DE SESGO COCHRANE

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	Weight
Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Tongue volume influences lowest oxygen saturation but not apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Relationship of genioglossus muscle activation and severity of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome among Chinese patients	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: The multi-ethnic study of atherosclerosis study	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Soft palate length and upper airway relationship in OSA and non-OSA subjects	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Non-Gaussian Diffusion Imaging Shows Brain Myelin and Axonal Changes in Obstructive Sleep Apnea	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Obstructive Sleep Apnea in Women: Study of Speech and Craniofacial Characteristics	High	High	Low	Some concerns	Low	High	1
Three-dimensional photography for the evaluation of facial profiles in obstructive sleep apnoea	High	Some concerns	Low	Some concerns	Some concerns	High	1
Pharyngeal airspace of asthmatic individuals and those suffering from obstructive sleep apnea syndrome: Study by CBCT	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Correlation between severity of sleep apnea and upper airway morphology: Cephalometry and MD-CT study during awake and sleep states	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea	High	Some concerns	Low	Some concerns	High	High	1
Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1
Associations between brain white matter integrity and disease severity in obstructive sleep apnea	High	Some concerns	Low	Some concerns	Low	High	1

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment	-	-	+	-	+	⊗
Tongue volume influences lowest oxygen saturation but not apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea	⊗	-	+	-	+	⊗
Relationship of genioglossus muscle activation and severity of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome among Chinese patients	⊗	-	+	-	+	⊗
Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: The multi-ethnic study of atherosclerosis study	⊗	-	+	-	+	⊗
Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease	-	-	+	-	+	⊗
Soft palate length and upper airway relationship in OSA and non-OSA subjects	⊗	-	+	-	+	⊗
Non-Gaussian Diffusion Imaging Shows Brain Myelin and Axonal Changes in Obstructive Sleep Apnea	⊗	-	+	-	+	⊗
Obstructive Sleep Apnea in Women: Study of Speech and Craniofacial Characteristics	⊗	⊗	+	-	+	⊗
Three-dimensional photography for the evaluation of facial profiles in obstructive sleep apnoea	⊗	-	+	-	-	⊗
Pharyngeal airspace of asthmatic individuals and those suffering from obstructive sleep apnea syndrome: Study by CBCT	-	-	+	-	+	⊗
Correlation between severity of sleep apnea and upper airway morphology: Cephalometry and MD-CT study during awake and sleep states	⊗	-	+	-	+	⊗
Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea	⊗	-	+	-	⊗	⊗
Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy	⊗	-	+	-	+	⊗
Associations between brain white matter integrity and disease severity in obstructive sleep apnea	⊗	-	+	-	+	⊗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
- Some concerns
+ Low



ANEXO 3

TIPO DE ESTUDIO Y LISTA DE CHEQUEO

ARTICULO	Tipo de estudio	Lista de chequeo
Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment	Transversal (Modelo de predicción)	STROBE
Tongue volume influences lowest oxygen saturation but not apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea	observacional retrospectivo (De concordancia)	STROBE
Relationship of genioglossus muscle activation and severity of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome among Chinese patients	Descriptivo de corte transversal	STROBE
Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: The multi-ethnic study of atherosclerosis study	Descriptivo longitudinal prospectivo	STROBE
Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease	Descriptivo de corte transversal	STROBE
Soft palate length and upper airway relationship in OSA and non-OSA subjects	Corte transversal analítico	STROBE
Non-Gaussian Diffusion Imaging Shows Brain Myelin and Axonal Changes in Obstructive Sleep Apnea	Corte transversal analítico	STROBE
Obstructive Sleep Apnea in Women: Study of Speech and Craniofacial Characteristics	Prevalencia analítica	STROBE
Three-dimensional photography for the evaluation of facial profiles in obstructive sleep apnoea	Corte transversal (De concordancia)	STROBE
Pharyngeal airspace of asthmatic individuals and those suffering from obstructive sleep apnea syndrome: Study by CBCT	corte transversal analítico	STROBE
Correlation between severity of sleep apnea and upper airway morphology: Cephalometry and MD-CT study during awake and sleep states	observacional retrospectivo (De concordancia)	STROBE
Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea	Observacional analítico (ver comentario)	STROBE
Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy	Descriptivo de corte transversal	STROBE
Associations between brain white matter integrity and disease severity in obstructive sleep apnea	Corte transversal de correlación	STROBE

