

Título:

Asociación entre tratamiento con CPAP y control glucémico en pacientes con Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAHOS) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)



Alumno: Morales Alemán, María
Tutor: Ahumada Vidal, Miguel

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria
Curso: 2016-2017

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: María Morales Alemán

Lugar de trabajo: C.S. Jesús Marín (Molina de Segura, Murcia) // Hospital General Universitario Morales Meseguer (HMM).

Localidad:

Código Postal:

Título del Trabajo de Investigación

Asociación entre tratamiento con CPAP y control glucémico en pacientes con Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAHOS) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

¿Mejora el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS y DM2 las cifras de glucemia?

Pregunta en formato PICO

P: Pacientes con SAHOS y DM2,

I: Tolerancia al menos 5 h/día de CPAP

C: Toleran <5 h/día la CPAP

O: Mejoría de las cifras de hemoglobina glicada (HAb1c) a los 6 meses de inicio del tratamiento.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea syndrome, cpap ventilation, continuous positive airway pressure, hbA1c protein human.

Fdo. María Morales Alemán.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La somnolencia es un motivo de consulta común en atención primaria, en la mayoría de los casos no es secundaria a una enfermedad primaria sino a un sueño inadecuado, depresión, uso de sedantes ¹...

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es la causa primaria más frecuente de somnolencia. Se presenta como somnolencia excesiva secundaria a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, lo que produce ronquido, hipoxemia e interrupciones del sueño con la consecuente somnolencia y cansancio matutinos. La hipoxemia determina una activación simpática que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Un 50% de los pacientes con SAHOS son hipertensos y hasta un 80% de los sujetos que presentan HTA resistente tiene SAHOS ². También se ha visto que entre un 15-30% de los individuos con SAHOS tienen DM2, siendo la prevalencia de SAHOS en pacientes con diabetes variable de 58 al 86%, dependiendo de diferentes poblaciones ³.

La prevalencia poblacional de SAHOS en nuestro medio es variable según el criterio diagnóstico utilizado. Cuando se valora en pacientes con Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) patológico y somnolencia diurna, se puede considerar, una probabilidad preprueba del 4% en hombres y 2% en mujeres ⁴.

La confirmación diagnóstica precisa en todos los casos una polisomnografía (PSG) excepto en pacientes con alta probabilidad clínica de SAHOS moderado-grave, en los que se podrían utilizar como alternativa monitores portátiles domiciliarios. Los episodios obstructivos nocturnos se cuantifican mediante el índice de apneas-hipopneas (IAH) que se expresa como el número de episodios por hora de sueño, determinando la gravedad del SAHOS: 5-14,9 (leve); 15-29,9 (moderado) y >30 (grave). Los pacientes moderados y graves son los que más se pueden beneficiar

del tratamiento y mejorar su pronóstico. Ningún parámetro clínico aislado o en combinación con otros ha demostrado suficiente valor en el diagnóstico de SAHOS si bien la valoración clínica y la exploración física son necesarias para clasificar a los pacientes en alta, media o baja probabilidad clínica pretest, lo cual es imprescindible para valorar posteriormente, el método diagnóstico a utilizar ⁵.

Existen varias reglas de predicción clínica de SAHOS (Rowley JA, 2000; Harding SM, 2001; Abrishami A, 2010). Los resultados sobre la utilidad de las mismas, aunque prometedores, son inconsistentes, esto se debe a la heterogeneidad en el diseño de las mismas (tipos de población, validación, punto de corte de IAH). Una de las más utilizadas en atención primaria, es el cuestionario Berlín (Netzer NC, 1999) con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 77%⁶.

La atención de pacientes con SAHOS debe ser una responsabilidad compartida entre las unidades de sueño y atención primaria. Desde atención primaria se debe favorecer la sospecha clínica para identificar de forma activa a los pacientes, en especial a los grupos de riesgo y priorizar a los que presenten comorbilidad cardiovascular o profesiones de riesgo, implicándonos en el seguimiento evolutivo del paciente y manteniendo una relación fluida con la medicina especializada ⁷.

FISIOPATOLOGÍA

La signo-sintomatología y las consecuencias biológicas asociadas al SAHOS resultan de la hipoxia e hipercapnia intermitente, cambios de presión intratorácica, activación simpática y fragmentación del sueño que dan como resultado el clásico cuadro clínico con activación simpática ⁸ (durante el periodo de apnea y posterior a estos, desregulación metabólica, disfunción endotelial, inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipercoagulabilidad y cambios neurohumorales, todos los cuales pueden originar y/o agravar enfermedades como HTA, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad coronaria, muerte súbita y eventos agudos vasculares cerebrales entre otras ⁹.

EVENTOS CARDIOVASCULARES

Los datos experimentales y poblacionales identifican el SAHOS como un

importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y apoyan su asociación con el aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Los datos observacionales en hombres con SAHOS severa apoyan el beneficio del tratamiento de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) en la reducción de eventos cardiovasculares fatales y no mortales. Por lo tanto, varios ensayos clínicos han sido diseñados para examinar el efecto de la terapia CPAP en eventos cardiovasculares¹⁰. Aunque la mayoría de los estudios informan de mejoría en los eventos respiratorios relacionados con el sueño, la somnolencia diurna, el control de la presión arterial y los parámetros cardiovasculares intermedios, ninguno ha mostrado inequívocamente beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares (por ejemplo, mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio,) como un todo.

DM2 y SAHOS

Se ha postulado que la vecindad de los núcleos hipotalámicos encargados del control y regulación del ciclo sueño vigilia, del apetito y el entorno metabólico, junto a la red de interrelaciones existentes entre ellos son las posibles causales de la asociación existente entre el sueño y la DM2.

En los núcleos del hipotálamo se localizan células especializadas en mantener los niveles de glucosa circulante que aseguran la provisión para el SNC, actividad de primer orden al carecer este de depósitos de glucosa y no poseer capacidad de neoglucogenia¹¹. De las 5 etapas del sueño (movimiento ocular rápido (REM), fases 1,2, 3 y 4 de sueño no REM) las etapas 3 y 4, conocido como sueño de onda lenta, son las más profundas y están asociadas a cambios metabólicos, hormonales y neurofisiológicos transitorios, que puede afectar la homeostasis de glucosa. En estas fases se reconoce una disminución en el uso de la glucosa por el cerebro.

Diversos estudios han postulado una asociación entre SAHOS y DM2, independientemente de la presencia de obesidad. Uno de los primeros trabajos que confirmó la probable interferencia de la Diabetes Mellitus en el periodo de sueño fue hecho por Robbin et al.¹² en 1959, que estudió una cohorte de

pacientes diabéticos y no diabéticos en forma observacional, demostrando que las glicemias obtenidas durante el sueño en sujetos no diabéticos eran estables, en cambio los pacientes con DM2 mostraban marcadas variaciones.

Por otro lado, el efecto de la privación del sueño sobre el metabolismo de los hidratos de carbono fue demostrado por Kuhn et al.¹³ en el año 1969 al describir que la privación total de sueño conducía a un marcado aumento en los niveles de glucosa sanguíneos. Dos grandes estudios con resultados concordantes han sido los realizados por Chaput et al.¹⁴ que utilizando cuestionarios de auto-reporte buscó el efecto de la duración del sueño y la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La población estudiada estuvo constituida por 323 hombres y 417 mujeres de la cohorte del Family Study Quebec, que fueron interrogados acerca de la duración del periodo de sueño, concluyendo que aquellos que dormían durante 5-6 horas tenían una razón relativa de 2,09 de tener una tolerancia a la glucosa alterada en comparación con aquellos que dormían 7 u 8 horas. De igual manera, los datos del Estudio de Salud de las Enfermeras y el estudio de Massachusset Male Aging¹⁵ demostraron por información obtenida de autovaloración de la duración del sueño en hombres y mujeres de mediana edad, que un corto periodo de sueño (<5 horas cada noche) y periodos largos (sobre 9 horas cada noche en las mujeres y 8 horas en hombres) aumentaban significativamente el riesgo de desarrollar diabetes.

Aunque se han demostrado los efectos del sueño sobre las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, realmente los efectos de la CPAP como tratamiento del SAHOS en pacientes diabéticos son contradictorios; además la mayoría de estudios no son ensayos clínicos aleatorizados ¹⁶. Sin embargo, hay unos pocos estudios randomizados, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. West et al. ¹⁷ demostraron que 3 meses de tratamiento con CPAP no mejoraban significativamente las medidas de controles glucémicos o resistencia a la insulina en hombres diabéticos tipo 2; siendo utilizada la CPAP en este estudio sólo 3,3 horas por noche. Sin embargo, Babu et al. ¹⁸, observaron en otro estudio que el uso de CPAP 4,2 horas por noche, mejoraba la HbA1c y niveles postprandiales de glucosa. En otro estudio, ensayo clínico cruzado doble ciego y controlado con

placebo, en 86 pacientes, la mayoría con síndrome metabólico, 3 meses de tratamiento con CPAP mejoraron las cifras de TA, el perfil lipídico y la HbA1c, pero no demuestra efectos en glucosa, concentraciones de insulina y resistencia a la misma; siendo estos resultados confusos ya que la HbA1c refleja el efecto de CPAP en el metabolismo de la glucosa debido a las variaciones día a día de las cifras de glucemia ¹⁹.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis.

Nuestra hipótesis inicial pretende demostrar que el uso de CPAP al menos 5 horas por noche, disminuye las cifras de HbA1c de forma significativa en pacientes diabéticos tipo 2, en comparación con pacientes que no toleran CPAP y la utilizan menos de 5 horas/día, ajustando previamente por variables confusoras.

2.2 Objetivo general.

Analizar si el uso de la CPAP al menos 5 horas/día conlleva una disminución de cifras de HbA1c de al menos 0.5%, tras 6 meses de tratamiento con CPAP, manteniendo los mismos fármacos antidiabéticos y sin cambios en la dieta, comparándolos con pacientes que toleran la CPAP menos de 5 horas al día.

2.3 Objetivos específicos.

- Analizar el control de HbA1c inicial, a los 3 meses y finalmente a los 6 meses para comprobar si se produce un descenso progresivo.
- Analizar datos de glucemias basales en ambos grupos, y observar si se produce un descenso significativo de las mismas.
- Analizar si existe alguna diferencia basal en ambos grupos que se encuentre en relación con el hecho de no tolerar la CPAP: fumadores, hipertensos, obesos...

3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Aun cuando la asociación SAHOS-DM2 parece tener clara evidencia epidemiológica y experimental, existen cuestionamientos en trabajos de

terapéutica que no llegan a los resultados esperados según el marco teórico actual. La hipótesis planteada acerca de que la mejoría del SAHOS en pacientes tratados con CPAP se asociaría a una mejoría del control de las glucemias ha mostrado en estudios previos resultados discordantes.

Con las actuales facilidades y mayor alcance de la terapia con CPAP y la mayor posibilidad de medición de parámetros metabólicos, se espera que se puedan realizar estudios de mayor número de participantes con metodología adecuada para sacar conclusiones finales y que la CPAP siga siendo el gold estándar de tratamiento del SAHOS, siendo utilizado tanto para mejorar la enfermedad, así como las cifras de tensión arterial y las cifras de glucemia en pacientes diabéticos.

Por tanto, en nuestro estudio, abarcando un gran número de pacientes, en un periodo largo de tiempo (6 meses) y ajustando por variables confusoras se pretenden obtener datos que nos permitan confirmar nuestra hipótesis inicial y que los pacientes diabéticos también se puedan beneficiar del tratamiento con CPAP.

4. DISEÑO Y MÉTODOS

a) Tipo de diseño y estudio que se utilizará.

Se trata de un estudio analítico, observacional, longitudinal, prospectivo.

b) Población de estudio.

-Descripción de la muestra: Sujetos mayores de 18 y menores de 75 años, de nuestra área de referencia, con diagnóstico previo de DM tipo2 y SAHOS de inicio reciente, confirmada con polisomnografía (PSG), registrados como tal en OMI (Sistema informático de Atención Primaria en la Región de Murcia) y SELENE (Sistema informático de los hospitales del Sistema Murciano de Salud).

-Criterios de inclusión y exclusión

- Inclusión: >18 años y <75 años, diabéticos tipo II con diagnóstico de SAHOS confirmado por PSG, en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina, y que empiezan tratamiento con CPAP al inicio del estudio.
- Exclusión: <18 años ó >75 años, diagnóstico de SAHOS no confirmado por PSG,

diabéticos tipo I, pacientes con enfermedades neoplásicas malignas, esperanza de vida menor de 6 meses, enfermedades del páncreas, hepáticas u hormonales que pudieran afectar al metabolismo de la glucosa, pacientes que ya estaban en tratamiento con CPAP previamente al inicio del estudio.

-Método de muestreo: Se incluirán a todos los pacientes que empiecen tratamiento nuevo con CPAP que cumplan los criterios de inclusión. Posteriormente se seleccionarán para uno u otro grupo de forma consecutiva mediante muestreo no probabilístico, según las horas de tolerancia de la CPAP.

-Cálculo del tamaño de la muestra: Para el cálculo de tamaño muestral, empleando la fórmula de comparación de dos medias tenemos, utilizando la hipótesis bilateral (de no igualdad), con un nivel de confianza del 95%, poder estadístico 80%, precisión 0.5, y una varianza de la HbA1c en pacientes diabéticos según estudios de 4.45, teniendo en cuenta un 10% de pérdidas, tenemos un tamaño muestral de 311 pacientes en cada uno de los grupos, lo que supone un total de 622 sujetos. Conociendo que la incidencia en nuestra área de referencia es de aproximadamente de 550 casos nuevos/año, emplearemos según previsiones unos 14 meses para la recogida de dicha muestra.

-Procedencia de los sujetos: Base de datos OMI (programa informático del Sistema Murciano de Salud en Atención Primaria), y confirmación del diagnóstico por PSG en informes de SELENE (programa informático de hospitales del Sistema Murciano de Salud). El listado de pacientes con diagnóstico de SAHOS y diabetes tipo II se extrae de OMI-EST (un apartado que tiene el programa para poder analizar datos estadísticos). La confirmación del diagnóstico de SAHOS de esos pacientes lo consultamos en los informes de SELENE.

c) Método de recogida de datos.

Seleccionaremos en primer lugar nuestra población de la base de datos OMI-EST, (seleccionando a los pacientes que tengan creado un episodio de Diabetes Mellitus y otro de SAHOS).

A partir de ahí iremos incluyendo pacientes con diagnóstico de SAHOS confirmado por PSG, previa petición de consentimiento informado para incluirlos en el estudio y en una base de datos (Ver anexo I y II). En ese momento pasaremos una encuesta inicial de recogida de variables (Ver anexo III) y realizaremos una analítica con Glucemia basal y HbA1c.

Al mes de iniciado el tratamiento se cita a los pacientes para saber si están tolerando CPAP (≥ 5 horas/noche) o no (Ver anexo III); entonces es cuando se crearán dos grupos (toleran CPAP/no toleran CPAP), y se incluirán pacientes hasta alcanzar un número de 311 en cada uno de ellos. Se continúa el seguimiento con nuevo control analítico a los 3 meses y por último a los 6 meses.

Finalmente, una vez tengamos recogida la información inicial y a los 6 meses, compararemos ambos resultados para ver si se cumple nuestra hipótesis inicial: descenso de al menos 0.5 puntos en los niveles de HbA1c en los pacientes que toleran CPAP frente a los que no toleran.

d) Variables.

-Definición de las variables.

Para la obtención de las variables se entregará un formulario el día de inicio del estudio que incluya las siguientes: (Ver anexo III).

- Cualitativas: sexo (hombre/mujer), HTA (sí/no), DLP (sí/no), tabaquismo (sí/no), etilismo (sí/no), ACxFA (sí/no), cardiopatía previa (sí/no), sedentarismo (sí/no), modificación de dieta habitual desde inicio del estudio (sí/no).
- Cuantitativas: edad, peso*, talla*, IMC*, Glucemia basal inicial/ a los 3 meses/ a los 6 meses**, HbA1c inicial/ a los 3 meses/a los 6 meses**.

*Serán variables recogidas y anotadas directamente por el investigador en la hoja de recogida de datos.

**Los datos de glucemia y HbA1c a los 3 y 6 meses se anotarán en las visitas de seguimiento en la hoja de recogida de datos.

***También se incluirá el Test de Morisky-Green y el Índice de comorbilidad de Charlson.

-Medición de las variables.

▪ Cualitativas:

-Nominal:

- Sexo: hombre/mujer.
- HTA: sí/no. (Sí= toma fármacos antihipertensivos; No= no toma antihipertensivos).
- DLP: sí/no. (Sí= toma alguna estatina/fibrato; No= no toma estatina/fibrato).
- Tabaquismo: sí/no. (Sí= fuma; No= no fuma).
- Etilismo: sí/no. (Sí= > o igual a 4 UBE/día en hombres ó > o igual a 3 UBE/día en mujeres; No= < 4 UBE/día en hombres ó < 3 en mujeres).
- ACxFA: sí/no. (Sí= paciente con Fibrilación Auricular; No= paciente sin Fibrilación Auricular).
- Cardiopatía previa: sí/no. (Sí= paciente con IAM y/o angina previo; No= paciente sin IAM ni angina previa).
- Sedentarismo: sí/no. (Sí = paciente que no realiza al menos 3 veces por semana una actividad física durante mínimo 30 minutos; No = realiza al menos 3 veces por semana actividad física con duración mínima de 30 minutos por sesión).

* Estas variables serán recogidas mediante interrogación al paciente con el apoyo de la historia clínica electrónica y reflejadas en la hoja de recogida de datos (Anexo III).

-Ordinal:

- No se han registrado variables cualitativas ordinales.

-También se utilizarán los siguientes test o índices:

- Test de Morisky-Green: para saber si los pacientes cumplen con su tratamiento basal pautado en cada una de las visitas. Se calculará según los valores de dicho cuestionario, (ver Anexo IV).
- Índice de comorbilidad de Charlson: para ver si la comorbilidad previa de los pacientes puede afectar a su HbA1c. Se calculará según los

valores del índice, (Ver Anexo V).

▪ Cuantitativas:

-Continua:

- Peso: medido en kilos, con una cifra decimal.
- Talla: medida en metros, con dos cifras decimales.
- IMC: peso (en kg) / estatura (en m²).

*El investigador pesa y mide al paciente en consulta.

- Edad: número entero de años cumplidos (dato de la HC de OMI).
- HbA1c: cifra de Hb glicada según datos analíticos, (incluye un decimal).
- Número de horas de uso de CPAP/día: valor numérico entero (dato recogido de interrogación al paciente, ver anexo III).
- Grado de SAHOS (valor numérico de IAH según informe de SELENE).

-Discreta:

- Glucemia basal: valor entero de glucemia basal en analítica.

e) Descripción y definición de la intervención si la hubiera.

Se consideran observacionales los estudios donde el factor de estudio no es asignado por los investigadores sino que éstos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables, sin ejercer un control directo sobre el factor de estudio; por lo tanto en nuestro estudio no se lleva a cabo una intervención como tal, sino que se crean dos grupos en función de si los pacientes al mes de iniciado el estudio, toleran la CPAP (uso ≥ 5 horas al día) o no la toleran (uso < 5 horas/día).

f) Descripción del seguimiento si lo hubiera.

Una vez que tenemos nuestra población de OMI-EST (pacientes DM2 con SAHOS), nos metemos en el programa informático SELENE, para ver qué pacientes tienen nuevo diagnóstico de SAHOS confirmado con PSG pero que aún no han iniciado CPAP.

A partir de ahí se registran la cifras iniciales de glucemia basal y HbA1c previo al inicio del tratamiento con CPAP y se vuelven a revisar a los pacientes al mes

(para ver tolerancia a la CPAP), a los 3, y 6 meses, con un nuevo control analítico que incluya glucemia basal y HbA1c que nos permita comparar las medias de ambos grupos (CPAP \geq 5h vs CPAP < 5h) una vez finalizado el tratamiento.

g) Estrategia de análisis estadístico.

Los datos se introducirán en la base de datos diseñada específicamente para el estudio. Una vez introducidos se hará la edición y depuración de los mismos y posteriormente se exportarán al programa estadístico SPSS con el que se realizará el análisis estadístico por intención de tratar, es decir, según el grupo de asignación inicial. Una vez hayamos depurado las datos procederemos a la primera fase del análisis o análisis descriptivo, de los dos grupos que tenemos (CPAP <5h, y \geq 5h); el resultado del análisis descriptivo es la descripción de la muestra que estamos estudiando. Las variables cualitativas se expresarán en forma de porcentaje en una tabla de frecuencias. Las variables cuantitativas se expresarán como media \pm desviación estándar. Los resultados del objetivo primario se reflejarán siempre con el intervalo de confianza, hayan resultados o no estadísticamente significativos. Para comparar los valores entre grupos utilizaremos la prueba Ji-cuadrado para proporciones y la T-student para medias.

Para el análisis de nuestro objetivo principal tenemos que comparar una variable cualitativa de 2 categorías y una variable cuantitativa (comparación de 2 medias), utilizaremos para ello el test T de Student; si $P < 0.05$ rechazaremos la hipótesis nula, concluyendo que las medias de las poblaciones son significativamente diferentes. El análisis multivariante se llevará a cabo mediante un modelo de regresión lineal múltiple para evitar factores confusores.

h) Estrategia de búsqueda bibliográfica.

La estrategia seguida para la búsqueda ha sido consultar el sumario de evidencia UpToDate, Guías Clínicas, la revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane Plus, algunas revistas electrónicas con acceso desde la página web de Murcia Salud (Diabetes and Metabolism Journal, Journal of Clinical Sleep Medicine, Primary Care Respiratory Medicine y Revista Médica Clínica Las Condes) y artículos concretos de bases de datos (Pubmed, Lilacs).

Las palabras clave utilizadas en el MeSH de PubMed han sido: type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea syndrome, cpap ventilation, continuous positive airway pressure, y hbA1c protein human.

Los idiomas seleccionados en la búsqueda han sido Inglés, Español y Portugués, ya que son los idiomas conocidos por el investigador principal del estudio. Se ha restringido la búsqueda por especie (humanos), y por fecha de publicación (últimos 10 años). Se ha hecho una lectura rápida de los 64 artículos que hemos encontrado, centrándonos posteriormente en los 10 artículos que se nos muestran al restringir por texto completo libre.

Después de realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva puedo decir que ninguno de los artículos publicados responde a mi pregunta inicial, ya que los resultados son en algunos casos no consistentes o discordantes entre sí.

5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO

Cronograma	2017				2017/18	2018/19	2019			
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct/17- Nov/18	Dic/18- May/19	Jun	Jul	Ago	Sep
Búsqueda bibliográfica										
Realización Protocolo										
Presentación al comité de Ética										
Periodo de reclutamiento de pacientes y creación de base de datos.										
Seguimiento de 6 meses desde el último paciente incluido										
Análisis resultados										
Presentación Tesis										

*Los pacientes irán entrando en el estudio de forma progresiva, teniendo en cuenta que la incidencia en nuestra área de referencia es de aproximadamente de

550 casos nuevos/año, emplearemos según previsiones unos 14 meses para la recogida de dicha muestra.

**La creación de base de datos se realizará en octubre de 2017, y se irán incluyendo los resultados de los pacientes conforme vayan concluyendo los 6 meses de tratamiento con CPAP; los últimos pacientes entrarán en el estudio en noviembre de 2018, por lo que no será hasta 6 meses después (mayo/19) cuando tengamos los resultados. Por lo tanto el análisis de datos comenzará en junio/19.

6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

El error sistemático se conoce como validez y consta de dos componentes: validez interna y externa; siendo la primera un prerrequisito para que puede darse la segunda. Para mejorar la validez debemos controlar varios tipos de sesgos:

a) Sesgo de selección:

- En nuestro estudio el muestreo se realizará de forma no probabilística incluyendo pacientes según vayan siendo diagnosticados e inicien tratamiento con CPAP. El hecho de que no se realice muestreo probabilístico podría incluir un sesgo pero pensamos que no hay un condicionante de asignación al solo depender del orden de llegada la tratamiento.

b) Sesgo de información:

- En nuestro caso estos errores pueden ser derivados de imprecisión en la información u omisiones que lleven a errores en la clasificación de ambos grupos, ya que se emplean cuestionarios y en función de las respuestas se crearán ambos grupos; ello se intentará controlar con la utilización de cuestionarios estructurados y con el desconocimiento de la hipótesis de estudio por parte de los pacientes (cegamiento para pacientes). El investigador no puede ser ciego porque tiene que ver la tolerancia y asignar al grupo correspondiente.

c) Sesgo de confusión:

Al tratarse de un estudio de inicio de terapia con CPAP, puede conllevar que el

paciente esté más vigilado y se conciencie más del tratamiento a seguir, con lo que podría mejorar su HbA1c por este motivo y no por el uso de la CPAP. Además, los que la toleran peor pueden ser peores cumplidores terapéuticos o estar más enfermos y eso afectaría a la HbA1c. Para resolver esto:

- El primer punto estaría compensado porque el trato a estos pacientes en teoría es el mismo independientemente del grupo en el que estén, por lo que no debería afectar a los resultados.
- En cuanto al cumplimiento terapéutico se recoge el test de Morinsky- Green en cada visita para ver si ambos grupos cumplen el tratamiento por igual, lo que nos permitiría detectar sesgos a posteriori.
- En cuanto al grado de enfermedad previo se realizará el Índice de comorbilidad de Charlson: para ver si la comorbilidad previa de los pacientes puede afectar a su HbA1c.

Por otro lado al tomar como punto de corte para hacer los dos grupos las horas de uso de CPAP al mes de iniciado el estudio, éstas podrían cambiar en cada visita, por ello el análisis debe hacerse por intención de tratar, es decir en el grupo de asignación inicial y así minimizar sesgo.

7. PROBLEMAS ÉTICOS

El estudio de investigación será sometido a la consideración del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), del Hospital General Universitario Morales Meseguer (HGUMM) de la Región de Murcia, que será el encargado principal de la evaluación, aprobación y seguimiento del proyecto.

El investigador principal será el encargado de entregar a los pacientes el consentimiento informado una vez han sido seleccionados para entrar en el estudio (ver anexo II), así como el consentimiento para introducir sus datos personales en una base de datos creada para poder llevar a cabo y recoger la información necesaria para el estudio (Ver anexo I). La recogida de datos se hará asignando un código al paciente, (sin mostrar nombre ni apellidos en la hoja de recogida de datos) al que sólo tendrá acceso el investigador principal y que estará

custodiado bajo contraseña. Se informará a los participantes de los beneficios potenciales que pueden obtener del estudio, pudiendo controlar mejor sus cifras de glucemia, y con ello su diabetes y disminuir las complicaciones derivadas de ello; pero siempre sin presionar en la participación e informando que se trata de un hecho voluntario y que pueden revocar el consentimiento informado en cualquier momento, sin que ello afecte de ningún modo a su tratamiento médico.

La información que se transmita a las personas participantes en la investigación deberá cumplir los requisitos que se contemplan en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal:

-Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

-Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

-Ley 14/2007 de investigación biomédica.

-Ley 5/1992, de 29 de Octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal.

8. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

a) Recursos humanos.

El investigador principal, con la titulación de Licenciado en Medicina Familiar y Comunitaria será el encargado del diseño del estudio y del análisis de datos. También participarán los profesionales de la Unidad del Sueño encargados de la realización de Polisomnografías o monitores portátiles domiciliarios.

b) Recursos materiales.

Todo el material necesario (cuestionarios, hoja de información al paciente, consentimiento informado para la participación en el estudio y para la inclusión de datos personales en una base de datos) será preparado en la primera fase del proyecto por el investigador principal y se efectuarán las fotocopias necesarias para cada participante en cada fase del proyecto. También se realizarán las analíticas correspondientes con glucemia basal y HbA1c (inicial, 3 y 6 meses).

c) Espacios.

Se utilizarán las consultas externas de Neumología, para citar los pacientes y dar el resultado de la PSG (o registro domiciliario) y en ese momento se aprovechara para incluir a los pacientes en el estudio. La PSG se realizará en las habitaciones habilitadas para tal fin en la Unidad de Sueño del Hospital Morales Meseguer (HMM). Las analíticas de cada paciente se realizarán, por accesibilidad, en su centro de salud siendo los resultados analizados en el Laboratorio del HMM.

9. PRESUPUESTO ECONÓMICO

a) Costes del estudio

-Fotocopias de CI de base de datos ...(622x0.03x4)-----	74.64 €
-Fotocopias de CI para inclusión...(622x0.03x3)-----	55.98 €
-Fotocopias de hoja de recogida de datos...(622x0.03x3)-----	55.98 €
-Fotocopias del Índice de comorbilidad de Charlson...(622x0.03x1)-----	18.66 €
-Realización de analíticas...(15x3x622) -----	27990 €
-Asesoramiento estadístico.-----	1000 €
-Gastos de traducción.-----	300 €
-Comunicación de resultados.-----	1500 €

b) Sin coste adicional:

- Investigador principal.
- Facultativos de la Unidad del Sueño.
- Revisión bibliográfica.
- Soporte informático para la introducción y análisis de datos.

c) Coste total: 30995.26 €

*Parte de este coste se ve englobado dentro del control que tiene que llevar un paciente diabético por su médico de familia.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Polmear A. Sleepenes. En: Polmear A, Glasziou P, editores. Evidence-based diagnosis in primary care: practical solutions to common problems. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier; 2008. p. 243-246.
- (2) CanceloDíaz L. Fistera [Internet]. Guía clínica Síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño. 2015 [citado 30 de julio de 2017]. Recuperado a partir de: <https://goo.gl/rWDpeo>
- (3) Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a populations of adults with type 2 diabetes mellitus. EndocrPract [Internet]. 2007 [citado 3 de agosto de 2017]; 13(4): 355-62. doi: 10.4158/EP.13.4.355
- (4) Polmear A. Obstructive sleep apnoea. En: Polmear A, Glasziou P, editores. Evidence-based diagnosis in primary care: practical solutions to common problems. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier; 2008. p. 439-442.
- (5) Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM , Ferrer A , Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. ArchBronconeumol [Internet]. 2011 [citado 2 de agosto de 2017]; 47(3): 143-56. doi: 10.1016/j.arbres.2011.01.001
- (6) Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. Can J Anaesth. 2010 [citado 3 de agosto de 2017]; 57(5):423-38. doi: 10.1007/s12630-010-9280-x
- (7) González Mangado N, Egea Santaolalla C, Chiner Vives E, Capelastegui Saiz A, de Lucas Ramos P. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. ArchBronconeumol [Internet]. 2015 [citado 27 de julio de 2017]; 2(5): 156-177. Recuperado a partir de: <https://goo.gl/WcesT6>

- (8) Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta PhysiolScand* [Internet]. 2003 [citado 28 de julio de 2017]; 177(3): 385-90. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x
- (9) Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am ThoracSoc* [Internet]. 2008 [citado 28 de julio de 2017]; 5 (2): 200-206. doi: 10.1513/pats.200708-143MG
- (10) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 [citado 25 de julio de 2017]; 365(9464): 1046-53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7
- (11) Zoccoli G, Walker AM, Lenzi P, Franzini C. The cerebral circulation during sleep: regulation mechanisms and functional implications. *SleepMedRev* [Internet]. 2002 [citado 7 de agosto de 2017]; 6(6): 443-455. Recuperado a partir de: <https://goo.gl/tGVR3E>
- (12) Robin ED, Travis DM, Julian DG, Boshell BR. Metabolic patterns during physiologic sleep. I. Blood glucose regulation during sleep in normal and diabetic subjects. *J ClinInvest* [Internet]. 1959 [citado 7 de agosto de 2017]; 38(12): 2229-33. doi: 10.1172/JCI104003
- (13) VernerCodoceo R. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y alteración en la tolerancia a la glucosa. *RevMedClin Condes* [Internet]. 2013 [citado 28 de junio de 2017]; 24(3): 422-31. Recuperado a partir de: <https://goo.gl/ZcLqax>
- (14) Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetología* [Internet]. 2007 [citado 30 de junio de 2017]; 50(11): 2298-304. doi: 10.1007/s00125-007-0786-x

(15) Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [citado 5 de agosto de 2017]; 29(3): 657-61. Recuperado a partir de: <https://goo.gl/JvXoFj>

(16) Kim NH. Obstructive Sleep Apnea and Abnormal Glucose Metabolism. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2012 [citado 3 de agosto de 2017]; 36(4): 268-272. doi: 10.4093/dmj.2012.36.4.268

(17) West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* [Internet]. 2007 [citado 25 de julio de 2017]; 62(11): 969-74. doi: 10.1136/thx.2006.074351

(18) Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *ArchInternMed* [Internet]. 2005 [citado 22 de julio de 2017]; 165(4): 447-52. doi: 10.1001/archinte.165.4.447

(19) Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhira-van T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [citado 29 de Julio de 2017]; 369(18): 1770. Retracción de: Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhira-van T, Lakshmy R, et al. *N Engl J Med* [Internet]. 2011; 365(24): 2277-86. doi: 10.1056/NEJMoa1103944.

Fdo: María Morales Alemán.

11.ANEXOS

- I. Hoja de información al paciente. Consentimiento informado para la cesión de datos demográficos y de salud para una base de datos de uso hospitalario e investigacional.
- II. Consentimiento informado de inclusión en el estudio.
- III. Hoja de recogida de datos.
- IV. Test de Morinsky- Green.
- V. Índice de comorbilidad de Charlson



Fdo. María Morales Alemán

I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y
DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E
INVESTIGACIONAL

Investigador principal:

Servicio/Cargo:

Centro:

Teléfono de contacto:

Título del proyecto:

Promotor o financiador del proyecto (en caso que lo hubiera):

El proyecto cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), del Hospital General Universitario Morales Meseguer (HGUMM) de la Región de Murcia.

Objetivo: Con esta hoja de información queremos pedirle consentimiento para la participación en el estudio que estamos llevando a cabo y que nos permita registrar sus datos personales en una base de datos, lo que tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS y Diabetes Mellitus asociada. Estos datos se usarán en proyectos de investigación médica, sin carácter intervencionista.

Descripción del estudio: Su médico de familia lo ha derivado a la Unidad del sueño por sospecha de SAHOS (Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño) lo que ha sido confirmado tras la PLS (polisomnografía) realizada. El tratamiento para el SAHOS es la CPAP (una máquina de presión positiva continua en las vías respiratorias). Lo que se pretende estudiar es la influencia de este sistema en su diabetes, manteniendo los mismos fármacos antidiabéticos y sin cambios en la dieta. Para ello realizaremos un control analítico al iniciar el tratamiento, otro al mes, tres meses y a los 6 meses, momento en que finaliza el

estudio y le pasaremos un cuestionario con preguntas relativas a sus hábitos de vida y enfermedades previas.

Duración individual del estudio: 6 meses.

Beneficios del tratamiento: Los análisis derivados de este registro nos permitirán ampliar el conocimiento sobre los beneficios potenciales de la CPAP, pudiendo controlar mejor sus cifras de glucemia, y con ello su diabetes y disminuir las complicaciones derivadas de ella.

Riesgos del procedimiento: Este registro no conlleva ningún riesgo adicional para usted, ya que no interfiere ni modifica la actitud terapéutica que su médico vaya a adoptar en cada momento. Usted está exento de riesgos importantes para la salud, conllevando sólo aquellos derivados de la extracción sanguínea: dolor, reacción local...

Confidencialidad de los datos: El tratamiento de los datos de carácter personal será tratado con respeto a su derecho a la intimidad y de forma confidencial. Este tratamiento se rige por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter personal y su desarrollo a través del Real Decreto 1720/2007. El acceso a su información personal queda restringido al equipo investigador y circunscrito a la Unidad del Sueño del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia, comprometido al deber de secreto inherente a su profesión. Los datos que se emplearán para el proyecto serán recogidos en una base de datos en la que de ninguna manera recogerá información que pueda identificarle personalmente, únicamente su médico podrá correlacionar sus datos con su historia clínica. Toda difusión de los resultados de los análisis que se realice a posteriori nunca mostrará datos personales del paciente.

Derechos del participante: Debe conocer la naturaleza voluntaria de su participación; de modo que se puede negar a participar sin que ello le suponga ninguna merma en los potenciales beneficios a que tendría derecho en caso contrario. Además tiene derecho a la revocación del consentimiento en cualquier momento, sin que ello afecte de ningún modo a su tratamiento médico.

Cesión de datos a países extranjeros: En el caso en que sea conveniente la participación o puesta en común de diferentes estrategia terapéuticas con investigadores de ámbito internacional, siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de datos obtenidos.

Declaraciones y firmas:

D./D^a:.....con DNI:

DECLARO:

1. Que he leído este consentimiento y la Hoja de Información al Paciente sobre el estudio citado.
2. Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.
3. Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.
4. Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
5. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Dr/a:
Nº Colegiado nº
Fecha:

Firma del paciente

D./D^a.....
Fecha:.....

En caso de representante legal:

D./D^a:
, con DNI:en calidad de a
causa de doy mi consentimiento a que se le
realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante
Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:
....., con
DNI:REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la
realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias
derivadas de ello.

Firma del paciente
Fecha:.....

II. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

El presente documento tiene como objetivo informarle del proyecto de investigación que estamos realizando y el darnos su autorización para el uso de los datos contenidos en su historial clínico con fines estadísticos.

El proyecto de investigación consiste en valorar como las cifras de glucemia en pacientes diabéticos y con SAHOS (como usted) se ven influenciadas por el tratamiento con CPAP.

Para determinar sus cifras de glucemia realizaremos un control analítico al iniciar el tratamiento, otro al mes, tres meses y a los 6 meses, momento en que finaliza el estudio. Este procedimiento está exento de riesgos importantes para la salud, conllevando sólo aquellos derivados de la extracción sanguínea: dolor, reacción local...

Los datos recogidos de su historial (edad, sexo, glucemia, uso de CPAP...) se tratarán en todo momento de forma confidencial, no incluyéndose en los cuestionarios de recogida de datos su nombre o cualquier dato que pudiera identificarle de forma inmediata.

De su inclusión en este proyecto usted no obtendrá ningún beneficio económico, aunque si obtendrá beneficios derivados del control de su glucemia y SAHOS, y le permitirá conocer cuál es el control actual de su diabetes.

El riesgo para usted desde el punto de vista clínico es nulo, ya que ninguna de las pruebas realizadas implica riesgo vital alguno.

DECLARO:

1. Que he leído este consentimiento y la Hoja de Información al Participante sobre el estudio citado.

2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al Participante y una copia de este Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos del mismo.

3. He contado con el tiempo y la oportunidad para realizar preguntas y plantear las dudas que poseía. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

4. Se me ha asegurado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.

5. El consentimiento lo otorgo de manera voluntaria y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento del mismo, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

AUTORIZACIÓN

Yo, con
DNI estoy de acuerdo con lo arriba expuesto y
doy
mi consentimiento para utilizar mis datos personales, siguiendo las normas de
confidencialidad de datos, según la ley 15/1999 de Protección de datos de
carácter personal, para la realización de este proyecto científico.

.....
Firma del paciente

.....
Firma del médico investigador

Murcia, de de 201....

En caso de representante legal:

D./D^a:.....
, con DNI:en calidad de a
causa de doy mi consentimiento a que se le
realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:.....
, con DNI:REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Fecha



Se informa que los datos relativos a su salud deben ser tratados únicamente por profesionales sanitarios (art. 7.6 de la Ley 15/1999) bajo criterio de estricta confidencialidad y sin que, en ningún caso, puedan usarse con fines discriminatorios, ni en perjuicio del paciente.

Normativa aplicable:

- Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007 de investigación biomédica.
- Ley 5/1992, de 29 de Octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal.

III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

- **Formulario inicial**

*NHC:

Peso: _____ (Kg) // Talla: _____ (metros) // IMC: _____

Edad: _____ (años)

-Señale con un círculo:

Sexo: hombre / mujer

Hipertensión: sí/ no

Dislipemia: sí/ no

Tabaquismo: sí/ no

AC x FA (Fibrilación Auricular): sí/no

Cardiopatía previa: sí/no

¿Ha realizado cambios en su dieta habitual desde el inicio del estudio? Sí/ no.

Sedentarismo: sí/no

-Se considera "no sedentario" el realizar al menos 3 veces por semana una actividad física durante mínimo 30 minutos.

Indique con un círculo el nº de bebidas aproximado que consume al día:

-Vasos de vino: 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó más. (x1UBE)

-Cañas de cerveza: 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó más. (x1UBE)

-Carajillos/vermut: 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó más. (x1UBE)

-Combinados(cubatas): 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó más. (x2 UBE)

-Test de Morisky-Green: (responda sí o no).

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?

2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?

3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?

4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Grado de SAHOS (nº IAH):

Glucemia basal inicial:

HbA1c inicial:

**Se adjunta anexo el Índice de comorbilidad de Charlson.*

- **Formulario a rellenar al mes:**

Nº horas uso de CPAP: (en nº entero)

-Test de Morisky-Green: (responda sí o no).

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

- **Formulario a rellenar a los 3 meses:**

Nº horas uso de CPAP: (en nº entero)

Glucemia basal a los 3 meses:

Hb1Ac a los 3 meses:

-Test de Morisky-Green: (responda sí o no).

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

- **Formulario a rellenar a los 6 meses:**

Nº horas uso de CPAP: (en nº entero)

Glucemia basal a los 6 meses:

Hb1Ac a los 6 meses:

-Test de Morisky-Green: (responda sí o no).

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

*Campos en azul a rellenar por el investigador.

IV. TEST DE MORISKY-GREEN

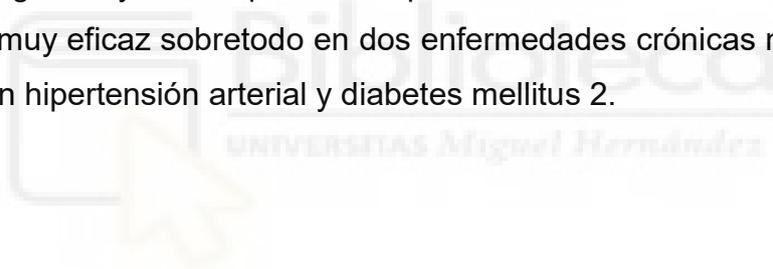
Uno de los métodos más utilizados para evaluar si un paciente cumple con el tratamiento pautado es el test de Morisky-Green, que aunque sencillo, es suficiente y aplicable a todos los pacientes. Consiste en la realización al paciente de estas 4 preguntas:

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

En todos los casos se debe responder “**SI**” o “**NO**”.

Se consideran pacientes que cumplen el tratamiento a quienes contestan **NO** a las cuatro preguntas y no cumplidores a quienes contestan **SI** a una o más.

Este test es muy eficaz sobretodo en dos enfermedades crónicas muy frecuentes: pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus 2.



V. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Comentarios: En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos.