



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Influencia del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño en el pronóstico neurológico y funcional tras un ictus isquémico agudo.

Alumno: Miguel Quesada López

Tutora: Esperanza Merino de Lucas

Curso 2017-2018, convocatoria Junio.

Fdo. Miguel Quesada López

Fdo. Esperanza Merino de Lucas

ÍNDICE

1. Resumen y Abstract.....	Pag. 01
2. Introducción.....	Pag. 03
3. Hipótesis.....	Pag. 09
4. Objetivos.....	Pag. 10
5. Metodología.....	Pag. 11
➤ Diseño.....	Pag. 11
➤ Sujetos del estudio.....	Pag. 12
➤ Variables a estudio.....	Pag. 14
➤ Análisis de datos.....	Pag. 17
6. Plan de Trabajo.....	Pag. 18
7. Aspectos éticos.....	Pag. 21
8. Aplicabilidad y utilidad práctica previsible.....	Pag. 22
9. Presupuesto económico.....	Pag. 23
10. Dificultades y limitaciones.....	Pag. 24
11. Bibliografía.....	Pag. 26
12. Anexos.....	Pag. 28

1. RESUMEN Y ABSTRACT

Resumen (en español):

Introducción: Ante el aumento de la incidencia y prevalencia del ictus isquémico en la población general, se hace necesario ahondar en los factores de riesgo para reducir el número de eventos, así como en factores pronósticos para mejorar el porvenir de estos pacientes. Nos planteamos en el actual estudio evaluar si realmente el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) constituye un factor de mal pronóstico tanto neurológico como funcional en los pacientes con ictus isquémico.

Material y métodos: Estudio unicéntrico observacional prospectivo de cohortes, basado en práctica clínica habitual. Se recogen durante 18 meses los pacientes ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena, España) con el diagnóstico de ictus isquémico agudo. Todos ellos serán divididos en dos grupos en base a un cribado basado en tres preguntas cualitativas de SI/NO: Ronquidos, Apneas, Somnolencia diurna. Si al menos dos de esas preguntas son afirmativas, se remiten los pacientes a Neumología para confirmación de patología de SAHS. El seguimiento será a corto (alta de hospitalización) y medio plazo (tres meses).

Resultados: Se evaluarán diferencias de pronóstico neurológico (según la escala NIHSS) y funcional (según la escala de rankin modificada), así como de subtipos etiológicos de ictus y otras variables clínicas del evento agudo, entre ambos grupos.

Conclusiones: Las derivadas de los resultados.

Palabras clave: Síndrome de apnea del sueño. Apnea Obstructiva del Sueño. Accidente Cerebrovascular. Ictus. Pronóstico. Estudios Prospectivos.

Abstract (en inglés):

Background: Given the increase in the incidence and prevalence of ischemic stroke in general population, it's necessary to emphasize the investigation of the risk factors in order to reduce the number of acute events, as well as prognostic factors to improve the situation of these patients. We propose in the current study to evaluate whether Obstructive sleep apnea (OSA) really constitutes a factor of poor neurological and functional prognosis in patients with ischemic stroke.

Study design: It's an observational, unicentric, prospective cohort study, based on usual clinical practice. The patients are those admitted to the Stroke Unit of the University Hospital of Santa Lucía (Cartagena, Spain) during 18 months with the diagnosis of acute ischemic stroke. All of them will be divided into two groups based on a screening with three qualitative questions of YES/NO: Snoring, Apneas, daytime sleepiness. If at least two of these questions are affirmative, patients are referred to Pneumology for confirmation of OSA pathology. The follow-up will be short-term (discharge from hospitalization) and medium-term (three months).

Results: We will evaluate differences in neurological (according to the NIHSS scale) and functional (according to the modified rankin scale) prognosis, as well as etiological subtype of stroke and other clinical variables of the acute event.

Conclusions: Those derived from the results.

Key Words: Sleep Apnea Syndromes. Obstructive Sleep Apnea. Cerebrovascular Disorders. Stroke. Prognosis. Prospective Studies.



2. INTRODUCCIÓN

Debido al aumento y mayor edad de la población mundial, la prevalencia global de pacientes con ictus está incrementando dramáticamente hasta alcanzar cifras de epidemia. Datos epidemiológicos actuales indican que 16.9 millones de personas sufren un ictus cada año, lo que representa una incidencia global de 258 / 100.000 personas / año, con una incidencia ajustada por edad 1.5 veces mayor en hombres que en mujeres (1). Aunque las estrategias de prevención primaria han contribuido a disminuir la incidencia de ictus en países desarrollados (2), dicha incidencia está aumentando en los países en vías de desarrollo (3), disminuyendo eso sí en ambos la mortalidad total relacionada con el ictus. Derivado del dato anterior, el número de supervivientes tras un ictus casi ha doblado su valor entre los años 1990-2010, alcanzando actualmente los 33 millones de personas; de acuerdo a proyecciones epidemiológicas, este número aumentará a 77 millones en 2030 (1). Además, los resultados después de haber sufrido un ictus se ven frecuentemente agravados por múltiples complicaciones, incluyendo discapacidad motora, mayor riesgo de demencia, depresión, fatiga y un alto riesgo de rehospitalización temprana e institucionalización, con unos costes sanitarios y un impacto social marcado. Así, se estimó en Estados Unidos un coste total económico directo e indirecto debido al ictus entre 2012-2013 de 33.9 billones de dólares (4).

En España, las enfermedades vasculares cerebrales son una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización, constituyendo la segunda causa de mortalidad en la población general, y la primera en las mujeres (5). La mortalidad por las enfermedades cerebrovasculares en España también ha ido disminuyendo desde el último cuarto del pasado siglo y lo sigue haciendo en estos últimos años, fruto probablemente de la mejora de los cuidados hospitalarios durante la fase aguda.

El coste de hospitalización por proceso, asignado al grupo relacionado por el diagnóstico (GRD), se estimó en el año 2002 en 3.047 euros. Pero el gasto, si se incluye la recuperación de las secuelas, se extiende más allá del alta. Así se constata en un estudio del año 1999, que valoró en 5.338 euros (valor no actualizado para la inflación) el coste del primer año desde la aparición de la enfermedad (6). De igual manera, en Alemania el coste en 2006 de un paciente con un primer ictus que sobrevive al primer año se tasó en 18.517 euros, de los cuales el 37% se atribuyó a la rehabilitación (7). El importe asistencial total a lo largo de la vida de este paciente se estimó en 43.129 euros.

Internacionalmente, los costes directos del ictus constituyen el 3% del gasto sanitario nacional, siendo esta cantidad similar en distintos países (8).

Dados todos estos datos epidemiológicos, se ha hecho un gran esfuerzo por identificar los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad, así como por establecer unos límites claros de tratamiento tanto en prevención primaria como secundaria y encontrar los tratamientos más adecuados. Estos factores de riesgo para la enfermedad vascular cerebral, como es obvio, han sido extrapolados y verificados en este caso concreto a partir de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) total. Los FRCV se han dividido clásicamente en modificables y no modificables, división que aunque antigua tiene una gran utilidad, pues permite identificar aquellos factores sobre los que podemos incidir de manera activa tanto con modificaciones del estilo de vida como con tratamientos farmacológicos dirigidos con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular y, por ende, el riesgo de ictus de un paciente. Así, dentro de los FRCV no modificables incluiríamos la edad, el sexo o la predisposición genética individual; mientras que dentro de los FRCV modificables incluiríamos la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia, los hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo u otros) o el sedentarismo.

El estudio INTERSTROKE (9) publicado en 2010 evidencia que 10 factores de riesgo serían los responsables por sí solos de hasta 88.1% del riesgo atribuible poblacional de ictus. Entre los factores recogidos en este estudio se encuentran: hipertensión, tabaquismo, actividad física, diabetes mellitus, ingesta de alcohol, índice tobillo-brazo, la dieta, estrés psicosocial y depresión, causas cardiacas y el ratio de apolipoproteínas B-A1. No obstante, y dada la inmensidad de los datos epidemiológicos aportados previamente, junto a la expectativa de una tendencia creciente en la incidencia y prevalencia del ictus, queda aún un 11.9% no desdeñable de riesgo poblacional que no cubriríamos aunque controláramos a la perfección los factores de riesgo citados (asunto por cierto demasiado idílico, dadas las modestas tasas de control de los FRCV conseguidas en práctica clínica tanto en prevención primaria como secundaria).

Es aquí donde surge la necesidad de ampliar la lista de FRCV, fundamentalmente y a ser posible los factores modificables, a fin de aumentar nuestro arsenal de objetivos terapéuticos en favor de un mayor control y reducción del riesgo cardiovascular y en concreto del riesgo de ictus. Así, otros factores de riesgo modificables permanecen aún

infradiagnosticados e infratratados, siendo en este contexto donde se ha sugerido, entre otros, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS).

Diferentes estudios epidemiológicos han evidenciado que el SAHS es una enfermedad muy prevalente que afecta a entre el 3-7% de la población general de edad media (10-11). Sin embargo, dicha prevalencia aumenta en gran medida si consideramos pacientes con AIT y/o ictus, ya sean isquémicos o hemorrágicos, situándose alrededor del 38-72% (siendo únicamente un 7% de ellas apneas centrales), según el metaanálisis de Johnson et al. (12). También afirman en dicho metaanálisis que la prevalencia de SAHS en pacientes con ictus es más frecuente en pacientes de género masculino, en aquellos con ictus recurrentes y en aquellos de etiología desconocida, sugiriendo a raíz de esto último que el SAHS podría ser la causa en algunos de estos casos. Además, no se encuentran diferencias en prevalencia de SAHS en función de que el ictus sea macro- o microvascular, tampoco en función del tiempo transcurrido desde el evento cerebrovascular hasta el estudio de sueño ni en función de que el estudio de sueño se realice mediante una polisomnografía (PSG) completa (con EEG) o se realice una poligrafía del sueño (sin EEG).

El SAHS se explica por un colapso parcial o completo intermitente y repetitivo de la vía aérea superior, produciendo así hipopneas y apneas, respectivamente, y llevando a una reducción o cese intermitente de flujo aéreo. Lyons et al. (13) recogen en su revisión la evidencia de los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales el SAHS llega a ser una causa de ictus (Figura 1). Como factores intermedios fisiopatogénicos que se derivan de las mencionadas hipopneas y apneas, podríamos señalar una hipoxemia intermitente durante el sueño, “arousals” o microdespertares recurrentes, una generación excesiva de presión negativa intratorácica por los esfuerzos respiratorios, y una mayor activación de sistema nervioso simpático. Todo ello llevaría a una serie de efectos deletéreos (que incluirían el favorecimiento de la aparición de arritmias potencialmente embolígenas; aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y arteriosclerosis; alteración del flujo sanguíneo cerebral con reducciones intermitentes; hipertensión; disfunción autonómica; e hipercoagulabilidad) que podrían predisponer a sufrir un ictus. Otros factores como la presencia de un foramen oval permeable podrían aumentar en pacientes con SAHS la probabilidad de tener un ictus.

Por otro lado, la relación entre SAHS y fibrilación auricular (FA) acumula en la literatura un creciente número de credenciales que la avalan, incluyéndose el SAHS en

distintos documentos de las sociedades científicas como objetivo en la prevención y tratamiento de la FA, como en el documento de la *Heart Rhythm Society* de 2015 (14).

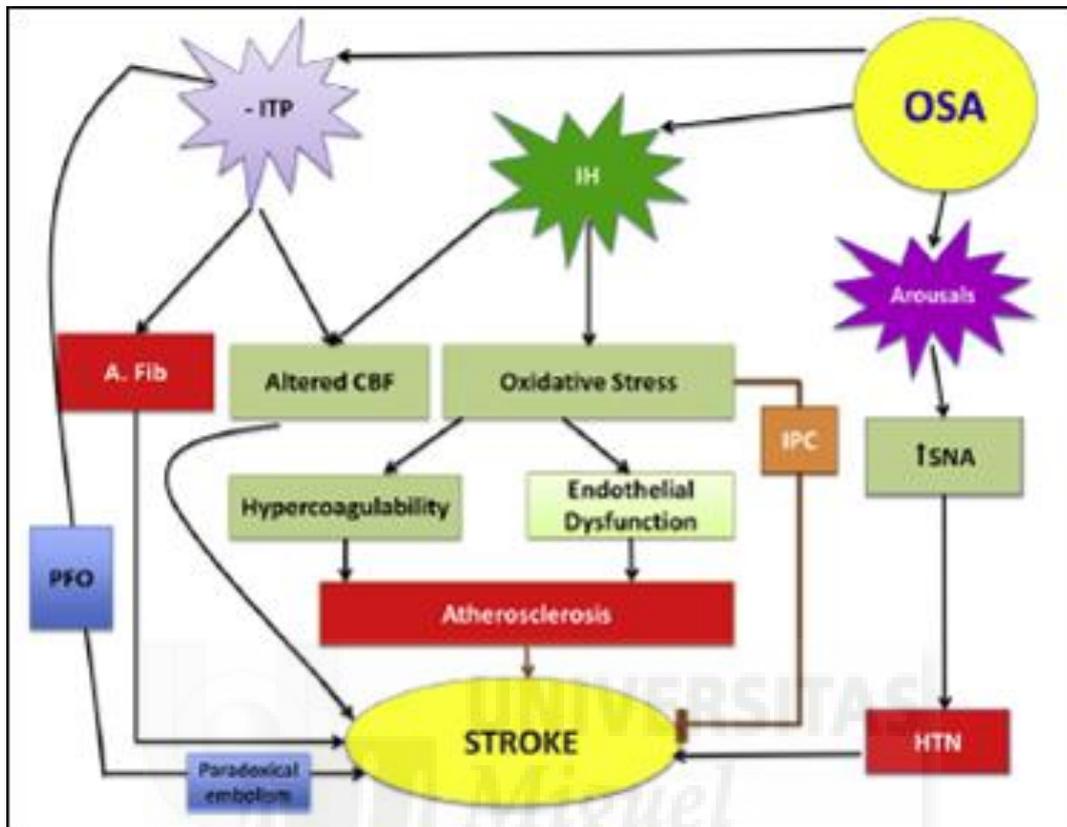


Figura 1. Fisiopatología SAHS – Eventos Cerebrovasculares. Las líneas negras indican efectos deletéreos. Las líneas marrones indican posibles mecanismos protectores. A.Fib, Fibrilación Auricular; CBF, flujo sanguíneo cerebral; HTN, hipertensión; IH, hipoxemia intermitente; IPC, preconditionamiento isquémico; -ITP, presión negativa intratorácica; OSA, SAHS; PFO, foramen oval permeable; SNA, sistema nervioso simpático.

Figura extraída del artículo de Lyons OD et al. (13)

Además, según la *Heart Rhythm Society*, hasta un 57% de las FA pueden ser atribuidas a la HTA y a otros factores de riesgo modificables, resaltando la obesidad, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y los trastornos respiratorios del sueño, señalando también estos mismos factores como importantes en prevención secundaria de recurrencia de FA. Así, hay estudios que relacionan el SAHS con una mayor incidencia de ictus cardioembólicos, como el de Lipford et al. (15), un estudio retrospectivo de casos-controles para esclarecer la relación entre SAHS – FA – Ictus, incluyendo un total de 53 pacientes con ictus a los que en el año previo se les había sometido a un estudio de sueño, obteniendo un 60.5% de sujetos con SAHS. En sus resultados, obtienen que aquellos sujetos con SAHS tienen una OR de entre 4-6 veces mayor de padecer un ictus cardioembólico que aquellos sin SAHS; además, en un análisis de regresión logística, la relación entre SAHS e ictus cardioembólicos continuaba siendo significativa incluso

ajustando por la existencia de FA conocida (OR 4.5, $p = 0.03$). Proponen que en este caso, algunos de estos ictus cardioembólicos podrían ser debidos a la existencia de una FA paroxística no diagnosticada, aunque quizás también el SAHS produzca ciertos cambios miocárdicos morfológicos y estructurales que puedan explicar esta relación con los ictus embólicos por otros mecanismos distintos a la FA (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, calcificación del anillo mitral, foramen oval permeable, o anomalías en la contracción segmentaria miocárdica). Incluso existen estudios que le confieren a la FA de los pacientes con SAHS un mayor potencial embolígeno (medido por las puntuaciones de CHADS2 y CHA2DS2-VASc) (16).

Por otro lado, también existen estudios que relacionan el SAHS con otros eventos cerebrovasculares, como con accidentes isquémicos transitorios (17), ictus silentes e ictus lacunares (18), así como ictus del despertar (o de comienzo durante el sueño) (19).

El SAHS está asociado con múltiples factores de riesgo cardiovascular y con enfermedades cardiovasculares, como la HTA, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad coronaria e ictus. Con respecto al ictus, Yaggi et al. (20) demuestran, en su estudio de cohortes, que el SAHS es un factor de riesgo independiente para ictus y muerte por cualquier causa, ajustado por edad, sexo, raza, hábito tabáquico, consumo de alcohol, IMC, diabetes, dislipemia, FA e incluso por hipertensión arterial, con un HR de 1.97 (IC 95% 1.12-3.48, $p = 0.01$). Además, en un análisis de tendencia, afirman que el riesgo de ictus y muerte por cualquier causa se incrementa conforme aumenta la severidad del SAHS.

El tratamiento de elección en el SAHS es la presión positiva continua sobre la vía aérea superior (CPAP) en los casos en los que está indicada, además de las medidas generales de higiene del sueño y control de otros factores en todos los casos. Múltiples estudios han demostrado el beneficio del tratamiento con CPAP tanto en prevención primaria como en mejoría pronóstica tras sufrir un ictus. Así, en prevención primaria Kim et al. (21) afirman, en un metaanálisis basado en estudios de cohortes bien diseñados, que el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS conlleva una reducción total de riesgo de ictus del 73%. Este efecto protector del tratamiento con CPAP se observa también en enfermedad cardíaca y en eventos cardiovasculares totales, aunque con un potencial protector menor (46% y 54%, respectivamente).

Tras un ictus, el tratamiento con CPAP ha demostrado utilidad en la fase aguda en cuanto a mejoría en pronóstico neurológico (22-23), mejoría pronóstica en diversos dominios cognitivos (24), y disminución de tasa de recurrencias y tasa de eventos cardiovasculares fatales y no fatales a largo plazo (25). Sin embargo, el efecto del tratamiento con CPAP se pone en entredicho en otros artículos (26-28), debido fundamentalmente a la falta de métodos estandarizados entre los diversos estudios, el bajo número de sujetos incluidos y el bajo cumplimiento terapéutico en la mayoría de estudios, lo cual podría infraestimar el efecto del tratamiento.

En cualquier caso, ya se ha recogido en guías la importancia del SAHS y del tratamiento con CPAP, eso sí con un nivel de evidencia bajo debido a las características heterogéneas de los estudios ya comentadas. Así, en las Guías AHA/ASA (*American Heart Association/American Stroke Association*) de prevención primaria de ictus (2014) (29) se recomienda un screening de SAHS basado en una historia clínica detallada y diversos cuestionarios, realizando una PSG cuando esté indicado (recomendación clase IIb; nivel de evidencia C). Por otro lado, en las Guías AHA/ASA de prevención secundaria de ictus (2014) (30) se recomienda (en base a diversos artículos que han evidenciado, en pacientes con ictus, la falta de utilidad de diversos indicadores de SAHS, como la somnolencia, el IMC o la Escala de Somnolencia de Epworth) considerar la realización de un estudio de sueño a los pacientes con ictus o AIT incluso en ausencia de signos y/o síntomas de SAHS, debido a la gran prevalencia de este trastorno en esta población (recomendación Clase IIb; Nivel de Evidencia B).

Además de los datos ya mencionados, el papel del SAHS como factor pronóstico tras un ictus isquémico se pone en entredicho en muchos otros trabajos, incluso algunos de ellos muestran resultados contradictorios, como el de Festic et al. (31) que afirma que incluso el SAHS se asocia a menor mortalidad hospitalaria en un ictus agudo, a pesar de tener asociado mayor comorbilidad cardiovascular. Dada la diversidad de criterios de definición usados en los estudios, así como la disparidad de resultados, planteamos un estudio observacional basado en práctica clínica y usando definiciones según guías, para determinar la importancia del SAHS en el pronóstico neurológico y funcional de pacientes con ictus isquémico a corto y medio plazo, recogiendo además diversas variables clínicas y subtipos de ictus con posible asociación con el SAHS en estos pacientes.

3. HIPÓTESIS

La **hipótesis principal** del presente estudio es que el SAHS (no diagnosticado previamente) en los pacientes con un ictus isquémico agudo es un factor de mal pronóstico neurológico y funcional tanto a corto como a medio plazo.

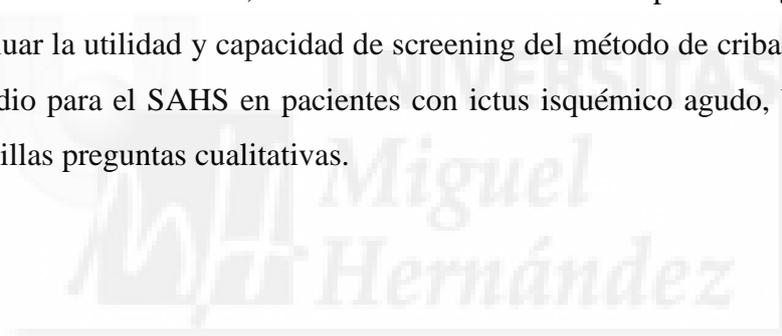


4. OBJETIVOS

a) **Objetivo general:** Evaluar el pronóstico neurológico y funcional de los pacientes con ictus isquémico agudo en función del diagnóstico o no de SAHS tras el ictus.

b) **Objetivos específicos:**

- Evaluar el pronóstico neurológico (según la escala NIHSS) y funcional (según la escala de Rankin modificada) en los pacientes con ictus isquémico agudo al alta de hospitalización y a los 3 meses, en función de la presencia o no de SAHS.
- Determinar si a mayor severidad del SAHS se obtiene asimismo peor pronóstico en los pacientes con ictus isquémico agudo.
- Caracterizar a los pacientes con ictus isquémico agudo que presentan SAHS: prevalencia de FRCV y otras comorbilidades, grado de ateromatosis carotídea y estenosis intracraneales, relación con los distintos subtipos etiológicos de ictus.
- Evaluar la utilidad y capacidad de screening del método de cribado usado en el estudio para el SAHS en pacientes con ictus isquémico agudo, basado en tres sencillas preguntas cualitativas.



5. METODOLOGÍA

➤ Diseño

Se trata de un estudio unicéntrico observacional prospectivo de cohortes, basado en práctica clínica habitual. El estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL, Cartagena, Murcia), hospital dotado con 667 camas perteneciente al Sistema Murciano de Salud, que centraliza los pacientes del Área de Salud II (englobando los municipios de Cartagena, La Unión, Fuente Álamo y Mazarrón).

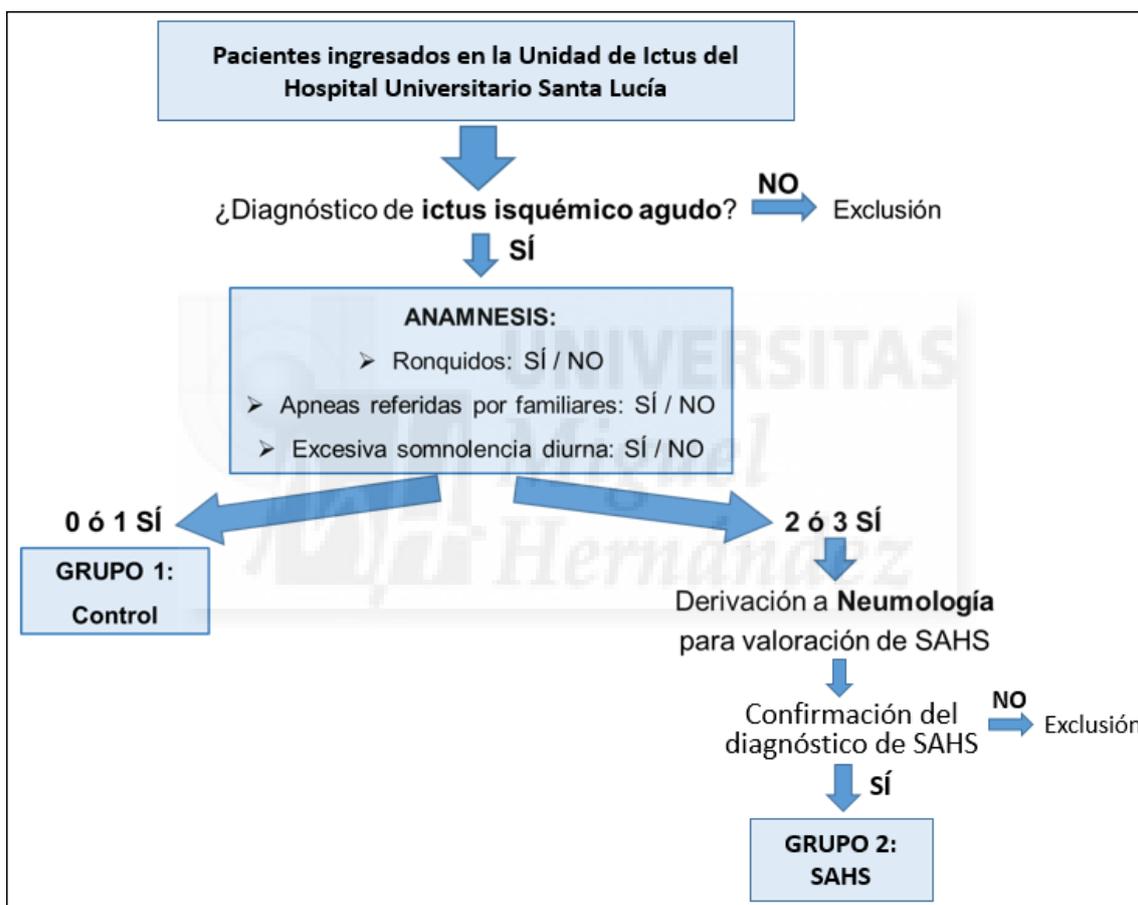


Figura 2. Diagrama de flujo del diseño del estudio.

Los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo ingresados en la Unidad de Ictus del hospital que cumplan los criterios de inclusión, serán cribados como sospecha de SAHS (Grupo 1) o no (Grupo 2) en función al resultado de tres sencillas preguntas cualitativas de sí o no: ronquidos, apneas objetivadas por acompañantes durante el sueño, somnolencia diurna excesiva. Como Grupo 1 del estudio (control, no expuestos) consideraremos aquellos pacientes en los que una o ninguna de las 3 cuestiones referidas han sido afirmativas. En cambio, si al menos dos de las tres preguntas son afirmativas, se

realizará Interconsulta al servicio de Neumología para valoración del paciente y solicitud de prueba complementaria según su criterio para comprobar la existencia de SAHS, siendo finalmente los integrantes del Grupo 1 (sospecha de SAHS, expuestos) aquellos pacientes en los que se confirme el diagnóstico. (Figura 2)

El método de cribado basado en las tres sencillas preguntas cualitativas explicitadas previamente, se basa en el Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS publicado en el 2005 (11), fruto de un esfuerzo coordinado realizado por 17 sociedades y asociaciones científicas, además de diferentes colaboradores, en el que se subrayan estas tres características como síntomas prínceps para sospechar dicha patología.

Se realizará seguimiento de los pacientes con ictus isquémico agudo tanto a corto plazo (alta de hospitalización) como a medio plazo (3 meses), evaluando de forma presencial en ambos periodos su situación neurológica (según la escala NIHSS) y funcional (según la escala de rankin modificada).

➤ **Sujetos del estudio**

Como **criterios de inclusión**, serán candidatos a participar en el estudio todos aquellos pacientes entre 18-80 años que ingresen en la Unidad de Ictus del HUSL en las fechas establecidas para el reclutamiento de pacientes (15 meses, comprendidos entre Diciembre-2018 y Febrero-2020) con diagnóstico clínico y posterior confirmación de ictus isquémico agudo y que firmen el consentimiento informado del estudio. Será así necesario disponer de RM cerebral en todos los pacientes, de manera que pueda confirmar una lesión isquémica aguda (o bien TAC craneal donde se objetive claramente lesión isquémica de nueva aparición).

Serán criterios de exclusión:

- Pacientes ingresados en la Unidad de Ictus con diagnóstico distinto a ictus isquémico agudo (accidentes isquémicos transitorios, hemorragias intracraneales, eventos paroxísticos no cerebrovasculares, etc.).
- Pacientes con imposibilidad de seguimiento adecuado, bien por pertenecer a otras áreas de salud (ya que la Unidad de Ictus del HUSL es referencia para los

pacientes del área VIII de la Región de Murcia, además de ser referencia de mucha área de pacientes en época estival que sería imposible seguir por provenir de distintas zonas geográficas), bien por éxitus de forma prematura, u otros motivos.

- Pacientes con situación clínica de gravedad manifiesta (definida por NIHSS a las 24 horas de ingreso mayor a 15 puntos).
- Pacientes con diagnóstico previo de SAHS y/o pacientes que ya estén en tratamiento con CPAP. También se excluirán pacientes con otras patologías respiratorias (por ejemplo, EPOC) que precisen oxigenoterapia domiciliaria.

En los criterios específicos de cada grupo, como hemos dicho previamente, se contemplará:

- **Grupo 1:** Será el constituido por los pacientes no expuestos al factor de riesgo, grupo “control”, es decir, aquellos con una o ninguna respuesta afirmativa al test de cribado utilizado.
- **Grupo 2:** Será el constituido por aquellos pacientes con ictus isquémico que, tras presentar dos o tres respuestas afirmativas al test de cribado, son derivados a Neumología y posteriormente se confirma el diagnóstico de SAHS. Dicho diagnóstico se realizará por el neumólogo que valore al paciente según la prueba complementaria que considere adecuada en cada caso (poligrafía respiratoria o polisomnografía completa), y en base a los criterios diagnósticos establecidos en el Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS de 2005 (11).

Por otro lado, el para el **cálculo del tamaño muestral** se ha utilizado el programa Epidat 4.0, con el fin de alcanzar un nivel de confianza del 95% y una potencia de la prueba del 80%. Basándonos en estudios previos de riesgo de pobre pronóstico neurológico y funcional tras un ictus isquémico, y con la hipótesis de que el propio SAHS aumentará dicho riesgo, obtenemos un tamaño muestral necesario de 262 pacientes (131 pacientes en cada grupo). Asumiendo unas pérdidas en el seguimiento de un 10%, deberemos contar con una muestra total de 288 pacientes, con 144 en cada grupo.

El **muestreo** se realizará por casos consecutivos ingresados en la Unidad de Ictus que cumplan los requisitos del estudio y que firmen el consentimiento informado.

➤ VARIABLES A ESTUDIO

Las principales **variables resultado o dependientes** son las siguientes:

- **Pronóstico neurológico a corto y medio plazo.** Se evaluará según la escala NIHSS, estableciendo corto plazo como alta de hospitalización y medio plazo como tres meses tras el evento agudo, evaluándose ambas de forma presencial. La NIHSS es la escala más empleada para la valoración de funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto al inicio como durante su evolución. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida: funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Nos permite detectar fácilmente mejoría o empeoramiento neurológico, además de que su puntuación global tiene buen valor pronóstico general, y su puntuación inicial predice la respuesta al tratamiento trombolítico. Algunas limitaciones que presenta esta escala son que los infartos en el territorio de la ACM izquierda puntúan más alto que los del lado derecho, ya que hay mayor afectación de funciones corticales; además no permite buena valoración en los ictus vertebrobasilares.
- **Pronóstico funcional a corto y medio plazo.** Se evaluará según la escala de Rankin modificada, estableciendo corto plazo como alta de hospitalización y medio plazo como tres meses tras el evento agudo, evaluándose ambas de forma presencial. La escala de Rankin modificada se utiliza para medir el resultado funcional tras un ictus y es una de las escalas más usadas. Se divide en 7 niveles, desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte).

Como principal **variable explicativa o independiente**, tendremos la **presencia o no de SAHS**, es decir, el grupo del estudio al que se pertenezca. No obstante, como se especifica en uno de los objetivos del estudio, otra variable explicativa será la **severidad del SAHS**. Se clasificará la severidad del SAHS según el Índice de Apneas-Hipopneas (IAH), de tal forma que:

- IAH 5-15: SAHS leve.
- IAH 15-30: SAHS moderado.
- IAH > 30: SAHS severo.

Como **otras variables** se recogerán:

- Variable de identificación: codificación de los números de historia clínica de los pacientes.
- Edad y sexo.
- Medidas antropométricas de peso y talla del paciente, construyendo a partir de ellas la variable de Índice de Masa Corporal (IMC).
- Comorbilidad con otros FRCV:
 - Existencia o no de hipertensión arterial, independientemente del tipo y del tratamiento.
 - Existencia o no de diabetes mellitus, independientemente del tipo y del tratamiento.
 - Existencia o no de dislipemia, independientemente del tipo y del tratamiento.
 - Existencia o no de tabaquismo, incluyendo en “no tabaquismo” a aquellos exfumadores que hayan abandonado el hábito hace más de un año.
 - Existencia o no de alcoholismo moderado/severo, incluyendo en “no bebedores” a aquellos ex-alcohólicos que hayan abandonado el hábito hace más de un año.
- Comorbilidad con otras enfermedades cardiovasculares previas: cardiopatía isquémica previa, arritmias embolígenas, arteriopatía periférica, ictus isquémico o AIT previo.
- Estado funcional previo al actual evento cerebrovascular agudo, evaluado según la escala de Rankin modificada.
- Situación neurológica al ingreso, evaluado según la escala NIHSS.
- Variables relacionadas con las pruebas habituales realizadas durante el ingreso por ictus isquémico:
 - Electrocardiograma.
 - Monitorización en la Unidad de Ictus.
 - Variables analíticas: colesterol LDL, hemoglobina glicada
 - Resultados del estudio neurovascular de troncos supraaórticos y arterias intracraneales (bien mediante estudio neurosonológico con ecografía-doppler, o bien con AngioTC o angioRM). En el caso del estudio de troncos supraaórticos consideraremos la existencia de estenosis

significativas 50-70% y mayores del 70%, así como también consideraremos la existencia de ateromatosis carotídea sin estenosis significativas. En el estudio de arterias intracraneales, consideraremos la existencia o no de estenosis focales así como si éstas son únicas o múltiples, considerando también el hallazgo de índices de pulsatilidad aumentados como signo de la existencia de patología crónica de pequeño vaso, cuya relación y utilidad se ha demostrado en múltiples estudios previos 45.

- Variables derivadas del ingreso y tratamiento: como el tipo de tratamiento de reperfusión recibido en el momento agudo, o la existencia o no de complicaciones infecciosas durante el ingreso.
- Determinación del subtipo etiológico de ictus y su localización: para la determinación etiológica del ictus, nos basaremos en la clasificación TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification*), distinguiendo entre ictus aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inhabitual, o de origen indeterminado. Asimismo, se recogerá la localización de la lesión isquémica, distinguiendo entre circulación anterior (territorios de la arteria cerebral anterior y media), circulación posterior (territorio de la ACP), troncoencefálico, cerebeloso, o múltiples localizaciones.
- Variables de cribado propias del estudio: ronquidos, apneas referidas, somnolencia diurna excesiva.
- Variables que podrían influir en el pronóstico en el periodo de seguimiento:
 - Nuevo ictus y/o transformación hemorrágica del ictus isquémico.
 - Reingreso hospitalario por otras complicaciones.

➤ Análisis de datos

El análisis de los datos se llevará a cabo con el software para análisis estadístico SPSS versión 22 (IBM). En primer lugar, se utilizará una estadística descriptiva, presentando las variables cuantitativas con distribución normal como media \pm desviación estándar y aquellas con distribución no normal como mediana y rango intercuartílico, mientras las variables cualitativas se expresarán como porcentajes. Se comprobará la distribución normal de todas las variables cuantitativas con el test de *Kolmogorov-Smirnov*. Dichos datos se analizarán usando los test *T Student* y *U de Mann-Whitney* según corresponda. Por otro lado, para las variables categóricas se usará el test de *Chi Cuadrado*, recurriendo al test exacto de *Fisher* cuando se requiera (casillas con valores esperados bajos).

La variable de pronóstico neurológico según la escala NIHSS se considerará cuantitativa; además, para el análisis dicha variable también se realizarán sendas dicotomizaciones en NIHSS de 0 puntos (asintomático) o no al alta y a los tres meses, y NIHSS < 4 versus NIHSS ≥ 4 al alta y a los tres meses (punto de corte utilizado habitualmente en la literatura para ictus menores con buena situación neurológica). La variable de pronóstico funcional según la escala de Rankin modificada se evaluará como variable categórica; además, para su análisis también se dicotomizará en empeoramiento de Rankin con respecto al basal al alta y a los tres meses.

Para realizar los análisis relacionales, se llevarán a cabo modelos de regresión lineal y logística, inicialmente univariantes, incluyendo en modelos multivariantes aquellos con resultados significativos iniciales. Se expresarán las medidas de asociación como riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95%, fijando la significación estadística en $p < 0,05$.

Finalmente, se recurrirá al cálculo del valor predictivo positivo para la evaluación preliminar del método de cribado de SAHS usado en el estudio.

6. PLAN DE TRABAJO

Para la correcta realización del actual estudio distinguiremos las siguientes **etapas del desarrollo del proyecto:**

- Reunión con el servicio de Neurología y con el servicio de Neumología del HUSL. Será necesaria la participación en dicha reunión de al menos el equipo investigador al completo, ambos jefes de servicio, la jefa de sección de Neurovascular de Neurología y un representante de la Unidad de Ventilación y Sueño de Neumología. En dicha reunión se tratará de conseguir el compromiso y aceptación del estudio por parte de los participantes.
- Fruto de las observaciones de dicha reunión, se realizarán las modificaciones oportunas del actual protocolo, y se elaborará el consentimiento informado de participación que deberán firmar los pacientes.
- Solicitud de aprobación del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUSL.
- Inicio de inclusión de pacientes y recogida de datos con informatización de los mismos.
- A los tres meses de inicio de inclusión, comenzará el seguimiento de los primeros pacientes. Así, la recogida de datos y el seguimiento será, a partir de entonces, de carácter mensual.
- Reunión trimestral de control del desarrollo del estudio. En dicha reunión participará, necesariamente, el investigador principal, otro miembro del equipo investigador, y un representante de la Unidad de Ventilación y Sueño del servicio de Neumología.
- Análisis final de datos. Los resultados serán expuestos en sesión clínica conjunta en el servicio de Neurología y Neumología.
- Redacción de manuscrito provisional, y revisión del mismo por parte del equipo investigador. Inicialmente, dada la temática y las características del estudio, planteamos su redacción para la publicación bien en la revista “*Sleep*” o bien en la revista “*Journal of Neurology*”. Dicha decisión será tomada durante el transcurso del estudio, y a la luz de los resultados, por el equipo investigador.
- Corrección y redacción del manuscrito definitivo, con solicitud de publicación en la revista pertinente.

Para la realización del proyecto de manera adecuada, el **equipo investigador** se compondrá de los siguientes miembros: MQL (el redactor de este proyecto inicial, e investigador principal), IDJ (médico residente del servicio de Neurología del HUSL), ATA (médico adjunto de Neurología, especialista en Neurovascular), TEO (médico adjunto de Neurología), DLV (médico residente del servicio de Neumología del HUSL), PMM (médico adjunto de Neumología, especialista en Ventilación y Sueño). Se contará también con la experiencia clínica e investigadora de ambos jefes de servicio, y de la jefa de sección de Neurovascular del servicio de Neurología del HUSL.

La **distribución de tareas** dentro del equipo investigador se realizará de la siguiente manera: MQL realizará la versión inicial del protocolo. MQL, ATA y DLV realizarán la versión final del protocolo del estudio, así como el consentimiento informado. IDJ, TEO y MQL realizarán la inclusión de pacientes en el estudio, mediante la entrevista y cribado en la Unidad de Ictus. MQL, TEO, IDJ y ATA realizarán de manera sucesiva mensual la recogida de datos y su informatización, así como se asegurarán del adecuado seguimiento de los pacientes en las consultas externas de Neurología, realizando el seguimiento en primera persona si éste se retrasara más de lo debido. DLV y PMM se encargarán, según práctica clínica, de realizar el estudio de sueño pertinente en cada paciente, tomando las actitudes que de ello deriven, informando al resto del equipo investigador de los resultados de las pruebas de sueño. TEO y IDJ realizarán el análisis provisional de los datos. MQL, TEO, IDJ y PMM realizarán el análisis final de los datos, extrayendo las conclusiones oportunas. MQL, ATA y DLV realizarán la redacción del manuscrito provisional. MQL, IDJ, ATA, TEO, DLV y PMM contribuirán en la redacción final del manuscrito, dando su visto bueno y aprobación para la correspondiente publicación.

El **cronograma inicial** para la realización del estudio se compone de un total de 24 meses, en el que distinguimos los siguientes periodos fundamentales:

- **Redacción final del protocolo, información y consecución del aprobado por el CEIC.** Estimamos necesario un tiempo de 3 meses, correspondientes a los meses de Septiembre-Noviembre de 2018.
- **Reclutamiento de pacientes.** En la Unidad de Ictus del HUSL ingresan una media de 40 pacientes al mes. Teniendo en cuenta el número de pacientes que ingresan por otras entidades distintas al ictus isquémico agudo, así como el importante número de pacientes que ingresan desde otras regiones o áreas de salud

de la Región de Murcia, estimamos necesario un tiempo de 15 meses para alcanzar el tamaño muestral calculado, que transcurrirán entre Diciembre 2018 – Febrero 2020. Esta fase del estudio podrá verse acortada si, en el transcurso de la misma, se consigue de manera temprana el tamaño muestral que nos hemos fijado como objetivo.

- **Análisis de datos y finalización del seguimiento.** Una vez cerrado el reclutamiento, serán necesarios 3 meses para la finalización del seguimiento de los últimos pacientes reclutados, correspondientes a los meses de Marzo-Mayo 2019. Dichos 3 meses serán aprovechados para realizar el análisis final de los datos (a falta únicamente de los últimos seguimientos).
- **Redacción del manuscrito.** Tanto la redacción inicial, la revisión y la redacción final, se realizarán en un plazo de 3 meses, en los meses de Junio-Agosto 2020.

Por último, como se deriva de lo anteriormente recogido, recalcar que el equipo investigador al completo se compromete a hacer públicos los resultados del estudio y a velar por la veracidad de los mismos. Así, aunque el tiempo de reclutamiento del estudio pueda verse acortado si se consigue de manera prematura el tamaño muestral calculado, el proyecto no se dará por finalizado hasta la publicación de los resultados. Dicha publicación, como se ha recogido, se hará al menos en sesión clínica conjunta en los servicios de Neurología y Neumología, y se intentará su aceptación en revistas con temática afín y difusión evidente.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Comenzar diciendo que se trata de un estudio observacional, y más allá basado en práctica clínica diaria, por lo que las restricciones éticas que deriven del presente trabajo son muy limitadas.

El único elemento “no estrictamente basado en práctica clínica diaria” es el constituido por el cribado de los pacientes para derivación o no a Neumología, si bien es cierto que se basa en síntomas en los que todo neurólogo debería indagar ante un paciente con un evento cerebrovascular, como se recoge en las guías de la AHA/ASA mencionadas anteriormente. Si bien es cierto que en dichas guías se recoge que el estudio de sueño para despistaje de SAHS se podría plantear en todos los pacientes con un ictus isquémico (también en ausencia de síntomas), la escasa disponibilidad de esta prueba junto a la demanda creciente en la población acerca de esta patología, hace inviable que se pueda plantear en todos y cada uno de nuestros pacientes. De nuevo recurriendo a la práctica clínica diaria, habitualmente esta prueba se solicita ante la sospecha clínica del neurólogo tratante, y esto es exclusivamente lo que se protocoliza en el actual estudio.

Más allá, para mantener la **autonomía** del paciente, así como para la recogida legal de datos de su historia clínica, se realizará un consentimiento informado, que previamente a la participación de cada paciente deberá ser firmado por el mismo o por un representante legal, habiendo recibido la información oportuna por el miembro del equipo investigador encargado del reclutamiento.

Por otro lado, manteniendo la **privacidad** de los datos del paciente, la base de datos será codificada, asignando en un documento aparte cada código a un paciente en concreto. A dichos documentos, la base de datos y el documento con la codificación, solo tendrán acceso los miembros del equipo investigador.

Por último, para mantener la **equidad** o **justicia**, deberá realizarse la labor del reclutamiento de manera cuidadosa, de forma que se ofrezca la posibilidad de participar en el estudio a todos y cada uno de los pacientes candidatos, sin omitir ninguno de ellos. Obviamente, la negativa a participar en el estudio no tendrá ningún tipo de consecuencia, pudiendo solicitarse por el neurólogo tratante la valoración por la Unidad de Sueño si así lo considera independientemente del estudio.

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA PREVISIBLE

En primer lugar, se presenta como un estudio ambicioso que, aunque observacional, plantea recoger un número muy considerable de pacientes, quizá uno de los que más en esta área. Así, presenta un gran interés científico y, al no tratar sobre algo ajeno a la clínica, sino sobre un escenario que se presenta todos los días en la práctica clínica, presenta también un importante interés clínico.

Por otro lado, las variables resultado planteadas en el actual proyecto son variables duras, de pronóstico neurológico y funcional, que en ningún caso se podrán considerar como variables blandas o subrogadas, lo que le añade interés para la práctica habitual.

Como se ha detallado en la introducción, ya se recogen en guías recomendaciones específicas a cerca del SAHS tanto en prevención primaria como secundaria. No obstante, el nivel de evidencia de estas recomendaciones es bastante pobre, lo cual se refleja en la irregular puesta en práctica de estas recomendaciones habitualmente. Así las cosas, este estudio podría corroborar y darle mayor entidad al despistaje del SAHS en pacientes con ictus isquémicos, influyendo positivamente en su pronóstico si se corroboran las hipótesis manejadas.

Se trata de un trabajo eminentemente clínico, por lo que el traslado de sus resultados e implicaciones en la práctica habitual resultaría casi directo. Además, se maneja una metodología “sencilla”, que todo neurólogo que tenga a su cargo pacientes con patología neurovascular podrá comprender y aplicar.

Por último, aunque no es la hipótesis ni el objetivo principal, y ni siquiera sería el estudio idóneo para evaluarlo, el diseño del estudio con el método de cribado planteado permite una evaluación inicial de la utilidad de dicho método. Se trata de un cribado fácil de llevar a cabo por el neurólogo a pie de cama del enfermo, con tres sencillas preguntas que no llevarían más de un minuto realizar, y cuyo valor predictivo positivo se podrá estimar con el trabajo actual.

Por todo ello, creemos que presenta una utilidad clínica práctica marcada, con una repercusión considerable debido al elevado número de pacientes programado, y que aporta una herramienta sencilla y útil para el médico cuyas características más específicas deberán ser evaluadas en estudios subsiguientes.

9. PRESUPUESTO ECONÓMICO

Al ser un estudio basado en práctica clínica habitual, aplicando recomendaciones que (aunque con bajo nivel de evidencia) están recogidas en guías habituales, estimamos que no se deriva ningún coste directo de su aplicación.

Los costes indirectos, debido de nuevo a ser un estudio basado en práctica habitual, se reducen. Solamente se invertirá tiempo de trabajo “extra” en el estudio en el cribado de los pacientes, que se llevará a cabo por los encargados del reclutamiento en horario laboral. El resto de recogida de datos y demás análisis se llevará a cabo fuera del horario laboral. Obviamente la lectura de las pruebas de sueño sí que será en horario laboral, pero eso estaría dentro del trabajo del neumólogo especialista en sueño en la práctica diaria.



10. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Dejo este apartado para el final, pues considero que tras detallar bien todas y cada una de las partes del protocolo se comprenderán mejor sus limitaciones y dificultades. El diseño del estudio, tal cual está proyectado, plantea dos principales dificultades para llevarlo a cabo:

- **El *timing* de la realización del estudio de sueño.** Dadas las listas de espera para la realización de los estudios de sueño (poligrafía respiratoria o polisomnografía), en la mayoría de los pacientes se tardará más de 3 meses en realizar dicha prueba. Por tanto, a la hora de realizar el seguimiento, el grupo control estará claro, pero el grupo 2 de SAHS todavía no estará tan claro en la mayoría de casos (tendremos a los pacientes cribados como sospecha de SAHS, pero no a aquellos con SAHS confirmado). La solución a este problema será realizar el seguimiento a los tres meses a todos aquellos cribados como sospecha de SAHS, estableciendo posteriormente cuando dispongamos del resultado del estudio de sueño si realmente son candidatos a entrar en el Grupo 2 o bien son excluidos.
- **El *timing* de seguimiento a los 3 meses.** De nuevo nos encontramos con el problema de las listas de espera, problema que cabía esperar dada la naturaleza del estudio. Así, aunque de manera ideal se realiza un seguimiento ambulatorio a los pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo a los 3 meses, también las consultas de Neurología adolecen de la sobrecarga asistencial, por lo que en algunos casos estos tiempos podrían alargarse, generalmente no más allá de 4-5 meses. La solución a este problema sería la siguiente: el miembro del equipo investigador encargado un determinado mes de realizar la informatización de los datos y el seguimiento de los pacientes, recogerá los datos de pronóstico de la revisión a los 3 meses siempre y cuando esta se haya realizado (en la mayoría de casos). Si no es así y la cita está retrasada, se encargará de contactar y citar de manera “extra” a los pacientes fuera del horario laboral, para evaluar las variables pronósticas requeridas en el seguimiento.

Además, se añaden las limitaciones propias del diseño del estudio, un diseño observacional con recogida de datos de la historia clínica. Por otro lado, al ser un estudio basado en práctica clínica habitual, sería imposible la realización a todos los pacientes del estudio de sueño, lo cual permitiría evaluar de manera más completa el método de cribado

utilizado (pudiendo calcular el valor predictivo negativo). Este diseño solo permite, como ya se ha comentado, realizar una valoración preliminar de dicho método, siendo necesarios futuros estudios dirigidos específicamente a este propósito.

Por último, como dificultad a medias, decir que es un proyecto que implica un gran nivel de compromiso por parte del equipo investigador, al ser un estudio que requiere varias horas de trabajo fuera del horario laboral. Lo señalo como dificultad a medias, pues se ha contado con un equipo amplio y con una motivación elevada, por lo que en principio no debe suponer ningún problema.



11. BIBLIOGRAFÍA

1. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol* 2016;172(1):59-68.
2. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. *Stroke* 2017;48(3):544.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383(9913):245.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603.
5. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl* 2013;25(5):211-7.
6. Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, Varela de Seijas E. Coste directo de la enfermedad cerebrovascular en el primer año de seguimiento. *Rev Neurol* 1999;28:1123-30.
7. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry. The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37:1179-83.
8. Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, van Genugten ML, Jager JH, van den Bos GA. International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 2004;35:1209-15.
9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23.
10. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3):685-9.
11. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41(Supl 4):3-110.
12. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6(2):131-7.
13. Lyons OD, Ryan CM. Sleep Apnea and Stroke. *Can J Cardiol* 2015;31(7):918-27.
14. Van Wagoner DR, Piccini JP, Albert CM, et al. Progress towards the prevention and treatment of atrial fibrillation: a summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm* 2015;12:e5-29.
15. Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, Mandrekar J, Brown Jr. RD, Somers VK, et al. Associations between Cardioembolic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2015;38(11):1699-705.
16. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Karpinski G, Opolski G. Assessment of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath* 2015;19(2):531-7.
17. Schipper MH, Jellema K, Rijsman RM. Occurrence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients with Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25(5):1249-53.

18. Cho ER, Kim H, Seo HS, Suh S, Lee SK, Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *J Sleep Res* 2013;22(4):452–8.
19. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002;58(6):911–6.
20. Yaggi KH, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034–41.
21. Kim Y, Koo YS, Lee HY, Lee S-Y. Can Continuous Positive Airway Pressure Reduce the Risk of Stroke in Obstructive Sleep Apnea Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(1):e0146317.
22. Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep* 2011;34(9):1271–7.
23. Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, Kemmling A, Okegwo A, Schmidt A, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: A randomized feasibility study. *Stroke* 2012;43(4):1137–9.
24. Aaronson JA, Hofman WF, van Bennekom CAM, van Bezeij T, van den Aardweg JG, Groet E, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cognitive and Functional Outcome of Stroke Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Sleep Med* 2016;12(4):533–41.
25. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P, Roman-Sanchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012;39(4):906–12.
26. Hsu C-YY, Vennelle M, Li H-YY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(10):1143–9.
27. Tomfohr LM, Hemmen T, Natarajan L, Ancoli-Isreal S, Loreda JS, Heaton RK, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Stroke Survivors: What Do We Really Know? *Stroke* 2012;43(11):3118–23.
28. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375(10):919–31.
29. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(12):3754–832.
30. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160–236.
31. Festic N, Alejos D, Bansal V, et al. Sleep Apnea in Patients Hospitalized With Acute Ischemic Stroke: Underrecognition and Associated Clinical Outcomes. *J Clin Sleep Med* 2018;14(1):75–80.

12. ANEXOS

Anexo 1: Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

1a. Nivel de conciencia	Alerta	0
	Somnolencia	1
	Obnubilación	2
	Coma	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0
	Una respuesta correcta	1
	Ninguna respuesta correcta	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1. Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0
	Una respuesta correcta	1
	Ninguna respuesta correcta	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	Normal	0
	Paresia parcial de la mirada	1
	Paresia total o desviación forzada	2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 punto	Normal	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Ceguera bilateral	3
4. Paresia facial	Normal.	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10".	0
	Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama.	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10".	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3
	Parálisis completa..	4
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Hay movimiento pero no vence gravedad.	9
	Extremidad amputada o inmovilizada	
	Mantiene la posición 5".	0
	Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama.	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5".	2
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Claudica y toca la cama en menos de 5".	3
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	4
	Parálisis completa.	9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0
	Ataxia en una extremidad.	1
	Ataxia en dos extremidades.	2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1
	Anestesia.	2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0
	Afasia leve o moderada.	1
	Afasia grave, no posible entenderse.	2
	Afasia global o en coma	3
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal.	0
	Leve, se le puede entender.	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2
	Intubado. No puntúa.	9
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0
	Inatención/extinción en una modalidad	1
	Inatención/extinción en más de una modalidad.	2

Anexo 2: Escala de Rankin modificada.

0. Asintomático.

1. Sin incapacidad significativa. El paciente presenta algunos síntomas pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo. Realiza actividades laborales y sociales.

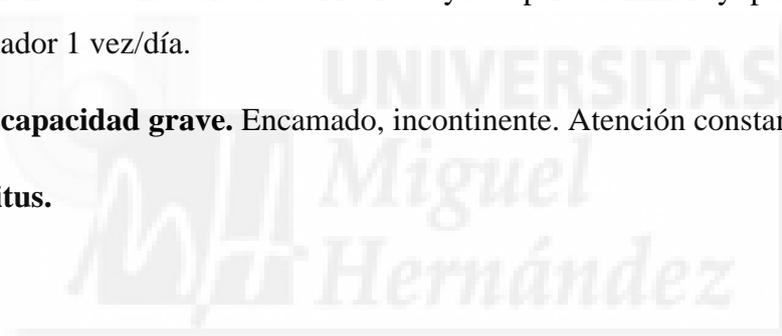
2. Discapacidad leve. Incapaz de realizar todas las actividades previas, pero atiende sus asuntos sin ayuda.

3. Discapacidad moderada. Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas. Necesidad de cuidador al menos 2 veces en semana.

4. Discapacidad moderadamente grave. Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades. Precisa ayuda para caminar y para actividades básicas. Cuidador 1 vez/día.

5. Discapacidad grave. Encamado, incontinente. Atención constante

6. Éxito.



Anexo 3: Modelo provisional del Documento de Consentimiento Informado.

TÍTULO: Influencia del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño en el pronóstico neurológico y funcional tras un ictus isquémico agudo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y CENTRO: Miguel Quesada López. Hospital Universitario Santa Lucía.

1. INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Usted (o su familiar) ha sido ingresado en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Santa Lucía porque su neurólogo sospecha que haya podido padecer un ictus isquémico, adecuando su tratamiento a dicha situación. Existen múltiples factores que pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad, siendo uno de ellos el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño. Para comprobar la importancia que este factor tiene en el desarrollo de ictus, vamos a realizar un estudio en el que analizaremos múltiples datos de sus antecedentes y su enfermedad actual, además de preguntarle algunos datos de sus hábitos de sueño.

Se le realizarán todas las pruebas habituales que su neurólogo considere independientemente de este estudio. Además, si cumple determinados criterios para sospechar apnea del sueño, y siguiendo la práctica clínica habitual con pacientes como usted, se derivará para valoración por Neumología, siendo posible que requiera un estudio de sueño para el diagnóstico.

Durante el estudio, es posible también que reciba una llamada a los tres meses de haber estado hospitalizado, para interesarnos acerca de su recuperación tras sufrir el ictus así como otras preguntas si efectivamente se le ha diagnosticado de apnea del sueño por Neumología, además de una posible visita presencial para comprobar el curso de su recuperación.

Así, es importante señalar que en este estudio no se utilizará ninguna intervención experimental ni se le someterá a ninguna prueba o tratamiento que no sea necesario para la enfermedad que padece.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los beneficios potenciales del estudio son un mejor conocimiento de la importancia de la apnea del sueño en el desarrollo del ictus y aumentar el control de dicha enfermedad, pues puede ser un factor que influya tanto en el pronóstico como en la recidiva del ictus.

Los riesgos, al no realizarse cambios en su medicación habitual ni en sus hábitos de vida más allá de los necesarios por las enfermedades que se diagnostiquen, serán nulos para cualquier paciente que decida participar en el estudio.

5. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

6. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Influencia del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño en el pronóstico neurológico y funcional tras un ictus isquémico agudo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y CENTRO: Miguel Quesada López. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

Yo (nombre y apellidos, paciente o persona autorizada por el mismo),

.....

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 3) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 4) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 5) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

- a) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- b) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - a. Cuando quiera
 - b. Sin tener que dar explicaciones.
 - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI NO

Nombre, firma del paciente y fecha

Nombre, firma del investigador y fecha

Revocación:

Ejerczo libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del paciente y fecha