

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Análisis multiparamétrico de la apnea obstructiva del sueño
registrada diariamente mediante dispositivos de estimulación
cardíaca**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Roldán Sevilla

Directores

María Victoria Villena Garrido
Adolfo Ramón Fontenla Cerezuela
Francisco Javier García Fernández

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Análisis multiparamétrico de la apnea obstructiva del sueño registrada diariamente
mediante dispositivos de estimulación cardíaca

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Roldán Sevilla

DIRECTORES

María Victoria Villena Garrido
Adolfo Ramón Fontenla Cerezuela
Francisco Javier García Fernández

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

Análisis multiparamétrico de la apnea obstructiva del sueño registrada diariamente mediante dispositivos de estimulación cardíaca

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Álvaro Roldán Sevilla

DIRECTORES

María Victoria Villena Garrido
Adolfo Ramón Fontenla Cerezuela
Francisco Javier García Fernández

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi familia, además de todos los amigos y compañeros de trabajo que me han apoyado y animado a completar este proyecto.

Ante todo, quiero destacar el apoyo de Adolfo por animarme a iniciar este proyecto y por su cercanía y franqueza al tratar los diferentes aspectos de la tesis.

También agradezco la ayuda inestimable de Trinidad para poder comprender el campo de la apnea del sueño y por su colaboración desinteresada en el desarrollo del proyecto.

Finalmente, cuanto todo parecía perdido conté con la inestimable ayuda de Javier García, que me animó y me facilitó los medios para poder terminar el proyecto.

Por último, quiero dedicar este proyecto a todos los jóvenes investigadores que consiguen sacar adelante sus trabajos gracias a su pasión y su constancia.

ÍNDICE

Portada.....	1
Declaración de autoría y originalidad	3
Agradecimientos	5
Índice.....	7
Resumen.....	9
Abstract	11
Abreviaturas.....	12
Glosario de términos.....	14
Introducción	16
Definición.....	16
Fisiopatología.....	16
Epidemiología	17
Influencia estacional y medioambiental	18
Manifestaciones clínicas y comorbilidades	19
Diagnóstico	20
Utilidad de los cuestionarios de riesgo de AOS	22
Detección en población general (screening)	24
Papel de los biomarcadores en el screening de AOS.....	24
Situación de la estimulación cardíaca en la AOS	27
Particularidades de la AOS en el anciano	31
Hipótesis, Objetivos y justificación	33
Hipótesis	33
Objetivos del estudio.....	33
Justificación del estudio y relevancia clínica	34
Materiales y métodos	35
Diseño	35
Sujetos del estudio	35
Centros y servicios participantes.....	35
Protocolo del estudio	35
Cronograma del estudio	36
Determinaciones.....	37
Tamaño de la muestra	40
Análisis estadístico.....	40
Objetivo principal.....	40
Objetivos secundarios.....	41

Viabilidad del proyecto.....	42
Conflictos de interés.....	42
Consideraciones éticas y protección de datos	42
Resultados.....	44
Reclutamiento y recopilación de los datos.....	44
Características de la población estudiada	45
Objetivo principal	48
Objetivos secundarios	52
Rendimiento predictivo de los cuestionarios de riesgo de AOS frente al ADAM.....	52
Rendimiento diagnóstico del registro puntual y diario del ADAM frente al PR	53
Variabilidad diaria del IAR registrado por el ADAM. Asociación y correlación con las variables a estudio.....	57
Evaluación de la variación estacional del IAR del ADAM.....	59
Discusión.	65
Principales hallazgos.....	65
Limitaciones.....	71
Fortalezas, aplicaciones clínicas y perspectivas futuras	72
Conclusiones	75
Referencias.....	76
Anexos.....	89
Anexo 1: Hojas de información al paciente y consentimiento informado.....	89
Anexo 2: Hojas de recogida de datos	97
Anexo 3: Variables del estudio	101
Anexo 4: Documentos de aprobación del estudio por los CEIC	104
Anexo 5: Valores del IAR medio por estación en cada individuo en función de la estación.	106

RESUMEN

Antecedentes

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología muy prevalente e infradiagnosticada. Existen algoritmos de detección de apnea incorporados en los dispositivos de estimulación cardíaca (ADAM) que realizan un análisis diario, ofreciendo una nueva perspectiva a la hora de observar esta entidad. El objetivo del estudio fue analizar la relación y el valor predictivo de variables clínicas, los cuestionarios de screening de AOS, parámetros ecocardiográficos y analíticos (incluyendo marcadores noveles de pronóstico cardiovascular como Galectina-3 y ST2) frente al grado de AOS registrado por los marcapasos. Además, se comparó con el resultado del polígrafo respiratorio domiciliario (PR) en la misma noche y se estudió la variabilidad diaria del índice de alteraciones respiratorias (IAR) y la influencia estacional.

Materiales, métodos y resultados

Estudio bicéntrico, observacional y transversal, sobre pacientes consecutivos portadores de marcapasos. Se analizaron los datos almacenados en el dispositivo durante un mínimo de 6 meses previos al final del seguimiento. La última noche de registro coincidió con el estudio somnográfico a través del PR para los sujetos del hospital 12 de octubre. Los cuestionarios y los parámetros analíticos se obtuvieron durante el periodo de seguimiento y el resto de los parámetros se recopilaban de la historia clínica. Para analizar el valor predictivo de las variables a estudio sobre la carga de apnea del sueño (mediana del IAR diario), se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. El estudio del rendimiento diagnóstico de los cuestionarios de riesgo de AOS y del resultado puntual y continuo del ADAM se basó en el estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el *odds ratio* diagnóstico. La influencia estacional sobre el IAR diario se evaluó mediante el empleo de modelos lineales mixtos.

Se obtuvieron 101 registros mediante los algoritmos de detección de apnea. La mediana del IAR diario fue $16,6 \pm 11,37$ eventos/hora, el 100% de los sujetos presentaron >50% de eventos obstructivos y el índice de variación medio fue 0,41 (IC 95%; 0,38-0,44). La edad ($k=0,215$), el índice de masa corporal ($k=0,246$), el valor de hemoglobina sérica (hb) ($k=0,339$), la presencia de tratamiento diurético ($k=0,277$) y el modo de estimulación no secuencial ($k=0,211$) correlacionaron significativamente con la mediana del IAR diario. Hb y la presencia de diurético fueron los únicos predictores significativos en el análisis de regresión multivariante, explicando un 22,3% del cambio de la mediana del IAR diario. El cuestionario de riesgo de AOS con mayor utilidad para predecir la presencia de al menos 1 noche con IAR >20 fue la escala de somnolencia de Epworth (sens: 0,14 / esp: 0,96 / DOR: 2,9) y para predecir un valor >20 en la mediana del IAR fue el STOPBANG (sens: 0,41 / esp: 0,74 / DOR: 1,95). En cuanto al rendimiento predictivo de los parámetros de apnea nocturna del ADAM frente al PR, la mayor área bajo la curva se observó entre la mediana del IAR y el punto de corte del índice de desaturaciones de oxígeno (ODI) de 15 eventos/hora (0,804 [IC 95%: 0,604-1]). Se confirmó una variación estacional en el IAR diario, observando valores menores en invierno y mayores en verano. La puntuación obtenida en verano fue 1,1 veces mayor que en el invierno.

Conclusiones

En una muestra compuesta por población portadora de marcapasos, la hemoglobina y la presencia de diurético se asociaron independientemente con una mayor carga de apnea, aunque explican sólo ligeramente el cambio de la variable. Los cuestionarios de riesgo de AOS presentaron un rendimiento deficiente para predecir presencia o alta carga de apnea nocturna. El rendimiento diagnóstico de los parámetros de apnea nocturna del ADAM frente al

PR mejoró en variables de carácter continuo (carga de apnea nocturna) y cuando se compararon con el ODI. A tenor de la variación estacional observada, la época del año puede tenerse en cuenta en caso de diagnóstico dudoso o limítrofe.

ABSTRACT

Background

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a prevalent and underdiagnosed condition. Currently, there are cardiac pacing devices that are able to detect and store daily nocturnal apneas, so they offer a new scope in OSA evaluation. Our objective was to analyze the relationship between OSA severity registered by pacemakers (PM) and several parameters including clinical variables, OSA questionnaires, echocardiographic and blood sample values (including novel biomarkers that assess cardiovascular prognosis such as Galectin-3 and ST2). Moreover, it was simultaneously compared to the home respiratory polygraphy (RP) data in one night. Daily variability and seasonal influence over the respiratory disturbance index (RDI) obtained from PM was also assessed.

Materials, methods, and results

Bicentric, observational and cross-sectional study over consecutive PM patients. The follow up period was at least 6 months. The last recorded night coincided with the RP study in the sample from 12 de octubre hospital. Questionnaires and blood samples were obtained during the follow up period and the other parameters were collected from clinical files. A multiple lineal regression model was performed to analyze the predictive value of the different variables over OSA burden (median value from daily RDI). Sensibility, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and diagnostic odds ratio values were employed to assess the diagnostic performance of OSA questionnaires over single and continuous PM data. Seasonal RDI fluctuation was evaluated by lineal mixed models.

From January 2015 to November 2018, 101 nocturnal apnea registries were collected with a median RDI value of $16,6 \pm 11,37$ events/hour. The whole sample presented more than 50% of obstructive events and the mean variation index was 0,41 (95% CI; 0,38-0,44). Age ($k=0,215$), body-mass index ($k=0,246$), serum hemoglobin value (hb) ($k=0,339$), diuretic treatment ($k=0,277$) and non-sequential pacing mode ($k=0,211$) significantly correlated with the mean RDI value. After multiple lineal regression analysis, only hb and diuretic treatment remained significant. Both parameters explain a 22,3% of the median RDI value variation. From OSA questionnaires, the Epworth sleepiness scale was the most accurate to predict at least one night with $RDI \geq 20$ (sens: 0,14 / esp: 0,96 / DOR: 2,9) and the STOPBANG test was the best discriminating a median RDI value ≥ 20 (sens: 0,41 / esp: 0,74 / DOR: 1,95). Regarding the accuracy of continuous and single-night PM parameters to predict elevated RDI or oxygen desaturation index (ODI) by RP device, the highest AUC was observed when comparing the median RDI value vs. an ODI cut-off point of 15 events/hour (0,804 [IC 95%: 0,604-1]). A seasonal influence over daily RDI was observed, showing a nadir in the winter and higher values in the summer. The mean RDI daily score was 1,1 times higher in the summer than in the winter.

Conclusions

Our pacemaker patient sample showed that the hemoglobin and diuretic treatment are independently related with higher apnea burden, explaining only a small change in the median RDI values. OSA questionnaires have generally low accuracy to predict high OSA burden in this population. The performance of PM data respecting RP scores was superior in continuous data and also when compared to ODI score. Regarding seasonal influence, this factor may be considered in uncertain or bordering OSA values.

ABREVIATURAS

- **AAI:** Marcapasos con capacidad de estimulación y detección exclusivamente auricular.
- **AASM:** Asociación americana de medicina del sueño (*american academy of sleep medicine*).
- **ABVD:** Actividades básicas de la vida diaria.
- **AHA:** Asociación americana del corazón (*american heart association*).
- **AI:** Aurícula izquierda.
- **AIT:** Accidente isquémico transitorio.
- **AOS:** Apnea obstructiva del sueño.
- **AUC:** Área bajo la curva.
- **AV:** Auriculo-ventricular.
- **CO₂:** Dióxido de carbono.
- **CPAP:** Presión positiva continua sobre la vía aérea (*continous positive airway pressure*).
- **DDD:** Marcapasos con capacidad de estimulación y detección auricular y ventricular.
- **DM:** Diabetes mellitus.
- **EAP:** Enfermedad arterial periférica.
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **ECV:** Enfermedad cerebrovascular.
- **EEG:** Electroencefalografía.
- **EHNA:** Esteato-hepatitis no alcohólica.
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **EQ5D:** Cuestionario de calidad de vida de 5 dimensiones “Euroqol-5D”.
- **ERAM:** Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.
- **ESE:** Escala de Somnolencia de Epworth.
- **FA:** Fibrilación auricular.
- **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- **HB:** Hemoglobina.
- **H12O:** Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España.
- **HUBU:** Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **HTAP:** Hipertensión arterial pulmonar.
- **IAH:** Índice de apneas-hipopneas.
- **IAR:** Índice de alteraciones respiratorias.
- **IC:** Intervalo de confianza.
- **ICC:** Insuficiencia cardíaca congestiva.
- **IRC:** Insuficiencia renal crónica.
- **MAD:** Dispositivo de avance mandibular (*mandibular advancement device*).
- **MCP:** Marcapasos.
- **NYHA:** Asociación del corazón de Nueva York (*New York heart association*).
- **O₂:** Oxígeno.
- **ODI:** Índice de desaturaciones de oxígeno.
- **OR:** Razón de probabilidades (*odds ratio*).
- **PR:** Poligrafía respiratoria.
- **PSG:** Polisomnografía.
- **ROC:** Características operativas del receptor (*receiver operating characteristics*).
- **ROS:** Radicales libres de oxígeno.

- **SAHS / SAS:** Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.
- **SEPAR:** Sociedad española de neumología y cirugía torácica.
- **SIV:** Septo interventricular.
- **SOH:** Síndrome de obesidad-hipoventilación.
- **VI:** Ventrículo izquierdo.
- **VD:** Ventrículo derecho.
- **VDD:** Marcapasos con capacidad de estimulación ventricular y detección dual auricular y ventricular.
- **VPN:** Valor predictivo negativo.
- **VPP:** Valor predictivo positivo.

Abreviaturas propias

- **ADAM:** Algoritmo de detección de apneas del dispositivo de marcapasos.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Definiciones obtenidas de las referencias (1-3).

- **Apnea obstructiva:** Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (mediante termistores, oximetría capilar o neumotacógrafo nasal) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
- **Apnea central:** Ausencia o reducción > 90% de la señal de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
- **Apnea mixta:** Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
- **Hipopnea:** Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toraco-abdominal que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el EEG.
- **Índice de apneas hipopneas (IAH):** Suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño.
- **Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM):** Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio que acaba con un microdespertar (no hay una reducción evidente de la amplitud del flujo –criterio de hipopneas-). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo –aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toraco-abdominal acompañados de un microdespertar)
- **Índice de alteración respiratoria (IAR):** Consiste en la suma del número de apneas + hipopneas + ERAM por hora de sueño. El IAR se corresponde con el “Respiratory Disturbance Index” (RDI) de la literatura en lengua inglesa.
- **Índice de microdespertares “arousal index” (AI):** Suma de todos los microdespertares sin diferenciar los asociados a alteración respiratoria (ERAM).
- **Índice de desaturación de oxígeno “oxygen desaturation index” (ODI):** Promedio horario del número de eventos de disminución de la saturación de oxígeno, registrado habitualmente por pulsioxímetros capilares. Mayoritariamente se acepta una reducción $\geq 3/4\%$ de la satO₂ basal o de la media durante el periodo de registro.
- **AOS (apnea obstructiva del sueño):** Presencia de múltiples episodios de apnea durante el sueño, predominando el mecanismo obstructivo. Se considera AOS cuando se cumplen alguno de los 2 criterios:
 - IAH > 5 y al menos uno de los siguientes factores, no justificables por otras causas:
 - Excesiva somnolencia diurna.
 - Percepción del sueño como no reparador.
 - Cansancio excesivo
 - Deterioro de la calidad de vida.
 - IAH > 15.
- **PSG (Polisomnografía):** Examen de referencia para el estudio de los trastornos del sueño. Registra de forma continua múltiples funciones corporales a medida que uno duerme o trata de dormir:
 - Electro-oculograma y electromiograma mentoniano para cuantificar las fases del sueño y microdespertares.
 - Otras variables para cuantificar los trastornos respiratorios y sus repercusiones (pulsioximetría, flujo aéreo naso-bucal mediante cánula nasal y termistor, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma).

Permite evaluar de forma fidedigna el grado y mecanismo de los eventos respiratorios, además de confirmar que éstos se produzcan durante las fases de sueño. Requiere personal específicamente entrenado para su monitorización e interpretación y elevada instrumentalización.

- **Poligrafía respiratoria:** Estudio de SAHS de carácter domiciliario que registra sólo funciones respiratorias. No requiere normalmente de personal entrenado y puede realizarse en el propio domicilio del paciente. Se clasifica en 4 tipos según su complejidad:
 - Grupo 1: PSG domiciliaria vigilada por técnico especializado. Debe constar de al menos 7 canales de señales biológicas.
 - Grupo 2: PSG domiciliaria portátil sin vigilancia por técnico.
 - Grupo 3: Poligrafía respiratoria que consta de 4-7 canales de señales biológicas registrando respiración, esfuerzo toraco-abdominal y pulsioximetría al menos.
 - Grupo 4: Estudios supersimplificados con 1-2 variables respiratorias (oximetría / respiración).

Terminología propia

- **Carga de apnea nocturna:** Grado de apnea del sueño evaluado mediante dispositivos con capacidad de análisis diario, que permite un análisis cuantitativo y continuo de las alteraciones respiratorias nocturnas. Se emplea el término “nocturno” en sustitución de “sueño” cuando no se dispone de sensores para detectar las fases de sueño/vigilia. Definición derivada del término “carga de apnea obstructiva del sueño” (“OSA burden”), obtenida del estudio de Moubarak “*Variability in obstructive sleep apnea: Analysis of pacemaker-detected respiratory disturbances*” en 2016 (4).

INTRODUCCIÓN

Definición

La apnea del sueño se caracteriza por la presencia de episodios frecuentes de cese (apnea) o reducción (hipopnea) del flujo aéreo durante el sueño. En la apnea obstructiva del sueño (AOS), la alteración del flujo respiratorio se produce por la obstrucción de la vía aérea superior debido a factores anatómicos y fenómenos producidos durante el sueño como la disminución del tono muscular, aumento de la resistencia y ausencia de compensación ante una caída del flujo aéreo (5–7) (figura 1).

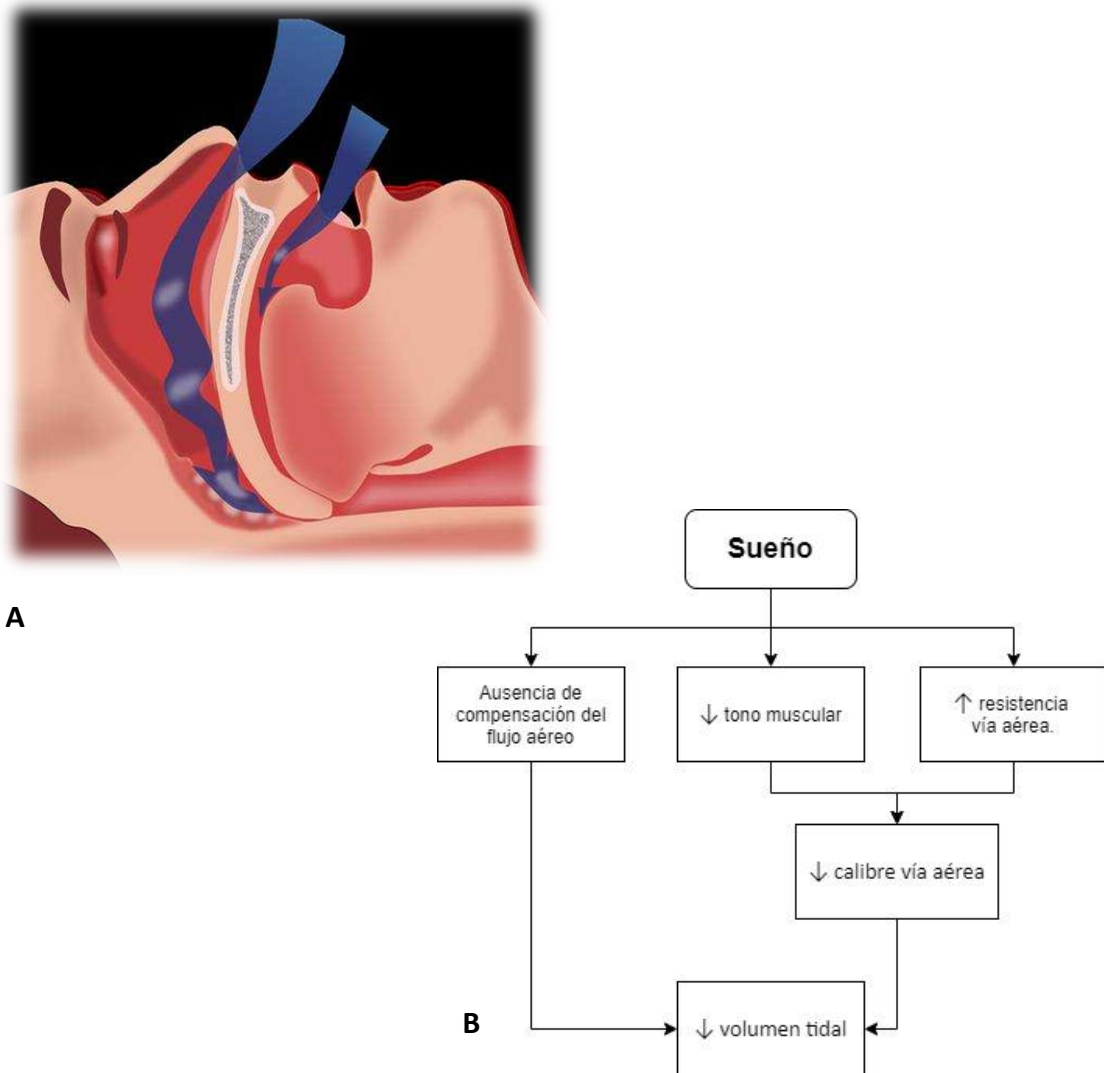


Figura 1: A: Esquema visual del mecanismo de obstrucción de la vía aérea durante el sueño. B: Cambios ventilatorios y de la vía aérea superior durante el sueño.

Fisiopatología

Durante los episodios de oclusión de la vía aérea, se produce aumento de la concentración de dióxido de carbono (CO₂), disminución del oxígeno (O₂) en sangre, variaciones extremas de la presión intratorácica y frecuentes microdespertares (“arousals” en inglés). Todo ello genera

hiperactivación del sistema simpático, alteración en el metabolismo celular, tensión mecánica sobre el tejido miocárdico, además de fragmentación y devaluación del sueño (8) (figura 2). Al igual que ocurre en el fenómeno de isquemia/reperfusión, la presencia de episodios repetitivos de hipoxia/reoxigenación inducen la formación de radicales libres de oxígeno (ROS) y la liberación de mediadores proinflamatorios a nivel del árbol respiratorio (9). Tanto en la AOS como en otras patologías respiratorias caracterizadas por obstrucción recurrente de la vía aérea (EPOC, fibrosis quística, asma...) se ha observado inflamación de la mucosa respiratoria a través del análisis de diversos biomarcadores en condensado exhalado (10–13).

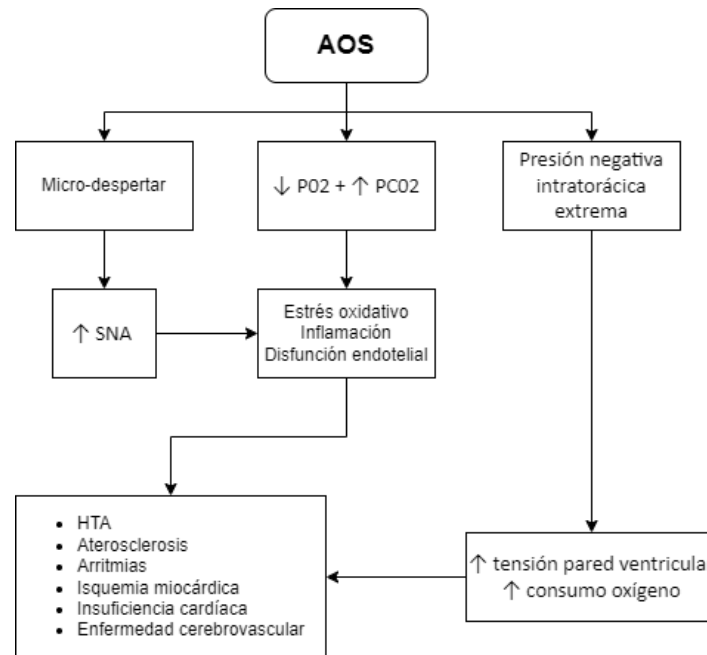


Figura 2: Fisiopatología de las manifestaciones cardiovasculares asociadas a la AOS. HTA: Hipertensión arterial P02: Presión parcial de oxígeno; PC02: Presión parcial de dióxido de carbono; AOS: Apnea obstructiva del sueño; SNA: Sistema nervioso autónomo.

Epidemiología

La AOS es una patología muy frecuente que afecta a más de 900 millones de personas en todo el mundo. Se ha estimado una prevalencia de AOS de grado al menos moderado en torno al 4-30% de la población general, cuya variabilidad se debe a los dispares criterios diagnósticos empleados en los diferentes estudios (3). No sólo preocupa la elevada frecuencia de dicha enfermedad, sino también su tasa de progresión. Por ejemplo, se ha observado que un 6% de sujetos con AOS leve aumentan su severidad a lo largo de 4 años de seguimiento (14,15). La edad aumenta la probabilidad de presentar la patología, estabilizándose la prevalencia a partir de la década de los 70 años (15–18). La presencia de AOS es 2-3 veces más frecuente en varones, pero las mujeres igualan su riesgo tras la menopausia. Como ejemplo en un país occidental, se ha registrado una prevalencia del 15% en varones y del 5% en mujeres en EEUU cuando se emplean los criterios diagnósticos actualmente aceptados de la asociación americana de medicina del sueño (AASM) desde 2012 (15,16,19–22). El riesgo de AOS se correlaciona estrechamente con el índice de masa corporal y suele asociarse al síndrome de obesidad e hipoventilación (SOH) (15,17,23,24). Existe también asociación con la presencia de anomalías

cráneo-faciales tales como retracción mandibular, base craneofacial amplia e hipertrofia amigdalar o adenoidea (25,26). El tabaquismo, el abuso de alcohol o de sedantes y la historia familiar son también potenciales factores de riesgo. En cuanto a la agregación familiar es posible que similitudes antropomórficas, la coexistencia de comorbilidades de patrón familiar y el desarrollo de estilos de vida comunes justifiquen dicha asociación. El aumento de la obesidad y la esperanza de vida, entre otros factores, han contribuido al auge de la AOS en las últimas décadas (23,25).

Influencia estacional y medioambiental

Como en otras enfermedades cardiovasculares y respiratorias, la AOS puede verse influida por factores medioambientales. Dentro de estos factores se describen la temperatura, la humedad, la presión atmosférica, la presencia de contaminantes y alérgenos en el aire, además de patologías de carácter estacional como los virus respiratorios (27,28). Esta influencia puede inducir una oscilación estacional en la presencia y severidad de la AOS. La población pediátrica presenta una elevada prevalencia de infecciones respiratorias, trastornos atópico/alérgicos y alteraciones morfológicas en la vía aérea tales como hipertrofia adenoidea-amigdalar (29,30). Estos procesos producen aumento en la resistencia de la vía aérea y se asocian con una mayor frecuencia e intensidad de trastornos respiratorios obstructivos (31). Debido a esta particularidad de la edad pediátrica, gran parte de la bibliografía que analiza la variabilidad estacional proviene de población infantil. En la mayoría de estos estudios se ha observado un patrón estacional en el grado de AOS, con picos en los meses más fríos y valles en los meses más calurosos, independientemente de la edad, sexo e índice de masa corporal. (31–34) (figura 3).

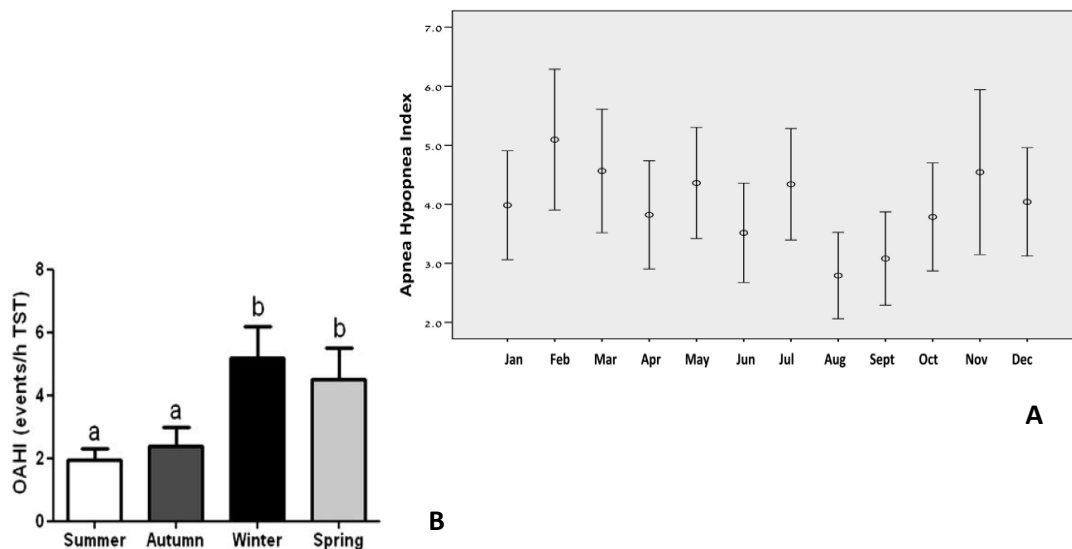


Figura 3: Ejemplos gráficos de variaciones estacionales del índice de apnea-hipopnea (IAH) en población pediátrica. **A (Superior-derecha)** Gráfico de barras de error de la media mensual del IAH obtenido de Greenfield et al. The effect of seasonality on sleep-disordered breathing severity in children. Sleep Medicine. 2013. **B (Inferior-izquierda):** Gráfico con la media y desviación estándar de la media del IAH por estación obtenido de Walter et al. Seasonal variability in paediatric obstructive sleep apnoea. Archives of Disease in Childhood. 2013.

La mayor parte de la evidencia científica sobre la variación estacional proviene de muestras seleccionadas desde unidades del sueño. Sin embargo, Gozal et al, mediante un estudio aleatorizado realizado en población pediátrica no seleccionada, ha publicado resultados

similares (31). De la escasa evidencia encontrada en adultos destaca el estudio de Cassol et al, que en una serie amplia y seleccionada retrospectivamente en Brasil, observó también un patrón estacional, describiendo un pico de severidad en los meses invernales y un valle en los más calurosos (27).

Manifestaciones clínicas y comorbilidades

Las manifestaciones clínicas son muy variables e inespecíficas; observando con mayor frecuencia hipersomnolia diurna, cefalea, alteración de la concentración, memoria o la conducta; conllevando un deterioro de la calidad de vida (35–37). Los pacientes o sus convivientes suelen referir ronquido intenso y frecuente además de episodios de asfixia nocturnos (“gasping/choking” en inglés) (15,38). Respecto a la cefalea, suele ser de carácter matutino, localización bifrontal, sin los elementos típicos de la migraña (náuseas, fotofobia...). Éste síntoma se atribuye a hipercapnia nocturna, vasodilatación reactiva, un sueño poco reparador y al aumento de la presión intracraneal por el esfuerzo respiratorio (39–41). Dentro de los hallazgos exploratorios que suelen asociarse a la AOS, observamos una vía aérea estrecha (graduada mediante la clasificación de Mallampati y Friedman), mayor perímetro cervical (siendo factores de riesgo perímetros mayores de 17 cm en varones y 16 cm en mujeres) y la obesidad de tipo central (analizado a través del índice cintura/cadera o la ratio cintura/altura, asociándose con la presencia de AOS a partir de ratios de 0,595 y 0,575 respectivamente) (42–44).

Los pacientes con AOS a menudo presentan conjuntamente otros factores de riesgo cardiovascular como consumo de tabaco, síndrome metabólico, diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA), a menudo refractaria y sin descensos nocturnos. Además, se ha asociado independientemente con mayor probabilidad de presentar fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad cerebrovascular (ECV), insuficiencia renal crónica (IRC), EPOC e hipertensión arterial pulmonar (HTAP) o entidades del espectro del síndrome metabólico como la esteato-hepatitis no alcohólica (EHNA). También se asocia con una mayor tasa de accidentes de tráfico o durante el manejo de maquinaria pesada. Como consecuencia, se ha observado mayor mortalidad de causa cardiovascular y global (3,45–56). No está claro actualmente el papel del AOS en la fisiopatología de estas enfermedades salvo en la HTAP en la que la hipoxia juega un papel importante (57). Dado que tanto la AOS como la patología cardiovascular comparten similares factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol...), es difícil diferenciar entre causalidad o mera asociación epidemiológica.

Hasta el momento, los estudios que han evaluado el impacto pronóstico del tratamiento en la AOS no han evidenciado resultados satisfactorios. La presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) y los dispositivos de avance mandibular (MAD) han demostrado ser capaces de reducir objetivos intermedios como la reducción del grado de somnolencia evaluado mediante cuestionarios, reducir la TA, mejorar el control del ritmo en la fibrilación auricular no permanente y el número de eventos de apnea (45,58–61). En general esta evidencia se compone de estudios pequeños con población seleccionada por presentar alta sospecha o síntomas patentes. Sin embargo, el beneficio obtenido en objetivos secundarios no se ha plasmado en una mejoría pronóstica. En primer lugar, la mayoría de los estudios no se diseñaron adecuadamente para observar una cantidad de eventos suficiente. En segundo lugar, la adherencia terapéutica fue modesta, debido a que los pacientes que no presentaban sintomatología no podían percibir una mejoría clínica patente que justificara el mantenimiento de tratamientos incómodos. Como ejemplo del impacto de la adherencia terapéutica, en el

estudio de McEvoy y et al encontraron indicios de un beneficio en mortalidad cardiovascular sólo en pacientes con mayor tiempo de empleo de CPAP (>4 horas/noche de media) (58).

Por otra parte, los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada pueden presentar un tipo particular de apnea del sueño de carácter central, que se denomina patrón respiratorio de Cheyne-Stokes. Se ha observado que se asocia con peor pronóstico cardiológico, aunque sin poder aclarar si se trata de un epifenómeno asociado a un estado avanzado de insuficiencia cardíaca. Además, se han realizado estudios evaluando el efecto del soporte ventilatorio mediante CPAP y ventilación servo-adaptativa, sin poder demostrar mejoría en la supervivencia de ésta población (51,62).

Diagnóstico

La AOS es una patología frecuentemente infradiagnosticada. Esto se debe, entre otras razones, a su carácter clínico insidioso e inespecífico sumado clásicamente a un escaso grado de sospecha por parte del clínico. Además, el coste humano y técnico que requiere completar el estudio suele ser elevado (63–67). El proceso diagnóstico de la AOS suele iniciarse normalmente por la presencia de sintomatología sugestiva, en pacientes de perfil joven y activo. La mayoría de los estudios en el campo de la AOS, tanto en el diagnóstico, como en la respuesta al tratamiento, se han obtenido de muestras de pacientes de este ámbito. Por otra parte, a raíz de conocer la relación estrecha de la AOS con otras patologías como la HTA, FA, HTP, etc. se ha considerado adecuado iniciar el estudio en pacientes con dichas comorbilidades. El objetivo en estos casos no es tratar los síntomas si no suprimir el papel agravante que la AOS pudiera ejercer.

La somnolencia es uno de los elementos centrales del diagnóstico y es el síntoma más típico por el que se inicia el estudio de la AOS (35,38,68). Sin embargo, su capacidad predictora de AOS es modesta por varias razones. En primer lugar, es un síntoma muy inespecífico ya que se presenta en múltiples trastornos del sueño. (69). En segundo lugar, se trata de un síntoma muy influido por la subjetividad. El método más extendido para registrar la hipersomnia diurna se basa en el empleo del cuestionario de somnolencia de Epworth (ESE). Se trata de un cuestionario basado en la autopercepción “excesiva” de sueño durante el día, por lo que es altamente subjetivo (70,71). Para paliar esta situación, se ha estudiado la relación entre hipersomnia subjetiva y parámetros somnográficos objetivos como la latencia del sueño (tiempo que tarda el cuerpo en iniciar el sueño desde la fase de vigilia), con resultados contradictorios (72–76). A pesar de ello, la necesidad de realizar un estudio somnográfico para su evaluación, limita su aplicabilidad en la práctica diaria. En tercer lugar, la necesidad y la eficiencia del sueño puede tener una elevada variabilidad interpersonal y variar dentro de la misma persona para contrarrestar la alteración del sueño. Como ejemplo, Lee et al detectaron que los pacientes con mayor IAH presentaban un aumento del sueño profundo a costa de la fase de sueño ligero (69). Por todo lo previo, no es de extrañar que la correlación entre el grado de somnolencia según la ESE y la severidad de la AOS a través del índice de apneas-hipopneas (AHI), sea en el mejor de los casos de grado moderado (69,71,77).

El ronquido, aunque también se ha considerado un síntoma clásico de esta patología, carece de valor predictor debido principalmente a la bajísima especificidad que presenta (15). Otro elemento importante de la historia clínica es la presencia de asfixias o jadeo. Se ha comprobado que se trata de un fenómeno menos sensible que la somnolencia y el ronquido, pero altamente específico y es el síntoma con mayor rendimiento predictivo (15).

El diagnóstico de AOS requiere la confirmación mediante una prueba que evalúe señales respiratorias y/o somnográficas durante el sueño (2,15). El test de referencia para el diagnóstico es la polisomnografía (PSG) hospitalaria. El parámetro somnográfico en el que se basa el

diagnóstico y la severidad es el índice de apneas/hipopneas (IAH) y se basa en la suma de los eventos de apnea e hipopnea que presente el paciente por hora de sueño. Esta variable cuenta con una serie de aspectos que limitan su capacidad para evaluar fielmente la repercusión clínica de la AOS. Miliauskas et al, estudiando la relación entre el grado de somnolencia mediante ESE y parámetros polisomnográficos, observaron que el parámetro con mayor correlación, que además mantenía asociación significativa en el análisis multivariable fue el índice de microdespertares, por encima del IAH (77). Corlateanu et al, empleando poligrafía respiratoria domiciliaria en lugar de PSG, observaron que el índice de desaturaciones era el parámetro que se correlacionaba en mayor grado con el grado de somnolencia (78). El resultado de estos estudios nos hace pensar que pueda ser más importante la intensidad de los episodios de apnea y el subsiguiente impacto sobre la arquitectura del sueño y la oxemia, en vez del número bruto de eventos respiratorios. Adicionalmente, la heterogeneidad de los criterios somnográficos para evaluar la presencia de AOS en la bibliografía no permite la unificación de los resultados.

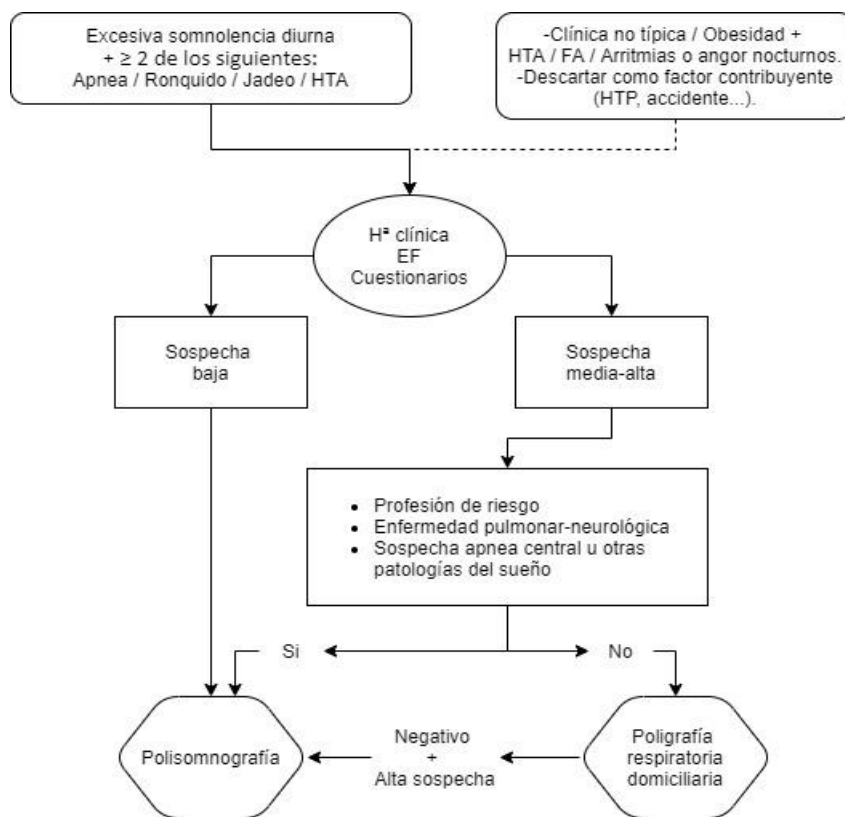


Figura 4: Algoritmo diagnóstico de AOS, propuesto por la AASM. EF: Exploración física; HTA: Hipertensión arterial; FA: Fibrilación auricular; HTP: Hipertensión pulmonar.

La PSG es una prueba diagnóstica que requiere elevados costes humanos y técnicos, que no suele estar ampliamente disponible. Además genera estrés e incomodidad en el paciente al tener que realizarse en ámbito hospitalario y requerir la colocación de múltiples sensores corporales (79). Por todo ello, se ha considerado la utilidad del empleo de test domiciliarios. No son sólo más asequibles, si no que permiten un análisis en el entorno del sueño habitual del paciente. Estos dispositivos son capaces de registrar menos variables fisiológicas, por lo que presentan mayor cantidad de errores de medición. La mayoría de ellos carecen de electroencefalograma, impidiendo confirmar las horas reales de sueño o detectar despertares. Por ello, se acepta su empleo a nivel comunitario para asumir el diagnóstico en pacientes con

alta sospecha, en ausencia de enfermedad cardiopulmonar, u otros trastornos respiratorios durante el sueño (3,64) (figura 4).

Existen múltiples dispositivos en el mercado, pero sólo se aceptan aquellos que se hallan comparando con la PSG en entorno hospitalario, que empleen un sensor de saturación de oxígeno y analicen los eventos respiratorios mediante al menos un sensor de flujo aéreo y de esfuerzo ventilatorio (80,81). Uno de estos dispositivos es el ApneaLink® (Resmed®), que detecta episodios de apnea/hipopnea mediante el análisis de la variación del flujo de aire nasal y la oximetría capilar entre otros parámetros, con un aceptable rendimiento diagnóstico (82,83). Además, permite diferenciar de forma aproximada entre eventos centrales y obstructivos mediante un cinturón torácico acoplado (figura 5).

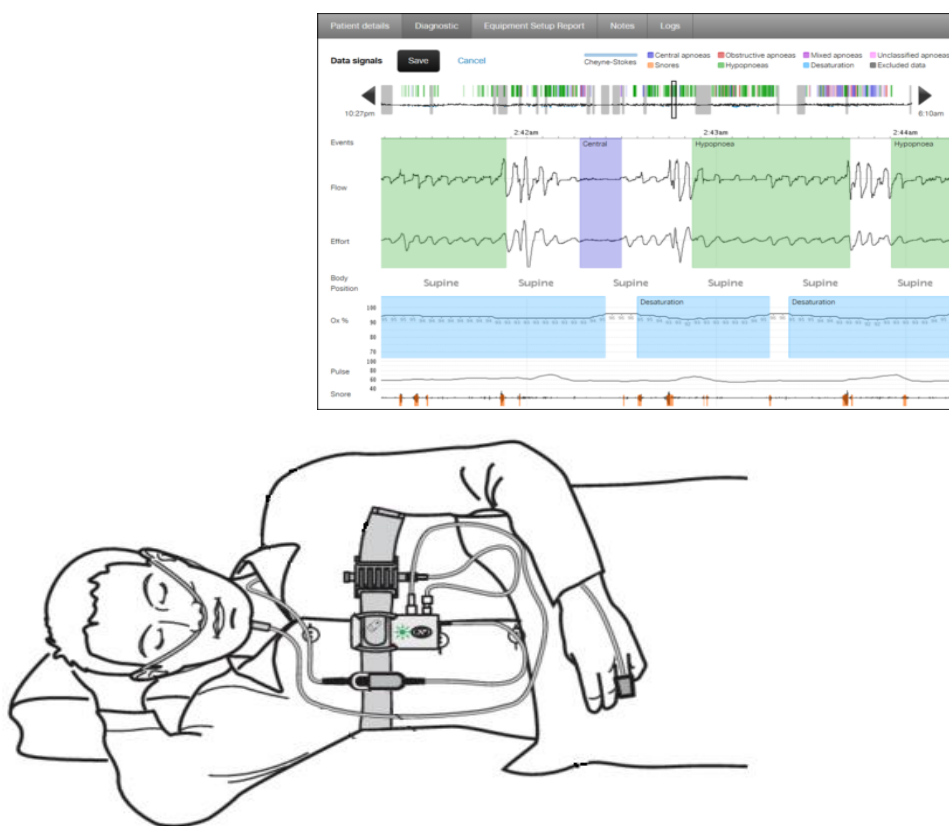


Figura 5: Representación esquemática de la colocación y el registro del dispositivo ApneaLink®.

Utilidad de los cuestionarios de riesgo de AOS

Los test de cribado clínicos surgieron en base a la necesidad de realizar un filtrado de los pacientes de cara a profundizar en el estudio diagnóstico y optimizar costes. Los más utilizados históricamente son la escala de somnolencia de Epworth (ESE), el cuestionario STOP-BANG y el cuestionario de Berlín. El ESE es una escala que cuantifica la autopercepción de somnolencia diurna que gradúa la probabilidad de quedarse dormido en 8 situaciones. Se extrajo del análisis de pacientes que acudían a clínicas especializadas de sueño, generalmente por síntomas sugestivos como la hipersomnía diurna. Una puntuación mayor o igual a 11 se asocia a excesiva somnolencia diurna y elevada probabilidad de SAHS (26,46,47). El cuestionario STOP-BANG fue

desarrollado para evaluar el riesgo de AOS en el ámbito preoperatorio. Consta de 8 ítems basados en la sintomatología autopercebida, fenómenos nocturnos observados por convivientes además de variables clínicas y antropométricas (84). El cuestionario de somnolencia de Berlín también fue elaborado para evaluar el riesgo de AOS. Se compone de 3 secciones con preguntas dirigidas a evaluar la aparición e intensidad del ronquido, síntomas autoreferidos y presencia de HTA u obesidad (85,86).

En 2013, El-Sayed et al analizaron el rendimiento diagnóstico para detectar AOS en función de sus diferentes grados de severidad a través de los principales test empleados hasta el momento (ESE, Berlín, STOP y STOP-BANG). El cuestionario de Berlín y el STOP-BANG presentaron una elevada sensibilidad ($\approx 0,95$), pero muy baja especificidad (0,04-0,26) para la detección de AOS moderado-severo. El ESE mostró mayor especificidad (0,48), pero con una sensibilidad (0,76) demasiado modesta para un test de cribado (87). Por otra parte, en 2016 Chiu et al, recopilaron en un metaanálisis los artículos con mayor rigor metodológico que habían estudiado el rendimiento diagnóstico de los cuestionarios frente a la PSG o polígrafos respiratorios de nivel III. La mayoría de los sujetos provenían de consultas de sueño por lo que partían de un elevado grado de sospecha. Se observó una elevada heterogeneidad en los resultados, por lo que el resultado debe ser tomado con cautela. El rendimiento diagnóstico para la detección de AOS severo tuvo una relación directamente proporcional a la gravedad de la AOS en la muestra y fue menor en mujeres. Los estudios con población de mayor edad e IMC presentaron sensibilidades mayores en los test. Estos resultados nos sugieren que el rendimiento de los test aumenta a mayor prevalencia y severidad de la AOS. También cabe destacar que, en los estudios con mayor tamaño muestral, los cuestionarios presentaban mayor sensibilidad y en los estudios en los que el test de referencia fue la PSG, se obtuvo un mayor rendimiento diagnóstico. De los cuestionarios estudiados, el que mejor resultado presentó fue el STOP-BANG con una sensibilidad de 0,93 y una especificidad de 0,28 (88). El rendimiento diagnóstico aumenta cuando se combina el resultado del cuestionario con otros parámetros clínicos y antropométricos, como demuestra el estudio de Park et al sobre una muestra de 2500 pacientes provenientes de consultas del sueño. Obtuvieron 2 puntuaciones en función de la presencia de datos clínicos con o sin datos antropométricos asociados. Ambas escalas predictoras fueron verificadas en el mismo estudio con otra muestra de 916 sujetos con resultados satisfactorios. El combinado de edad, sexo, IMC, presencia de HTA, score del cuestionario de Berlín y el grado de Mallampati presentaron una sensibilidad de 0,78, una especificidad de 0,76 y con AUC en el punto de corte óptimo de 0,83. Por otra parte, el combinado de edad, sexo, IMC, perímetro cervical, presencia de HTA, de DM y el score de Berlín ofreció un rendimiento similar con una sensibilidad de 0,75, especificidad de 0,77 y AUC de 0,84. En conjunto, los cuestionarios clínicos elaborados hasta el momento presentan un rendimiento escaso a la hora de clasificar a los pacientes que acuden a clínicas del sueño y deben de ser utilizados con cautela. Debido a sus características diagnósticas, presenta escaso valor predictivo positivo pero adecuado valor predictivo negativo. Por lo tanto, no permiten confirmar el diagnóstico aunque sí ayudan a descartarlo cuando el resultado es de bajo riesgo en población con baja sospecha (87). Es difícil comparar los cuestionarios entre ellos ya que la definición de la AOS no fue uniforme en la mayoría de los estudios. Tampoco se analizó su utilidad en términos pronósticos o de coste-efectividad (64,88,89).

En resumen, se han empleado múltiples estrategias diagnósticas alternativas a la PSG incluyendo cuestionarios de riesgo, técnicas de audio o vídeo, oximetría, poligrafía respiratoria domiciliaria e incluso PSG abreviada o domiciliaria, con éxito variable. Sin ser técnicas capaces de desplazar

totalmente a la PSG convencional, pueden ayudarnos en el cribado de pacientes en escenarios concretos.

Detección en población general (screening)

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la AOS, su efecto pernicioso a nivel pronóstico, la dificultad en la selección de pacientes por la inespecificidad de los síntomas, sumado al elevado coste del test de referencia, sería de gran utilidad obtener una herramienta de screening poblacional fiable para permitir el filtrado de pacientes. Un buen método de screening debería presentar elevada sensibilidad, adecuada especificidad para no generar sobrecostes. También debería de ser una técnica sencilla que pudiera generalizarse en la práctica diaria. Dicha herramienta, que propiciaría un diagnóstico y tratamiento precoz, debería poder tener impacto en la historia natural de la enfermedad y en el pronóstico. Cuando hablamos de screening, nos centramos en pacientes asintomáticos o sin síntomas reconocidos por el profesional sanitario (no han sido remitidos a estudio en unidades del sueño por sospecha de AOS).

La probabilidad de presentar AOS en población general varía según las características clínicas del paciente. En la revisión sistemática de Myers et al, realizada a partir de estudios con población mixta asintomática y remitida a unidades del sueño, se observó que valores de IAH > 10 mediante PSG se asocian a mayor edad, sexo varón, mayor IMC, estado postmenopáusico, presencia de asfias nocturnas, haber presentado accidentes de tráfico múltiples y ser hipertenso. Por otra parte, la ausencia de pausas respiratorias observadas confiere menor probabilidad y la ausencia conjunta de ronquido y sobrepeso confiere un bajo riesgo de presentar AOS (15). Existen indicios que señalan que la actividad física puede tener un papel protector. Van der Spuy et al observaron que los sujetos con IMC elevado que realizaban actividad física tenían menor probabilidad de presentar AOS que sus homólogos sedentarios (90). Sin embargo, este hallazgo puede deberse a que el IMC no representa adecuadamente el porcentaje de grasa corporal o la presencia de un hábito físico pícnico. No existen datos suficientes para establecer conclusiones a nivel de screening poblacional de otros parámetros antropométricos como el perímetro cervical (15,90).

Son escasos los estudios sobre el empleo de cuestionarios de somnolencia como el ESE o de riesgo como el STOP-BANG y el cuestionario de Berlín en población general como herramienta de screening y además existe una elevada heterogeneidad en los resultados. La única utilidad que ofrecen es que un resultado negativo en los cuestionarios STOP-BANG y Berlín se relaciona con baja probabilidad de presentar AOS (15). A través de estudios en pacientes seleccionados, pero con tamaños muestrales grandes, se han elaborado scores multivariados para intentar estimar el riesgo de sufrir AOS. Podemos destacar el score SACS, elaborado por Flemons et al, que consta de 4 variables (perímetro cervical, presencia de HTA, ronquido y asfias/jadeo) y que en su muestra presentó buen carácter discriminador con un LR+: 5,2 para un IAH >15 y un LR-: 0,25 para un IAH <5 (91). Sería de utilidad realizar estudios similares en población general para buscar obtener scores clínicos con capacidad de cribado eficaz.

Papel de los biomarcadores en el screening de AOS

Complementariamente se ha estudiado la capacidad de predicción de múltiples biomarcadores, provenientes de diferentes vías moleculares con el objetivo de seleccionar a sujetos con riesgo de presentar AOS. Los biomarcadores son moléculas biológicas cuya presencia y cantidad suponen el signo de un proceso patológico o de normalidad (92). Un buen biomarcador se caracteriza por presentar un adecuado rendimiento diagnóstico (presentar mínimo solapamiento entre normalidad y enfermedad) e incluso poder confirmar el diagnóstico en grupos específicos. En segundo lugar, debería estar involucrado en una vía fisiopatológica clave,

poder determinar la presencia de una entidad nosológica en fases precoces, correlacionarse con la carga de la enfermedad, con el pronóstico en el tiempo y poder evaluar la respuesta al tratamiento. Por último, debería ser un test fácil de realizar, barato y que no genere un excesivo sobre coste por fallo diagnóstico (93–95).

En determinadas patologías caracterizadas por obstrucción de la vía aérea, se ha observado aumento en diferentes parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo mediante el análisis del condensado exhalado, demostrando indirectamente una hiperactivación inflamatoria en la mucosa bronquio-alveolar (10–13,96). La privación del sueño, la hipoxemia, la inflamación del epitelio respiratorio y la elevada presencia de adipocinas por la alta prevalencia de obesidad en pacientes con AOS, induce un estado proinflamatorio a nivel bronquial y sistémico (97–99). Como ejemplo, se han observado niveles aumentados de TNF α en situaciones de privación del sueño (97,98) y también se ha comprobado correlación entre los niveles de proteína C reactiva y el grado de hipoxemia nocturna (100). A la inversa, el inicio de tratamiento con CPAP disminuye la concentración de mediadores inflamatorios como PCR y TNF α (101,102). La relación de la AOS con un estado proinflamatorio y oxidativo, motiva la búsqueda de biomarcadores en estos campos (103). Esta hiperactivación inflamatoria puede relacionarse con el riesgo cardiovascular aumentado que se ha observado en estas poblaciones, aunque la elevada presencia de comorbilidades en pacientes con AOS hace difícil establecer dicha atribución (95). Del grupo de biomarcadores relacionados con la inflamación, los que han sido más estudiados y han presentado mejores resultados son por orden de mayor a menor evidencia: interleucina-6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la proteína C reactiva (PCR), interleucina-10 (IL10), el receptor soluble de interleucina-1 (ST2) y la proteína Galectina-3 (Gal3) (79) (figura 6).

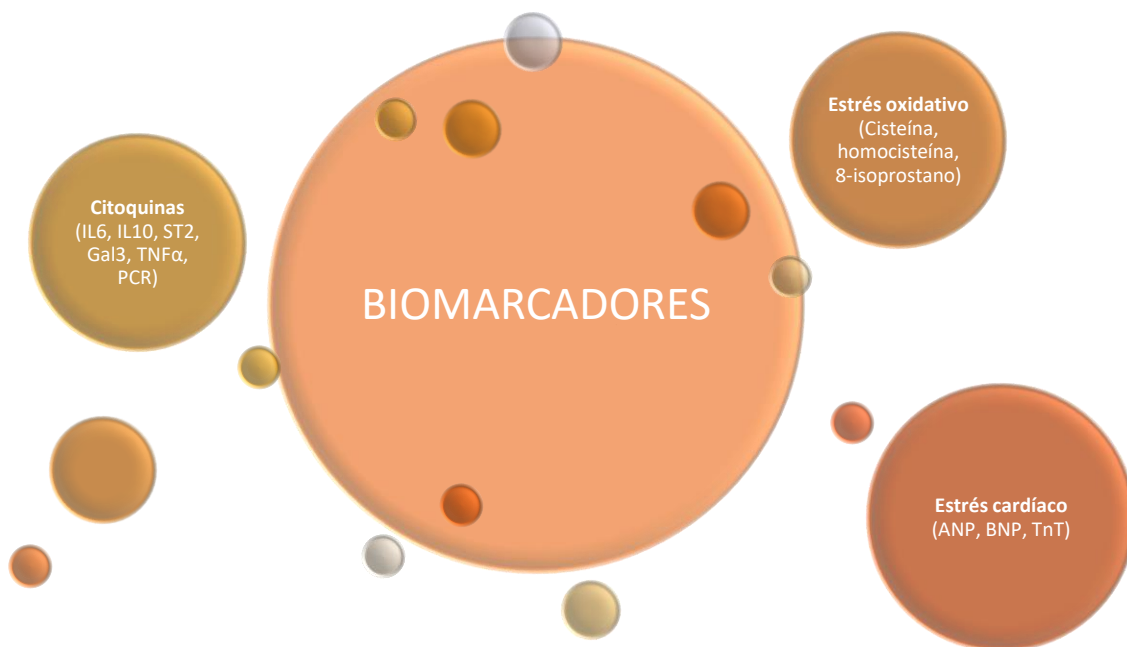


Figura 6: Esquema de los principales biomarcadores estudiados en el ámbito del síndrome de apnea obstructiva del sueño. IL6: interleucina-6; IL10: interleucina-10; ST2: fracción soluble del receptor de interleucina-1; Gal3: galectina-3; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína-c reactiva; ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético tipo B; TnT: troponina-T.

Nos vamos a centrar a continuación en los biomarcadores que tienen una relación más específica con el pronóstico cardiovascular, siendo el ST2 y Gal3. ST2 se libera ante estrés cardíaco y se relaciona con el grado de remodelado negativo y fibrosis ventricular además de asociarse con peor pronóstico cardiovascular (104,105). Sozer et al observaron en una muestra seleccionada de 60 pacientes con AOS frente a 24 controles sanos, que el punto de corte del ST2 de 22.8 pg/ml presentaba una sensibilidad de 0,76, una especificidad de 0,67 y un AUC de 0,782 para el diagnóstico de AOS. Sin embargo, los niveles de ST2 no se correlacionaron con el grado de severidad (106). Gal3 es una proteína de la familia de las lecitinas que se expresa mayoritariamente en macrófagos y miofibroblastos, jugando un papel importante en la adhesión e interacción celular (107). Se correlaciona con el grado de fibrosis en múltiples órganos, concretamente a nivel cardiovascular y su elevación confiere peor pronóstico en población general. Purusoglu et al han observado que sus niveles son mayores en pacientes con AOS, con carácter predictivo (sensibilidad: 0,74 / especificidad (0,77) / AUC: 0,803 para el punto de corte de 4,6ng/ml) y se correlaciona con la gravedad de la patología (108).

Los fenómenos acaecidos durante el sueño en pacientes con AOS (destacando los episodios de hipoxia intermitente), también se relacionan con un aumento de radicales libres de oxígeno, induciendo estrés oxidativo. En pacientes con AOS han sido descubiertas elevaciones en biomarcadores relacionados con este fenómeno como el 8-isoprostano, la cisteína y la homocisteína, que revierten tras el inicio de CPAP (101,109–111).

Teniendo en cuenta que los pacientes con AOS tienen peor pronóstico a nivel cardiovascular respecto a población control, parece razonable investigar la utilidad de biomarcadores de pronóstico cardíaco empleados en la práctica clínica como las troponinas cardíacas o los péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos (destacando el BNP y la fracción amino terminal inactiva de su péptido precursor “NT-proBNP”), se liberan en sangre desde los miocardiocitos tras fenómenos de estrés o isquemia y tienen efecto vasodilatador y natriurético (112). Se ha observado que sus niveles son mayores en mujeres y aumentan con la edad, presentando una relación inversa con la tasa de filtrado glomerular y con el IMC (113). Los estudios que han analizado la asociación entre los péptidos natriuréticos y la presencia de AOS presentan resultados contradictorios, aunque destacamos el estudio realizado por Ljunggren et al, analizando 350 mujeres con normopeso en las que se extraía la muestra de sangre la mañana posterior al estudio del sueño, en el que se comprobó que el BNP aumenta de forma independiente en los sujetos con AOS (114). También se ha observado que la CPAP reduce niveles de BNP basalmente incrementados en pacientes con AOS y cardiopatía isquémica (115). Las troponinas son un complejo de proteínas reguladoras existente en los miocitos. Las isoformas I (TnT-I) y T (TnT-T) se expresan en el miocardiocito y clásicamente se ha observado su elevación ante la presencia de daño miocárdico isquémico, aunque también se liberan ante otras fuentes de daño celular como el trauma mecánico, tóxicos o el desbalance oferta/demanda de nutrientes (116,117). Los test ultrasensibles permiten detectar niveles muy bajos de este biomarcador, por lo que cada vez se observan con mayor frecuencia elevaciones ajenas a la isquemia por oclusión coronaria aterotrombótica. En población general se ha observado que sus niveles se correlacionan con el IAH y con el grado de desaturación (118,119). Es difícil esclarecer el mecanismo por el que se eleva este biomarcador. Si primara la coexistencia de isquemia coronaria en vez del efecto directo sobre el miocito de la AOS, lo que los niveles de TnT escasamente disminuirían tras aplicar el tratamiento. En estudios de sujetos con AOS que han analizado esta cuestión no se ha observado reducción de la TnT tras el inicio de CPAP (120,121).

Lamentablemente, la mayoría de estudios que analizan el valor predictivo de los biomarcadores en la AOS provienen de muestras seleccionadas de clínicas del sueño, por lo que la extrapolación a la población general es difícil (79,95). La mayoría de los biomarcadores que se han estudiado se obtienen de sangre periférica. Esto supone un gesto invasivo, que además requiere de personal entrenado y de una estructura específica para la toma de muestras. Sin embargo, existen otras fuentes como la orina y el condensado exhalado, que ofrecen resultados prometedores (122–125).

Los biomarcadores que se han evaluado hasta el momento, no ofrecen utilidad diagnóstica adicional, pero sí pueden proporcionarnos información sobre el pronóstico cardiovascular asociado. Gracias a ellos, podemos intensificar el estudio y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular subyacente y vigilar si monitorizar la respuesta al tratamiento (126).

Por el momento, la utilidad del diagnóstico y tratamiento precoces en población asintomática está en entredicho. A pesar de observar reducciones en el grado de somnolencia, de marcadores de inflamación y pronóstico cardiovascular, de la TA y de la carga de apnea tras inicio del tratamiento (véase CPAP o dispositivos de avance mandibular (MAD)); hasta la fecha no se ha obtenido evidencia a favor de que el tratamiento influya en el pronóstico en sujetos sintomáticos (45). Dentro de los motivos por los que no se han encontrado resultados favorables destaca el empleo de tamaños muestrales y periodos de seguimiento insuficientes para observar eventos con impacto clínico. Además, hay que tener en cuenta el efecto de la baja adherencia a la CPAP, con una elevada tasa de discontinuación del tratamiento incluso en pacientes sintomáticos (que oscila entre el 14 y el 32%), y que se suma a un escaso número de horas de empleo durante la noche (45). Probablemente este hecho sea más acusado en población asintomática ya que la percepción de beneficio es menor.

Situación de la estimulación cardíaca en la AOS

La presencia de AOS en población portadora de marcapasos es muy frecuente, observando una prevalencia en torno al 55-70% de AOS moderado-severo según el resultado de la PSG (127–129). Se ha comprobado que los episodios de apnea y desaturación inducen hipertonía vagal mediante estimulación del centro carotídeo, induciendo y exacerbando episodios de asistolia (130). Sin embargo, no se ha constatado un mayor daño degenerativo en el sistema específico de conducción cardíaca (131).

Los dispositivos de estimulación cardíaca permanente (marcapasos y desfibriladores) disponen en las últimas décadas de la capacidad de adaptarse a la actividad física del paciente mediante sensores que analizan diferentes parámetros fisiológicos de actividad como el movimiento (a través de acelerómetros), el volumen ventilatorio (mediante impedanciómetros) y la variación del intervalo QT (132). La impedancia transtorácica puede estudiarse mediante la emisión de una corriente eléctrica de bajo voltaje desde la punta de un electrodo del marcapasos, que atraviesa la caja torácica y alcanza la carcasa del generador, donde se encuentra el analizador. En la inspiración y espiración, aumenta y disminuye respectivamente el porcentaje de aire, que es mal conductor del impulso eléctrico, y por ello oscila la impedancia o resistencia del impulso eléctrico emitido. El sensor del marcapasos es capaz de analizar el voltaje detectado del impulso eléctrico, obteniendo la impedancia al aplicarse la ley de ohm (impedancia = voltaje / intensidad (constante)). Este análisis no permite conocer en términos absolutos el volumen-minuto respiratorio, pero sí la variación del volumen en términos relativos. Por lo tanto, al aumentar el volumen-minuto relativo, extrapolamos que el paciente está realizando un esfuerzo físico (133).

A inicios de los años 2000, se desarrollaron algoritmos que empleaban el análisis de la variación en la impedancia transtorácica para valorar episodios de apnea durante el sueño (figura 7).

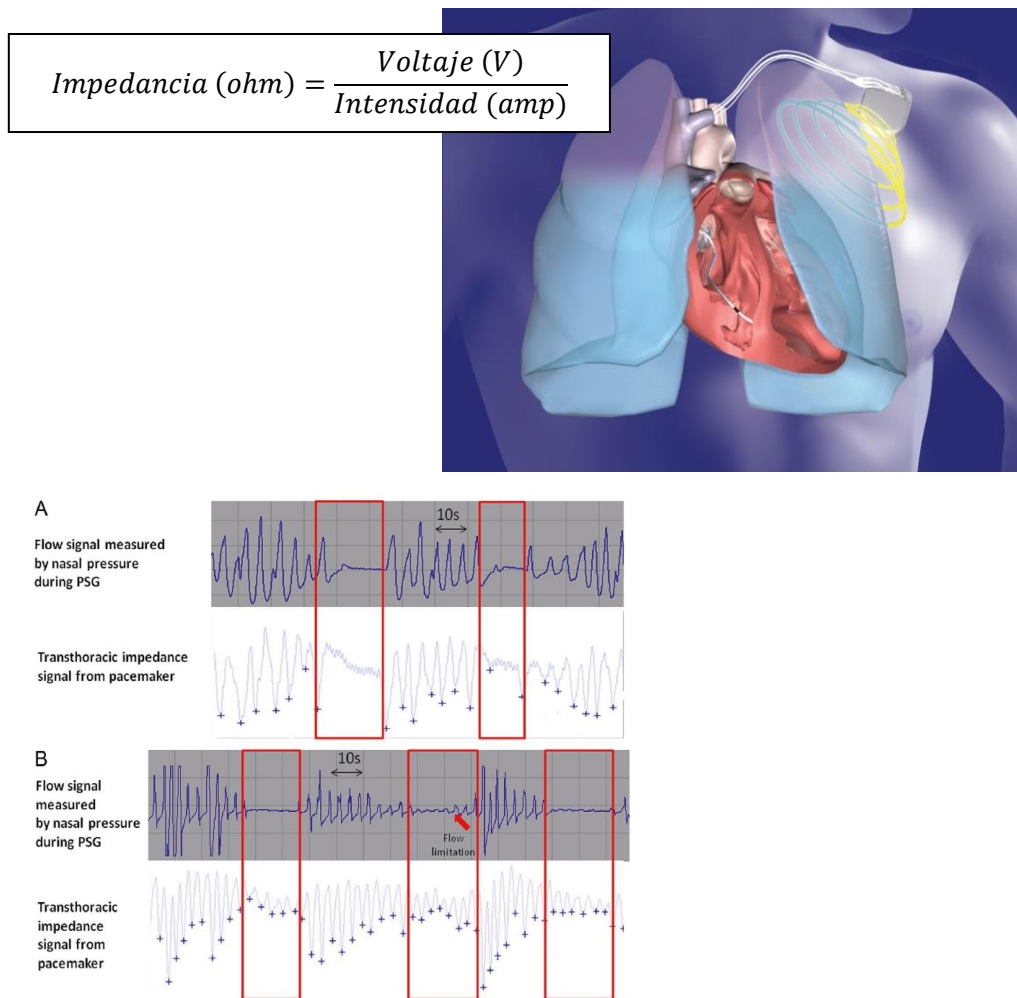


Figura 7: Superior-derecha: Esquema representativo del mecanismo de detección del volumen-minuto relativo por parte de los dispositivos de estimulación cardíaca. Inferior-derecha: Ejemplos de comparación a tiempo real entre el marcapasos y la PSG en un evento de apnea (A) y de hipopnea (B), obtenido de artículo de Defaye et al: A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: The DREAM European study. Heart Rythm. 2014. PSG: Polisomnografía.

Los estudios de Scharf et al (Medtronic®) y Defaye et al (ELA medical®), compararon el rendimiento diagnóstico de AOS en comparación con la PSG en la misma noche, con resultados alentadores (134,135). Sin embargo, dichos estudios presentaban ciertas limitaciones. El estudio de Defaye no confirmó la correcta clasificación evento a evento y las horas de sueño no se evaluaron mediante sensores somnográficos específicos (134). El dispositivo de Medtronic en el estudio de Scharf no fue capaz de realizar una cuantificación automática de los episodios (135). Aunque no se empleó un criterio único de clasificación, en estos estudios iniciales ya se observaba una elevada prevalencia de AOS (40-65%), sin presentar elevada somnolencia a través de cuestionarios o del análisis de latencia del sueño (134,135). En 2006, Shalaby et al (empleando un algoritmo desarrollado por Boston medical®) y Garrigue et al confirmaron los resultados preliminares (127,136). Hay que tener en cuenta entre sus limitaciones que estos

dispositivos no son capaces de diferenciar entre apneas e hipopneas, y la infradetección de hipopneas que no cumplen los criterios de los algoritmos. Tampoco es posible diferenciar entre eventos de mecanismo obstructivo o central. Al no analizarse el estado del sueño ni la saturación de oxígeno, no es posible etiquetar episodios de hipopnea asociados a microdespertares o a desaturación. Otra limitación es la infradetección de episodios obstructivos, ya que el propio esfuerzo inspiratorio, aunque ineficaz, es capaz en ocasiones de variar la impedancia transtorácica (134). Shalaby lo demostró en su análisis por tipo de evento al compararse en tiempo real frente a la PSG. Observó una sensibilidad del 93-94% para eventos centrales y mixtos, que disminuyó al 82% en obstructivos y al 55% en hipopneas (136). En los años posteriores, la empresa Sorin® (propietaria de ELA medical® y actualmente parte de Microport®), lideraron esta vía de estudio y consiguieron un refinamiento del algoritmo. Esta mejora en la detección se basó en la supresión de noches en las que se detectaba mucha actividad por el paciente o mucho ruido asociado a la presencia de eventos. En 2014, con el algoritmo de detección mejorado, se publicó el estudio DREAM. En dicho estudio, el punto de corte del IAR de 20 presentó un 89% de sensibilidad y un 85% de especificidad frente a la obtención de un IAH >15 (AOS moderado-severo) en la PSG (129). En el mismo año, empleando también dispositivos Sorin®, Aimé et al realizaron un estudio enfocado en comparar el valor de análisis continuo frente al puntual (137). Se describió una apreciable variabilidad de la severidad de la AOS a lo largo del tiempo, con un 86% de la muestra presentando índice de variación por encima del >20%, en concordancia con la variación interprueba observada en estudios que repitieron la PSG en los mismos sujetos (138).



Figura 8: Diagramas de barras con ejemplos de la diferencia en la variabilidad de IAR diario en 2 pacientes (A y B) registrado por dispositivos Sorin®. Obtenido de artículo de Moubarak et al: Variability in Obstructive Sleep Apnea. Heart Rythm. 2016.

Probablemente estas variaciones se debieron a diferentes factores que cambian en el día a día como el nivel de actividad diurno, el empleo de fármacos, alcohol, las condiciones ambientales, etc. Los dispositivos fueron capaces de almacenar las noches de hasta los 6 meses previos. Observaron que el análisis continuo mantenía una buena correlación con el valor puntual y que era capaz de detectar pacientes potencialmente en riesgo de presentar SAHS, que no hubieran

sido diagnosticados en el análisis puntual. Entre sus conclusiones, destacaron que los pacientes con una variabilidad del IAR intermedia (entre el 20 y 70%), mayoritaria en la muestra, podrían beneficiarse del análisis continuo para una mayor precisión diagnóstica. En 2016, Moubarak et al, también con dispositivos Sorin®, formularon el concepto de “carga de apnea severa” al analizar el número de noches con IAR > 20. Observaron que un 41% de los pacientes presentaba un IAR medio mayor de 20 y que hasta el 90% presentaba al menos 1 noche con un IAR mayor de 20 (4) (figura 8). Si tenemos también en cuenta el carácter estacional de la AOS, el análisis continuo permitirá ofrecer una visión más realista del grado de apnea del sueño.

Los dispositivos de estimulación cardíaca con sensado auricular permiten registrar la actividad eléctrica auricular de forma paralela. Como se ha comentado previamente, los pacientes con AOS tienen mayor riesgo de presentar arritmias (figura 9).

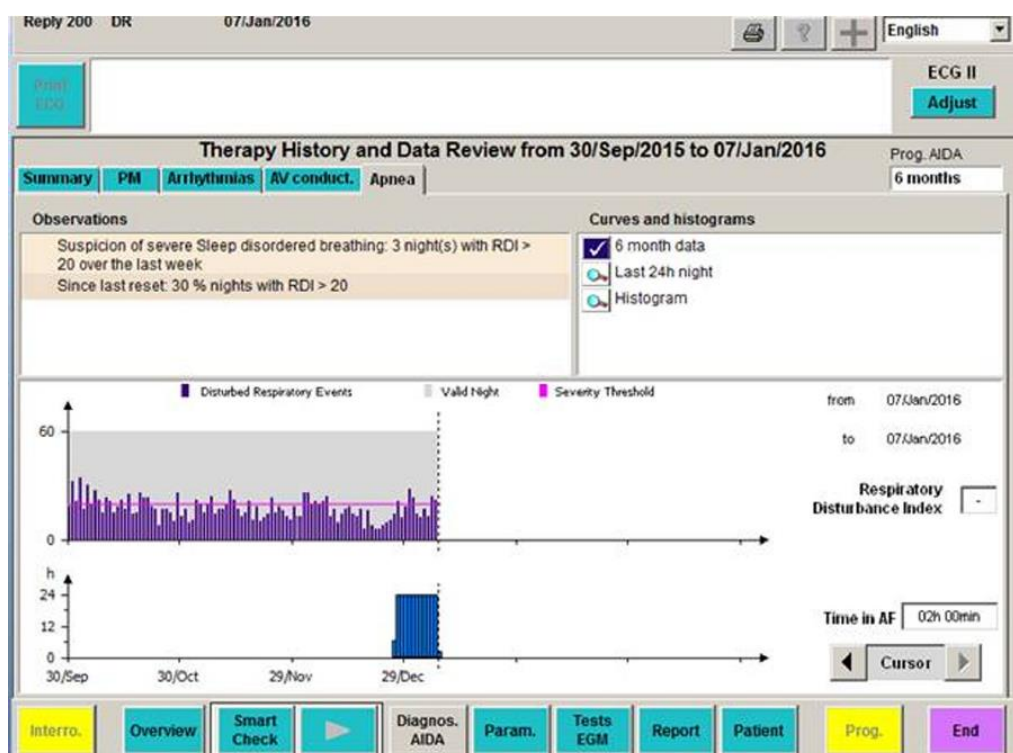


Figura 9: Ejemplo sobre el registro del IAR diario en los últimos meses junto a la presencia de fibrilación auricular en dispositivos Sorin. Obtenido de artículo de Moubarak et al: Variability in Obstructive Sleep Apnea. Heart Rythm. 2016.

En la fibrilación auricular (FA), se ha observado una prevalencia 4 veces mayor en pacientes con trastornos respiratorios del sueño de manera independiente de otros factores de riesgo, que aumenta proporcionalmente con la severidad de la patología (124,139). También existen indicios sobre la relación temporal entre la presencia de AOS y la incidencia de FA a corto plazo (140). La posibilidad de registrar de forma continuada la presencia y el grado de FA y AOS en población portadora de marcapasos ofrece una nueva perspectiva en el estudio de la interrelación de ambas entidades. El camino fue iniciado por Moubarak et al en 2016, que estudió como objetivo secundario la asociación entre la severidad de la apnea del sueño y la incidencia de fibrilación auricular. No se observó asociación estadística, pero el análisis estuvo limitado por un tamaño muestral inferior al necesario y porque estableció un criterio de incidencia de fibrilación auricular demasiado breve (>30 segundos) (4). En 2017, Mazza et al,

publicaron un estudio cuyo objetivo principal estudiaba la incidencia de FA cada 3 meses, con un criterio de FA más estricto (>6h/24h). Demostró que los pacientes con IAR elevado al momento de la valoración, presentaban mayor riesgo de desarrollar FA, que se manifestaba ya en los primeros 3 meses de seguimiento (141). Posteriormente, en 2019, el estudio multicéntrico RESPIRE refrendó estos hallazgos, mostrando un riesgo 2 veces mayor de desarrollar FA sostenida >48h en pacientes con IAR patológico al inicio del estudio. El riesgo aumentó progresivamente en el seguimiento, sugiriendo un efecto acumulativo (142). La capacidad de registrar continua y concomitantemente la “carga de apnea del sueño” y parámetros obtenidos por el algoritmo de detección de apnea del marcapasos (ADAM), abre la puerta al estudio en tiempo real de la influencia del AOS sobre la patología cardiovascular. La conexión temporal entre la AOS, la FA y el riesgo de ictus o la evaluación de la respuesta al tratamiento del SAHS son meros ejemplos de la potencialidad del análisis diario.

Particularidades de la AOS en el anciano

La prevalencia de AOS aumenta con la edad sobre una población con esperanza de vida progresivamente mayor y gran parte de los beneficiarios de dispositivos de estimulación cardíaca se encuentran en edad geriátrica. Por ello, es necesario hacer un análisis específico de la AOS en población anciana (figura 10).

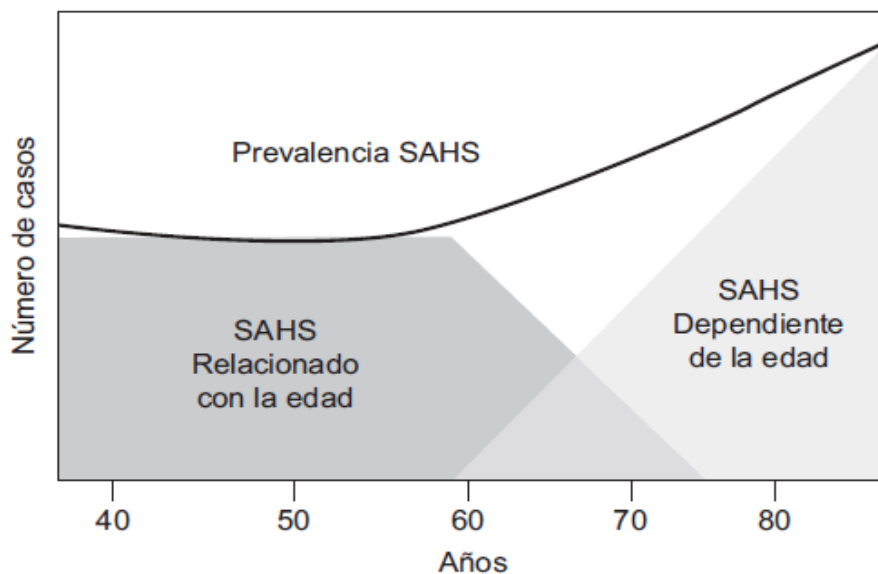


Figura 10: Gráfico con la hipótesis que propone 2 tipos de SAHS (uno relacionado con la edad y otro dependiente de la edad) para explicar el incremento en la prevalencia de SAHS en población anciana según los criterios diagnósticos actuales. Obtenido de Martínez-García et al. El Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. Archivos de Bronconeumología. 2010.

Debido a cambios neuro-hormonales inherentes al envejecimiento, diferencias en el estilo de vida y al aumento de la comorbilidad, se producen variaciones en la arquitectura del sueño en la población anciana (143,144). Se ha observado un menor porcentaje de sueño profundo con menor duración total de sueño y mayor frecuencia de despertares (145). A raíz de las diferencias observadas en los estudios sobre la AOS, se han teorizado 2 modalidades o perfiles. Por un lado, encontramos el prototipo de paciente joven, sintomático, normalmente atendido en unidades

especializadas del sueño, del que surge la mayoría de la evidencia científica respecto al impacto clínico y al tratamiento. Por otra parte, encontramos el perfil de paciente anciano, que presenta un grado de solapamiento variable con el fenotipo previo y en el que es difícil distinguir la patología de posibles cambios fisiológicos dependientes de la edad (146). No obstante, en el anciano sigue habiendo un número importante de sujetos con un índice de apneas muy elevado (>30 IAH), que probablemente no se deba solamente a la edad y que pueda repercutir clínicamente de forma negativa.

La población anciana tiende a presentar diferente sintomatología, que suele infrarreportarse debido a factores sociales como un mayor sedentarismo, la ausencia de compañero de cama que comunique los episodios de ronquido o asfixia, además de una menor percepción de los síntomas, todo ello conduciendo al infradiagnóstico (147). Por otra parte, la hipersomnia es más frecuente en el anciano, debido a múltiples factores ajenos al SAHS, por lo que su especificidad diagnóstica y la sospecha clínica se reduce considerablemente. Sin embargo, no hay que considerar la hipersomnia como un parámetro “normal” en estas edades, ya que nunca se trata de un fenómeno natural o fisiológico (148). Por las características clínicas y sociales asociadas a al envejecimiento, muchos parámetros predictores de AOS en población joven (ronquido, hipersomnia, apneas, elevado IMC o perímetro cervical...), presentan un menor valor predictor (149–151). Al contrario que en la sintomatología clásica, parece observarse un mayor peso sobre la esfera neuro-cognitiva y cardiovascular (152–156).

Debido a que los criterios diagnósticos se establecieron en población joven y sintomática, surge el dilema de establecer nuevos criterios diagnósticos en población anciana en los que realmente se observe un impacto negativo en la calidad de vida o el pronóstico. El IAH es el índice que clásicamente se ha empleado para establecer el diagnóstico, pero es posible que otras variables discriminen mejor en esta población, como la variación en la saturación de oxígeno o los despertares. Revisando la bibliografía que estudia específicamente la repercusión del SAHS en población anciana, parece existir asociación con objetivos secundarios como elevación de parámetros inflamatorios, extrasistolia ventricular, cifras de HTA e incluso aumento de la tasa de ictus, pero en general se observa menor impacto en calidad de vida y en la mortalidad (157).

Respecto al tratamiento, a pesar de no existir apenas evidencia científica centrada en población anciana, se trata de un componente muy importante del total de pacientes diagnosticados y tratados en unidades del sueño. Se ha constatado que el tratamiento con CPAP mejora la estructura del sueño y disminuye el IAH en población anciana, pero su efecto a nivel de rendimiento neurocognitivo, de calidad de vida y riesgo cardiovascular se difumina (157). Además, hay que tener en cuenta que existen condicionantes que pueden producir menor cumplimiento terapéutico. De ellos, destacamos una menor destreza en el uso del dispositivo CPAP, menor percepción de síntomas, mayor comorbilidad y deficiencias neuro-cognitivas junto a la tendencia a la vida en soledad (158). Este efecto parece compensarse con la necesidad de menor presión efectiva sobre la vía aérea lo que justifica que la adherencia observada en los estudios sea similar a la población joven.

HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

Hipótesis

Hipótesis principal

1. Existen variables clínicas, ecocardiográficas, analíticas y/o puntuaciones en cuestionarios de screening de AOS que se correlacionan significativamente con la carga de apnea nocturna evaluada diariamente mediante dispositivos de estimulación cardíaca (marcapasos). Estas variables son capaces de predecir o explicar independientemente y de forma relevante la variación en el grado de apnea.

Hipótesis secundarias

1. Los cuestionarios de riesgo de AOS presentan un rendimiento diagnóstico similar o superior al obtenido frente a la polisomnografía en noche aislada cuando se comparan con el análisis de la apnea del sueño diario obtenido mediante el algoritmo de detección de apneas del marcapasos (ADAM).
2. El índice de alteraciones respiratorias (IAR) registrado por el marcapasos presenta adecuada concordancia/coherencia al compararse con el polígrafo respiratorio domiciliario Apnealink® en la misma noche.
3. Existen factores clínicos, ecocardiográficos, analíticos y/o resultados de cuestionarios de screening de AOS que se correlacionan y son capaces de explicar el grado de variabilidad diaria registrado a través del ADAM.
4. Existen diferencias interestacionales en la carga de apnea nocturna, independientemente de la variabilidad del IAR interindividual.

Objetivos del estudio

Principal

1. Determinar la correlación y asociación mediante análisis multivariante de parámetros clínicos, de autopercepción de síntomas de somnolencia/apnea nocturna, antropométricos, analíticos, ecocardiográficos frente al porcentaje de noches con IAR >20 eventos/hora y medidas de tendencia central (media / mediana) del IAR obtenido diariamente durante los meses de registro (carga de apnea nocturna) del ADAM.

Secundarios

1. Evaluar el rendimiento predictivo de los cuestionarios de screening de AOS frente a presentar elevada carga de apnea registrada mediante el ADAM.
2. En la muestra del H120: Analizar el rendimiento predictivo del registro puntual y diario del ADAM respecto IAR y el índice de desaturación de oxígeno (ODI) del polígrafo respiratorio domiciliario Apnealink®. Además, se evaluará el predominio obstructivo o central de los eventos respiratorios.
3. Estudiar la variabilidad diaria del IAR registrado por el ADAM, su asociación y correlación con las variables estudiadas.
4. Evaluar la variabilidad estacional del IAR diario registrado por el ADAM.

Justificación del estudio y relevancia clínica

La existencia de marcapasos con capacidad de detección de SAHS puede tener un gran impacto clínico debido a que se trata de una patología con elevada incidencia en esta población, a menudo infradiagnosticada por su carácter subclínico y por baja disponibilidad de métodos diagnósticos. Por el momento no se ha estudiado adecuadamente la repercusión clínica de un diagnóstico y tratamiento precoces en población asintomática, pero se ha observado un efecto favorable en variables intermedias como mejoría de la somnolencia, de las cifras de tensión arterial, de los episodios de fibrilación auricular, etc. Poseer herramientas de screening con capacidad de discriminar adecuadamente la presencia de SAHS grave a un bajo coste humano y material permitiría aumentar la tasa de diagnósticos e implementar medidas terapéuticas precoces que podrían mejorar la calidad de vida y el pronóstico de la población portadora de marcapasos. El análisis diario que nos ofrecen los ADAM nos permitiría estudiar la presencia de factores temporo-ambientales, el grado de variabilidad diaria y la respuesta al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional, abierto y transversal.

Sujetos del estudio

La selección de pacientes se realizó de forma consecutiva en la consulta de marcapasos del Hospital Universitario 12 de octubre (H12O) de Madrid y del Hospital Universitario de Burgos (HUBU), según los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
 - o Sujetos mayores de 18 años.
 - o Portadores de marcapasos del fabricante Microport® (previamente Sorin Group® y Livanova®) con algoritmo de detección de apneas incorporado que pueda activarse (Modelos Reply 200®, Kora100®, Kora 250®).
 - o Aceptación y firma del consentimiento informado.
- Criterios de exclusión (del análisis del objetivo primario):
 - o Previamente bajo tratamiento con CPAP.
- Criterios de salida del estudio:
 - o Retirada del consentimiento informado.
 - o Inicio de tratamiento con CPAP durante el periodo de registro del marcapasos.

Centros y servicios participantes

- Unidad de Arritmias del servicio de Cardiología del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- Unidad de Trastornos del Sueño del servicio Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- Unidad de Arritmias del servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Burgos, Burgos.
- Servicio de análisis clínicos de Hospital Universitario de Burgos, Burgos.
- Centro de soporte técnico para España y Portugal de Microport®, Barcelona.

Protocolo del estudio

En la población perteneciente al H12O, el reclutamiento se estableció coincidiendo con una revisión del dispositivo en la consulta de marcapasos, mientras que la población proveniente del HUBU se incluyó durante el ingreso para implante o recambio del marcapasos. Se informó del objetivo y características del estudio y se entregó el consentimiento informado (anexo 1). Se anotaron elementos de la historia clínica, se realizó un electrocardiograma, mediciones antropométricas (altura, peso y perímetros corporales), entrega y cumplimentación de los cuestionarios de screening de AOS. En los sujetos incluidos en el HUBU se extrajo una muestra de sangre periférica para su análisis y se elaboró el cuestionario SACS a partir de la presencia de HTA, el perímetro cervical y elementos del cuestionario de Berlín (ronquido intenso y asfixias).

En la visita posterior a la consulta con un periodo de tiempo de al menos 6 meses desde la última evaluación se recogieron los datos referidos a los parámetros de estimulación y de apnea nocturna almacenados por el marcapasos. Los datos fueron analizados a través del informe automático realizado por el dispositivo y los metadatos fueron enviados a la central de soporte técnico de Microport®, para su desglose por días.

La muestra reclutada en el H120, se citó 24 horas antes de dicha revisión para instruir en la colocación del polígrafo respiratorio ambulatorio ApneaLink®, de cara a registrar la noche previa a la cita en la consulta de marcapasos.

Las variables ecocardiográficas se obtuvieron del estudio de ecocardiografía transtorácica más próximo a la fecha del informe de seguimiento del marcapasos.

En la figura 11 se describe gráficamente el protocolo del estudio en ambos centros.

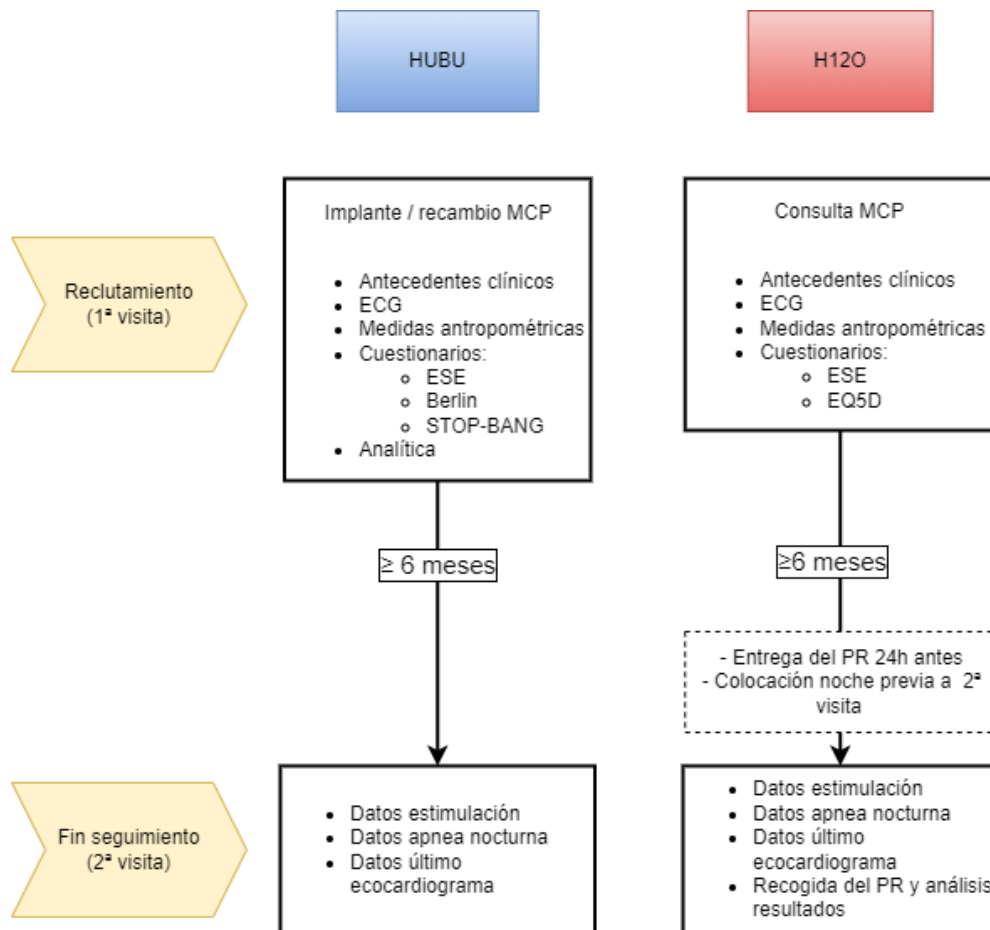


Figura 11: Diagrama de flujo del protocolo del estudio en ambos centros; HUBU: Hospital universitario de Burgos, H120: Hospital universitario 12 de octubre; MCP: marcapasos; ECG: electrocardiograma; ESE: escala de somnolencia de Epworth; PR: polígrafo respiratorio.

Cronograma del estudio

1. Reclutamiento:
 - a. H120: Junio 2017 – Mayo 2018.
 - b. HUBU: Febrero 2015 – Noviembre 2018.
2. Extracción y recogida de datos del marcapasos:
 - a. H120: Junio 2017 – Noviembre 2019.
 - b. HUBU: Febrero 2019 – Junio 2020.
3. Estudio somnográfico por el polígrafo respiratorio (H120): Diciembre 2017 – Noviembre 2018.
4. Análisis de las muestras de sangre (HUBU): Junio 2021 – Septiembre 2021.

5. Análisis estadístico y redacción de resultados: Octubre 2021 – Junio 2022.

Determinaciones

- Datos antropométricos y demográficos:
 - Se registró la fecha de nacimiento y el sexo.
 - Se midió la talla y el peso mediante báscula y tallímetro de suelo para el cálculo del índice de masa corporal ($\text{peso} / \text{talla}^2$ (kg/m^2)) y superficie corporal por el método de Dubois.
 - Se empleó una cinta métrica para medir el perímetro cervical (cm) y los perímetros de cintura (cm) y cadera (cm) para el cálculo del índice cintura cadera ($\text{perímetro cintura}/\text{perímetro cadera}$).
- Datos clínicos:
 - Se anotó la presencia de tabaquismo, HTA, DM, el filtrado glomerular ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$) por el método de Cockcroft-Gault según el valor de creatinina sérica (mg/dl) en la última analítica basal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca (considerando al menos grado C de la clasificación de la AHA) y clase funcional según la clasificación de la NYHA, diagnóstico previo de FA y tipo de FA según el patrón temporal (paroxística / persistente / permanente), puntuación CHADS2VASC2 e indicación de tratamiento antiarrítmico y/o betabloqueante.
 - Se interrogó la presencia y el grado de apnea del sueño confirmado mediante PSG o poligrafía respiratoria y la utilización de CPAP.
- Se registraron las siguientes variables ecocardiográficas:
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por método de Simpson Biplano en plano apical - 4 cámaras y apical - 2 cámaras (%).
 - Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo en el plano paraesternal – eje largo (mm).
 - Grosor del septo interventricular en el plano paraesternal – eje largo (mm).
 - Diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda en el plano paraesternal – eje largo (mm).
 - Volumen de la aurícula izquierda mediante análisis biplano en el plano apical – 4 cámaras y apical - 2 cámaras (ml).
 - Área de la aurícula izquierda en plano apical - 4 cámaras (cm^2).
 - Patrón de llenado diastólico del ventrículo izquierdo (normal / relajación prolongada / pseudonormal / restrictivo).
 - Cociente entre la onda e del llenado mitral mediante doppler pulsado y la onda e' de relajación miocárdica mediante doppler tisular (e/e').
 - Presencia de valvulopatía moderada a severa.
 - Presión sistólica de arteria pulmonar estimada a partir del gradiente ventrículo-auricular sistólico derecho (mmHg), en pacientes con insuficiencia tricúspide no masiva, a través de Doppler continuo.
- En la analítica sanguínea extraída en tras la inclusión del paciente en el estudio fueron evaluados los siguientes parámetros:
 - Hemoglobina (g/dl) y hematocrito (%).
 - Leucocitos totales ($\times 1000/\text{mm}^3$).
 - Número de plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$).
 - Hemoglobina glicosilada (%).

- Creatinina (mg/dl) y urea (mg/dl). Se calculará el valor del filtrado glomerular mediante método de CDK-EPI (ml/kg/min).
 - Ácido úrico (mg/dl).
 - Fibrinógeno (ml/dl).
 - Actividad de protrombina (%).
 - Dímero D (mg/ml).
 - Proteína C reactiva (mg/L).
 - Galectina-3 (ng/ml).
 - ST2 (Receptor soluble de interleukina-1) (ng/ml).
 - Troponina T por método ultrasensible (ng/L).
 - Nt-proBNP (pg/ml).
- Cuestionarios (anexo 2):
- **Escala de somnolencia de Epworth (ESE):** Consta de 8 preguntas que evalúan la probabilidad de quedarse dormido ante situaciones cotidianas. La severidad se mide en 4 grados (0=Nunca, 1=Baja probabilidad, 2= Probabilidad media y 3= Probabilidad alta). La puntuación total varía de 0 a 24. Valores ≥ 11 se asocian a hipersomnia diurna y elevado riesgo de SAHS (72,77,89).
 - **Cuestionario genérico de Calidad de Vida EQ-5D:** Consta de 5 preguntas (movilidad, autocuidado, independencia para ABVD, dolor y ansiedad/depresión). Se gradúan de 1 a 3 de menor a mayor limitación. Sobre dicho resultado se aplica una fórmula para obtener una puntuación de 0 (mínimo) a 1 (máximo). Además, consta de una escala visual analógica de percepción de estado de salud.
 - **Cuestionario STOP-BANG:** Desarrollado para evaluar el riesgo de AOS. Consta de 8 ítems basados en la sintomatología autopercebida, fenómenos nocturnos observados por convivientes además de variables clínicas y antropométricas.
 - **Se desglosan en 3 variables independientes:**
 - Sentimiento de cansancio/somnolencia.
 - Ronquido intenso.
 - Fue observado durante episodios de asfixia.
 - **El riesgo se clasifica según el resultado obtenido:**
 - Bajo: Respuesta “sí” a 0-2 preguntas.
 - Moderado: Respuesta “sí” a 3-4 preguntas.
 - Alto:
 - Respuesta “sí” a 5-8 preguntas.
 - Respuesta “sí” a 4 preguntas además de:
 - Sexo masculino.
 - IMC $>35\text{kg}/\text{m}^2$.
 - Perímetro cervical $>43\text{cm}$ en hombres y $>41\text{cm}$ en mujeres.
 - **Cuestionario de somnolencia de Berlín:** Elaborado para evaluar el riesgo de AOS. Consta de 3 partes con preguntas divididas en presencia e intensidad del ronquido, síntomas autopercebidos y presencia de HTA u obesidad.
 - **Se divide en 3 categorías:**
 - Fenómenos nocturnos (ronquido/asfixias): 1 punto si ≥ 2 respuestas positivas.
 - Somnolencia o cansancio autopercebido. 1 punto si ≥ 2 respuestas positivas.

- HTA e IMC. 1 punto si HTA o IMC >30.
 - La probabilidad se clasifica según la puntuación:
 - Baja: 0-1 punto.
 - Alta: ≥ 2 puntos.
- **Cuestionario SACS:** Desarrollado por Flemons et al como herramienta de screening de AOS. Elaborado a partir de las 4 variables clínicas y antropomórficas: perímetro cervical, presencia de HTA, ronquido y asfixia/jadeo. Presenta elevado valor predictivo con puntuaciones >15 y elevado valor predictivo negativo con puntuaciones <5 (91). En nuestro estudio se van a constituir los elementos del cuestionario a través de elementos ya recopilados como la presencia de HTA, el perímetro cervical y la positividad en las categorías 1 (ronquido/asfixias) y 2 (somnolencia/cansancio) del test de Berlín.
- Registro nocturno mediante dispositivo ApneaLink®: Poligrafía respiratoria de empleo domiciliario que el paciente se coloca a sí mismo y que es capaz de detectar episodios de apnea/hipopnea y desaturaciones mediante el análisis la pulsioximetría capilar y el flujo nasal. Está dotado de una banda elástica capaz de medir la expansión de la caja torácica para diferenciar eventos obstructivos (mantenimiento de la tensión sobre la banda) de los centrales (ausencia de tensión). Se estableció el punto de corte en una media de 15 eventos de apnea (IAR) y 15 eventos de desaturación (ODI) por hora de registro para considerar el diagnóstico de AOS. Con estos límites de discriminación frente a la PSG, se ha observado previamente una sensibilidad del 90,9 – 94,7 % y una especificidad del 94,6 – 100% para el IAR y una sensibilidad del 73,7% y especificidad de 91,7% respecto al ODI (82,83). El resultado fue validado por un neumólogo especialista en trastornos del sueño de manera cegada. Se analizarán las variables:
 - IAR: Número de eventos de apnea e hipopnea por hora de registro.
 - ODI: Número de eventos de disminución de la saturación de oxígeno capilar $>4\%$ respecto al valor medio del periodo de registro, por hora de registro.
- Parámetros de estimulación que se obtuvieron desde el dispositivo de estimulación cardíaca:
 - Motivo de la indicación de estimulación cardíaca (bloqueo auriculo-ventricular / otros).
 - Modo de estimulación (VVI / VDD-DDD).
 - Porcentaje de estimulación del ventrículo derecho (%).
- Registro de apneas del marcapasos: Se anotó el registro de eventos respiratorios almacenado al menos 6 meses previos a la revisión del dispositivo. Se estudiarán los modelos de la marca Microport® que incorporen el algoritmo de detección de apnea/hipopnea (ADAM) basado en el análisis de la amplitud de la variación de la impedancia transtorácica. Es capaz de detectar movimiento en el paciente mediante un acelerómetro incorporado, registrando eventos ante la ausencia de movimiento del paciente en un periodo de tiempo programable de 5 horas. Nos ofrece el análisis horario del índice de alteraciones respiratorias (IAR) y la frecuencia cardíaca. Para analizar la carga de apnea nocturna, se establecieron las variables (media/mediana del IAR diario y el porcentaje de noches con un IAR ≥ 20 (asociado a AOS severo en el estudio DREAM (129)). El IAR medio diario será desglosado en la central de soporte técnico en España de Microport®, Barcelona. Se consideró válido el registro si presentaba al menos un 15% de noches válidas según interpretación automática del dispositivo. El algoritmo de detección es capaz de descartar automáticamente ciclos respiratorios que no se preceden de una línea de base estable o de un nivel de ruido adecuado para evitar la

interferencia de artefactos respiratorios como la tos, cambios posturales o mala calidad de la señal. Las noches fueron consideradas como inválidas si se observan >400 de estos ciclos inválidos por noche de registro.

Para más detalles sobre las variables del estudio, ver anexo 3.

Tamaño de la muestra

El tamaño muestral de estudios previos que evaluaron el rendimiento diagnóstico del ADAM frente a PSG se encuentra entre 22-61 sujetos (4,127–129,135–137). La evidencia existente respecto a la capacidad predictora para el screening de AOS mediante variables antropométricas y clínicas se divide en estudios pequeños con un rango de participantes de 50 a 108 (77,78) y grandes registros poblacionales con una horquilla de 1.001 a 25.000.000 sujetos (43,90,159). Finalmente, estudios que evaluaron el carácter predictor de AOS de galectina-3 y ST-2 frente a PSG reclutaron aproximadamente unos 85 sujetos (106,108).

Para la estimación del tamaño muestral en nuestro estudio, se ha considerado una potencia estadística mínima del 80%. Respecto a variables analíticas, ST2 ha mostrado una correlación significativa con un coeficiente de correlación de 0,326 y Galectina3 presenta un coeficiente de correlación significativo de 0,337 por lo que se necesitarían al menos 57 y 53 sujetos respectivamente para confirmar un nivel de correlación similar (106,108). En cuanto a los cuestionarios de screening de SAHS, serían necesarios 497 pacientes para corroborar el rendimiento diagnóstico del cuestionario de Epworth (sens: 76% / esp: 48%), 73 para el cuestionario STOP-BANG (sens: 97% / esp: 4%) y 140 para el cuestionario de Berlín (sens: 95% / esp: 7%) (87,88).

Para el cálculo del tamaño muestral en relación a las propiedades de pruebas diagnósticas se ha empleado el programa libre “Epidat® 4.2” (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España). Para el estudio de la potencia estadística y el tamaño muestral en torno a correlaciones o asociaciones se ha empleado el programa libre “G-power® 3.1” (Universidad de Düsseldorf, Alemania).

Análisis estadístico

- Se analizará la “normalidad” de la distribución de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk para tamaños muestrales con <50 sujetos o de Kolmogórov-Smirnov para grupos con ≥ 50 sujetos.
- Las variables cuantitativas se expresan mediante media \pm desviación estándar y las cualitativas mediante su porcentaje dentro del total de entradas registradas.

Objetivo principal:

- Se estudiará la correlación de la carga de apnea del sueño frente al resto de variables (mediana del IAR diario / % coches con IAR >20) mediante el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de variables normales) y mediante el estadístico “Rho” de Spearman (en caso de variables no normales). Para el análisis de la correlación con variables cualitativas se empleará el método biserial.
- Las variables con correlación significativa, se introducirán en el modelo de regresión lineal múltiple. Al tratarse de un análisis exploratorio se empleará el método “hacia atrás”, incluyendo todas las variables en el modelo inicial, retirando secuencialmente las variables no significativas por orden de menor a mayor significación hasta dejar las que permanecen con significación estadística dentro del modelo.
- La evaluación de las diferencias por subgrupos según las medias de las variables que evalúan la carga de apnea del sueño se realizará mediante “t” de Student para variables cuantitativas en caso de que presenten distribución normal y “u” Mann Whitney para el caso de ausencia

de normalidad. Se empleará el estadístico “chi cuadrado” de Pearson para variables cualitativas.

Objetivos secundarios

- 1) Se evaluará el rendimiento predictivo de los cuestionarios de riesgo de AOS (Epworth, STOP-BANG y Berlín), frente a presentar al menos una noche con IAR >20 o a presentar una media/mediana del IAR del total de días > 20 eventos/hora. Los parámetros diagnósticos estudiados serán la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el odds ratio diagnóstico.
- 2) Analizar la concordancia, fiabilidad y el rendimiento predictivo del análisis puntual (1 noche) y continuo (mediana del IAR y % noches con IAR >20) del ADAM respecto al índice de alteraciones respiratorias (IAR) y el índice de desaturaciones (ODI) del polígrafo respiratorio (PR) en la muestra de pacientes del hospital 12 de octubre:
 - a) Se estudiará la concordancia entre las medidas del ADAM del marcapasos y el PR mediante el coeficiente de correlación intraclase. Para ello se empleará un modelo mixto en la que el instrumento de medida se ha considerará efecto fijo y el sujeto efecto aleatorio. Al tratarse de un método de screening, el análisis se ajustará para estudiar consistencia y no concordancia perfecta. Al no considerar necesario realizar ambas pruebas en la práctica real, se ha tenido en cuenta el resultado del test a estudio como medida única. Para evaluar la consistencia y fiabilidad entre las diferentes medidas se empleará el gráfico de Bland-Altman.
 - b) Se estudiará el rendimiento diagnóstico mediante curva ROC del valor obtenido en la misma noche por el marcapasos frente al punto de corte de 15 eventos/hora para el IAR y el ODI del polígrafo respiratorio. También se evaluará el rendimiento diagnóstico del análisis continuo mediante el porcentaje de noches con IAR >20 o con una media/mediana del IAR diario >20.
- 3) Se analizará la correlación de la variabilidad del IAR diario obtenido por el ADAM frente al resto de variables mediante el coeficiente de correlación de Pearson o mediante la Rho de Spearman según normalidad de las variables. Para el análisis de la correlación con variables cualitativas se empleará el método biserial. Se establecen 2 grupos según la presencia de un índice de variación > o < del 30% y se compararán las características de ambos subgrupos mediante “t” de Student/ “u” Mann-Whitney para variables continuas y “chi cuadrado” para variables cualitativas.
- 4) Para el análisis de la influencia estacional sobre la carga del IAR diario se elaborará un modelo lineal mixto. Se considerará el paciente como factor aleatorio. Las estaciones y las covariables “sexo”, “estación”, “edad”, “IMC” y “hospital de procedencia” constituirán los efectos fijos. Se compararán los diferentes modelos en función de su comportamiento desde el más complejo (con todas las covariables a estudio) hasta el más simple que mantenga un rendimiento igual o mejor. La comparación se realizará mediante análisis inferencial en caso de modelos anidados y mediante comparación de medidas de bondad de ajuste como el criterio de información de Akaike (AIC), criterio de información bayesiano (BIC), el logaritmo de verosimilitud (LL) y la devianza (D) en caso de no anidamiento. En el caso de emplear un modelo lineal generalizado, estudiaremos diferentes conjuntos de modelos de conteo que se aproximen a la distribución de nuestra variable. Tras la selección del modelo, se verificarán sus supuestos (normalidad en la distribución y homocedasticidad de los residuos del efecto aleatorio y experimental) mediante gráficos de distribución de los residuos y la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. La comparación post-hoc entre pares de estaciones se realizó mediante la prueba de comparaciones múltiples de Tuckey.

Se considerarán estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$ y se aceptan resultados con una potencia estadística $\geq 0,8$. Se reportarán los tamaños del efecto de las variables significativas.

- El análisis estadístico se realizará mediante el programa “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)”, versión 25 (IBM®, Armonk, EEUU).
- Para la realización de modelos mixtos de cara a evaluar la influencia estacional, se empleará el paquete estadístico “R, de R Core Team” (2021). Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- El cálculo del tamaño del efecto y la potencia del resultado (post-hoc) se realizará mediante “G-power® 3.1” (Universidad de Düsseldorf, Alemania).

Viabilidad del proyecto

El equipo investigador dispone de los medios técnicos y material necesarios para realizar el estudio. Posee también recursos humanos específicos para realizar e interpretar los registros del ApneaLink® y los dispositivos de estimulación, sin interferir con la actividad asistencial habitual del centro. El proyecto ha recibido financiación por parte de los fondos de la fundación pública de investigación “fundación burgos para la investigación en salud” para la realización del análisis estadístico relacionado con el objetivo secundario “evaluación de la variabilidad estacional del IAR diario”. También se han recibido fondos no condicionados de la empresa de investigación biomédica “Arrhytnet” (Pozuelo de Alarcón, España) para la determinación de los niveles séricos de Galectina-3 y ST2.

Conflictos de interés

El investigador principal y sus colaboradores no tiene conflictos de interés en relación al ámbito del estudio ni recibe financiación alguna de las empresas que comercializan los dispositivos de estimulación y de detección domiciliar de apnea (Microport® y Resmed®).

Consideraciones éticas y protección de datos

Por el momento, no existe ninguna recomendación institucional para el screening de AOS en pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca a pesar de existir una elevada prevalencia del mismo en series previas. La Sociedad Española de Neumología (SEPAR), actualmente no contempla la indicación de tratamiento para el SAHS basándose en los parámetros obtenidos por dispositivos de estimulación cardíaca, aunque su rendimiento diagnóstico ha sido avalado por varios estudios. Todavía no existe evidencia en que el tratamiento de la AOS asintomática mejore el pronóstico cardiovascular.

Los pacientes en los que la sospecha de SAHS establezca una indicación de estudio preferente (profesiones de riesgo), serán remitidos a la unidad de trastornos respiratorios del sueño para confirmación diagnóstica según la vía habitual.

Se garantizó la confidencialidad de los pacientes del estudio mediante anonimización y codificación numérica de la base de datos en función de la fecha del acto clínico que marca el inicio del periodo de seguimiento y, en caso de coincidir fechas, según el orden alfabético del nombre y apellidos. En la base de datos no se recopilaron nombres de pila, apellidos ni ningún otro dato de carácter personal que pueda identificar a los pacientes. La base de datos se realiza mediante fichero Excel con clave de acceso seguro. La investigación se rigió de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 6 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, que adapta la legislación española al Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea. También respetó los preceptos contemplados en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica.

La información obtenida de pacientes del Hospital Universitario 12 de octubre, provino del estudio con título “valoración clínica y del rendimiento diagnóstico del análisis diario del síndrome de apnea obstructiva del sueño registrado mediante dispositivos de estimulación

cardíaca". El proyecto fue avalado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de octubre (anexo 4A). La información obtenida de pacientes del Hospital Universitario de Burgos, se extrajo del estudio con título "estudio sobre la asociación entre galectina-3 y apneas hipopneas del sueño como posibles marcadores de fibrilación auricular en pacientes portadores de marcapasos DDD". Dicho proyecto fue aprobado por el comité de ética de la investigación médica de Burgos y Soria (anexo 4B).

RESULTADOS

Reclutamiento y recopilación de los datos

El periodo de reclutamiento en la unidad de marcapasos del HUBU abarcó desde enero de 2015 hasta noviembre de 2018. De los 169 implantes o recambios de generador llevados a cabo, 87 pacientes fueron reclutados en el estudio. Respecto a los sujetos no que no entraron en el estudio, 75 se debieron a fallo en la inclusión y 7 rechazaron participar, principalmente por vivir lejos del centro. En la muestra incluida se pudo obtener al menos 1 registro válido del IAR a través del marcapasos en 68 sujetos. Dentro de este grupo, se completaron adecuadamente 64 cuestionarios de Epworth, 66 sujetos tuvieron estudio ecocardiográfico previo y en 62 se obtuvo un estudio antropométrico completo. Específicamente, en este centro se recopilieron muestras de sangre con los parámetros analíticos de interés en 54 pacientes además de completarse 63 cuestionarios STOP-BANG, 65 del test de Berlín.

El periodo de reclutamiento en el H120 comprendió desde junio de 2017 hasta mayo de 2018. Aproximadamente 120 sujetos se encontraban en seguimiento al año en dicha consulta, de los cuales se incorporaron al estudio 49 pacientes. Aunque no se registraron específicamente los motivos de la no entrada al estudio, la mayoría de los casos se debieron a un fallo de inclusión y, en segundo lugar, al rechazo a participar motivado por problemas de movilidad. De los 49 sujetos enrolados, en 33 se pudo obtener un registro del IAR fiable. 28 de ellos completaron el cuestionario de Epworth, 28 presentaban estudio ecocardiográfico valorable y en 30 se obtuvo un estudio antropométrico completo. Exclusivamente en este centro, se obtuvieron 23 registros del polígrafo respiratorio valorables y se completaron 25 cuestionarios EQ5D.

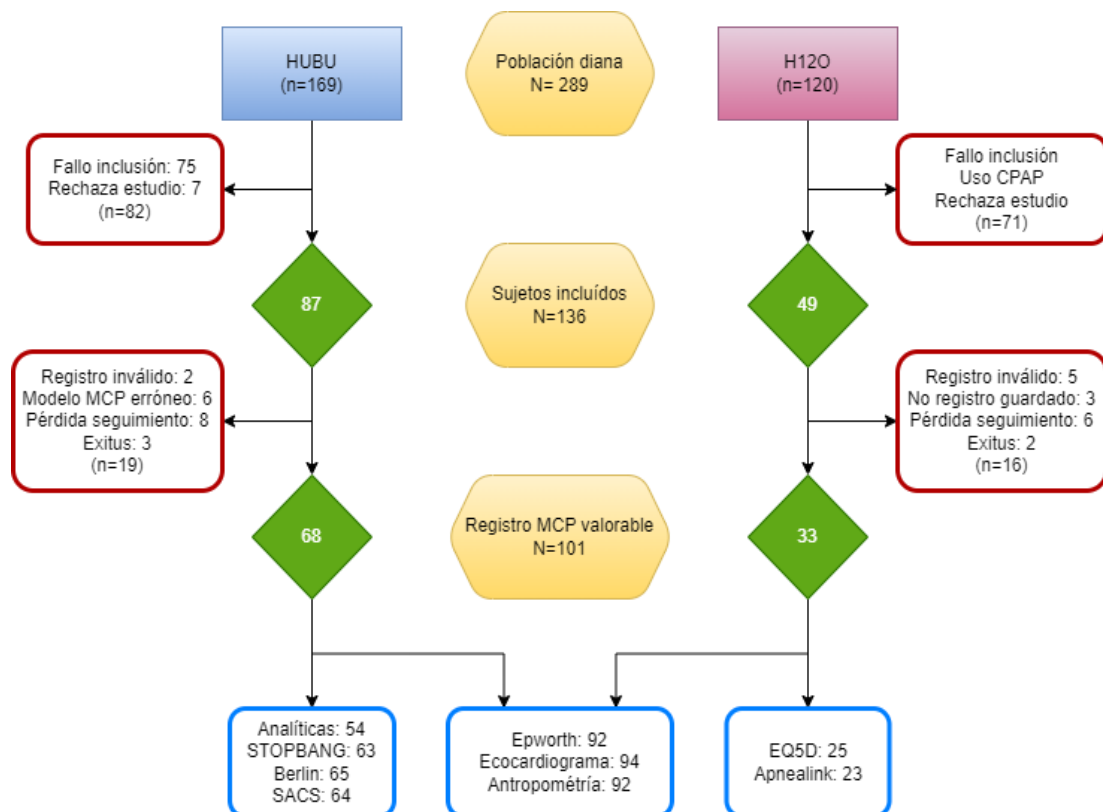


Figura 12: Flujo de pacientes conjunto de los hospitales 12 de octubre (H120) y universitario de Burgos (HUBU). CPAP: “Continuous positive airway pressure”; MCP: Marcapasos.

En global, la muestra incluye un total de 136 sujetos, en los que se pudieron obtener 101 registros válidos del índice de apneas mediante marcapasos. Sumando variables comunes, 92 de estos pacientes completaron el cuestionario de Epworth, 94 presentaban estudio ecocardiográfico, en 92 se obtuvo las medidas antropométricas (figura 12).

Características de la población estudiada

Las características basales de la población incluida en el estudio se muestran en la tabla 1. La edad media de la muestra fue 82 ± 7 años, con un ligero predominio de varones (59%). Los sujetos presentaron tendencia al sobrepeso con un IMC medio de $27,52 \pm 3,35$ pero con un índice de cintura/cadera y un perímetro cervical en el rango normal. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la HTA, muy frecuente en la muestra (79%). Respecto a la presencia de otras patologías del ámbito cardiovascular, destacamos un 13% de enfermedad cerebrovascular previa, un 15% de insuficiencia cardíaca clínica y un 33% de FA previa, observando significativamente mayor prevalencia de la misma en la muestra del H12O (45% H12O vs. 25% HUBU; $p=0,025$). Congruentemente, la puntuación CHADSVASC fue ligeramente mayor en el grupo del H12O ($4,12 \pm 1,21$ H12O vs. $3,6 \pm 1,45$ HUBU; $p=0,039$) con un valor medio total de $3,80 \pm 1,38$ puntos. La presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo fue del 12%, siendo superior en el grupo del H12O (20% H12O vs. 7% HUBU; $p=0,024$). A pesar de la edad, la tasa de FG media estimada se encuentra por encima de 60ml/min/m².

En cuanto a la información obtenida de los cuestionarios, no se observaron diferencias en ambos subgrupos, con una puntuación media del test de Epworth de $6,06 \pm 3,76$ y un 11% de pacientes con riesgo alto. Respecto al cuestionario STOP-BANG y Berlín de la muestra del HUBU, fueron clasificados como de alto riesgo un 34% y un 44% respectivamente. En la muestra del H12O el resultado del cuestionario EQ5D reflejó una autopercepción moderada-alta de la calidad de vida con una puntuación de $0,65 \pm 0,32$ sobre 1 y un nivel visual analógico de $64,30 \pm 21,49$ sobre 100. Respecto al score SACS obtenido en la muestra del HUBU, se observó una puntuación media de $14,00 \pm 18,95$, considerándose que valores mayores de 15 presentaron un elevado valor predictivo positivo de riesgo de AOS en el estudio del que se elaboró (91).

La indicación de estimulación por bloqueo auriculo-ventricular fue del 55% aunque con diferencias significativas entre hospitales, siendo significativamente más frecuente en el HUBU (64% HUBU vs. 41% H12O; $p=0,010$). El modo de estimulación bicameral o secuencial fue consecuentemente más frecuente en la muestra del HUBU (86% HUBU vs. 60% H12O; $p=0,002$). El porcentaje de estimulación ventricular global fue del $55,15 \pm 40,35$ %, observando una tendencia no significativa a mayor porcentaje en el HUBU ($60,56 \pm 39,63$ HUBU vs. $46,14 \pm 40,39$ H12O; $p=0,067$) Los registros de apnea nocturna extraídos de los marcapasos revelaron una mediana del IAR diario de $16,60 \pm 11,37$ eventos/hora y un porcentaje de noches con IAR >20 de $35,64 \pm 37,50$ %, sin haberse observado diferencias entre ambos hospitales.

Finalmente, los parámetros analíticos obtenidos en exclusiva en el grupo del HUBU, mostraron valores de hemoglobina, hematocrito, urea y, ácido úrico en rango de la normalidad, pero se apreciaron valores medios por encima de la media poblacional en la proteína C reactiva ($6,92 \pm 15,48$ mg/l). Las cifras de troponina T ultrasensible ($33,13 \pm 29,51$ ng/l) y NT-proBNP ($1534,43 \pm 4085,13$ pc/ml) también se encontraron por encima del rango normal, incluso al compararse con poblaciones de edad avanzada (160,161). Los niveles de galectina3 ($20,51 \pm 6,24$ ng/ml) también fueron ligeramente superiores a los de referencia en controles sanos (8.9–12.7 ng/ml) y los de ST2 ($38,24 \pm 24,82$ ng/ml) se presentaron en el límite alto de la normalidad (varones: 8.6–49.3 ng/ml / mujeres: 7.2–33.5 ng/ml) (162,163).

Tabla 1. Características basales de la muestra en el total del estudio y por centro de procedencia:

	Total [n]	HUBU [n]	H12O [n]	p
Variables clínicas:				
Edad (años)	82,20 ± 6,99 [119]	82,77 ± 6,95 [77]	81,17 ± 7,02 11 [42]	0,235
Sexo (% varones)	59% [136]	62% [87]	45% [49]	0,053
IMC	27,52 ± 3,35 [118]	27,61 ± 3,27 [72]	27,37 ± 3,51 [46]	0,713
ASC* (kg/m ²)	1,72 ± 0,19 [118]	1,76 ± 0,19 [72]	1,67 ± 0,18 [46]	0,011
Perímetro cervical (cm)	38,64 ± 4,60 [121]	39,10 ± 5,05 [73]	37,94 ± 3,74 [48]	0,174
Índice cintura-cadera	0,93 ± 0,08 [119]	0,94 ± 0,07 [72]	0,92 ± 0,08 [47]	0,208
HTA	79% [127]	77% [78]	84% [49]	0,359
DM	27% [127]	22% [78]	12% [49]	0,645
DL		47% [78]		
EPOC		10% [78]		
Cardiopatía Isquémica		15% [78]		
ACVA	13% [127]	14% [78]	12% [49]	0,765
Insuficiencia cardíaca	15% [126]	8% [77]	11% [49]	0,065
Fibrilación auricular*	33% [127]	26%	45% [49]	0,025
CHADSVASC*	3,8 ± 1,38 [127]	3,6 ± 1,45 [78]	4,12 ± 1,21 [49]	0,039
FG MDRD (ml/min/m ²)	72,02 ± 26,16 [116]	73,44 ± 26,11 [67]	70,07 ± 26,39 [49]	0,495
FEV1 <50%*	12% [119]	7% [75]	20% [44]	0,024
Cuestionarios:				
Puntuación Epworth	6,06 ± 3,76 [110]	6,15 ± 3,68 [74]	5,89 ± 3,94 [36]	0,735
Riesgo Epworth alto	11% [110]	12% [74]	8% [36]	0,748
EQ5D puntuación			0,65 ± 0,32 [37]	
EQ5D escala visual analógica			64,30 ± 21,49 [36]	
Riesgo STOP-BANG alto		34% [71]		
Riesgo Berlín alto		44% [75]		
Puntuación SACS		14,29 ± 18,95 [73]		
Parámetros del marcapasos:				
Estimulación indicada por BAV*	55% [132]	64% [83]	41% [49]	0,010
Estimulación secuencial*	76% [114]	86% [71]	60% [43]	0,002
% Estimulación	55,15 ± 40,35 [112]	60,56 ± 39,63 [70]	46,14 ± 40,39 [42]	0,067
Mediana IAR diario (eventos/h)	16,60 ± 11,37 [99]	15,99 ± 11,01 [69]	18 ± 12,25 [30]	0,422
% noches con IAR≥20	35,64 ± 37,50 [99]	33,09 ± 37,70 [69]	41,5 ± 36,99[30]	0,307
Parámetros analíticos:				
Hemoglobina (g/dl)		13,98 ± 1,60 [68]		
Hematocrito (%)		42,03 ± 4,29 [68]		
Urea (mg/dl)		56,58 ± 26,64 [68]		
Ácido úrico (mg/dl)		6,10 ± 1,61 [65]		
Proteína C reactiva (mg/l)		6,92 ± 15,48 [64]		
Galectina 3 (ng/ml)		20,51 ± 6,24 [70]		
ST2 (ng/ml)		38,24 ± 24,82 [70]		
Troponina T ultrasensible (ng/l)		33,13 ± 29,51 [67]		

Tabla 1. Características basales de la muestra en el total del estudio y por centro de procedencia:

	Total [n]	HUBU [n]	H12O [n]	p
NT-proBNP (pg/ml)		1534,43 ± 4085,13 [66]		

*: Diferencias significativas entre centros. HUBU: hospital universitario de Burgos; H12O: hospital universitario 12 de Octubre, IMC: índice de masa corporal; ASC: área de superficie corporal, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACVA: accidente cerebrovascular agudo, FG: filtrado glomerular, MDRD: método *modification of diet on renal disease*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; BAV: bloqueo auriculo-ventricular; IAR: índice de alteración respiratoria.

Objetivo principal

Estudiar la correlación y asociación de la carga de apnea nocturna registrada por el algoritmo de detección de apneas del marcapasos (ADAM) respecto a las variables independientes a estudio

La carga de apnea registrada por el ADAM se midió mediante el porcentaje de noches con IAR>20, la media y la mediana del IAR diario a lo largo de todo el tiempo registrado en cada paciente, que abarcó al menos 6 meses consecutivos. Las tres variables presentaron una distribución no normal con curtosis positiva (típico de una variable de conteo) y no se observó correlación fuerte (>0,7) frente a ninguno de los demás parámetros. Las correlaciones significativas se registraron en las 3 formas de analizar la carga de apneas, siendo ligeramente mayores en el % noches con IAR >20. Sin embargo, al apreciarse una distribución muy asimétrica en torno a valores 0 de dicha variable y no poderse alcanzar la normalidad de la distribución al transformarla logarítmicamente, fue descartada para realizar la regresión lineal multivariante. Dado que la mediana del IAR presentó una correlación ligeramente superior respecto a la media del IAR y su transformación logarítmica cumplió con los criterios de normalidad en su distribución, se seleccionó dicha variable como dependiente para el análisis (figura 13).

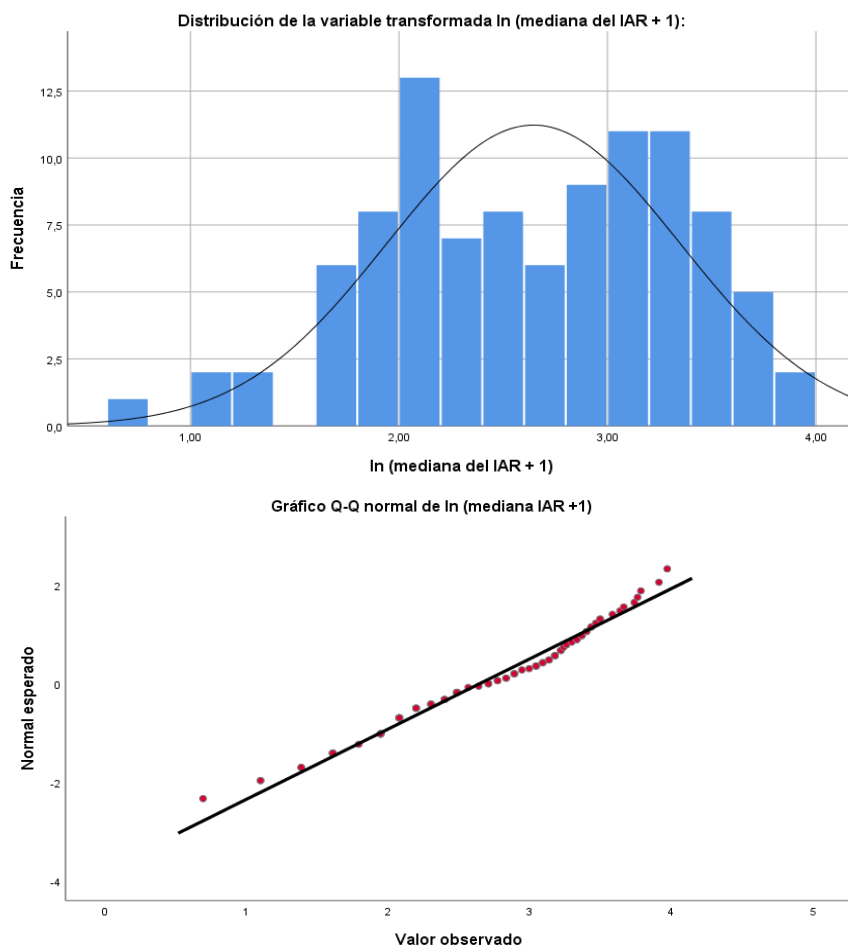


Figura 13: Superior: Distribución de las frecuencias de la variable transformada "ln (mediana IAR+1)" (barras azules) frente a la distribución normal (curva negra). Inferior: Gráfico Q-Q con la desviación de la distribución de la variable ln (mediana IAR+1) (puntos rojos) respecto a la distribución teórica normal (línea negra continua).

Las correlaciones significativas frente a la mediana del IAR diario se muestran en la tabla 2 y en la figura 14.

Tabla 2. Coeficientes de correlación de las variables que muestran correlación significativa frente a la mediana del IAR diario:

Variable	Muestra (n)	Coef. Correlación (k)	p	Tamaño efecto	1-β
Edad (años)	83	0,215	0,034	0,463	0,994
IMC	91	0,246	0,019	0,495	0,999
Hb (g/dl)	52	0,339	0,014	0,582	0,997
Diurético (sí vs. no)	68	0,277	0,022	0,526	0,997
Modo estimulación (secuencial vs. monocameral)	98	0,211	0,036	0,459	0,998

IAR: Índice de alteraciones respiratorias; IMC: índice de masa corporal; hb: hemoglobina sérica; 1-β: potencia estadística.

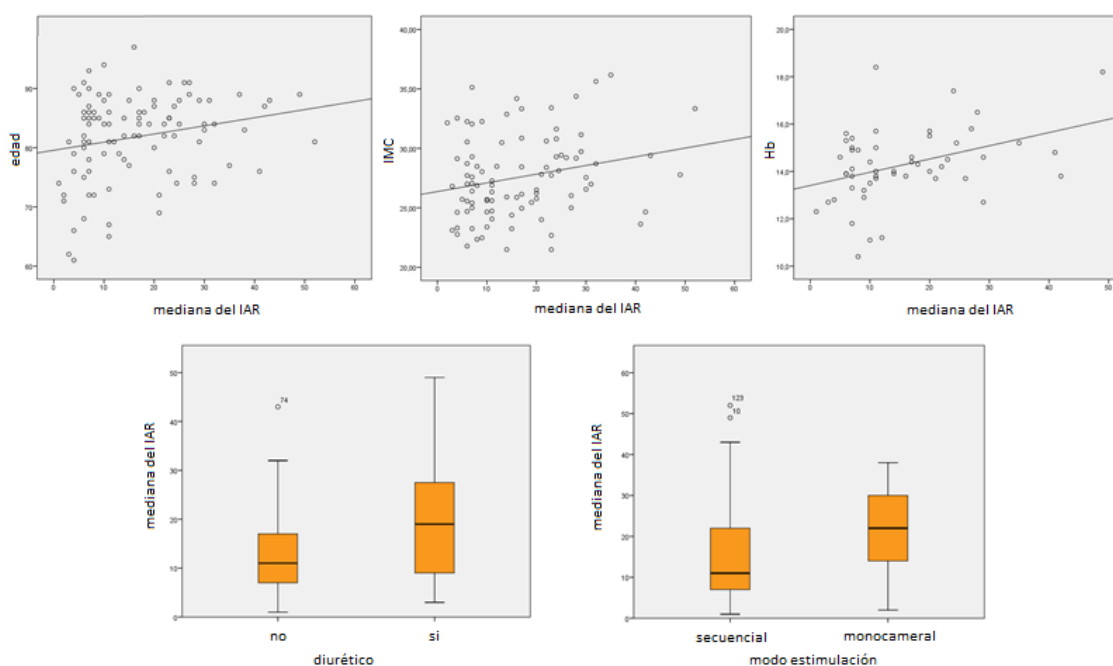


Figura 14: Línea superior de izquierda a derecha: Gráficos de dispersión entre la edad, el IMC y la Hb frente a la mediana del IAR. Línea inferior de izquierda a derecha: Diagramas de cajas sobre la mediana del IAR en los grupos con vs. sin diurético y modo de estimulación secuencial vs. monocameral. IMC: índice de masa corporal; hb: hemoglobina sérica (g/dl); IAR: índice de alteraciones respiratorias.

Para analizar la capacidad predictiva de las variables que se asociaron significativamente con la mediana del IAR (edad, IMC, cifra de hemoglobina, presencia de tratamiento diurético y estimulación monocameral vs. secuencial), se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple empleando la transformación logarítmica de la variable dependiente (logaritmo neperiano (mediana del IAR +1)). De todas las variables, sólo permanecieron con asociación significativa en el modelo la cifra de hb y la presencia de tratamiento diurético. El modelo fue capaz de predecir

de forma significativa un 22,3% del cambio de la mediana del IAR: El tamaño del efecto (f_2) fue de 0,287 (intermedio: 0,15 – 0,35) y la potencia estadística ($1 - \beta$) de 0,588, insuficiente para la generalización de los resultados (tabla 3).

Tabla 3. Resumen del resultado del modelo de regresión lineal múltiple para LN (mediana IAR + 1):

	Estadístico F (grados libertad intra;intersujeto)	Estadístico R ²	B	Error estándar	β	α	1- β	f_2
Modelo	7,015 (2;49)	0,223				0,002	0,588	0,287
Constante			0,205	0,766		0,790		
Hemoglobina			0,157	0,053	0,370	0,005		
Diurético (si vs. no)			0,357	0,165	0,273	0,035		

IAR: Índice de alteraciones respiratorias; B: coeficiente no estandarizado; β : coeficiente estandarizado; α : nivel de significación; 1- β : potencia estadística; f_2 : tamaño del efecto.

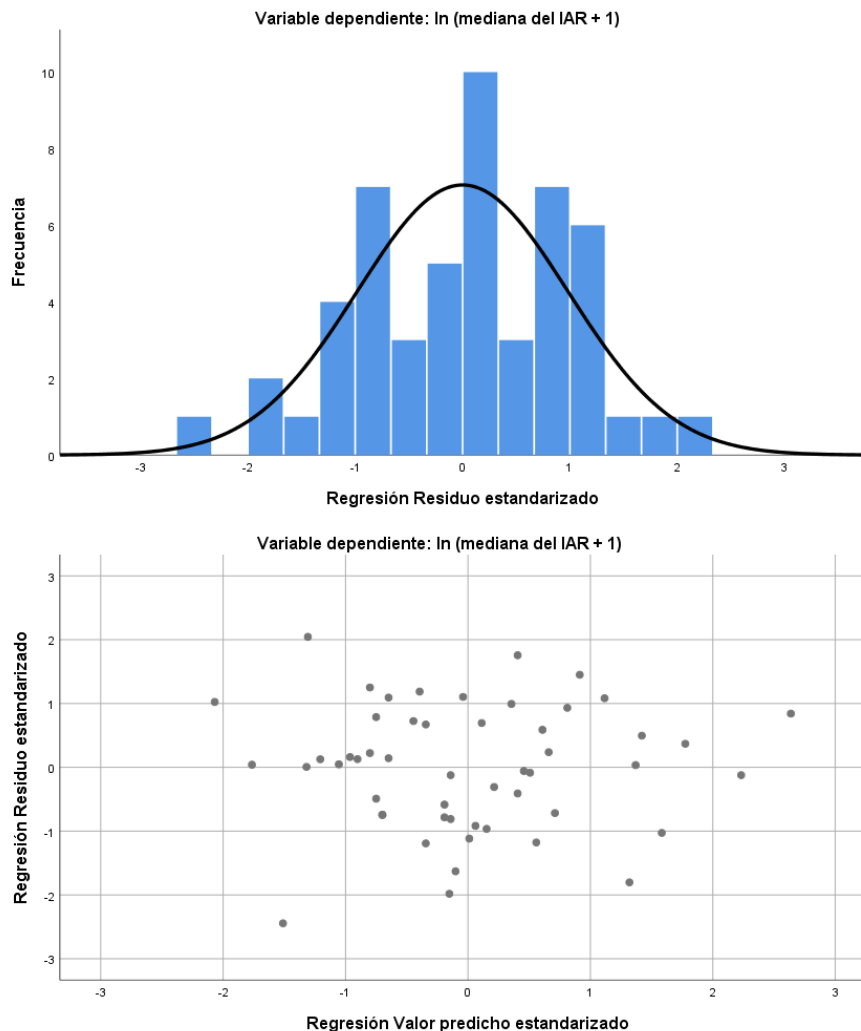


Figura 15: Superior: Gráfico de barras con la distribución de los residuos estandarizados de la variable ln (mediana IAR+1) (barras azules) en comparación con la distribución normal (curva negra). Inferior: Gráfico de dispersión de los residuos de la variable ln (mediana IAR+1) en el que no se observa una tendencia definida de los mismos.

El indicador de multicolinealidad "VIF" (Variance Inflation Factor) fue 1,003 (cifras inferiores a 10 indican que no existen correlaciones elevadas entre los factores del modelo). El indicador de Durbin-Watson fue de 1,829 (cerca de 2), por lo que se confirmó la independencia de los residuos. Se cumplieron también los supuestos de homocedasticidad y normalidad en la distribución de los residuos del modelo (figura 15).

La fórmula de la recta de regresión para predecir el cambio en la mediana del IAR sería finalmente:

$$\text{Mediana del IAR} = 2,7182^{(0,205 + 0,157 \times \text{Hemoglobina (g/dl)} + 0,357 \text{ (si toma diurético)}) - 1}.$$

Objetivos secundarios

Rendimiento predictivo de los cuestionarios de riesgo de AOS frente a presentar elevada carga de apnea en el ADAM

Se estudió la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de probabilidad positiva y razón de probabilidad negativa y el odds ratio diagnóstico (DOR) de los diferentes cuestionarios para predecir la presencia de al menos 1 noche con IAR >20 en el registro diario del marcapasos o una mediana del IAR diario ≥ 20 (tabla 4).

Respecto a la capacidad de predecir la presencia de al menos una noche con IAR >20, el ESE es el único test con utilidad diagnóstica a expensas de presentar elevada especificidad (95,74% [82,06-100]) y VPP (90,91% [69,37-100]), con un DOR de 2,9 (0,3-24,22). Cuando se han comparado con la posibilidad de presentar una mediana del IAR >20, el rendimiento mejora salvo para el ESE. El test con mayor rendimiento en este caso es el STOP-BANG (sensibilidad: 40,91% [18,09-63,73]; especificidad: 73,81% [59,32-88,30]; DOR de 1,95 (0,65-5,82).

Tabla 4A. Rendimiento del ESE, Berlín, STOPBANG y SACS para la predicción de al menos una noche con IAR >20:

Parámetro (IC 95%)	ESE	Berlín	STOPBANG	SACS
Sens (%)	13,89 (5,21-22,57)	38,89 (24,96-52,82)	25 (12,27-37,73)	17,31 (6,06-28,55)
Esp (%)	95,74 (82,06-100)	33,33 (2,49-64,17)	41,67 (9,61-73,73)	41,67 (9,61-73,73)
VPP (%)	90,91 (69,37-100)	72,41 (54,42-0,40)	65,00 (41,60-88,40)	56,25 (28,82-83,68)
VPN (%)	22,50 (12,72-32,28)	10,81 (0,00-22,17)	11,36 (0,85-21,88)	10,42 (0,73-20,10)
CP+	2,64 (0,36-19,35)	0,58 (0,35-0,98)	0,43 (0,22-0,84)	0,30 (0,14-0,64)
CP-	0,91 (0,79-1,05)	1,83 (0,80-4,20)	1,80 (0,91-3,58)	1,98 (1,00-3,92)
DOR	2,9 (0,3-24,22)	0,31 (0,08-1,19)	0,23 (0,06-0,88)	0,15 (0,04-0,58)

Tabla 4B. Rendimiento del ESE, Berlín, STOPBANG y SACS para la predicción de una mediana del IAR >20:

Parámetro (IC 95%)	ESE	Berlín	STOPBANG	SACS
Sens (%)	15,15 (1,40-28,90)	40,91 (18,09-63,73)	40,91 (18,09-63,73)	28,57 (6,87-50,27)
Esp (%)	89,66 (80,96-98,35)	54,55 (38,70-70,39)	73,81 (59,32-88,30)	76,74 (62,95-90,53)
VPP (%)	45,45 (11,48-79,43)	31,03 (12,47-49,60)	45,00 (20,70-69,30)	37,50 (10,65-64,35)
VPN (%)	65,00 (53,92-76,08)	64,86 (48,13-81,60)	70,45 (55,84-85,07)	68,75 (54,60-82,90)
CP+	1,46 (0,48-4,43)	0,90 (0,50-1,64)	1,56 (0,76-3,19)	1,23 (0,52-2,92)
CP-	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,70-1,68)	0,80 (0,54-1,18)	0,93 (0,68-1,28)
DOR	1,53 (0,43-5,52)	0,83 (0,29-2,34)	1,95 (0,65-5,82)	1,32 (0,40-4,30)

ESE: Escala de Somnolencia de Epworth; Sens: Sensibilidad; Esp: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; CP+: Cociente de Probabilidad positiva; CP-: Cociente de Probabilidad negativa; DOR: Odds Ratio Diagnóstico.

Rendimiento predictivo del registro puntual y diario del ADAM frente al polígrafo respiratorio ApneaLink®

Rendimiento del análisis puntual del ADAM en la misma noche

De los registros de polígrafo respiratorio (PR) obtenidos, en todos ellos los eventos de apneas se clasificaron mayoritariamente (>50%) como obstructivos y en un 73% de los casos (22 sobre 30) no se registraron eventos de carácter central.

Se ha comparado el conteo de eventos respiratorios registrados por el marcapasos frente al índice de alteraciones respiratorias (IAR_PR) y de desaturaciones >4% (ODI_PR) obtenidos por el polígrafo respiratorio en la misma noche, que se han tomado como referencia (figura 16). Para el análisis de correlación intraclase, se ha empleado un modelo mixto en la que el instrumento de medida se ha considerado efecto fijo y el sujeto efecto aleatorio, se ha ajustado para un análisis de consistencia y se ha tenido en cuenta el resultado del test a estudio como medida única. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) frente al IAR_PR es 0,471 (IC 95%; 0,072-0,740; $p=0,012$) y el “alfa” de Cornbach es 0,641. Respecto al ODI_PR, el CCI es 0,507 (IC 95%; 0,119-0,761; $p=0,007$) y el “alfa” de Cornbach es 0,673. Teniendo en cuenta los niveles establecidos por convención, al compararse con ambos parámetros de polígrafo respiratorio, el CCI alcanza un grado moderado/bueno (0,4 – 0,75) y el “alfa” de Cornbach un nivel moderado (0,5-0,7). Los residuos cumplen la normalidad en su distribución.

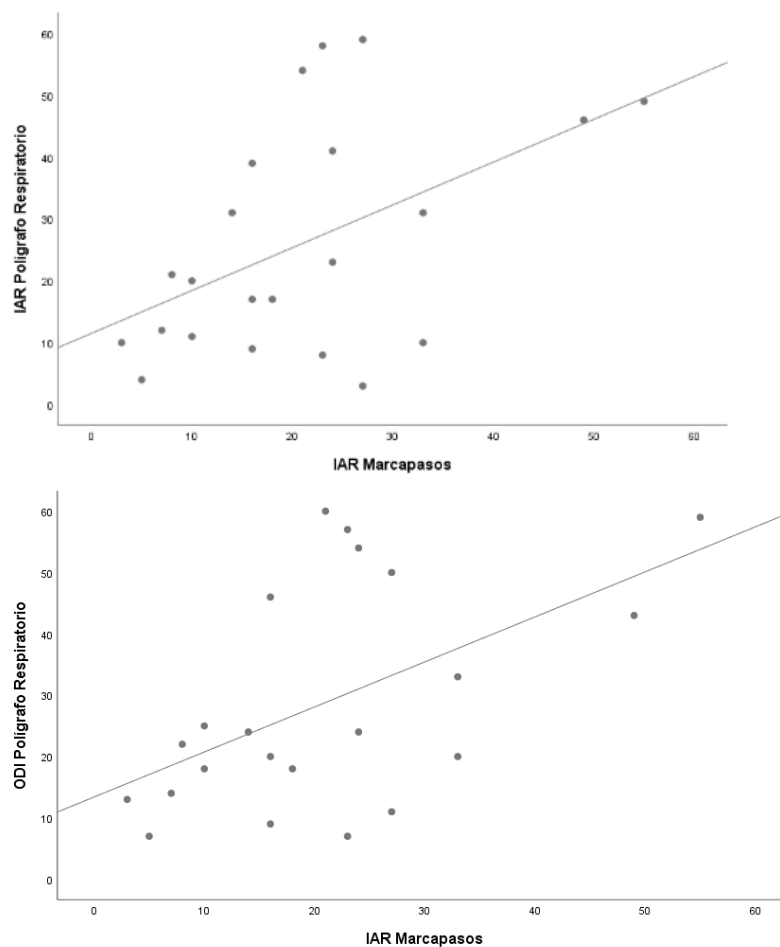


Figura 16: Gráficos de dispersión del IAR (superior) y del ODI (inferior) del polígrafo respiratorio frente al IAR obtenido del marcapasos en la misma noche junto a la recta de regresión generada entre ambos pares de variables.

Cuando se analizó el rendimiento predictivo del IAR del marcapasos frente a presentar un IAR ≥ 15 en el polígrafo respiratorio, se observó un AUC de 0,688 (IC 95%; 0,436 – 0,939; $p=0,152$). El punto de corte mediante análisis ROC que obtuvo mayor rendimiento diagnóstico fue de 7,5, con una sensibilidad de 1, una especificidad de 0,375 y un Índice de Youden (IY) de 0,375 (figura 17). Respecto al análisis de concordancia, ambas mediciones presentaron una K de Cohen de 0,433 que supone moderada concordancia (0,4 – 0,6), con un p-valor de 0,01. En el gráfico de Bland-Altman se observó una diferencia media de -5,05 del IAR del marcapasos respecto al del PR, con mayor variación a medida que aumenta el IAR y todos los valores se encontraron dentro de rango (figura 18).

Al compararse el IAR del marcapasos respecto a obtener un ODI >15 a través del PR, se observó un AUC de 0,740 (IC 95%; 0,485 – 0,994). El punto de corte con mayor rendimiento fue de 7,5 con una sensibilidad de 1, una especificidad de 0,5 y un IY de 0,5 (figura 17). En el análisis de concordancia, se observó una K de Cohen de 0,593 (moderada concordancia (0,4 – 0,6)) con un p-valor de 0,01. En el gráfico de Bland-Altman se observa una diferencia media de -7,82 del IAR del marcapasos respecto al ODI del PR, con mayor variación a medida que aumenta el IAR y todos los valores salvo uno (situado cerca del límite) se encuentran dentro de rango (figura 18).

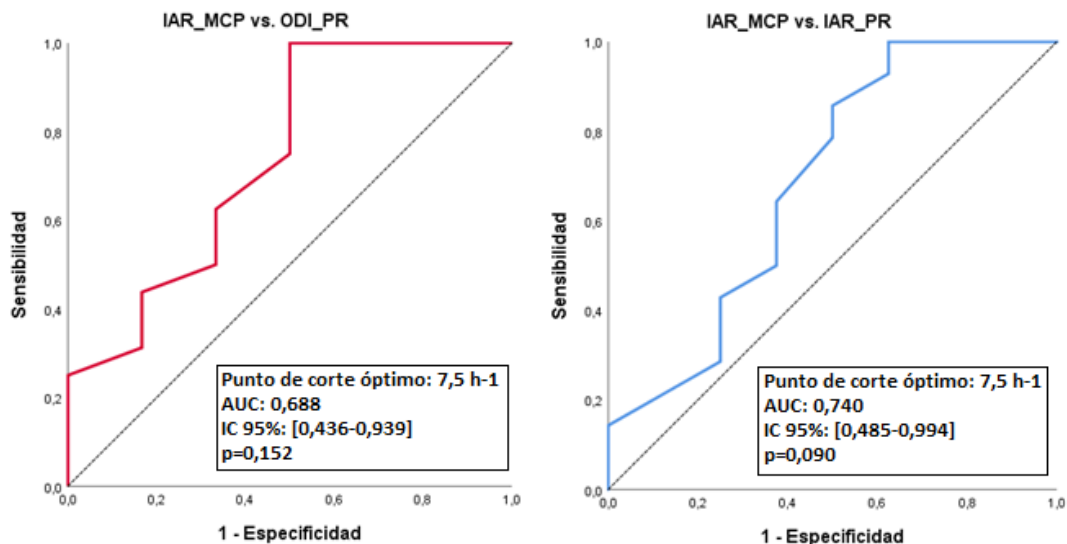


Figura 17: Curvas ROC del rendimiento predictivo del IAR del marcapasos frente al IAR (izquierda) y al ODI (derecha) del polígrafo respiratorio. IAR_MCP: Índice de alteraciones respiratorias detectado por el marcapasos; IAR_PR: Índice de alteraciones respiratorias del polígrafo respiratorio; ODI_PR: Índice de desaturaciones obtenido del polígrafo respiratorio, h-1: eventos por hora.

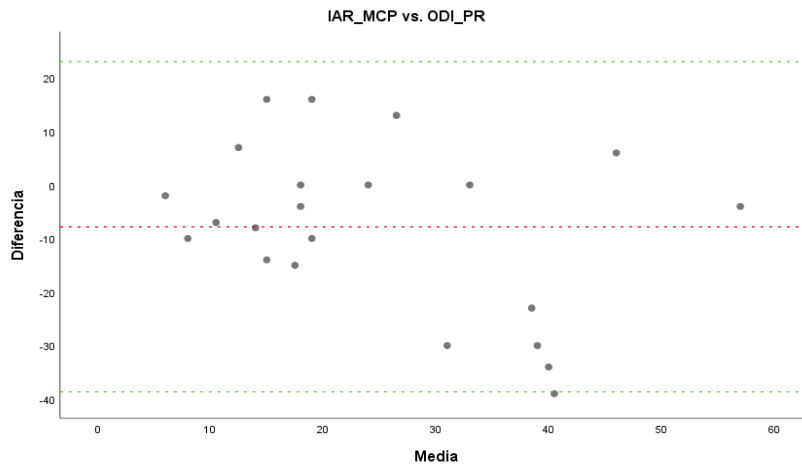
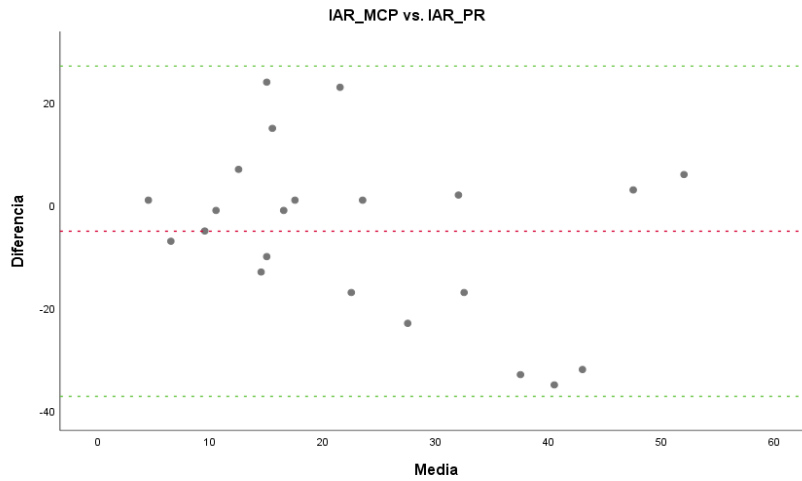


Figura 18: Gráficos de Bland-Altman de la diferencia de eventos detectados por el marcapasos respecto al IAR (izquierda) y al ODI (derecha) del polígrafo respiratorio. IAR_MCP: Índice de alteraciones respiratorias detectado por el marcapasos; IAR_PR: Índice de alteraciones respiratorias del polígrafo respiratorio, ODI_PR: Índice de desaturaciones obtenido del polígrafo respiratorio.

Rendimiento del análisis continuo del ADAM

Para el estudio del registro diario del IAR por el ADAM se utilizaron las variables “% de noches con IAR>20” y “mediana del IAR”. Se empleó como test de referencia el IAR y el ODI obtenidos por el PR al final del periodo de monitorización, considerándose como umbral discriminador una media de 15 eventos/hora tanto para el IAR como para el ODI. El AUC, el punto de corte óptimo y las curvas ROC de todas las combinaciones se muestran en la figura 19 y la tabla 5. La combinación en la que se observó mayor AUC fue la mediana del IAR en el punto de corte de 6,5 eventos/hora frente al ODI del PR (0,804 [IC 95%; 0,604-1]).

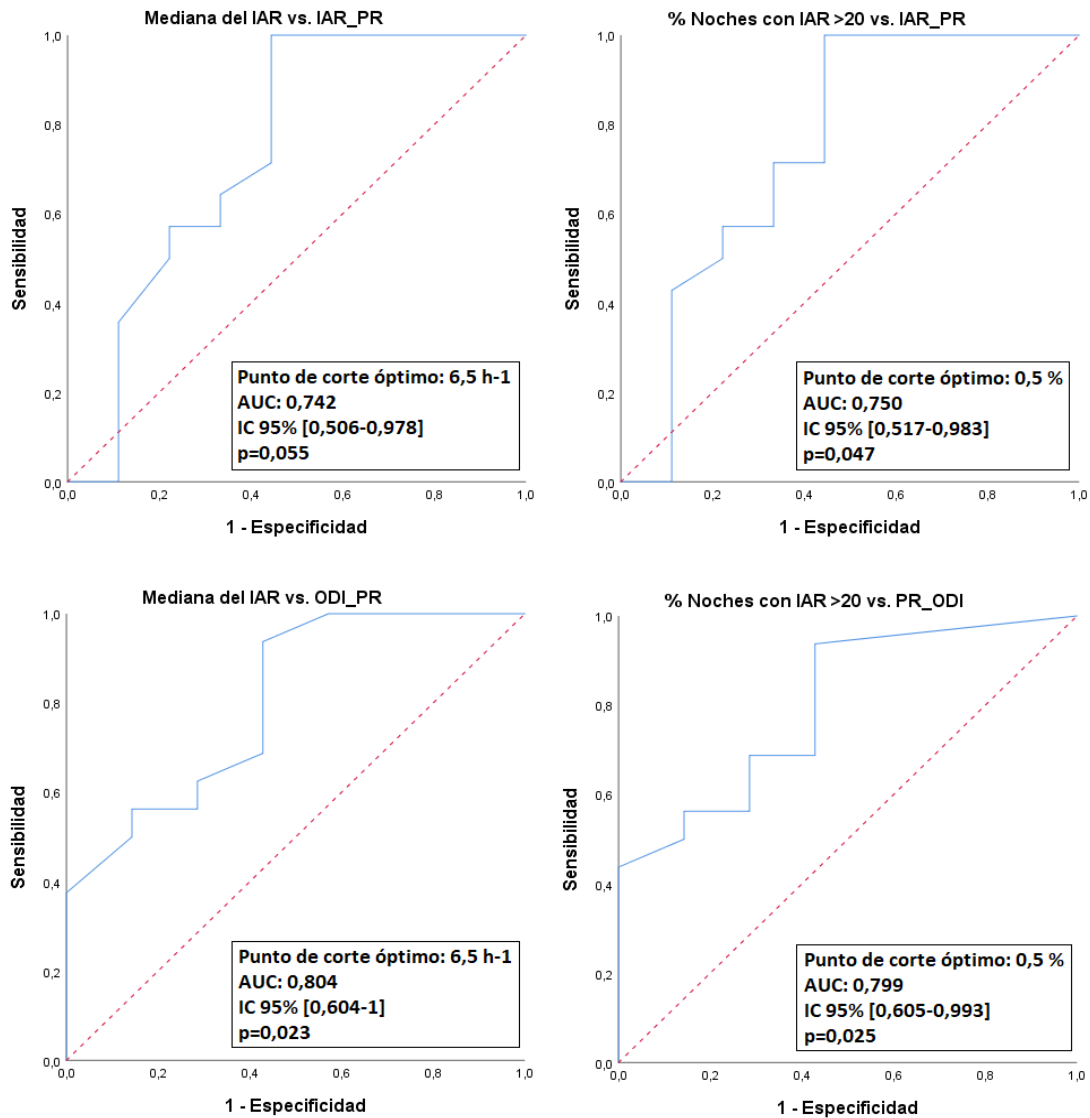


Figura 19: Curvas ROC entre las diferentes combinaciones del análisis continuo de eventos respiratorios del marcapasos (mediana del IAR y % noches con IAR>20) frente al IAR y al ODI del polígrafo respiratorio. AUC: Área bajo la curva; IAR: Índice de alteraciones respiratorias; IAR_PR: Índice de alteraciones respiratorias del polígrafo respiratorio; ODI_PR: Índice de desaturaciones de oxígeno del polígrafo respiratorio, ROC: Características operativas del receptor, h-1: eventos por hora.

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico del umbral óptimo entre el análisis continuo de eventos respiratorios frente al IAR y al ODI del polígrafo respiratorio:

Comparación	Parámetros del punto corte óptimo			
	Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Índice Youden
% noches IAR >20 vs. IAR PR ≥15	0,5	1	0,556	0,556
Mediana IAR vs. IAR PR ≥15	6,5	1	0,556	0,556
% noches IAR >20 vs. ODI PR ≥15	0,5	0,938	0,571	0,509
Mediana IAR vs. ODI PR ≥15	6,5	0,938	0,571	0,509

AUC: Área bajo la curva; IAR: Índice de alteraciones respiratorias; PR: Poligrafía respiratoria; ODI: Índice de desaturaciones de oxígeno.

Variabilidad diaria del IAR registrado por el ADAM. Asociación y correlación con las variables estudiadas

Para estudiar la variabilidad diaria del IAR obtenido a través del ADAM, se calculó el índice de variación (%) que se obtiene a partir de la fórmula: “*desviación estándar / media del IAR diario * 100*” en el periodo monitorizado de cada paciente. Se observó un índice de variación medio del IAR diario en la muestra de 41,34% (IC 95%; 38,26-44,43). Un 6,1% de la muestra presentó una variabilidad catalogada como baja (<20%) mientras que un 4% mostró una variabilidad alta (>70%) según la definición de Aimé et al (137).

La variabilidad diaria correlacionó inversamente de forma fuerte con la carga de apnea del sueño, presentando una Rho: -0,703 (p=0,001) respecto a la mediana del IAR y una Rho: -0,611 (p=0,001) para el porcentaje de noches con IAR >20 (figura 20). En ambas situaciones el tamaño del efecto fue alto (0,838 y 0,781 respectivamente) y la potencia estadística fue 1. No se observó correlación o asociación significativa con el resto de variables estudiadas.

Al explorar las diferencias en las medias del IAR entre el subgrupo con variabilidad baja (<30%) y frente al resto, se detectó que los sujetos con variabilidad baja presentan mayor superficie corporal (ASC) (1,828 vs. 1,720; p=0,033 / tamaño efecto: 0,548; potencia: 0,556) y mayor cifra de Hb sérica (15,825 g/dl vs. 13,805 g/dl; p=0,001 / tamaño efecto: 0,457 / potencia: 0,996).

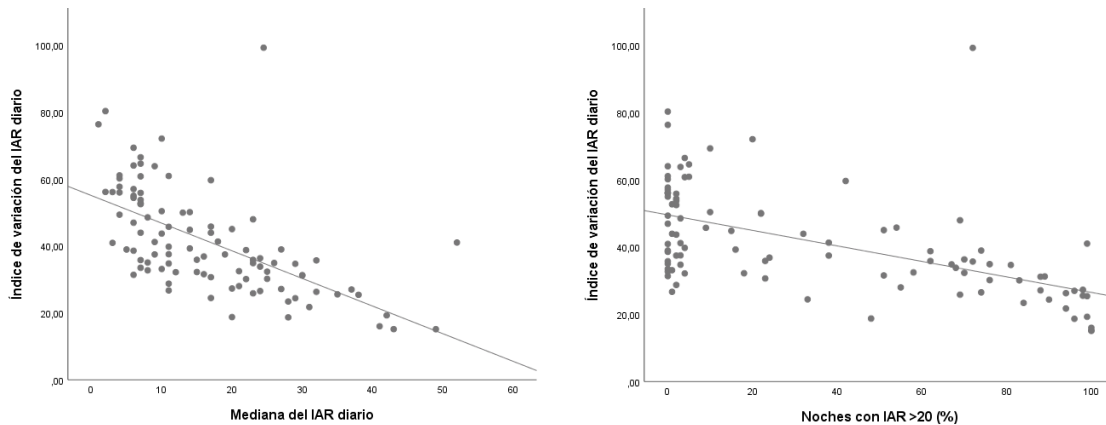


Figura 20: Gráfico de dispersión del índice de variación del IAR frente a la mediana del IAR diario (izquierda) y frente al porcentaje de noches con IAR >20 (derecha). IAR: Índice de alteraciones respiratorias.

Evaluación de la variación estacional del IAR del ADAM

Descriptivos

Para describir la variable de interés (media del IAR diario por estación), se calculó la media aritmética de la puntuación diaria del IAR en función de la estación del año.

El año se dividió en 4 periodos (estaciones), cuyas medias globales fueron:

- **Invierno** (Diciembre, Enero y Febrero): 15,96 ± 10,98
- **Primavera** (Marzo, Abril y Mayo): 18,65 ± 11,91
- **Verano** (Junio, Julio, Agosto): 18,26 ± 11,50
- **Otoño** (Septiembre, Octubre, Noviembre): 18,43 ± 12,37

El análisis descriptivo preliminar basado en medias estacionales de medidas repetidas, sin tener en cuenta la heterogeneidad del IAR en la muestra, reflejó un valor mínimo en los meses invernales. Sin embargo, no ocurrió así en todos los sujetos (anexo 5).

Las covariables que se incluyeron en el análisis fueron “sexo”, la “edad” al final del periodo de monitorización, el “índice de masa corporal” y el “hospital de procedencia”. No se introdujeron las variables “hemoglobina” y “diurético” al involucrar una reducción del tamaño de la muestra considerable. Se observaron correlaciones débiles entre el IAR y el IMC ($k=0,261$) o la edad ($k=0,225$). Estratificando la media estacional del IAR por la edad, se observó un aumento del IAR con pico en la década de los 80 años (tabla 6 y figura 21).

Tabla 6. Medias estacionales y anuales del IAR diario por estratos de edad:

Edad	N	Invierno	Primavera	Verano	Otoño	Media anual
[60-70)	7	7,56 ± 5,61	8,60 ± 3,57	7,81 ± 4,70	7,55 ± 5,80	8,30 ± 4,80
[70-80)	22	12,92 ± 9,41	17,31 ± 13,09	16,75 ± 11,17	16,77 ± 11,28	16,28 ± 11,28
[80-90)	56	18,54 ± 11,94	20,42 ± 11,88	19,95 ± 11,74	21,22 ± 13,19	19,58 ± 11,29
[90-100)	10	13,33 ± 8,28	16,45 ± 10,85	16,22 ± 8,95	15,36 ± 8,04	15,04 ± 8,64
Media estacional		15,96 ± 10,98	18,65 ± 11,91	18,26 ± 11,50	18,43 ± 12,37	

N: tamaño de la muestra; IAR: Índice de alteraciones respiratorias.

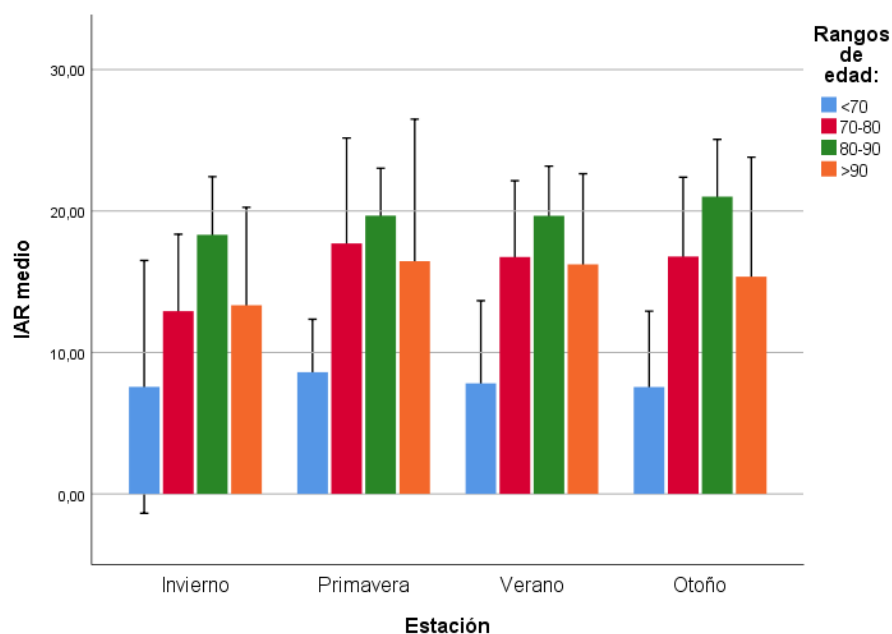


Figura 21: Distribución de la media del IAR por estación en función del estrato edad; N: tamaño de la muestra; IAR: Índice de alteraciones respiratorias.

Elección del modelo

Debido a que se trata de una variable de conteo, la media del IAR diario presentó una distribución no normal con curtosis positiva. Por ello, se ensayaron modelos lineales generalizados mixtos (MLGM) empleando las funciones de Poisson y binomial negativa. El modelo con mejor rendimiento mediante los diferentes indicadores de bondad de ajuste (devianza, criterio de información de Akaike, criterio de información bayesiano, log verosimilitud...) fue el que empleó la función binomial negativa e incluyó las variables “estación”, la “edad”, el “IMC” y el “sexo” (tabla 7). El modelo elegido se compuso de 87 sujetos diferentes y un total de 19.491 observaciones del IAR diario. Las variables “edad” e “IMC” presentaron coeficientes de 0,026 ($p=0,001$) y 0,036 ($p=0,002$) respectivamente. Esto supone indirectamente que, a escala normal, el IAR, aumenta su valor 1,026 veces por año de edad ganado y 1,037 veces por unidad de aumento del IMC. Se consideró el sexo “varón” como el nivel basal, siendo el coeficiente para el sexo femenino de -0,312 ($p=0,002$). Se puede interpretar que las mujeres presentaron un IAR medio menor, siendo la diferencia de 0,732 eventos/hora respecto al IAR de los varones. Los coeficientes asociados a la estación del año, mostraron incrementos significativos de IAR respecto de la estación de invierno (valor de referencia). En invierno el índice de alteraciones respiratorias tomó su valor mínimo ya que el resto de estaciones presentaron coeficientes positivos. El verano registró el valor máximo ya que su coeficiente (0,101) fue mayor que los restantes (tabla 8).

Tabla 7. Descripción de los diferentes modelos generalizados mixtos estudiados.

Modelo	Función de enlace	Predictores (β)	Devianza	AIC	BIC	LL	σ_b
GLMERpoiss1	Poisson	β 1: estación β 2: sexo β 3: edad β 4: imc β 5: procedencia b0: id	137594	137612	137683	-68797	0,6065
GLMERpoiss2	Poisson	β 1: estación β 2: sexo β 3: edad β 4: imc b0: id	137594	137610	137373	-68797	0,6075
GLMERpoiss3	Poisson	β 1: estación β 2: sexo β 3: edad b0: id	150928	150942	150998	-75464	0,6508
GLMERbneg1	Binomial Negativa	β 1: estación β 2: sexo β 3: edad β 4: imc β 5: procedencia b0: id	124325	124345	124424	-62162	0,6061
GLMERbneg2	Binomial Negativa	β 1: estación β 2: sexo β 3: edad β 4: imc b0: id	124325	124325	124343	-62162	0,607

AIC: Criterio de información Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; LL: Logaritmo de verosimilitud; IMC: índice de masa corporal; id: identificación del sujeto estudiado; ob: Desviación estándar del efecto aleatorio.

Tabla 8. Descripción de los estimadores de la intersección y los efectos fijos sobre el IAR diario:

Efectos fijos	Estimación	Error estándar	z-Valor	p-valor
Intersección	-0,463722	0,789840	-0,587	0,557
Primavera	0,028119	0,009234	3,045	0,002
Verano	0,101174	0,009952	10,166	<0,001
Otoño	0,050751	0,009554	5,312	<0,001
Sexo "mujer"	-0,312702	0,139889	-2,235	0,025
Edad	0,026824	0,008560	3,134	0,002
IMC	0,036474	0,018346	1,988	0,047

IMC: índice de masa corporal. IAR: índice de alteraciones respiratorias.

Las expresiones analíticas que se obtuvieron con y sin el componente aleatorio se muestran a continuación (“u” es la varianza del error aleatorio con valor 0,6504 y “ε” es la varianza del error experimental con valor 0,9994):

- **Modelo muestral** (incluye el error aleatorio y es aplicable solo a las observaciones de la muestra):

$$\ln(IAR) = (-0,463+u) + 0,028*primavera + 0,101*verano + 0,050*otoño - 0,312*mujer + 0,026*edad + 0,036*imc + \epsilon.$$
- **Modelo poblacional** (incluye sólo los efectos fijos y es extrapolable a toda la población):

$$\ln(IAR) = -0,463 + 0,028*primavera + 0,101*verano + 0,050*otoño - 0,312*mujer + 0,026*edad + 0,036*imc + \epsilon.$$

Verificación de las hipótesis del modelo de regresión mixto

Se evaluó la normalidad de la distribución del error aleatorio (u), mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov y se confirmó gráficamente la normalidad del error experimental (ε), al presentar una distribución gaussiana en el histograma de residuos (figura 22). La homogeneidad de las varianzas en las distribuciones residuales del modelo aleatorio y experimental fue comprobada gráficamente al mantenerse una dispersión constante (figura 23). Se observó una reducción de la dispersión (mayor precisión) en el modelo marginal respecto al modelo poblacional al tenerse en anularse el efecto aleatorio. El porcentaje de precisión ganada (coeficiente de correlación intraclase) equivale a 0,3942. Es decir, casi el 40% de la variabilidad total del IAR es debida a las características propias de cada sujeto.

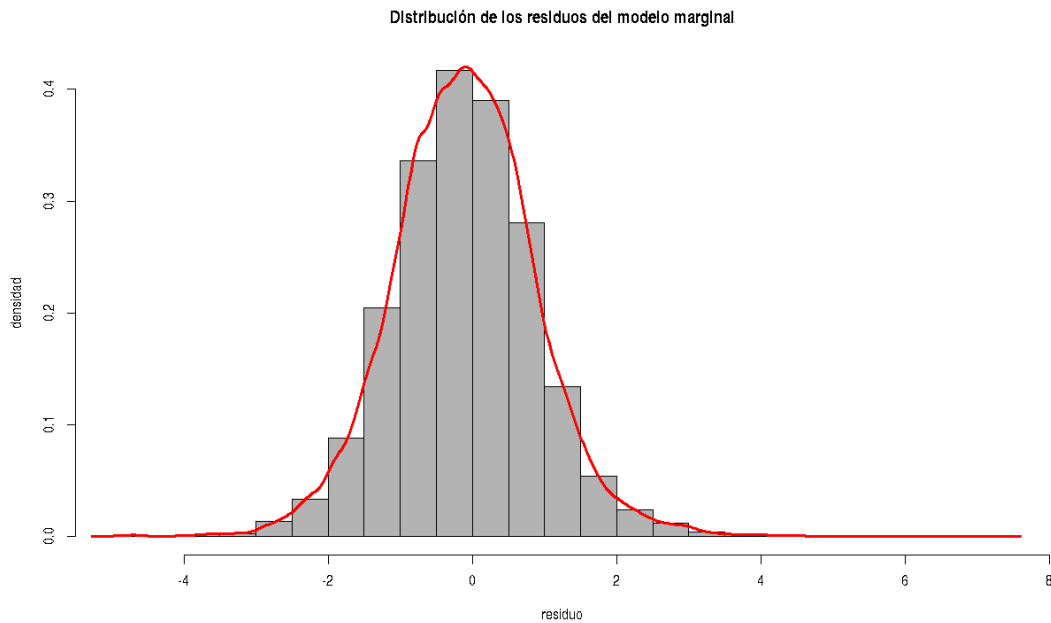


Figura 22: Histograma con la distribución de los residuos del modelo marginal. En el eje de ordenadas se muestra la frecuencia de repetición de los valores de los residuos y en el eje de abscisas el valor del residuo.

residuos de los modelos maglnal y poblacional

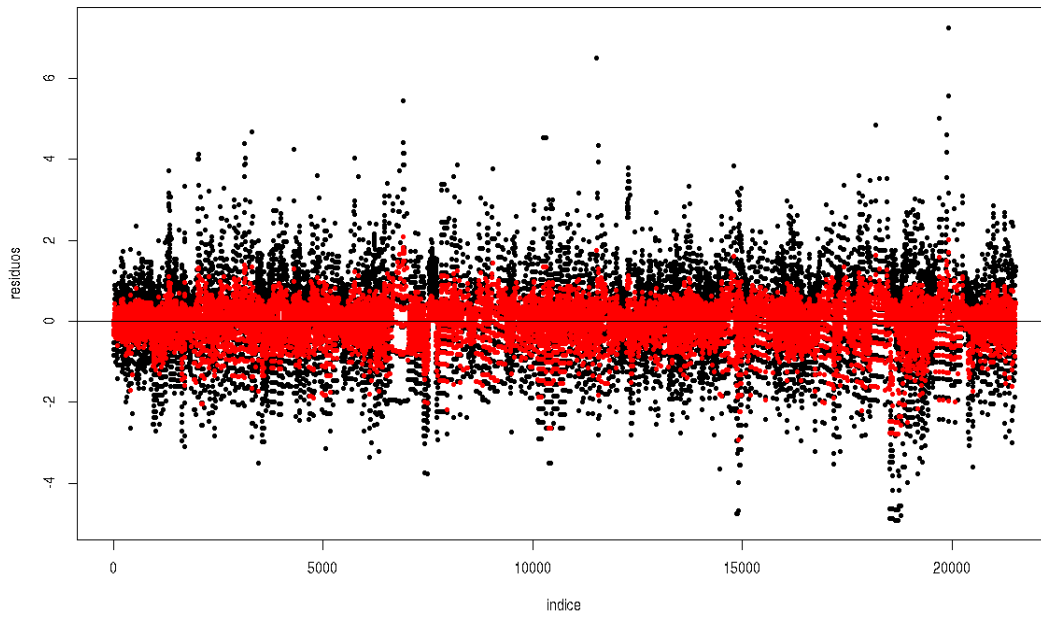


Figura 23: Gráfico de dispersión solapado de los residuos obtenidos del modelo marginal en rojo (incluyendo el componente aleatorio o variabilidad inter-sujeto) y poblacional en negro (sin el componente aleatorio). Eje de ordenadas: valor absoluto de los residuos de ambos modelos. Eje de abscisas: orden de entrada de las determinaciones del IAR basada en el id (ascendente) y el orden cronológico de las noches registradas (ascendente).

Diferencias entre estaciones

Tras probar que las distintas estaciones del año produjeron resultados diferentes en el *IAR diario* respecto al invierno, se determinó mediante la prueba de comparaciones múltiples de Tuckey qué estaciones difirieron entre sí (tabla 9 y figura 24). Todas las comparaciones entre pares de estaciones fueron significativas salvo entre otoño y la primavera. Esto indica que, salvo en el último caso, el IAR diario medio difirió significativamente entre estaciones. La máxima diferencia observada ocurrió entre el verano y el invierno, con un valor de 0,0946. Al invertir la transformación logarítmica, se podría interpretar que en los sujetos de la muestra el IAR medio obtenido en verano fue 1,0992 veces mayor que el observado en invierno.

Tabla 9. Diferencia media del IAR diario entre pares de estaciones:				
Contrastes	Estimación	Error estándar	z-Valor	p-valor
Primavera - Invierno	0,023549	0,008680	2,713	0,033
Verano - Invierno	0,094602	0,009346	10,122	<0,001
Otoño - Invierno	0,045053	0,009076	4,964	<0,001
Verano - Primavera	0,071053	0,007550	9,410	<0,001
Otoño - Primavera	0,021504	0,008786	2,448	0,067
Otoño - Verano	-0,049549	0,008598	-5,763	<0,001

IAR: índice de alteraciones respiratorias.

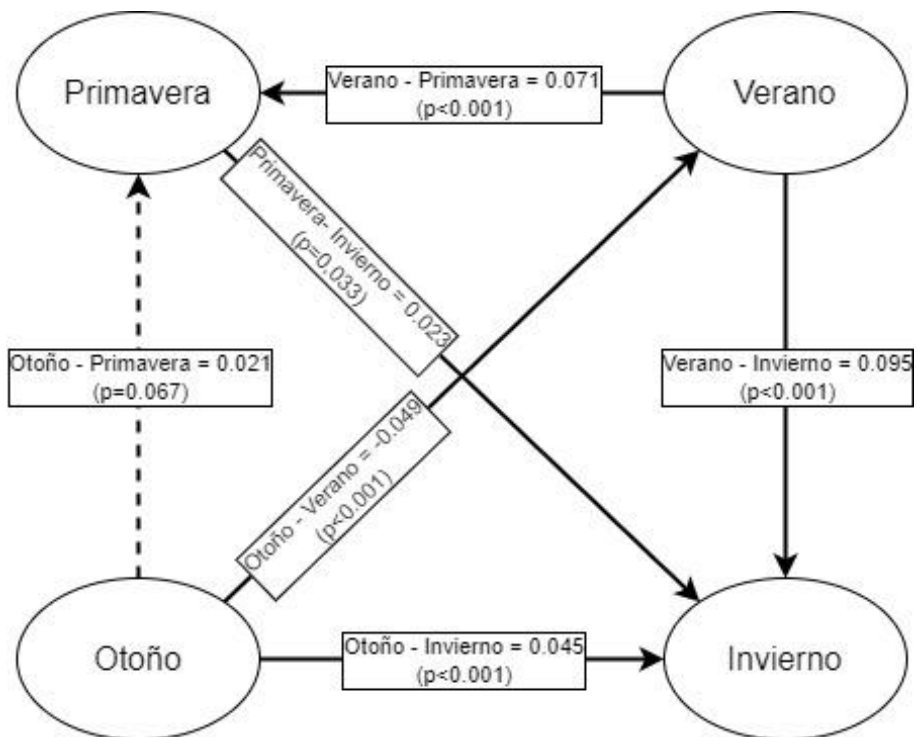


Figura 24: Comparaciones por pares de las diferencias medias del IAR diario entre estaciones. Línea continua: diferencias significativas al 95% de límite de significación. Línea discontinua: diferencias no significativas.

DISCUSIÓN

Principales hallazgos

Características de la población de estudio

En nuestra muestra de pacientes portadores marcapasos, no seleccionados por sospecha de AOS, se ha observado una elevada carga diaria de AOS registrada a través del ADAM, que ha coincidido con un elevado riesgo atendiendo al resultado del polígrafo respiratorio y a los cuestionarios de riesgo de AOS (STOP-BANG, Berlín y SACS). Sin embargo, el grado de somnolencia autopercibido por la escala de somnolencia de Epworth (ESE) ha sido relativamente bajo para el valor esperado. La elevada prevalencia de AOS junto a la escasa repercusión clínica observados en nuestro estudio, concuerdan con estudios previos realizados sobre población anciana y resaltan la presencia de una desproporción clínico-somnográfica (146,148–151). Aunque la edad avanzada por sí misma no justifica su presencia, puede ser de utilidad reclasificar la severidad de la patología en función de puntos de corte mayores o criterios clínicos adicionales como parámetros de la esfera neuro-cognitiva y cardiovascular. Que la población de estudio no fuera seleccionada según sospecha de SAOS, pudo influir en una menor percepción de somnolencia respecto a estudios realizados sobre participantes provenientes de unidades del sueño.

Cabe destacar que la totalidad de los pacientes ha presentado un componente mayoritario de apnea obstructiva, en consonancia con estudios previos que analizaron la naturaleza del SAHS mediante PSG en pacientes portadores de marcapasos (127–129,135–137). Esta población no suele presentar insuficiencia cardíaca avanzada, en la que suele manifestarse el patrón ventilatorio de Cheyne-Stokes, que genera eventos de apnea de origen central (164,165).

Aunque el perfil de los pacientes de ambos centros es similar, se han observado diferencias en varios parámetros de la esfera cardiológica. La muestra del HUBU ha presentado menor prevalencia de FA y mayor indicación de estimulación por BAV, que justifica el mayor porcentaje de estimulación bicameral en este centro. Estas diferencias se pudieron deber en parte a preferencias en la selección del modelo del generador del marcapasos por parte de cada equipo implantador. Como la presencia de FA se asocia a puntuaciones CHADSVASC mayores, ya que muchos de los elementos de la escala son factores o marcadores de riesgo de dicha patología, es coherente haber observado una puntuación CHADSVASC superior en la muestra del H120 (166). La mayor presencia de disfunción sistólica en la población del H120 pudo deberse a una menor indicación de terapia de resincronización en esta población. Los pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI <40%) y alto grado de BAV, tienen indicación de estimulación mediante marcapasos-resincronizador para mejorar la calidad de vida y reducir morbilidad según las guías de práctica clínica sociedad europea de cardiología (167). Al no haber dispositivos de resincronización en nuestro estudio, a mayor indicación de este modo de estimulación, menor presencia de disfunción sistólica en la muestra.

Los diferentes parámetros analíticos asociados a pronóstico cardiovascular y a inflamación/fibrosis del estudio (PCR, NT-proBNP, Troponina T, ST2, Galectina3), se encontraron en niveles elevados en comparación con los resultados obtenidos en población control (160–163). Estos resultados pudieron deberse a que nuestra muestra presentó edad avanzada y, debido a ello, mayor comorbilidad cardiovascular y menor aclaramiento de las biomoléculas debido a una tasa de filtrado glomerular reducida.

Estudiar la correlación y asociación de la carga de apnea nocturna registrada por el algoritmo de detección de apneas del marcapasos (ADAM) respecto a las variables independientes a estudio

Se empleó la mediana como parámetro de tendencia central del “índice de alteraciones respiratorias” (IAR) diario, debido a que se trata de una variable de conteo, que a consecuencia presentó distribución no normal, de tipo “Poisson” o “Gamma”. A nivel individual, la mayoría de los sujetos mostraron distribuciones de su IAR diario con dicha distribución. La diferencia entre media y mediana a nivel intrasujeto apenas difirió ($17,22 \pm 10,94$ vs. $16,6 \pm 11,37$), debido a que la elevada repetición de las medidas de la variable anula en la práctica las diferencias existentes entre ambas medidas de tendencia central. Por lo tanto, se puede asumir que la media y la mediana presentarán un comportamiento similar de cara a la comparación con otros estudios.

Las variables relacionadas con la carga de apnea del sueño fueron la edad, el IMC (kg/m^2), la cifra de Hemoglobina (g/dl) y la presencia o ausencia de diurético en su tratamiento basal. La correlación fue débil para edad e IMC y moderada para la cifra de Hb con adecuada potencia estadística. La edad es uno de los factores más importantes relacionados con la presencia de AOS, pero en edades avanzadas la diferencia de edad no influye de forma importante, pudiendo justificar la baja correlación que se observó en nuestra muestra (15,18). El IMC, junto a otros parámetros antropométricos como el índice cintura-cadera y el perímetro cervical, se han asociado a mayor probabilidad de AOS y son parámetros que traducen una complexión física con una anatomía orofaríngea más susceptible al colapso. Los sujetos con mayor carga de apnea del sueño presentaron un valor medio de Hb significativamente mayor (14,989 vs. 13,891). Este hecho, sumado a la correlación observada entre el índice de desaturaciones (ODI) y la carga de apnea del sueño puede justificar que la hipoxia nocturna induzca un estímulo en la médula ósea que aumente los valores de hemoglobina reactivamente, al igual que otras entidades que cursan con hipoxemia. La aparición de fármacos diuréticos en el tratamiento basal, pudo deberse a que el paciente padeciera HTA o presentara signos congestivos por patología cardíaca, hepática, etc. En nuestra muestra, la HTA no se asoció a una mayor carga de apnea. Este fenómeno puede deberse a que la población anciana presenta frecuentemente otros mecanismos que influyen sobre la elevación de la TA como la rigidez arterial, desordenes endocrinos y deterioro de la función renal. Sin embargo, la AOS no sólo se asocia con mayor prevalencia de HTA sino también con cuadros más graves y los fármacos diuréticos suelen emplearse en grados más graves y refractarios de HTA. También es posible que, si la indicación de diurético se debió a congestión hídrica, ésta se presente también en la vía aérea afectando a la permeabilidad de la misma. El modo de estimulación monocameral (VVI) también se correlacionó con mayores niveles del IAR. Este tipo de estimulación suele indicarse en pacientes con FA, particularmente añosos o con comorbilidad limitante, por lo que la explicación a este fenómeno puede deberse principalmente al perfil de paciente más que a un efecto causal.

Para el análisis multivariable se ha empleado la transformación logarítmica de la mediana del IAR para conseguir una distribución normal que permita realizar el análisis de regresión lineal y se ha añadido una unidad a la variable original para evitar casos de conteo igual a 0. La transformación de las variables de conteo de eventos respiratorios es un método habitual para la realización de estadística paramétrica (44,168). Sólo la cifra de hemoglobina y la presencia de tratamiento diurético han mantenido un valor predictivo significativo de la carga de apnea nocturna en el análisis multivariable, siendo capaces de predecir un leve porcentaje del cambio de la mediana del IAR diario. La pérdida de significación del resto de variables (edad, IMC y modo de estimulación) puede ser debida a la transformación logarítmica de la variable y a la reducción

del número de sujetos del análisis, ya que la cifra de hemoglobina sólo pudo obtenerse en 68 de ellos.

Rendimiento predictivo de los cuestionarios de riesgo de AOS frente a presentar elevada carga de apnea en el ADAM

La correlación de las puntuaciones de los cuestionarios de riesgo de AOS y su valor predictivo frente a al grado de apnea nocturna registrado por el marcapasos ha resultado deficientes. Este hecho puede deberse en primer lugar a que dichos cuestionarios se diseñaron y se validaron frente a la PSG en noche única, que es la prueba actualmente aceptada como patrón de referencia (69,72,83,89). Se puede esgrimir que el algoritmo de detección de apnea de los marcapasos (ADAM) carece de adecuado rendimiento diagnóstico, pero en estudios en los que se comparó el análisis por ambas pruebas de manera simultánea se observó aceptable concordancia (129). Al ser el ADAM un método diagnóstico repetido diariamente, permite contrarrestar la elevada variabilidad intrasujeto observada en la PSG y podría reflejar de forma más precisa el grado de sintomatología y repercusión clínica asociado al SAHS. Otro aspecto que dificulta la comparación con estudios previos es que no se ha analizado el mismo perfil de paciente. Nuestro estudio recogió una muestra no seleccionada por sospecha de AOS de pacientes con edad avanzada, que presenta elevada prevalencia de trastornos de conducción y de necesidad de estimulación cardíaca. Los test de screening de AOS se basan principalmente en la repercusión clínica, en los fenómenos nocturnos asociados a la presencia de apnea y a parámetros antropométricos y clínicos como la obesidad, el perímetro cervical y la HTA. En primer lugar, tanto la clínica como los fenómenos nocturnos son frecuentemente infra-reportados en la población anciana, reduciendo la sensibilidad de los test. En segundo lugar, ciertos parámetros clínicos como la HTA se vuelven menos específicos en este rango de edad. Por consiguiente, puede que los hallazgos observados en nuestro estudio sean debidos a la discrepancia clínico-somnográfica inherente a esta población (146,147,149–151). Salvo en la ESE, los cuestionarios tendieron a presentar mayor especificidad que sensibilidad, por lo que aportan mayor utilidad para aumentar la sospecha clínica ante resultados positivos que para descartar el diagnóstico. Además, salvo para el ESE, se observó un mayor rendimiento de los cuestionarios a la hora de discriminar a pacientes según la presencia de una mediana del IAR >20 sobre registrar al menos 1 noche con IAR>20. Puede deberse a que se trata de un parámetro de tendencia central, y puede reflejar de manera más certera la repercusión clínica de la AOS. Comparando los diferentes cuestionarios entre sí, se han corroborado los resultados del metaanálisis de Chiu et al en el que el test de Epworth presentó la especificidad más alta con una sensibilidad muy baja y en el que también se demostró que el cuestionario con mejor y más equilibrado rendimiento diagnóstico fue el STOP-BANG (88).

Rendimiento predictivo del registro puntual y diario del ADAM frente al polígrafo respiratorio ApneaLink®

Al compararse los resultados del PR y el ADAM de forma simultánea se observó moderada concordancia. Esto puede deberse a que la precisión para la detección de episodios de apnea del test de control de nuestro estudio probablemente sea menor que la PSG, el “gold standard”. Además, ambos dispositivos registran los eventos de apnea mediante fenómenos físicos diferentes ya que el ADAM se basa en la variación de la impedancia transtorácica y el PR en variaciones del flujo respiratorio y la saturación de oxígeno. Se evaluó la media horaria de eventos de apnea registrados por ambos dispositivos, pero no se pudo comparar simultáneamente la detección de los eventos respiratorios. Además, los periodos reconocidos como sueño pudieron diferir ya que se basan en criterios y programaciones diferentes. También se ha observado que la puntuación del IAR ofrecido por el ADAM fue consistentemente menor

que la del PR (-5 eventos/hora frente al IAR y -8 frente al ODI). Ambos dispositivos establecen en su programación un mínimo de 10 segundos de reducción/ausencia de variación de la impedancia o el flujo para considerar los eventos. No pudimos explicar de forma directa estas discrepancias ya que no se realizó comparación simultánea “evento a evento” de los dos registros, pero podemos especular que parte de esta diferencia puede deberse a que el ADAM registra los eventos respiratorios indirectamente a través de la impedancia transtorácica y se ha comprobado que esfuerzos respiratorios ventilatoriamente ineficaces pueden producir la suficiente variación de la impedancia transtorácica para no considerar el evento como apnea (134). Por ello, es posible que se trate de un método con menor sensibilidad para detectar eventos respiratorios que la estimación directa del flujo respiratorio que realiza el PR. En este aspecto los estudios que han comparado el ADAM frente a la PSG muestran resultados discrepantes con tendencia a la infradetección de los eventos respiratorios totales (128,129,135,136) y no existen estudios que comparen la detección de eventos respiratorios entre el ADAM y los PR.

Dentro de las diferentes comparaciones estudiadas entre las puntuaciones del ADAM frente al PR, pudimos observar varias tendencias. En primer lugar, el rendimiento del IAR registrado por el marcapasos mejoró consistentemente al compararse en el PR con el ODI respecto al IAR. A priori podemos considerar que el ODI es un parámetro más alejado a la naturaleza del IAR del ADAM ya que uno se basa en la variación de la saturación de oxígeno capilar y el otro en la estimación indirecta del volumen ventilatorio. Sin embargo, el ODI puede reflejar un grado más certero de la intensidad del episodio de apnea/hipopnea y, por ello, relacionarse mejor con la gravedad del síndrome y con el resultado de otros métodos diagnósticos (78). En segundo lugar, la capacidad predictora también mejoró en el análisis continuo frente al puntual. El mejor perfil diagnóstico pudimos observarlo cuando comparamos la mediana del IAR frente al ODI del PR observando un AUC de 0,804 (IC 95%; 0,604-1).

A pesar de no tratarse del método de referencia, el análisis mediante poligrafía respiratoria permite una foto más realista del sueño del paciente al realizarse con escaso instrumental en el propio domicilio. Su uso está aprobado para el diagnóstico en pacientes sin datos de riesgo, con moderada-alta sospecha, que se adapta al perfil de la muestra. Además, ya ha sido empleado en ensayos clínicos como método diagnóstico sin necesidad de confirmación con PSG (58,142).

Variabilidad diaria del IAR registrado por el ADAM. Asociación y correlación con las variables estudiadas

Se ha observado una variabilidad individual del IAR diario del 41%, un resultado mayor que el 19% obtenido en el estudio de Moubarak et al (4). También se ha encontrado que sólo un 4% de la muestra presentó una variabilidad alta (>70%), siendo un resultado acorde con lo observado en el estudio de Aimé et al (137), en el que un 8,3% de la muestra presentaba al menos una variabilidad >70%. La elevada variabilidad observada en el análisis diario concuerda con lo observado al realizar análisis repetidos mediante PSG (138), por lo que apoya el empleo de un punto de vista repetitivo o “carga de apnea nocturna” a la hora de valorar la severidad de la AOS de forma más fiable, sobre todo en valores limítrofes. Al analizar las variables que pueden asociarse con el grado de variabilidad, sólo se encontró correlación con los parámetros que miden la carga de apnea (% noches con IAR >20 y mediana del IAR). Esta correlación fue moderada-fuerte e inversa, por lo que la variabilidad aumentó al disminuir el IAR (figura 25). La variabilidad se expresa a través del índice de variación, que se obtiene dividiendo la desviación estándar entre la media de la variable en cada individuo. Al encontrarse una variable de tendencia central en el denominador de la fórmula del índice de variación, es esperable observar

un alto grado de correlación inversa frente a los parámetros que evalúan la carga de apnea nocturna. Como la variabilidad en el umbral de discriminación ($IAR \geq 20$) no fue muy elevada (en torno al 20-40%), podemos considerar que en valores limítrofes el error aleatorio es lo suficientemente bajo como para obtener un resultado reproducible (gráfico 17). En el estudio de subgrupos, se ha observado que el grupo con variabilidad más baja (<30%) presentaba mayor cifra de Hb. Sin embargo, al ser una variable en la que se ha observado correlación con el grado de apnea, pueden considerarse una asociación espuria.

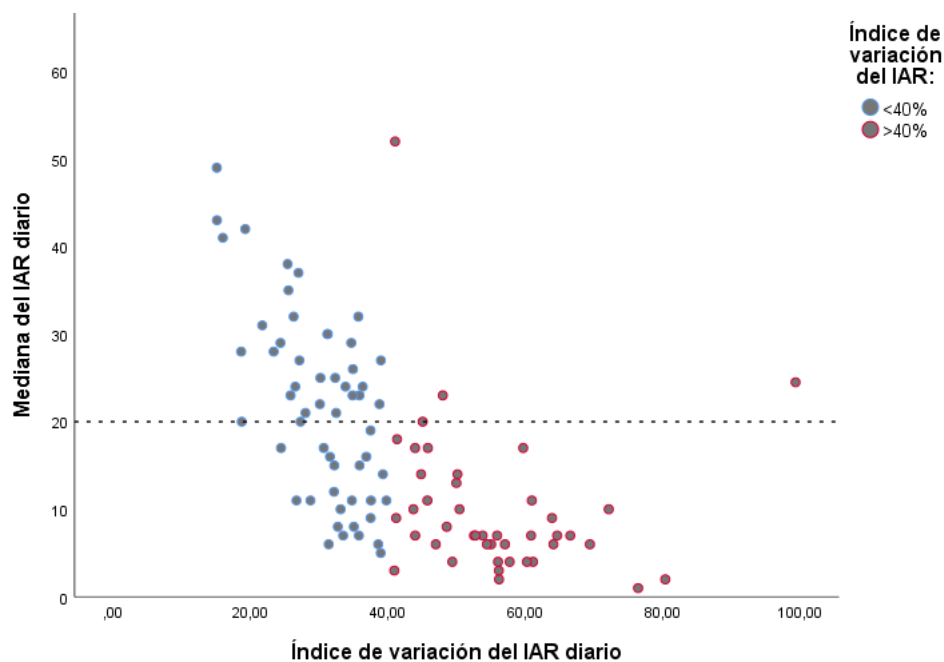


Figura 25: Diagrama de dispersión de la mediana (abscisas) frente al índice de variación del IAR diario (ordenadas). En azul los sujetos con índice de variación <40%. En rojo los sujetos con índice de variación $\geq 40\%$. IAR: Índice de alteraciones respiratorias. Línea discontinua gris: Umbral discriminatorio de 20 eventos/hora.

Variabilidad estacional del índice de eventos respiratorios del ADAM

Los estudios que han evaluaron el comportamiento estacional de la apnea del sueño, provienen de estudios de población pediátrica, seleccionada en unidades del sueño y basados en medidas únicas por sujeto mediante PSG. La metodología de estos estudios fue proclive a sesgos de selección y al error debido a la variabilidad intraindividual observada en el resultado de la PSG. La posibilidad de monitorizar el grado de apnea nocturna realizando medidas repetidas diarias permitió contrarrestar el valor del IAR propio de cada paciente para el cálculo de tendencias temporales. Además, la selección consecutiva de los sujetos, independientemente de su sintomatología o grado de sospecha de AOS (visión poblacional), ofreció una perspectiva más objetiva y generalizable del fenómeno.

El empleo de modelos generalizados mixtos permitió estudiar el comportamiento de nuestra variable a pesar de no cumplir con los criterios de normalidad ya que el empleo de funciones de enlace permite estandarizar los datos de cara a realizar el análisis de regresión. En nuestro estudio, debido a la metodología empleada, la mayoría de los pacientes no presentó datos durante todos los meses del año, pero los modelos mixtos permiten estudiar muestras con medidas repetidas sin necesidad de tener todos los datos de la serie (169). Gracias al empleo de

este tipo de análisis pudimos comprobar cómo el IAR tiende a aumentar en los meses más calurosos y a disminuir en los más fríos, que parece coincidir con la temperatura ambiental de las regiones en las que se localizan ambos centros (figura 26). Aunque las diferencias entre estaciones no fueron grandes, tenemos que tener en cuenta que la tendencia central del IAR se situó cerca del valor “20” (el umbral de discriminación previamente estudiado y validado), por lo que pequeñas diferencias pueden suponer una diferente consideración en el test diagnóstico. Aunque de forma no significativa, pudimos observar una tendencia a mayor IAR en el H12O, que se sitúa en la comunidad de Madrid, coincidiendo con una temperatura ambiental media mayor, y sin observarse diferencias entre el resto de variables entre ambas poblaciones.

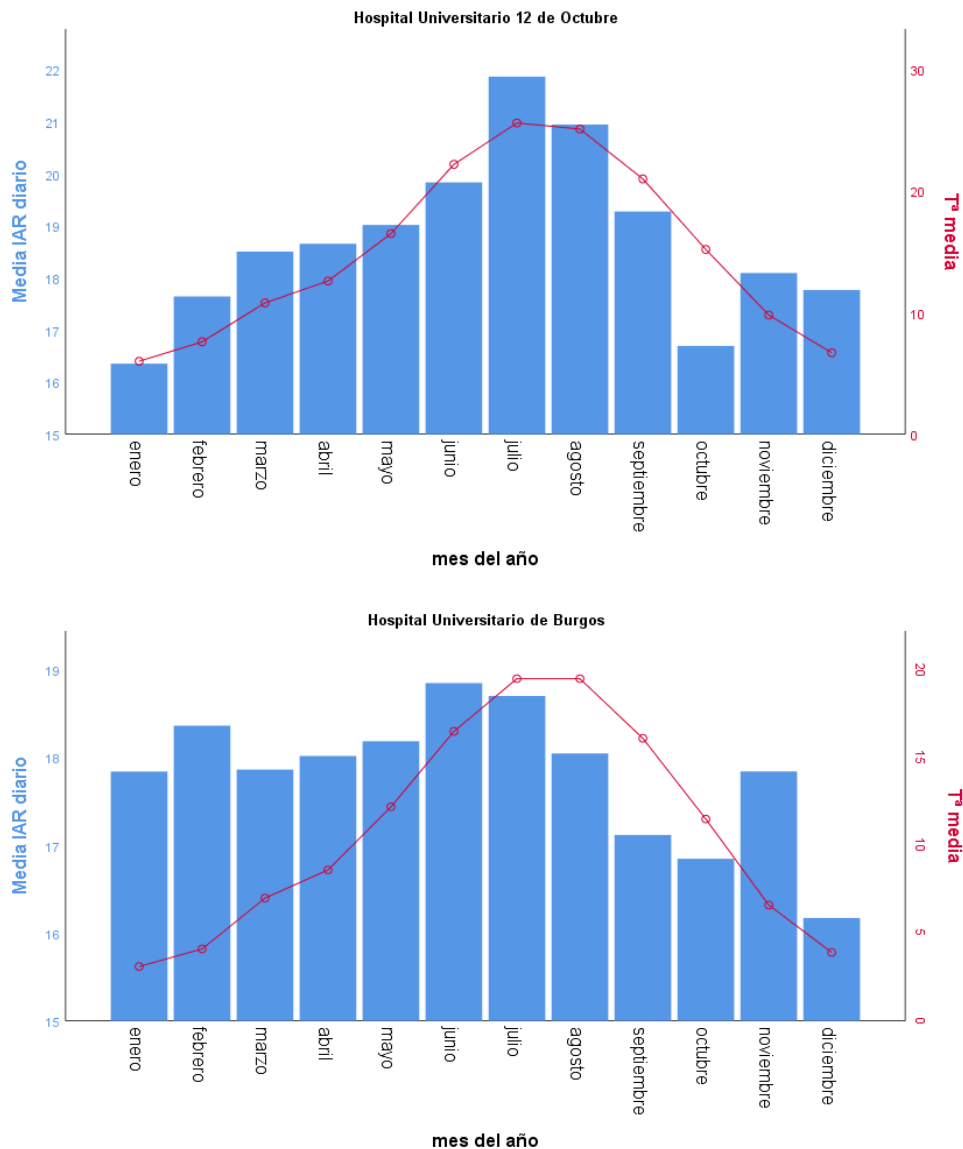


Figura 26: Gráficos de ejes dobles con la media del IAR diario global por mes (eje izquierdo) y la temperatura media mensual (eje derecho) para la muestra del hospital universitario 12 de octubre (encima) y del hospital universitario de Burgos (debajo).

*La Tª media se ha obtenido a partir la media histórica en la estación de Madrid Cuatro Vientos y Burgos capital respectivamente, entre los años 198-2020 gracias a los datos facilitados por la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET), España.

Nuestros resultados contrastaron con los recopilados de estudios previos, basados principalmente en población pediátrica (32–34,94) (salvo el estudio realizado en adultos de Cassol et al (27)), que se comparó con el resultado puntual de la PSG. En ellos, se observó consistentemente que los meses de invierno y primavera se relacionan con mayor grado de AOS. Esta discrepancia pudo deberse a las diferencias fenotípicas de la AOS entre población pediátrica, adulta y anciana. En cada segmento poblacional, los mecanismos fisiopatológicos preponderantes son diferentes. En niños predomina la hipertrofia adenoidea o tonsilar además de malformaciones craneofaciales. En adultos, destacan los parámetros físicos (hábito pícnico, sobrepeso, morfología cervical ancha y corta...) y el estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo...). En el anciano pueden existir adicionalmente otros factores no estudiados ya que clásicamente no aparecen representados en los estudios. Una explicación para el mayor grado de AOS observado en los meses estivales puede ser el efecto de aumento de la temperatura. El calor ambiental produce mayor vasodilatación periférica y menor retorno venoso, que puede traducirse en mayor cantidad de agua intersticial (edema) en tejidos blandos, aumentando el espesor tisular y reduciendo el calibre de la vía aérea. Por otra parte, la temperatura ambiental elevada favorece la relajación muscular y la consecuente pérdida de permeabilidad faríngea. En el clima mediterráneo-continental de la península ibérica, los periodos estivales tienden a asociarse con reducción de las precipitaciones y de la inestabilidad meteorológica, traduciéndose en mayores niveles de partículas naturales y contaminantes en la atmósfera, menor humedad y mayor empleo de “aire acondicionado” en edificios y vehículos. Estos fenómenos ambientales pueden jugar un papel irritando e inflamando la vía aérea (28,170,171).

Limitaciones

La principal debilidad del estudio es la baja potencia estadística de algunos de los objetivos del estudio, que no permiten confirmar la ausencia de diferencias o la adecuada generalización de los resultados. Dentro de los motivos por los que el tamaño de la muestra fue inferior al estimado, destaca en primer lugar una baja tasa de reclutamiento respecto a la población potencialmente elegible. En el HUBU fue del 51% (87/169 sujetos) y en el H120 del 41% (49/120 sujetos). Las razones que explican esta modesta tasa de inclusión fueron, por una parte, la necesidad de compatibilizar el estudio con la actividad asistencial en el mismo horario por parte del investigador principal y los colaboradores. Por otra parte, la elevada dependencia de los pacientes, les motivaba a rechazar la participación en el estudio si se requería aumentar el número de visitas o realizar estudios adicionales. En segundo lugar, hubo una relevante pérdida de datos completos debido a las dificultades de los pacientes para completar el protocolo del estudio y a incidencias relacionadas con el análisis y la recogida de datos del marcapasos, el polígrafo respiratorio y los parámetros analíticos. Otro elemento relevante que redujo la potencia de los resultados fue la elevada variabilidad observada en las determinaciones que miden la carga de apneas nocturnas. A mayor variabilidad es necesario un mayor tamaño muestral para reducir el intervalo de confianza de los análisis. Aunque la elevada variabilidad es un fenómeno conocido, que motivó la realización del estudio, fue mayor de la esperada.

Para compensar los problemas con el reclutamiento y la pérdida de datos, se realizaron modificaciones a posteriori en el protocolo del estudio. Se intentaron completar los cuestionarios de riesgo de SAHS incompletos o mal rellenos mediante entrevista telefónica con el paciente. En los sujetos con los registros del marcapasos mal almacenados o inválidos, se prolongó el tiempo de seguimiento a la siguiente revisión del dispositivo, citada a los 12 meses. Se modificó la metodología y los objetivos del proyecto para incluir a los sujetos del estudio en realizado en el HUBU. Dicha ampliación de objetivos involucró la inclusión de los cuestionarios

de riesgo de SAHS STOP-BANG y Berlín, además de los parámetros analíticos incluyendo biomarcadores de pronóstico cardiovascular de carácter experimental como la Galectina3 y el ST2. Sin embargo, no se pudo continuar con la realización de estudios de poligrafía respiratoria ni con el cuestionario de calidad de vida EQ5D ya que los pacientes habían terminado el protocolo del estudio en el HUBU y no estaban disponibles para realizar pruebas adicionales. Además, el inicio de la pandemia de la COVID19, imposibilitó cualquier valoración presencial de los sujetos.

Otro aspecto del estudio que afectó a la generalización de los resultados fue el empleo de pruebas de screening y diagnósticas que se ensayaron en un perfil poblacional diferente (muestra más joven y sintomática). Aunque en nuestra población la prevalencia de AOS según criterios actuales se mostró elevada, la repercusión sintomática fue mucho menor y otros parámetros empleados en los cuestionarios como la edad avanzada y la presencia de HTA, fueron menos específicos al ser mucho más prevalentes. Estas características afectaron al rendimiento de los cuestionarios de AOS y del polígrafo respiratorio de manera especial en nuestra población.

Se seleccionó la PR como test de control se debió a su sencillez de aplicación, escasa influencia sobre el entorno de sueño habitual del paciente y a la carencia de medios técnicos y humanos para la realización de PSG hospitalaria. Los PR de clase III como el dispositivo empleado en nuestro estudio, han sido utilizados anteriormente en estudios para evaluar la presencia/ausencia de AOS, destacando el estudio SAVE (58). La AASM acepta el diagnóstico de SAHS para resultados positivos en los PR de clase III en sujetos de alto riesgo sin comorbilidades respiratorias mientras no se sospechen otros trastornos del sueño (81). En nuestro estudio, la lectura realizada por el PR fue validada por un neumólogo especialista en trastornos de sueño, pero no se realizó comparación simultánea evento a evento para evaluar las discrepancias existentes. Esto se debe a que los dispositivos de estimulación con ADAM comercializados realizan un conteo automatizado y no permiten a nivel de usuario realizar una lectura de la variación de la impedancia transtorácica durante el periodo de registro. Por otra parte, aunque la banda elástica en el PR se emplea para distinguir eventos obstructivos de los centrales, todavía no ha sido aprobado por las sociedades científicas. Otro elemento a tener en cuenta es la imposibilidad para detectar la presencia de sueño en ninguno de los dos dispositivos ni tampoco eventos respiratorios asociados a microdespertares al no disponer de sensores de parámetros somnográficos. El ADAM de la casa comercial empleada (Microport®) permite fijar un horario nocturno en el que contabiliza eventos en función de la detección de movimiento del paciente a través de acelerómetros incorporados, mientras que el PR de nuestro estudio registra los eventos en un horario prefijado. Este hecho podría afectar a la validez de los resultados ya que no podríamos confirmar que las alteraciones respiratorias ocurrieran realmente durante el sueño ni podríamos observar su distribución en las diferentes fases del mismo.

En cuanto al análisis de la variabilidad estacional, debido al diseño inicial del estudio, no se pudieron obtener las medidas de los eventos respiratorios durante los 12 meses del año en todos los pacientes, y en la mayoría sólo se almacenaron 6 meses de registro. Este hecho se pudo contrarrestar mediante el empleo de modelos mixtos ya que no precisan series temporales completas y permiten despejar el error aleatorio asociado al grado de apnea de partida de cada participante (172).

Fortalezas, aplicaciones clínicas y perspectivas futuras

La posibilidad de trabajar con muestras de sujetos de dos centros hospitalarios diferentes, situados en regiones con condiciones meteorológicas similares, apoya la posibilidad de

generalizar los resultados obtenidos. El carácter longitudinal y prospectivo del estudio en la evaluación de la carga de apnea del sueño, que además se realizó sobre población no seleccionada de forma consecutiva, permite eliminar sesgos de selección observados en estudios transversales de población seleccionada en unidades del sueño.

Se trata de un estudio pionero en la evaluación la repercusión sintomática de la apnea del sueño, a través de un análisis repetido diariamente. Además, es la primera vez que se ha estudiado el rendimiento predictivo de los ADAM frente a polígrafos respiratorios domiciliarios de grupo III. Gracias al empleo de la banda abdominal en el PR, hemos podido realizar una aproximación a la naturaleza de las apneas del paciente (obstructivas o centrales).

Los resultados obtenidos en el estudio remarcan la desproporción entre síntomas y eventos respiratorios registrados en la población anciana. Ahondan en la idea de que en este perfil poblacional de AOS deben emplearse criterios diagnósticos y pronósticos diferentes. Entre las variables que se han correlacionado con la carga de apnea del sueño en nuestra muestra no se han encontrado síntomas percibidos por el paciente. A la hora de diseñar cuestionarios de screening de AOS, deberían tenerse en cuenta otros parámetros que sí han mostrado asociación con esta patología como variables antropométricas (sobrepeso, perímetro cervical elevado...), parámetros analíticos (como la hemoglobina sérica) y la coexistencia de comorbilidades (hipertensión arterial con mal control, fibrilación auricular e hipertensión pulmonar sin causa identificable...). Estos hechos pueden explicar que el cuestionario STOP-BANG (que contiene elementos antropométricos y del perfil clínico del paciente entre sus elementos) haya sido el test que demostrado mayor rendimiento entre los cuestionarios de cribado (87,88).

La aceptable concordancia y rendimiento diagnóstico del ADAM frente a la PR, pone en valor la utilidad de este método de screening para la detección de AOS en la población portadora de marcapasos. Se trata de un perfil poblacional que se beneficia de métodos de cribado ya que la prevalencia es elevada, suele cursar con escasos síntomas y rara vez suele observarse apnea de origen central. Además, en nuestro estudio se ha observado que la mayoría de sujetos presentan una variabilidad intermedia o alta en el IAR, por lo que el análisis continuo en este estos casos permite contrarrestar la variabilidad propia de la patología y aumentar la precisión diagnóstica. Para conocer la verdadera utilidad de los ADAM en el diagnóstico de la AOS, serían necesarios estudios de envergadura con objetivos que evalúen el impacto pronóstico de una detección precoz.

Gracias a la presencia de monitorización remota de los dispositivos de estimulación cardíaca, el clínico puede estar informado en todo momento mediante la presencia de alertas telemáticas por alta carga de apnea nocturna, permitiendo un diagnóstico precoz. Como otras herramientas de screening domiciliario de AOS ya validadas, los ADAM pueden permitir descongestionar las unidades de sueño seleccionando y, en casos específicos, diagnosticando la enfermedad. Además, los dispositivos que permitan un análisis longitudinal y evolutivo de la apnea del sueño pueden servirnos para monitorizar en tiempo real la respuesta al tratamiento. Otra utilidad de la evaluación continua es la posibilidad de descartar factores que influyan coyuntural y temporalmente sobre el grado de apnea del paciente. En nuestro estudio hemos observado que, en la población portadora de marcapasos, los meses a priori más calurosos, aumentan la carga de apnea nocturna. Para poder explicar mejor este fenómeno, sería de utilidad estudiar la relación de factores medioambientales ligados a las estaciones del año sobre el grado de apnea del sueño. El diseño de nuevos dispositivos portátiles que permitan un análisis continuo de la carga de apnea del sueño va a permitir el estudio de la AOS desde una perspectiva más realista

y puede cambiar la forma en la que se diagnostica y evalúa la repercusión clínica y pronóstica de esta patología.

CONCLUSIONES

1. Respecto a la asociación entre la carga de apnea nocturna registrada mediante el ADAM de Microport® en población portadora de marcapasos:
 - a. Se observó correlación significativa y débil entre la edad, el índice de masa corporal, el valor de hemoglobina sérica, la presencia de tratamiento diurético y la estimulación del ventrículo izquierdo no secuencial.
 - b. La hemoglobina y la presencia de tratamiento diurético presentaron valor predictor independientemente del resto de variables, explicando en torno a un 20% de la variación en la carga de apnea nocturna.
2. Los cuestionarios de riesgo de AOS no son capaces de predecir de forma aceptable la carga de apnea nocturna registrada por los ADAM.
 - a. Para discriminar sujetos con al menos una noche con IAR patológico, el cuestionario ESE presentó la especificidad y capacidad predictiva más altas.
 - b. Para discriminar sujetos con una mediana del IAR mayor de 20, el cuestionario STOP-BANG resultó tener la mayor capacidad predictiva.
3. En cuanto a la comparación de los resultados entre el ADAM y el PR Apnealink®:
 - a. El PR registró un claro predominio de eventos obstructivos.
 - b. La capacidad predictiva del ADAM mejoró en el análisis continuo, ya fuese al compararse con el índice de alteraciones respiratorias como con el índice de desaturaciones de oxígeno.
4. La variabilidad diaria del índice de alteraciones respiratorias registrado por el ADAM, se presentó mayoritariamente en un nivel intermedio y no fue elevada en torno al valor del umbral de discriminación predefinido del ADAM ($IAR \geq 20$).
5. Se observaron diferencias estacionales en el grado de apnea nocturna a través del análisis diario del ADAM. Los valores son mayores en el periodo estival y menores en el periodo invernal.

REFERENCIAS

1. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. marzo de 2011;47(3):143-56.
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. noviembre de 2014;146(5):1387-94.
3. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. Arch Bronconeumol. enero de 2022;58(1):52-68.
4. Moubarak G, Bouzeman A, de Geyer d'Orth T, Bouleti C, Beuzelin C, Cazeau S. Variability in obstructive sleep apnea: Analysis of pacemaker-detected respiratory disturbances. Heart Rhythm. marzo de 2017;14(3):359-64.
5. Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. J Appl Physiol. 1 de septiembre de 1998;85(3):908-20.
6. Rowley JA, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. The effect of rapid eye movement (REM) sleep on upper airway mechanics in normal human subjects. J Physiol. 1 de agosto de 1998;510 (Pt 3):963-76.
7. Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA, Begle RL. Effect of mechanical loading on expiratory and inspiratory muscle activity during NREM sleep. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. marzo de 1990;68(3):1195-202.
8. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet Lond Engl. 3 de enero de 2009;373(9657):82-93.
9. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. Chest. mayo de 2005;127(5):1674-9.
10. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. Thorax. julio de 2003;58(7):585-8.
11. Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. J Allergy Clin Immunol. abril de 2002;109(4):615-20.
12. Carpagnano GE, Barnes PJ, Geddes DM, Hodson ME, Kharitonov SA. Increased leukotriene B4 and interleukin-6 in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 15 de abril de 2003;167(8):1109-12.
13. Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, Bush A, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. Respir Res. 21 de julio de 2005;6:79.
14. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 24 de enero de 2017;317(4):407.
15. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. JAMA. 21 de agosto de 2013;310(7):731-41.

16. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* agosto de 2009;108(5):246-9.
17. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* mayo de 2010;11(5):441-6.
18. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* abril de 2009;33(4):907-14.
19. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 1 de mayo de 2013;177(9):1006-14.
20. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* agosto de 2019;7(8):687-98.
21. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* marzo de 2001;163(3 Pt 1):608-13.
22. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* enero de 1998;157(1):144-8.
23. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 20 de diciembre de 2000;284(23):3015-21.
24. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de mayo de 2003;167(9):1181-5.
25. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA.* 28 de abril de 2004;291(16):2013-6.
26. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *The Laryngoscope.* octubre de 2000;110(10 Pt 1):1689-93.
27. Cassol CM, Martinez D, da Silva FABS, Fischer MK, Lenz M do CS, Bós ÂJG. Is Sleep Apnea a Winter Disease? *Chest.* diciembre de 2012;142(6):1499-507.
28. Zanobetti A, Redline S, Schwartz J, Rosen D, Patel S, O'Connor GT, et al. Associations of PM10 with sleep and sleep-disordered breathing in adults from seven U.S. urban areas. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de septiembre de 2010;182(6):819-25.
29. Raphael G, Kaliner M. Allergy and the pharyngeal lymphoid tissues. *Otolaryngol Clin North Am.* mayo de 1987;20(2):295-304.
30. Javadyan A, Papadopoulos NG, Kafetzis DA. Rhinovirus infections and adenoidal hypertrophy: do they interact with atopy in children? *Expert Rev Anti Infect Ther.* agosto de 2003;1(2):223-9.

31. Gozal D, Shata A, Nakayama M, Spruyt K. Seasonal variability of sleep-disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol.* junio de 2011;46(6):581-6.
32. Walter LM, Nisbet LC, Nixon GM, Davey MJ, Anderson V, Trinder J, et al. Seasonal variability in paediatric obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child.* marzo de 2013;98(3):208-10.
33. Greenfeld M, Sivan Y, Tauman R. The effect of seasonality on sleep-disordered breathing severity in children. *Sleep Med.* octubre de 2013;14(10):991-4.
34. Frimer Z, Goldberg S, Joseph L, Mimouni FB, Picard E. Is obstructive sleep apnea syndrome in children season dependent? *Sleep Breath Schlaf Atm.* diciembre de 2016;20(4):1313-8.
35. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* enero de 1993;103(1):30-6.
36. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* febrero de 1999;159(2):502-7.
37. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 1 de febrero de 2001;24(1):96-105.
38. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* agosto de 2000;118(2):372-9.
39. Neau JP, Paquereau J, Bailbe M, Meurice JC, Ingrand P, Gil R. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia Int J Headache.* junio de 2002;22(5):333-9.
40. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, Ağan K, Tascilar FN, Tan F, et al. Morning headache in sleep apnoea: clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia Int J Headache.* junio de 2009;29(6):635-41.
41. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia Int J Headache.* septiembre de 2014;34(10):752-5.
42. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* abril de 2013;148(4):540-7.
43. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* febrero de 1991;46(2):85-90.
44. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obes Res.* diciembre de 2000;8(9):632-7.
45. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 24 de enero de 2017;317(4):415.

46. George CFP. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de noviembre de 2007;176(10):954-6.
47. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* diciembre de 2009;122(12):1122-7.
48. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de julio de 2014;190(2):218-25.
49. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* mayo de 2013;14(5):417-31.
50. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 11 de mayo de 2000;342(19):1378-84.
51. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 27 de julio de 2010;122(4):352-60.
52. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 14 de agosto de 2000;160(15):2289-95.
53. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* agosto de 2009;108(5):246-9.
54. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy Insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* marzo de 2005;2(3):145-9.
55. Holt A, Bjerre J, Zareini B, Koch H, Tønnesen P, Gislason GH, et al. Sleep Apnea, the Risk of Developing Heart Failure, and Potential Benefits of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy. *J Am Heart Assoc.* 22 de 2018;7(13).
56. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci.* junio de 2002;56(3):311-2.
57. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest.* febrero de 1996;109(2):380-6.
58. 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.* 8 de septiembre de 2016;375(10):919-31.
59. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology

Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2 de septiembre de 2008;118(10):1080-111.

60. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 27 de mayo de 2003;107(20):2589-94.
61. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 23 de julio de 2013;62(4):300-5.
62. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 10 de noviembre de 2005;353(19):2025-33.
63. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Hilgevoord A a. J, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 de julio de 2012;269(7):1865-71.
64. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 de marzo de 2017;13(3):479-504.
65. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the Clinically Diagnosed Proportion of Sleep Apnea Syndrome in Middle-aged Men and Women. *Sleep*. 1 de septiembre de 1997;20(9):705-6.
66. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de marzo de 2004;169(6):668-72.
67. Reuveni H, Tarasiuk A, Wainstock T, Ziv A, Elhayany A, Tal A. Awareness level of obstructive sleep apnea syndrome during routine unstructured interviews of a standardized patient by primary care physicians. *Sleep*. 15 de diciembre de 2004;27(8):1518-25.
68. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med*. julio de 2004;5(4):339-43.
69. Lee SJ, Kang HW, Lee LH. The relationship between the Epworth Sleepiness Scale and polysomnographic parameters in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. abril de 2012;269(4):1143-7.
70. Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, et al. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. octubre de 2007;61(5):558-63.
71. Murray W. Johns. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. July 1991. :540-5.

72. Cai SJ, Chen R, Zhang YL, Xiong KP, Lian YX, Li J, et al. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with multiple sleep latency test and its diagnostic accuracy in assessing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3245-50.
73. Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med*. 16 de febrero de 1999;130(4 Pt 1):289-92.
74. Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res*. diciembre de 1998;7(4):248-53.
75. Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R, Guilleminault C. Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test. *J Psychosom Res*. febrero de 1997;42(2):145-55.
76. Fong SYY, Ho CKW, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res*. enero de 2005;58(1):55-60.
77. Miliauskas S, Sakalauskas R. [Obstructive sleep apnea: factors important for severe daytime sleepiness]. *Med Kaunas Lith*. 2003;39(3):232-6.
78. Corlateanu A, Pylchenko S, Sircu V, Botnaru V. Predictors of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumol Buchar Rom*. diciembre de 2015;64(4):21-5.
79. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Diagnostic Capability of Biological Markers in Assessment of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 15 de enero de 2015;11(01):27-36.
80. Rubins JB, Kunisaki KM. Contemporary issues in the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Postgrad Med*. julio de 2008;120(2):46-52.
81. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 de diciembre de 2007;3(7):737-47.
82. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 de junio de 2007;3(4):387-92.
83. Ng SSS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FWS, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome: Diagnosing OSAS with a portable monitoring device. *Intern Med J*. noviembre de 2009;39(11):757-62.
84. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. mayo de 2008;108(5):812-21.

85. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 5 de octubre de 1999;131(7):485-91.
86. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology.* mayo de 2008;108(5):822-30.
87. El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* octubre de 2012;61(4):433-41.
88. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* diciembre de 2017;36:57-70.
89. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* diciembre de 1991;14(6):540-5.
90. van der Spuy I, Zhao G, Karunanayake C, Pahwa P. Predictors of Sleep Apnea in the Canadian Population. *Can Respir J.* 28 de agosto de 2018;2018:1-11.
91. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med.* noviembre de 1994;150(5 Pt 1):1279-85.
92. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med.* noviembre de 2000;109(7):562-7.
93. Wong TK. The search on an ideal disease marker for childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1 de febrero de 2011;34(2):133-4.
94. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med.* agosto de 2010;11(7):708-13.
95. Montesi SB, Bajwa EK, Malhotra A. Biomarkers of Sleep Apnea. *Chest.* julio de 2012;142(1):239-45.
96. Romero PV, Rodríguez B, Martínez S, Cañizares R, Sepúlveda D, Manresa F. [Analysis of oxidative stress in exhaled breath condensate from patients with severe pulmonary infections]. *Arch Bronconeumol.* marzo de 2006;42(3):113-9.
97. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis.* febrero de 2009;51(4):294-302.
98. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2004;89(5):2119-26.

99. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*. febrero de 2009;32(2):200-4.
100. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax*. junio de 2010;65(6):523-7.
101. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. septiembre de 2007;132(3):843-51.
102. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. octubre de 2008;32(4):1009-15.
103. Cintra F, Tufik S, D'Almeida V, Calegare BFA, de Paola A, Oliveira W, et al. Cysteine: a potential biomarker for obstructive sleep apnea. *Chest*. febrero de 2011;139(2):246-52.
104. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. *Am Heart J*. septiembre de 2016;179:77-86.
105. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 28 de octubre de 2008;52(18):1458-65.
106. Sozer V, Kutnu M, Atahan E, Caliskaner Ozturk B, Hysi E, Cabuk C, et al. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J*. abril de 2018;12(4):1615-22.
107. Domic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. abril de 2006;1760(4):616-35.
108. Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, Akgul O, Ornek V, Yıldırım HA, et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity. *Kardiol Pol*. 2017;75(4):351-9.
109. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. octubre de 2003;124(4):1386-92.
110. van den Brandhof WE, Haks K, Schouten EG, Verhoef P. The relation between plasma cysteine, plasma homocysteine and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. agosto de 2001;157(2):403-9.
111. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*. julio de 2009;64(7):581-6.

112. Maeder MT, Mueller C, Pfisterer ME, Buser PT, Brunner-La Rocca HP. Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. *Int J Cardiol.* 23 de junio de 2008;127(1):5-16.
113. Maeder MT, Mariani JA, Kaye DM. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release: relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertens Dallas Tex* 1979. octubre de 2010;56(4):682-9.
114. Ljunggren M, Lindahl B, Theorell-Haglöw J, Lindberg E. Association between obstructive sleep apnea and elevated levels of type B natriuretic peptide in a community-based sample of women. *Sleep.* 1 de noviembre de 2012;35(11):1521-7.
115. Liu X, Feng L, Cao G, Huang H, Xu Q, Yu J, et al. Cardiac structure and function improvements in coronary artery disease combined with severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients via noninvasive positive pressure ventilation therapy. *Coron Artery Dis.* septiembre de 2014;25(6):516-20.
116. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 de enero de 2016;37(3):267-315.
117. Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H. Raised cardiac troponins. *BMJ.* 1 de mayo de 2004;328(7447):1028-9.
118. Einvik G, Røsjø H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Brynildsen J, et al. Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep.* 1 de junio de 2014;37(6):1111-6, 1116A-1116B.
119. Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, Claggett B, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de diciembre de 2013;188(12):1460-5.
120. Valo M, Wons A, Moeller A, Teupe C. Markers of Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnea: Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Clin Cardiol.* agosto de 2015;38(8):462-8.
121. Cifçi N, Uyar M, Elbek O, Süyür H, Ekinci E. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm.* septiembre de 2010;14(3):241-4.
122. Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* enero de 2009;10(1):95-103.
123. Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, Mazzotti DR, Bittencourt LR, Andersen ML. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PloS One.* 2013;8(6):e66891.

124. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de abril de 2006;173(8):910-6.
125. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. agosto de 2008;12(3):207-15.
126. Maeder MT, Mueller C, Schoch OD, Ammann P, Rickli H. Biomarkers of cardiovascular stress in obstructive sleep apnea. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1 de septiembre de 2016;460:152-63.
127. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 3 de abril de 2007;115(13):1703-9.
128. Taguchi Y, Matsushita K, Ishikawa T, Matsumoto K, Hosoda J, Iguchi K, et al. Successful screening of sleep-disordered breathing using a pacemaker-based algorithm in Japan. *J Cardiol*. mayo de 2019;73(5):394-400.
129. Defaye P, de la Cruz I, Martí-Almor J, Villuendas R, Bru P, Sénéchal J, et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: the DREAM European study. *Heart Rhythm*. mayo de 2014;11(5):842-8.
130. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest*. enero de 2005;127(1):15-22.
131. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Köhler U, Heitmann J, Peter JH, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 15 de junio de 1996;77(15):1310-4.
132. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN, Lau CP, Auricchio A, editores. *Clinical cardiac pacing, defibrillation, and resynchronization therapy*. Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1232 p.
133. Duru F, Radicke D, Wilkoff BL, Cole CR, Adler S, Nelson L, et al. Influence of posture, breathing pattern, and type of exercise on minute ventilation estimation by a pacemaker transthoracic impedance sensor. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. noviembre de 2000;23(11 Pt 2):1767-71.
134. Defaye P, Pépin JL, Poezevara Y, Mabo P, Murgatroyd F, Lévy P, et al. Automatic recognition of abnormal respiratory events during sleep by a pacemaker transthoracic impedance sensor. *J Cardiovasc Electrophysiol*. septiembre de 2004;15(9):1034-40.
135. Scharf C, Cho YK, Bloch KE, Brunckhorst C, Duru F, Balaban K, et al. Diagnosis of sleep-related breathing disorders by visual analysis of transthoracic impedance signals in pacemakers. *Circulation*. 26 de octubre de 2004;110(17):2562-7.

136. Shalaby A, Atwood C, Hansen C, Konermann M, Jamnadas P, Lee K, et al. Feasibility of Automated Detection of Advanced Sleep Disordered Breathing Utilizing an Implantable Pacemaker Ventilation Sensor. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(10):1036-43.
137. Aimé E, Rovida M, Contardi D, Ricci C, Gaeta M, Innocenti E, et al. Long-term Screening for Sleep Apnoea in Paced Patients: Preliminary Assessment of a Novel Patient Management Flowchart by Using Automatic Pacemaker Indexes and Sleep Lab Polygraphy. *Heart Lung Circ*. octubre de 2014;23(10):943-50.
138. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Variability in the apnea-hypopnea index and its consequences for diagnosis and therapy evaluation. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2009;77(1):32-7.
139. Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, et al. Nocturnal Arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med*. 22 de junio de 2009;169(12):1147-55.
140. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*. 3 de noviembre de 2009;54(19):1797-804.
141. Mazza A, Bendini MG, De Cristofaro R, Lovecchio M, Valsecchi S, Boriani G. Pacemaker-detected severe sleep apnea predicts new-onset atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 10 de enero de 2017;
142. Marti-Almor J, Marques P, Jesel L, Garcia R, Di Girolamo E, Locati F, et al. Incidence of sleep apnea and association with atrial fibrillation in an unselected pacemaker population: Results of the observational RESPIRE study. *Heart Rhythm*. febrero de 2020;17(2):195-202.
143. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A, et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. mayo de 2003;88(5):2087-95.
144. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 16 de agosto de 2000;284(7):861-8.
145. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med*. 23 de febrero de 2004;164(4):406-18.
146. Netzer NC, Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Fulda S, Roffe C, Almeida F, et al. Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force. *Eur Respir J*. octubre de 2016;48(4):992-1018.
147. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2005;90(8):4510-5.

148. Collop NA. The significance of sleep-disordered breathing and obstructive sleep apnea in the elderly. *Chest*. octubre de 1997;112(4):867-8.
149. Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, Buysse DJ, Yeager AL, Houck PR, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep*. diciembre de 1990;13(6):502-11.
150. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. diciembre de 1991;14(6):486-95.
151. Lévy P, Pépin JL, Malauzat D, Emeriau JP, Léger JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*. abril de 1996;19(3 Suppl):S29-38.
152. Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*. noviembre de 2007;116(5):277-88.
153. Endeshaw YW, Johnson TM, Kutner MH, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and nocturia in older adults. *J Am Geriatr Soc*. junio de 2004;52(6):957-60.
154. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*. 6 de noviembre de 2007;69(19):1823-7.
155. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de julio de 2009;180(1):36-41.
156. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. septiembre de 2006;37(9):2317-21.
157. Martínez-García MA, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. [Sleep apnea-hypopnea syndrome in the elderly]. *Arch Bronconeumol*. septiembre de 2010;46(9):479-88.
158. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1 de febrero de 2004;27(1):134-8.
159. Park DY, Kim JS, Park B, Kim HJ. Risk factors and clinical prediction formula for the evaluation of obstructive sleep apnea in Asian adults. *PloS One*. 2021;16(2):e0246399.
160. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
161. Chen JR, Wang Q, Wu W, Zhang SJ. Comparison of prognostic values of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide to assess mortality in elderly inpatients. *Clin Interv Aging*. 2019;14:81-90.
162. van der Velde AR, Meijers WC, van den Heuvel ER, Bakker SJ, van Gilst WH, van der Harst P, et al. Determinants of temporal changes in galectin-3 level in the general population: Data of PREVEND. *Int J Cardiol*. 1 de noviembre de 2016;222:385-90.

163. Lu J, Snider JV, Grenache DG. Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 11 de noviembre de 2010;411(21-22):1825-6.
164. Javaheri S, Wexler L. Prevalence and treatment of breathing disorders during sleep in patients with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. agosto de 2005;7(4):295-306.
165. Bradley T, Douglas, Floras John S. Sleep Apnea and Heart Failure. *Circulation*. 8 de abril de 2003;107(13):1822-6.
166. Tischer TS, Schneider R, Lauschke J, Nesselmann C, Klemm A, Diedrich D, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients with High CHADS₂ - and CHA₂ DS₂ VAS_c -Scores: Anticoagulate or Monitor High-Risk Patients? *Pacing Clin Electrophysiol*. diciembre de 2014;37(12):1651-7.
167. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 14 de septiembre de 2021;42(35):3427-520.
168. S R, T T, Ma B, Rp M. Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies. Assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest [Internet]*. noviembre de 1991 [citado 11 de mayo de 2022];100(5). Disponible en: <https://pubmed.publicaciones.saludcastillayleon.es/1935282/>
169. Burnham KP, Anderson DR. Multimodel Inference: Understanding AIC and BIC in Model Selection. *Sociol Methods Res*. noviembre de 2004;33(2):261-304.
170. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. enero de 2010;90(1):47-112.
171. Brander PE, Soirinsuo M, Lohela P. Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 1999;66(2):128-35.
172. Donald H, Robert D. G. *Longitudinal Data Analysis: Hedeker/Longitudinal [Internet]*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2006 [citado 27 de mayo de 2022]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/0470036486>

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de información al paciente y consentimiento informado: Modelo Hospital Universitario 12 de octubre

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

Título del proyecto: Valoración clínica del análisis diario del Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño registrado mediante dispositivos de estimulación cardíaca.

Estimado paciente,

Nos dirigimos a Ud., para proponerle la participación en este estudio de investigación, que ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital 12 de Octubre.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una alteración respiratoria que ocurre durante el sueño y que se caracteriza por la obstrucción repetida y transitoria de la vía aérea, que genera un sueño de mala calidad. La importancia de esta enfermedad radica en la aparición de excesiva somnolencia diurna, cefalea matutina, deterioro del rendimiento cognitivo y en su asociación con la aparición de enfermedad cardiovascular.

El marcapasos que lleva usted implantado para su problema cardíaco tiene la capacidad para evaluar éste fenómeno respiratorio de modo que potencialmente, podría aportar información continua sobre la presencia y gravedad del mismo.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la presencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en personas que son portadoras de este marcapasos, mediante una tecnología que ya porta el propio marcapasos, y analizar su repercusión clínica en su estado de salud.

¿Qué supondrá para usted la participación en el estudio?

Si desea participar en el estudio, se realizará una visita clínica el mismo día de su cita de su revisión en la consulta de marcapasos y le citaremos una revisión adicional a la suya habitual en 6 meses en dicha consulta. Como prueba adicional, deberá ponerse en su domicilio un sencillo dispositivo para dormir, que detecta las constantes vitales durante el sueño, y que permite valorar la presencia de apneas. Deberá continuar con la misma medicación que usted tomaba previamente y no se realizará ninguna modificación adicional en su tratamiento.

¿Qué pruebas se realizarán en cada visita?

Para realizar las pruebas del estudio deberá acudir previamente a una cita con el equipo investigador, programada el día laboral previo a la consulta de marcapasos para: registrar sus constantes, realizar un electrocardiograma (ECG), entregarle un cuestionario sencillo sobre el grado de somnolencia diurna y sobre su calidad de vida que deberá cumplimentar, e instruirle en el empleo del Apnealink®, un dispositivo externo de empleo sencillo que permite estudiar la Apnea del Sueño desde su propio domicilio durante una noche. Sólo será necesario emplear este dispositivo la noche previa a la fecha de la revisión en la consulta de marcapasos al final del estudio. El aparato consta de una cánula nasal, un dedal y una banda elástica que se ajusta al pecho, que le explicaremos como poner el día previo. Es una prueba inocua sin efectos secundarios. El equipo para realizar este registro le será entregado en el hospital y deberá devolverlo cuando acuda a la revisión en la consulta de marcapasos.

¿Qué ocurre si presenta síntomas altamente sugestivos de Apnea del Sueño o la sospecha es alta y tiene una profesión de riesgo?

En ese caso, se le remitirá de manera preferente a la unidad de trastornos respiratorios del sueño para su evaluación y tratamiento si procede.

¿Qué otra información se recogerá?

Toda la información registrada es confidencial y será tratada según la normativa vigente (LOPD 15/1999). Su nombre no aparecerá en ninguna publicación ni informe generados por este estudio. Sin embargo, las autoridades sanitarias o el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), pueden necesitar el acceso directo a su historia clínica. Esto sólo se hará con la autorización de su médico. No se comprobará ninguna otra información que no se refiera al estudio. En caso de obtenerse algún dato relevante para su enfermedad, se le informará puntualmente a usted.

¿Qué beneficios tendrá por participar en el estudio?

Si usted accede a participar en este estudio, no se garantiza que pueda obtener un beneficio médico directo ya que se trata de un estudio de observación. La evaluación de estos datos puede proporcionarnos información para ahondar en el conocimiento de la asociación entre enfermedad cardiovascular y apnea del sueño y podría ser útil para mejorar en un futuro la atención de los pacientes que la padecen.

¿Qué riesgos/inconvenientes existen por participar en el estudio?

Se trata de un estudio observacional, en el que no se va a modificar las pautas de su tratamiento habitual. El dispositivo que se le va a proporcionar de medición de constantes vitales durante la noche (ApnealinkR), puede resultar molesto en algunas personas ya que requiere la colocación de unas gafitas nasales durante la noche, pero no hay descritos efectos secundarios.

¿Qué ocurre si cambio de idea?

Su decisión de participar en este estudio es totalmente voluntaria y la negativa a participar en él no supone ningún deterioro o pérdida de los beneficios a los que pudiera tener derecho. Además, puede retirarse del estudio en cualquier momento y se le continuará tratando de la forma habitual.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal.

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que miembros del equipo que lleva a cabo esta investigación, y eventualmente los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

Los médicos que le atienden recogerán la información relativa a su estado de salud y al seguimiento clínico así como los resultados de las pruebas complementarias. Toda la información que se obtenga de esta investigación se tratará de manera confidencial por los médicos responsables del estudio, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo 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 salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Si durante el curso del estudio tiene alguna duda relativa a la naturaleza de la investigación o a sus derechos como paciente, debe ponerse en contacto con el personal investigador:

- Dr. Álvaro Roldán. Servicio de Cardiología. Teléfono de contacto 619733141.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Título: "Valoración clínica del análisis diario del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño registrado mediante dispositivos de estimulación cardíaca".

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido información suficiente sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha/...../.....

Firma del investigador.

Firma del participante.

Formulario de consentimiento

ESTUDIO SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE GALECTINA-3 Y APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO COMO POSIBLES MARCADORES DE FIBRILACIÓN AURICULAR.

- *Le estamos pidiendo que participe en un estudio.*
- *Si dice que SÍ, puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento.*
- *Por favor tome todo el tiempo que necesite para decidir.*
- *Su atención médica no cambiará de manera alguna si dice que NO.*

¿Para qué se firma este documento?

Lo firma para poder participar en el estudio.

¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?

Queremos poner los medios necesarios para conocer los mecanismos por los que aparecen determinadas enfermedades a las personas (llamadas fibrilación auricular y síndrome de apnea obstructiva del sueño) para que en un futuro se puedan detectar de una forma más precoz y a administrar el tratamiento y el seguimiento adecuado. Les estamos pidiendo a personas como usted, que nos ayuden.

¿Qué pasa si digo "sí, quiero participar en el estudio"?

Si dice que sí:

- Le preguntaremos sobre su salud, su actividad diaria y sobre las medicinas que toma.
- Le realizaremos una analítica de sangre, una exploración física, unos cuestionarios sobre su sueño diario, un **holter de presión arterial** y un electrocardiograma.
- Le interrogaremos el marcapasos que usted tiene implantado dentro de 6 meses y de 1 año.

¿Qué pasa si digo "no quiero participar en el estudio"?

Nadie le tratará en manera diferente. A usted no se le penalizará. No perderá ningún beneficio. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Qué pasa si digo que sí, pero cambio de opinión más tarde?

Usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento. A usted no se le penalizará. No perderá ningún beneficio. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Quién verá mis pruebas realizadas?

Las personas autorizadas para ver sus pruebas son las que trabajan en el estudio y las que se aseguran de que éste se realice de manera correcta; en función de los resultados, se podrá solicitar la colaboración de otros especialistas, si se considera necesario, todo ello para beneficio de su estado de salud.

Cuando compartamos los resultados del estudio, en reuniones o publicaciones científicas no incluiremos su nombre. Haremos todo lo posible para que nadie fuera del estudio sepa que usted participó en él.

¿Me costará algo participar en el estudio?

No.

Participar en el estudio, ¿me ayudará de alguna manera?

En el caso en el que se diagnostique de alguna de las enfermedades objeto del estudio (sobre todo la fibrilación auricular), se pondrán todos los medios a nuestro alcance para mejorar su estado de salud.

Participar en este estudio, ¿podría ser malo para mí, de alguna manera?

Sí. Hay una posibilidad de que:

- Si se le diagnostica de una nueva enfermedad, previamente no conocida, pueda sentirse triste o disgustado.
- Alguien pudiera enterarse de que usted participó en este estudio y llegar a saber algo sobre usted que usted no quería que supiera.

Haremos todo lo posible para proteger su privacidad.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas?

Por favor llame al responsable del estudio, **Dra. Ester Sánchez Corral (947281800, ext. 35188)**, si:

- Tiene alguna pregunta sobre el estudio.
- Tiene preguntas sobre sus derechos.
- Cree que se ha lesionado de alguna manera por participar en este estudio.

¿Tengo que firmar este documento?

No. Firmelo solamente si desea participar en el estudio.

¿Qué debo hacer si quiero participar en el estudio?

Tiene que firmar este documento. Le entregaremos una copia.

Al firmar este documento está diciendo que:

- Está de acuerdo con participar en el estudio.

- Le hemos explicado la información que contiene este documento y hemos contestado todas sus preguntas.

Usted sabe que:

- No tiene que realizarse las pruebas que no se quiera realizar.
- En cualquier momento, puede dejar de participar en el estudio y no le pasará nada a usted.
- Puede llamar al responsable del estudio (947281800, ext. 35188), si tiene alguna pregunta sobre el estudio o sobre sus derechos.

Su nombre (en letra de molde)

Su firma

Fecha

Si otra persona firma este formulario a nombre del participante, explique por qué:

Nombre del representante legal (en letra de molde)

Firma de la persona que provee el
consentimiento en representación del sujeto

Fecha

Relación o parentesco:

Nombre de la persona que explica el consentimiento (en letra de molde)

Firma de la persona que explica el consentimiento

Fecha

EJEMPLAR PARA EL PACIENTE

Su nombre (en letra de molde)

Su firma

Fecha

Si otra persona firma este formulario a nombre del participante, explique por qué:

Nombre del representante legal (en letra de molde)

Firma de la persona que provee el
consentimiento en representación del sujeto

Fecha

Relación o parentesco:

Nombre de la persona que explica el consentimiento (en letra de molde)

Firma de la persona que explica el consentimiento

Fecha

EJEMPLAR PARA EL INVESTIGADOR

Anexo 2: Hojas de recogida de datos

Modelo de recogida de datos de la entrevista inicial en el hospital 12 de octubre

ANEXO 3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:

Entrevista inicial:

Número de registro:

- Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa):
- Edad:
- Sexo: (M/F)
- Peso (Kg):
- Talla (cm):
- Perímetro cervical (cm):
- Perímetro cintura (cm):
- Perímetro cadera (cm):
- Hipertenso: (Si / No)
- Fumador: (Si / No)
- Diabético: (Si / No)
- Diagnóstico previo de SAHS severo: (Si / No)
 - Empleo de CPAP (Si / No)
- Enfermedad arterial periférica (incluye enfermedad cerebrovascular): (Si / No)
- Insuficiencia cardíaca (Manifestación clínica o Necesidad de diurético): (Si / No)
 - Clase NYHA: (I / II / III / IV)
- Ritmo en el ECG (Sinusal/FA/Flutter/Otros)
- Hipertrofia ventricular izquierda: (Si / No)
- FEVI (%) en último ecocardiograma:
- Grado de disfunción diastólica: (1 / 2 / 3 / 4)
- Creatinina basal (mg/dl):
- Historia previa de Fibrilación auricular: (Si / No)
 - Permanente: (Si / No)
- Empleo de fármaco antiarrítmico: (Si / No)
- Empleo de Betabloqueante: (Si / No)
- Indicación de estimulación: (Disfunción sinusal / BAV / Otros)
- Modo de estimulación: (AAI / VVI / VDD-DDD)
- Estimulación VD (%):

Formularios de los cuestionarios de riesgo de AOS (STOP-BANG, Berlín y Epworth) del hospital universitario de Burgos

1.- Cuestionario STOP-BANG.

PREGUNTA		SÍ	NO
Rellenar por el paciente	1. ¿Usted ronca fuerte? (Ronquido más intenso que el sonido de la voz al hablar o ronquido tan fuerte que se escucha con la puerta de la habitación cerrada)		
	2. ¿Usted se siente cansado, fatigado o somnoliento durante el día?		
	3. ¿Le han comentado que hace "pausas" o deja de respirar cuando duerme?		
	4. ¿Usted tiene o ha tenido presión alta?		
	5. ¿Sexo masculino?		
	6. ¿Edad >50 años?		
Rellenar por el médico	7. ¿Índice de masa corporal... >35kg/m ² ?		
	8. ¿Circunferencia del cuello en cm... >40?		

Menos de 3 puntos: bajo riesgo de SAOS; 3 ó más preguntas positivas: alto riesgo; 5 a 8 preguntas positivas: alta probabilidad de SAOS moderado a severo.

3.- Escala de somnolencia de Berlin.

Nombre _____ Fecha: _____ Edad: _____ Peso: _____ Kg.
 Circunferencia del cuello: _____ cm. Estatura: _____ Masculino _____ Femenino _____ IMC _____

Por favor marque con una X la respuesta correcta a cada pregunta:

<p>1. ¿Su peso ha cambiado en los últimos 5 años?</p> <p>a. Aumentado</p> <p>b. Disminuido</p> <p>c. No ha cambiado</p>	<p>7. ¿Se siente cansado o fatigado al levantarse por la mañana después de dormir?</p> <p>a. Casi todos los días</p> <p>b. 3-4 veces por semana</p> <p>c. 1-2 veces por semana</p> <p>d. 1-2 veces por mes</p> <p>e. Nunca o casi nunca</p>
<p>2. ¿Usted ronca?</p> <p>a. Sí</p> <p>b. No</p> <p>c. No sabe</p> <p>Si usted ronca</p>	<p>8. ¿Se siente cansado o fatigado durante el día?</p> <p>a. Casi todos los días</p> <p>b. 3-4 veces por semana</p> <p>c. 1-2 veces por semana</p> <p>d. 1-2 veces por mes</p> <p>e. Nunca o casi nunca</p>
<p>3. ¿Su ronquido es?:</p> <p>a. Ligeramente más fuerte que respirar</p> <p>b. Tan fuerte como hablar</p> <p>c. Más fuerte que hablar</p> <p>d. Muy fuerte - se puede escuchar en habitaciones adyacentes</p>	<p>9. ¿Alguna vez se ha sentido somnoliento o se ha quedado dormido mientras va de pasajero en un carro o maneja un vehículo?</p> <p>a. Sí</p> <p>b. No</p> <p>Si la respuesta anterior es afirmativa</p>
<p>4. ¿Con qué frecuencia ronca?</p> <p>a. Todas las noches</p> <p>b. 3-4 veces por semana</p> <p>c. 1-2 veces por semana</p> <p>d. 1-2 veces por mes</p> <p>e. Nunca o casi nunca</p>	<p>9b. ¿Con qué frecuencia ocurre esto?</p> <p>a. Casi todos los días</p> <p>b. 3-4 veces por semana</p> <p>c. 1-2 veces por semana</p> <p>d. 1-2 veces por mes</p> <p>e. Nunca o casi nunca</p>
<p>5. ¿Alguna vez su ronquido ha molestado a otras personas?</p> <p>a. Sí</p> <p>b. No</p> <p>c. No sabe</p>	<p>10. ¿Usted tiene la presión alta?</p> <p>a. Sí</p> <p>b. No</p> <p>c. No sabe</p>
<p>6. ¿Ha notado alguien que usted deja de respirar cuando duerme?</p> <p>a. Casi todas las noches</p> <p>b. 3-4 veces por semana</p> <p>c. 1-2 veces por semana</p> <p>d. 1-2 veces por mes</p> <p>e. Nunca o casi nunca</p>	

3.- Escala de somnolencia de Epworth.

PREGUNTA: ¿Con qué frecuencia se queda Ud. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación:

- 0: Nunca se ha dormido.
- 1: Escasa probabilidad de dormirse.
- 2: Moderada probabilidad de dormirse.
- 3: Elevada probabilidad de dormirse.

SITUACIÓN	PUNTUACIÓN TOTAL
- Sentado y leyendo.	
- Viendo la televisión.	
- Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...).	
- En automóvil, como copiloto de un viaje de una hora.	
- Recostado a media tarde.	
- Sentado y conversando con alguien.	
- Sentado después de la comida (sin tomar alcohol).	
- En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico.	
Puntuación total (máx. 24)	

Puntuación mayor o igual a 10: probabilidad de SAOS; entre 11 y 15: posibilidad de SAOS leve a moderado; mayor o igual a 16: posibilidad de SAOS severo.

Anexo 3: Variables del estudio, según su registro en la base de datos

3A: Variables independientes

Código variable	Descripción	Naturaleza	Unidades	Categorías /Rango	Codificación
Parámetros clínicos y antropométricos					
<i>edad</i>	edad a la revisión final de los datos del marcapasos	Cuantitativa discreta	años	18-130	
<i>proc</i>	Hospital de procedencia	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=H120, 2=HUBU
<i>sexo</i>		Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=varón, 2=mujer
<i>imc</i>	Índice de masa corporal inicio estudio	Cuantitativa discreta		0-50	
<i>asc</i>	Área de superficie corporal (método Dubois) inicio estudio	Cuantitativa discreta	m ²	0-50	
<i>perce</i>	Perímetro cervical inicio estudio	Cuantitativa discreta	cm	5-60	
<i>icincad</i>	Índice cintura-cadera inicio estudio	Cuantitativa continua		0-5	
<i>hta</i>	Diagnóstico previo de HTA	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>dl</i>	Diagnóstico previo de dislipemia	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>dm</i>	Diagnóstico previo de DM	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>ci</i>	Diagnóstico de cardiopatía isquémica previa	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>eap</i>	Diagnóstico de enfermedad arterial periférica previa sintomática o de grado severo	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>acva</i>	Diagnóstico de accidente cerebrovascular previo (AIT o ictus).	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>epoc</i>	Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>sahs</i>	Diagnóstico previo de SAHS moderado-severo	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>cpap</i>	Uso concomitante y tolerancia de CPAP	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>ic</i>	Presencia de insuficiencia cardíaca crónica.	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>nyha</i>	Clasificación de la "new york heart association" para la IC	Cualitativa ordinal	n (%)	1-4	1: I / 2: II / 3: III / 4: IV
<i>fa</i>	Diagnóstico previo de FA	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>bb</i>	Empleo de betabloqueante	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>ieca</i>	Empleo de IECA	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>diurético</i>	Empleo de diurético	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>aco</i>	Empleo de anticoagulación oral crónica	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>agreg</i>	Empleo de antiagregación	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>chadsvasc</i>	Escala de riesgo tromboembólico CHA2DS2VASC	Cuantitativa discreta		0-9	
Cuestionarios de riesgo de AOS					
<i>eq5d_punt</i>	Puntuación escala EQ-5D	Cuantitativa discreta		0-1	
<i>eq5d_eva</i>	Escala visual analógica EQ-5D	Cuantitativa discreta		0-100	
<i>epworth</i>	Puntuación total escala somnolencia Epworth	Cuantitativa discreta		0-24	
<i>epworth_riesgo</i>	Clasificación del riesgo de AOS según puntuación total escala somnolencia Epworth	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1: Alto (≥11) / 2: =Bajo (<11)

Código variable	Descripción	Naturaleza	Unidades	Categorías /Rango	Codificación
<i>ronquido</i>	presencia de ronquido presenciado en cuestionario STOP-BANG	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>sueño</i>	presencia de hipersomnia diurna en cuestionario STOP-BANG	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>gasping</i>	Presencia de pausas respiratorias presenciadas en cuestionario STOP-BANG	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=si / 2=no
<i>stopbang</i>	Puntuación total cuestionario riesgo AOS, STOP-BANG	Cuantitativa discreta		0-8	
<i>stopbang_riesgo</i>	Riesgo según cuestionario STOP-BANG	Cualitativa dicotómica	n (%)	1-3	1=Bajo / 2=Intermedio / 3=Alto
<i>berlin_riesgo</i>	Riesgo según cuestionario Berlín	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=Bajo / 2=Alto
<i>sacs_punt</i>	Puntuación total cuestionario de riesgo AOS, SACS	Cuantitativa discreta		0-110	
Parámetros ecocardiográficos					
<i>siv</i>	Grosor septo interventricular proyección PEEL	Cuantitativa continua	mm	0-∞	
<i>fevi</i>	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (método Simpson biplano)	Cualitativa dicotómica	n (%)	1;2	1=Conservada / 2=Deprimida
<i>ai_ap</i>	Diámetro anteroposterior de aurícula izquierda	Cuantitativa continua	mm	0-∞	
<i>vol_ai_index</i>	Volumen aurícula izquierda indexado por superficie corporal (Dubois)	Cuantitativa continua	mm/m2	0-∞	
<i>cociente_e/a</i>	cociente onda e y onda a del llenado valvular mitral por Doppler pulsado	Cuantitativa continua		0-∞	
<i>cociente_e/e'</i>	cociente onda e llenado valvular mitral por Doppler pulsado y onda e' mitral por Doppler tisular	Cuantitativa continua		0-∞	
<i>tapse</i>	Desplazamiento sistólico del anillo tricúspide	Cuantitativa continua	mm	0-∞	
<i>psap</i>	Presión sistólica de arteria pulmonar estimada mediante gradiente VD-AD + PAD en ecocardiograma	Cuantitativa discreta	mmHg	0-∞	
<i>creat</i>	Nivel sérico de creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	0,1-20	
<i>fg_mdrd</i>	Filtrado Glomerular (método MDRD)	Cuantitativa continua	ml/kg/min	0-120	
<i>urea</i>	urea sérica	Cuantitativa continua	mg/dl	0-∞	
<i>urico</i>	ácido úrico sérico	Cuantitativa continua	mg/dl	0-∞	
<i>hb</i>	hemoglobina sérica	Cuantitativa continua	g/dl	0-∞	
<i>hcto</i>	hematocrito sérico	Cuantitativa continua	%	0-100	
<i>gal3</i>	galectina3 sérica	Cuantitativa continua	ng/ml	0-∞	
<i>st2</i>	receptor soluble interleucina...	Cuantitativa continua	ng/ml	0-∞	
<i>tnths</i>	troponina T en análisis ultra sensible	Cuantitativa discreta	ng/l	0-∞	
<i>pcr</i>	proteína C reactiva	Cuantitativa discreta	mg/l	0-∞	
<i>ntprobnp</i>	fracción amino terminal residual del pro-BNP	Cuantitativa discreta	pg/ml	0-∞	
Datos de estimulación cardíaca					
<i>estim_indic</i>	Indicación estimulación	Cualitativa dicotómica		1;2	1=BAV; 2=Otros
<i>estim_mod</i>	Modo estimulación final seguimiento	Cualitativa dicotómica		1;2	1=VVI; 2=VDD/DDD

Código variable	Descripción	Naturaleza	Unidades	Categorías /Rango	Codificación
estim_per	Porcentaje estimulación ventrículo derecho final seguimiento	Cuantitativa discreta	%	0-100	
Parámetros del polígrafo respiratorio					
iar_pr	IAR registrado por polígrafo respiratorio	Cuantitativa continua	eventos/hora	0-∞	
iar_pr_dic	IAR≥15 registrado por polígrafo respiratorio	Cualitativa nominal	n (%)	1;2	1=no; 2=si
odi_pr	ODI registrado por polígrafo respiratorio	Cuantitativa continua	eventos/hora	0-∞	
odi_pr_dic	ODI≥15 registrado por polígrafo respiratorio	Cualitativa nominal	n (%)	1;2	1=no; 2=si
o2bas	saturación de oxígeno basal	Cuantitativa discreta	%	70-100	
o2med	saturación de oxígeno media	Cuantitativa continua	%	70-100	
prop_cent	Proporción Eventos centrales	Cuantitativa discreta	%	0-100	

H120: hospital 12 de octubre; HUBU: hospital universitario de Burgos; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; AIT: accidente isquémico transitorio; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: presión continua sobre la vía aérea; IC: insuficiencia cardíaca; FA: fibrilación auricular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; AOS: apnea obstructiva del sueño; PEEL: paraesternal eje largo, VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; PAD: presión de aurícula derecha; MDRD: *modification of diet in renal disease group*; BAV: bloqueo auriculoventricular; IAR: índice de alteraciones respiratorias; ODI: índice de desaturaciones de oxígeno.

3.B: Variables dependientes

Código variable	Descripción	Naturaleza	Unidades	Categorías /Rango	Codificación
iar_mcp	IAR registrado por el ADAM en la misma noche que el PR	Cuantitativa continua	eventos/hora	0-∞	
iar_media	IAR medio durante el periodo de monitorización	Cuantitativa continua	eventos/hora	0-∞	
iar_mediana	Mediana del IAR durante el periodo de monitorización	Cuantitativa continua	eventos/hora	0-∞	
iar_per	Porcentaje de noches con IAR ≥20 eventos/hora	Cuantitativa discreta	%	0-100	
iar_var	Índice de variación ([desviación estándar/media] * 100) del IAR durante el periodo de monitorización	Cuantitativa continua	%	0-100	

IAR: índice de alteraciones respiratorias; ADAM: algoritmo de detección de apneas de los marcapasos.

Anexo 4: Documentos de aprobación del estudio por los comités de ética en la investigación clínica (CEIC)

4A: CEIC Hospital 12 de octubre



Nº CEI: 17/174

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE**.

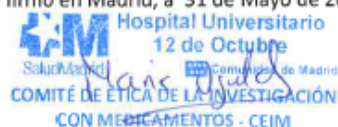
CERTIFICA:

Que este Comité en la reunión celebrada el día **30/05/2017** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación , titulado: "**VALORACIÓN CLÍNICA DEL ANÁLISIS DIARIO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO REGISTRADO MEDIANTE DISPOSITIVOS DE ESTIMULACIÓN CARDÍACA.**".

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario Doce de Octubre** por el Dr. **ROLDAN SEVILLA, ALVARO** como Investigador Principal .

Lo que firmo en Madrid, a **31 de Mayo de 2017**,



Firmado: **Dra. Maria Ugalde Diez**
Secretaria del CEI Hospital Universitario 12 de Octubre.

4B: CEIC Hospital Universitario de Burgos



Conforme del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

D. Jorge Labrador Gómez Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud Burgos y Soria,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el estudio, titulado: **"Análisis multiparamétrico del síndrome de apnea obstructiva del sueño registrado diariamente mediante dispositivos de estimulación cardíaca"** (Ref. CEIm 2668) y considera que:

Este Comité constata que dicho Estudio, no le es de aplicación el Real Decreto 1090/2015 de Ensayos Clínicos con Medicamentos.

El Comité se da por enterado, no formula objeciones y acepta que el citado Estudio sea realizado por el Dr. Álvaro Roldan Sevilla del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Burgos, como investigador principal.

Lo que firmo en Burgos, 25 de enero de 2022

D. Jorge Labrador Gómez



