

RELACIONES ENTRE LAS APNEAS DEL SUEÑO Y EL ICTUS ISQUÉMICO:
IMPLICACIONES FISIOPATOGÉNICAS, FACTORES PRONÓSTICOS Y
ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS



Ana Domínguez Mayoral

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Sevilla, 2023

A todas esas personas que me han transmitido la pasión por ayudar a los demás.

El sufrimiento a través de los ojos,
la tranquilidad de la última sonrisa,
la agonía de las respiraciones,
el agradecimiento mudo de palabras,
la alegría de la visita inesperada,
la tristeza de las ausencias a pie de cama,
el desaliento de quien se siente en el final,
la distancia superada por el ramo de flores,
la culpabilidad de quien pudo hacer más,
la fuerza del beso antes de la operación,
la hipocondría del sano que se cree enfermo,
la confianza en el blanco de la bata.

El milagro de la vuelta a la vida al tratar un ictus.

La satisfacción del médico
cuando su paciente se recupera.

La ilusión de la investigación:
del matraz, a la vida real.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	6
1.1	El ictus isquémico	6
1.2	Etiologías genéticas de ictus: el CADASIL	7
1.3	La apnea obstructiva del sueño (AOS)	9
1.4	Relaciones entre ictus isquémico y AOS	11
1.4.1	Epidemiología de AOS en el ictus isquémico	11
1.4.2	Calidad de vida, AOS e ictus isquémico	12
2	HIPÓTESIS	15
2.1	Justificaciones de los estudios	15
2.2	Preguntas de investigación.	15
2.3	Hipótesis.....	16
3	OBJETIVOS.....	17
3.1	Epidemiología de ictus y AOS	17
3.2	CADASIL y AOS	17
3.3	Calidad de vida, AOS e ictus isquémico	17
4	METODOLOGÍA.....	18
4.1	Diseño	18
4.2	Población de estudio: criterios de inclusión y de exclusión.....	18
4.3	Metodología de las pruebas realizadas.....	19
4.4	Metodología de la intervención realizada	21
4.5	Análisis estadístico	22
5	RESULTADOS	24
5.1	Epidemiología del ictus y la AOS	24
5.2	CADASIL y AOS	32
5.3	Calidad de vida, AOS e ictus isquémico	35
6	CONCLUSIONES	67
7	8. BIBLIOGRAFÍA	68

ABREVIATURAS

II: Ictus Isquémico

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

IIA: Ictus Isquémico Agudo

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño

IER: Índice de Eventos Respiratorios

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure): Presión positiva continúa en la vía aérea.

CV: Calidad de Vida.

SF-36: 36-Item Short Form Survey.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

mRS: modified Rankin Score.

ERAM: Esfuerzos Respiratorios Asociados a Microdespertares.

ACS: Apenas Centrales del Sueño.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 El ictus isquémico

El término ictus isquémico (II) hace referencia a un déficit cerebral focal localizado en un territorio vascular determinado.

Catorce millones de personas en el mundo sufren cada año su primer ictus (1). A nivel mundial, el ictus representa la segunda causa global de mortalidad y discapacidad, solo por debajo de la cardiopatía isquémica (1). En España, el ictus es la primera causa de mortalidad en mujeres (2). La incidencia de ictus a nivel mundial es mayor en los hombres que en las mujeres en la mayoría de los estudios (2). En las últimas décadas, está aumentando la incidencia entre pacientes jóvenes, de forma que el 60% de los casos ocurre en menores de 70 años (1). Existe una tendencia mundial hacia el decremento de la incidencia de ictus, salvo en el continente asiático (2). En nuestro país, se producen entre 120-150 casos de ictus por cada 100.000 habitantes por año (1). La prevalencia de ictus en España oscila entre 600 y 800 casos por cada 100.000 habitantes (1). El riesgo de ictus en nuestro país es de 17-22.9% (1). Las cifras de mortalidad muestran una amplia variabilidad geográfica. Por ejemplo, en provincias como Barcelona la mortalidad es menor de 30 por cada 100.000 habitantes (3), llegando incluso al 17% en Madrid. Sin embargo, en provincias del “cinturón del ictus” como Sevilla o Huelva la mortalidad es mayor de 45 por cada 100.000 habitantes (3). Estos datos representan las cifras más elevadas de mortalidad, poniendo de relieve la necesidad de una intervención en esta región.

Aunque existen varias clasificaciones etiológicas del II, la mayoría coinciden en determinar cinco grandes grupos: cardioembólicos, aterotrombóticos, de pequeño vaso,

inhabituales e indeterminados (4). Algunos ejemplos de causas de ictus cardioembólicos serían fibrilación o flúter auricular, endocarditis, valvulopatía mitral, prótesis valvulares mecánicas, mixomas, trombos o foramen oval permeable. Los ictus aterotrombóticos se relacionan con la dislipemia, mientras que los de pequeño vaso o lacunares se producen por hipertensión arterial. Los ictus lacunares se relacionan con la lipohialinosis de la hipertensión arterial. Otras etiologías inhabituales pueden ser enfermedades autoinmunes como síndrome antifosfolípido o vasculitis, infecciones del sistema nervioso central o trombofilias. El concepto de etiología indeterminada hace referencia a la coexistencia de varias causas que pueden explicar el ictus.

Entre los factores de riesgo (modificables) de II se encuentran la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, dislipemia, apnea obstructiva del sueño (AOS) y cardiopatías (4). Algunos de los marcadores de riesgo (no modificables) serían: raza, sexo y factores genéticos (4).

1.2 Etiologías genéticas del ictus: el CADASIL

Los factores genéticos anteriormente referidos representan del 1 al 5% de los ictus. La enfermedad neurovascular monogénica más frecuente es el CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) (5). En esta patología, las alteraciones moleculares se localizan en el gen NOTCH-3 y se heredan con un patrón autosómico dominante. Las mutaciones catalogadas como patógenas afectan al aminoácido cisteína (6).

El CADASIL se caracteriza clínicamente por ictus de pequeño vaso isquémicos o hemorrágicos (60-85%), migraña (20-40%) y deterioro cognitivo vascular (60%) (7). El tipo de ictus más frecuentes en CADASIL, es el isquémico, pero también existe un riesgo

aumentado de hemorragias cerebrales (5). La cronología de la aparición de las complicaciones anteriores sería la migraña en la adolescencia, ictus a partir de la tercera década y, por último, el deterioro cognitivo. Otros datos clínicos menos frecuentes serían: parkinsonismo, crisis comiciales o síndrome pseudobulbar. La comorbilidad psiquiátrica con trastornos del espectro bipolar es habitual en el CADASIL. Los pacientes también pueden presentar síntomas como afectación esfinteriana, fatiga o espasticidad (5).

En la neuroimagen, los hallazgos más frecuentes son la afectación de la sustancia blanca en los centros semiovais. Sin embargo, la lesión más característica de la enfermedad ocurre a nivel de los polos anteriores de los lóbulos temporales. También es típico de esta patología la afectación de las cápsulas externas. En fases avanzadas de CADASIL, puede observarse un estado criboso en los ganglios basales en la resonancia magnética cerebral (7).

El diagnóstico de sospecha se basa en la historia personal y familiar de la clínica descrita. El apoyo de la neuroimagen resulta fundamental para detectar las alteraciones típicas de la enfermedad. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético, donde podemos detectar las mutaciones patógenas descritas en NOTCH-3 (6).

Otra alternativa diagnóstica sería la detección de depósitos granulares osmiófilos visualizados mediante microscopía electrónica en la biopsia cutánea (6). Sin embargo, gracias a la mayor accesibilidad a los estudios genéticos, esta técnica ha quedado en desuso en la mayoría de centros. En la actualidad, su valor diagnóstico se limita a aquellos centros donde no haya acceso al estudio genético o en situaciones muy concretas en las que se detecten mutaciones de significado clínico incierto en las que no sea posible determinar la patogenicidad con otros métodos.

En la actualidad, no existen todavía tratamientos curativos para esta enfermedad. Las mejores armas terapéuticas son los tratamientos sintomáticos para manifestaciones de la enfermedad como la migraña o el deterioro cognitivo. En las últimas guías vigentes sobre enfermedades de pequeño vaso genéticas, se han realizado también algunas recomendaciones sobre el manejo hiperagudo del ictus en estos pacientes (5). Por ejemplo, si la etiología del ictus es de pequeño vaso (basado en la clínica y la ausencia de oclusión de gran vaso en angioTC) como ocurre habitualmente en esta enfermedad, la fibrinólisis carece de evidencia según las últimas guías publicadas (5). Además, se puede hacer más énfasis en las medidas de prevención primaria y secundaria en este grupo de pacientes.

1.3 La apnea obstructiva del sueño (AOS)

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad que se caracteriza por episodios de obstrucción repetida de la vía aérea superior durante el sueño. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la detección de un índice de eventos respiratorios (IER) mayor o igual de 5 por hora en una prueba de sueño siempre que se acompañe de síntomas relacionados. A partir de un IER mayor o igual de 15, se puede diagnosticar AOS aunque el paciente esté asintomático. Los test de sueño aceptados para el diagnóstico son la poligrafía y la polisomnografía. La gravedad de la patología se clasifica según el IER en: leve (5-10 / hora), moderado (10-30 / hora) y grave (>30 / hora) (8).

Algunos de los síntomas de la enfermedad son: somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, cefalea matutina o nicturia. Además, constituye una causa de hipertensión refractaria y aumenta el riesgo de fibrilación auricular (9). La AOS también se asocia a obesidad. De hecho, el aumento de perímetro de cuello aumenta el riesgo de AOS. El

factor más determinante de la morbimortalidad en pacientes con AOS es la asociación con enfermedades vasculares, especialmente cardiopatía isquémica e ictus (10).

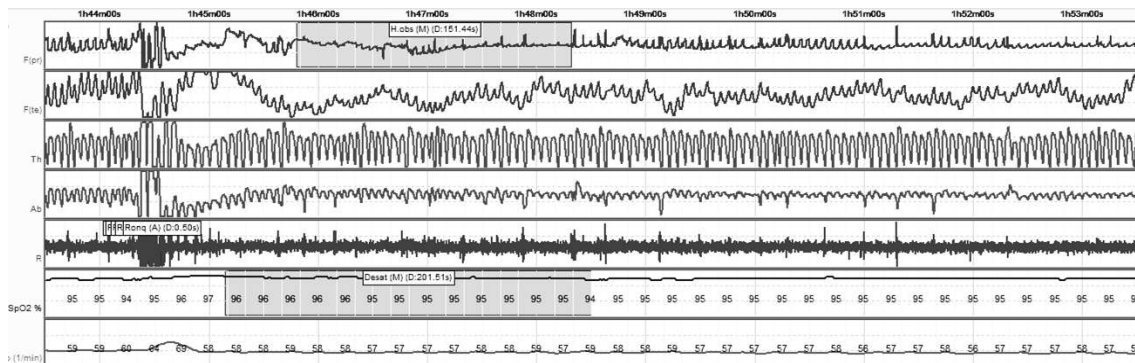
En España, entre el 3-6 % de la población padece AOS sintomático y entre el 24-26% tiene un IER >5 (11). Sin embargo, casi el 85% de los casos de AOS no están diagnosticados (11). Desde el punto de vista económico, esta patología conlleva numerosos costes directos e indirectos. Por un lado, los costes directos se incrementan por las hospitalizaciones y secuelas de eventos vasculares. Por otro lado, los costes indirectos se centran en los gastos derivados por la menor productividad laboral y el absentismo laboral de los pacientes con AOS. A todo ello hay que sumarle las consecuencias derivadas de los accidentes de tráfico que sufren con más frecuencia estos pacientes debido a la somnolencia diurna excesiva.

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento más eficaz de la AOS es la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure, Presión positiva continua en las vías aéreas) (12). Este mecanismo se basa en la aplicación de una presión positiva continua durante el sueño para estabilizar la vía aérea superior. Al impedir el colapso respiratorio, se normaliza la estructura del sueño y se minimizan los episodios de hipoxia intermitente (12).

Figura 1:

Registro de poligrafía.

Imagen de nuestro estudio obtenida con el permiso del paciente.



1.4 Relaciones entre ictus isquémico y AOS

1.4.1 Epidemiología de AOS en el ictus isquémico

En pacientes con ictus, los problemas de sueño pueden ser una condición preexistente o una consecuencia del problema vascular. Independientemente de la relación cronológica entre ambas entidades, la importancia radica en las implicaciones pronósticas. En este sentido, se ha demostrado que la AOS aumenta la incidencia, recurrencia y mortalidad del ictus (13). Además, la AOS es un factor de riesgo independiente para el ictus (13).

Sobre la historia natural de la enfermedad, existen varios trabajos que subrayan que la AOS no tratada se relaciona con II silente o recurrente y una mortalidad global más alta a largo plazo (14) (15). Un análisis por protocolo de un metaanálisis reciente de ensayos controlados y randomizados ha demostrado, por primera vez, que una buena adherencia de CPAP se relaciona con la prevención de eventos vasculares mayores, especialmente ictus (13). Una explicación fisiopatológica podría ser que el cerebro es más sensible a las oscilaciones hemodinámicas producidas por la AOS (13). Por su parte, el flujo miocárdico solo se recibe en diástole, constituyendo un mecanismo de protección para el corazón de las fluctuaciones de la presión sistólica que podría desencadenarse con la AOS (13).

Existen evidencias basadas en estudios transversales que confirman que la AOS es más frecuente en pacientes con ictus isquémico que en la población general (11). En nuestro país, la prevalencia estimada de AOS en la población con ictus oscila según los estudios entre el 62-85% (11). Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos sobre la AOS ni las apneas centrales del sueño en la región del cinturón español del ictus. Esta zona geográfica situada en Andalucía se caracteriza por una mayor prevalencia de enfermedades vasculares, por lo que sería interesante conocer el porcentaje de AOS, que es esperable que sea más alto que en el resto del país.

En la guía vigente de prevención secundaria de II publicada en 2021, se recomienda el cribado de AOS por primera vez, pero no se especifica la fase exacta del ictus en la que plantear esta intervención por la ausencia de evidencias (16). Por ello, cada vez son más los grupos de médicos implicados en patologías vasculares y respiratorias que pretenden establecer protocolos de actuación para el cribado de AOS desde la fase aguda del ictus.

Por último, tampoco existe consenso sobre las mejores escalas para realizar el cribado de AOS en pacientes con ictus. Las escalas que han obtenido mejor rendimiento diagnóstico son las variantes de STOP-BANG, especialmente combinadas con parámetros de oximetría (17).

1.4.2 Calidad de vida, AOS e ictus isquémico

La irrupción de la recomendación de cribado de AOS en los pacientes con II en las guías (16) ha impulsado que continúe el debate sobre los efectos de la CPAP. Existe controversia sobre si el tratamiento con CPAP puede prevenir la aparición de eventos vasculares mayores. En el último ensayo clínico randomizado sobre el tema, no se

objetivó un beneficio sobre este objetivo (12). Sin embargo, la mayoría de expertos coinciden en que estos resultados están condicionados por la metodología del estudio, la adherencia de la CPAP, el tipo de evento vascular y la población diana (9). Por ello, se preconiza un cambio en el paradigma del diseño de los estudios para poner en valor los factores previamente descritos (18) (13). La mayoría de autores apoyan la tesis de que el tratamiento con ventilación mecánica no invasiva se asocie con un mejor pronóstico neurológico del ictus (18). Una de las hipótesis fisiopatogénicas puede ser la relación entre el deterioro neurológico en fase hiperaguda de ictus y los fenómenos de robo vascular que pueden agravarse por la AOS.

Por otro lado, otros beneficios de la CPAP como la mejoría de la somnolencia y el control de la hipertensión arterial están claramente demostrados (16). Además, también se ha demostrado que la CPAP reduce el riesgo de accidentes de tráfico en pacientes con AOS. No se ha demostrado hasta el momento mejoría de calidad de vida (CV) en pacientes con II y AOS tratados con CPAP. Tampoco existen evidencias todavía sobre el efecto de las medidas higiénico-dietéticas (retirada de benzodiazepinas, recomendación de pérdida ponderal, reducción de consumo de alcohol y dormir en decúbito lateral) en la CV de pacientes con AOS e II.

Respecto a la elección de la escala para la valoración de la CV, la “36-Item Short Form Survey” (SF-36) se sigue perfilando como la más universal porque dispone de numerosos estudios de validación y replicación en poblaciones extensas (19). Además, como se ha estudiado su aplicación a varias patologías, permite la comparación de resultados entre distintas enfermedades (19). El desglose de los resultados por ítem de salud mental y física en esta escala también es un valor añadido para evaluar las diferentes dimensiones de la CV (19). No existen estudios sobre la presencia de factores que puedan contribuir a la CV (como la edad o la discapacidad) en pacientes con II.

En conclusión, existe un área de incertidumbre en la evidencia sobre si una intervención de cribado y tratamiento de AOS (CPAP y medidas higiénico-dietéticas) podría mejorar la CV en una población con II.

2 HIPÓTESIS

2.1 Justificaciones de los estudios

La justificación del estudio se puede explicar según los tres temas previamente comentados.

En primer lugar, carecemos de estudios de prevalencia de AOS en pacientes con IIA en nuestro medio del sur de España. Dado que nos encontramos en una zona de alta prevalencia de enfermedades vasculares (llamada cinturón del ictus español), sería interesante conocer el porcentaje de comorbilidad AOS. El diagnóstico y tratamiento precoz de la AOS podría minimizar los eventos vasculares.

En segundo lugar, no existen casos publicados hasta la fecha de familias que asocien II y AOS. Por ello, es revelador estudiar los factores que pueden influir en estas asociaciones a través de una familia que padece ambas patologías.

Por último, no existen todavía evidencias sobre si una intervención de cribado y tratamiento de AOS en pacientes con II puede mejorar la CV. Los logros en la CV pueden repercutir positivamente en la recuperación funcional del II.

2.2 Preguntas de investigación.

La primera pregunta de investigación consiste en determinar la prevalencia de AOS oculta en pacientes ingresados por II agudo en Sevilla. Además, otra interrogación aún abierta es estudiar si existen asociaciones familiares entre II y AOS. Por último, nos preguntamos si una intervención de cribado y tratamiento de AOS en paciente con II podría mejorar la CV.

2.3 Hipótesis

Respecto a la prevalencia, nuestra hipótesis es que debería existir un alto porcentaje de AOS entre los pacientes con II agudo en nuestra región del cinturón español. Para ello, nos basamos en el acúmulo de factores de riesgo y enfermedades vasculares en nuestra comunidad.

Pasando al punto sobre asociaciones familiares, consideramos que pueden existir casos de agrupación de ambas patologías entre individuos que comparten factores genéticos y anatómicos comunes.

A nivel de la intervención sobre el cribado de AOS, nuestra hipótesis es que, según los hallazgos de los estudios comentados previamente, el tratamiento de la patología obstructiva respiratoria puede mejorar la CV en pacientes con II.

3 OBJETIVOS

3.1 Epidemiología de ictus y AOS

Determinar la prevalencia de AOS oculta en pacientes con IIA en el cinturón del ictus español.

3.2 CADASIL y AOS

Estudiar si existen posibles asociaciones familiares de AOS e IIA y cuáles pueden ser las posibles explicaciones.

3.3 Calidad de vida, AOS e ictus isquémico

Estimar si un programa de intervención sobre cribado y tratamiento de AOS en pacientes con II agudo puede mejorar la CV.

4 METODOLOGÍA

4.1 Diseño

El primer objetivo requirió un trabajo con un diseño transversal en la unidad de ictus que fue realizado en 2018.

El segundo objetivo se desarrolló mediante un estudio observacional de descripción de casos clínicos en una misma familia.

El objetivo tercero se evaluó mediante estudio cuasi-experimental con dos grupos y un diseño en series temporal. Durante 2018 se reclutó el grupo de intervención, al que se le aplicó una intervención sobre AOS (CPAP si precisa, recomendación de pérdida ponderal, dormir en decúbito y suspensión de benzodiacepinas). Durante 2019, se reclutó el grupo control, aplicando en ellos la práctica clínica habitual. En ambos grupos, se aplicó la escala SF-36 de CV (19) de forma telefónica al sexto mes del ictus.

4.2 Población de estudio: criterios de inclusión y de exclusión

En los tres trabajos se incluyeron pacientes con ictus isquémicos de <72 horas de evolución. Los criterios de exclusión fueron: mRS basal >3, oxigenoterapia domiciliaria por cualquier motivo, deterioro cognitivo grave, tumor de vías aéreas superiores, enfermedad neuromuscular, diagnóstico previo de AOS, inestabilidad clínica o agitación durante el ingreso por el IIA.

El diagnóstico de II ha sido realizado por neurólogos vasculares en base a la clínica paroxística focal con una duración habitualmente mayor de una hora y que se acompaña de lesión aguda en neuroimagen. Las actuaciones realizadas para el tratamiento agudo y la prevención del II han seguido las recomendaciones de las guías vigentes de “American

Stroke Association” (16). La gravedad de la focalidad neurológica en el IIA se ha evaluado mediante la escala “National Institute of Health Stroke Scale” (NIHSS). El grado de discapacidad tras la fase aguda del ictus se ha objetivado mediante la escala “modified Rankin Score” (mRS).

4.3 Metodología de las pruebas realizadas

Para el diagnóstico de AOS se han tenido en cuenta los criterios diagnósticos de un consenso internacional publicados recientemente (20). Según este documento, se debe cumplir al menos uno de los dos siguientes criterios:

A) Detección de al menos 5 eventos de predominio obstructivo por cada hora de monitorización en una prueba de sueño, siempre que se acompañe de: somnolencia diurna excesiva, fatiga, insomnio o sueño no reparador.

B) Detección de al menos 15 eventos de predominio obstructivo por cada hora de monitorización en una prueba de sueño (aunque sea asintomático).

En los tres estudios presentados, se ha realizado poligrafía en todos los pacientes. En el primer trabajo, en los casos en los que existían artefactos en la poligrafía, se realizó también polisomnografía.

Para el estudio de poligrafía, el equipo empleado fue el Sleep and Go (Silver Group). Este dispositivo consta de bandas torácica y abdominal para determinar la impedancia, un sensor en forma de cánula para estudiar el flujo nasal, un termistor y pulsioxímetro de dedo para evaluar la saturación arterial de oxígeno.

La definición aceptada de apnea en la poligrafía es la ausencia o reducción de más del 90% de la señal respiratoria durante más de 10 segundos de duración, medida por termistor o cánula nasal (20). Las apneas se clasifican en:

- Obstructivas: presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
- Centrales: ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
- Mixtas: evento respiratorio que comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.

La hipopnea se define como una reducción discernible ($> 30\%$ y $<90\%$) del flujo o los movimientos respiratorios durante más de 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación mayor del 3% (20).

Los datos de los registros polisomnográficos se han analizado según los criterios de codificación y cuantificación de los manuales vigentes (20). Los registros se clasifican en las diferentes fases de sueño en periodos de 30 segundos (llamados épocas). En esta normativa, el sueño No REM se divide en N1, N2, y N3. Las fases N1 y N2 corresponden al sueño superficial, y la fase N3 corresponde al sueño de onda lenta profundo (20).

El equipo de registro para la realización del polisomnograma fue el Nihon Coden EEG-1200 System Program Version 01-91. El programa para la realización y análisis del polisomnograma ha sido el Polysmith Acquisition and Review (Neurotronics, Inc), Version 9.0.6900.831.

Las definiciones de apneas e hipopneas en polisomnografía son similares al apartado anterior con la principal diferencia que se añade otro concepto. Se trata de los esfuerzos

respiratorios asociados a microdespertares (ERAM). Este término de ERAM se define como el periodo de más de 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio que acaba con un microdespertar (20).

Los parámetros valorados en ambas pruebas de sueño son:

- Índice de eventos respiratorios (IER) por hora de registro.
- CT90%: porcentaje de tiempo respecto al total del estudio en el que el tiene una saturación menor del 90%.
- Saturación media y mínima.
- Índice de desaturaciones por hora.

En el segundo trabajo, describimos una serie de pacientes de una misma familia que consultaron en urgencias por sospecha de ictus durante 2019-2021. El seguimiento se realizó en consultas de neurovascular siguiendo la práctica clínica habitual descrita en las guías de prevención secundaria vigentes. Durante la primera noche de ingreso, los profesionales de enfermería observaban el patrón de sueño. A la mañana siguiente, se aplicaba la escala STOP-BANG-O (17). Si el resultado de la escala era >4 , se realizaba poligrafía en la segunda noche.

4.4 Metodología de la intervención realizada

La principal intervención realizada acontece en el tercer estudio. En este trabajo, se instauró tratamiento con CPAP en pacientes con AOS moderado o grave (IER mayor o

igual de 15). Otra indicación de esta terapia sería que los pacientes con AOS leve tuvieran síntomas como somnolencia diurna excesiva o hipertensión refractaria (20). Se consideró que existía buena adherencia de la CPAP si se empleaba más de 4h por noche o más del 70% de las noches (20).

El seguimiento neurológico al sexto mes del ictus se realizó mediante entrevistas telefónicas estructuradas. El grado de discapacidad se estableció mediante la escala mRS. Para la CV, se empleó la versión española de la escala SF-36 (19). Los resultados más altos en esta escala SF-36 indicaban mejor CV. Tanto la escala mRS como la SF-36 han sido validadas para su aplicación telefónica (21).

El “endpoint” principal de este tercer estudio fue el resultado de SF-36 al sexto mes del ictus. El “endpoint” secundario fue la mediana de mRS y el porcentaje de pacientes con $mRS \leq 2$ al sexto mes del alta del ictus.

En el segundo trabajo, se ha realizado otra intervención que consistió en que tras realizar la poligrafía en base al resultado de la escala aplicada, se indicaba CPAP a partir del grado moderado de AOS.

4.5 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 25.0 para Windows del software SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York) y con R 4.0.3. Los resultados fueron presentados como estimaciones con intervalos de confianza al 95%.

Los test de U de Mann-Whitney, Pearson o Chi-cuadrado se emplearon para detectar diferencias significativas entre grupos. El test de Kruskal–Wallis se utilizó para

determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre dos o más grupos. Se estableció un p-valor significativo si era < 0.05 .

En el tercer trabajo, se incluyó un análisis por protocolo y otro por intención de tratar. El análisis de regresión logística binaria se empleó para determinar la inclusión de variables clínicas en la escala SF-36. Todos los valores de p se establecieron a dos colas. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Para una hipótesis a dos colas, el tamaño muestral recomendado era 55 en el grupo de intervención y 62 en el control.

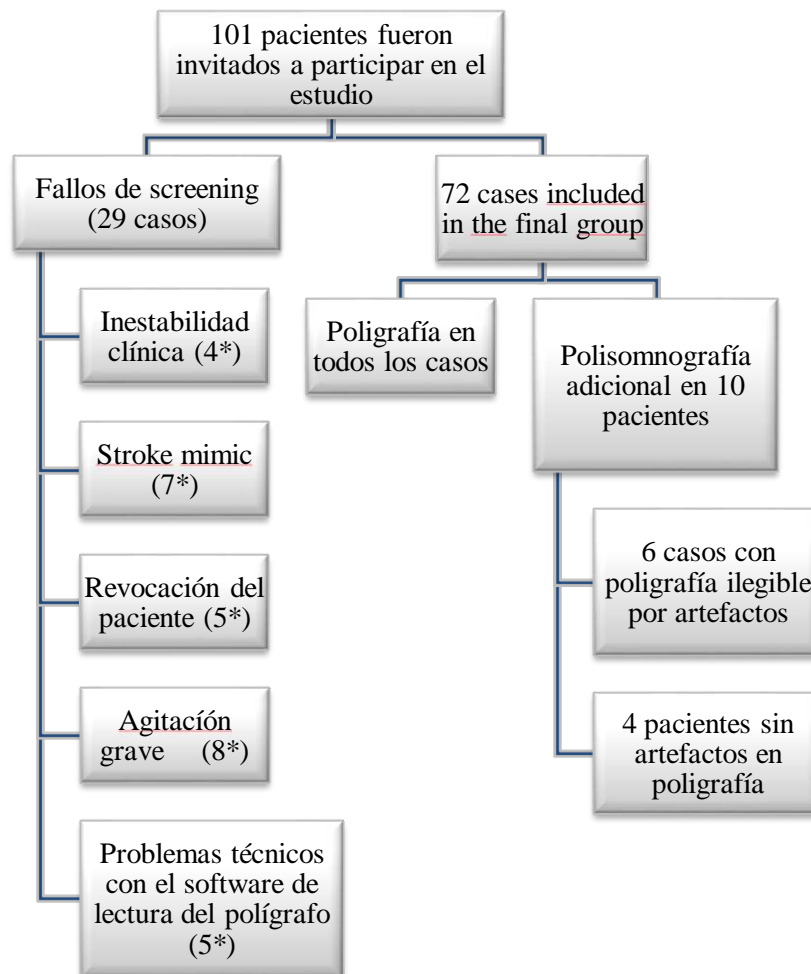
5 RESULTADOS

5.1 Epidemiología del ictus y la AOS

Se invitaron a 101 pacientes a participar en el estudio (Figura 2).

Figura 2

Diseño del estudio (tamaño muestral y fallos de screening)



Se produjeron 29 fallos de screening. Las principales razones de fallos de screening fueron: inestabilidad clínica después de la inclusión en el estudio en 4 casos, agitación grave en 8 pacientes, 7 stroke-mimics, revocación del consentimiento informado en 5 casos y problemas técnicos con el software de análisis de lectura de poligrafía en 5

pacientes. Finalmente, se seleccionó una muestra de 72 pacientes con II agudo. Las características clínicas basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Datos clínicos basales de la muestra

	Todos los pacientes (n=72)	IER < 15 (n=27)	IER ≥ 15 (n=47)	P
Edad media ± desviación estándar (DE)	70.46 ± 10.83	72.4 ±11.2	69.3 ± 10.6	0.23 [†] 0.21 [†]
Mujeres (%)	30.60	28.90	33.30	0.692 [‡]
Diabetes (%)	33.30	33.30	33.30	0.60 [‡]
Dislipemia (%)	29.20	25.90	31.10	0.64 [‡]
Hipertensión (%)	63.9	55.6	68.9	0.25 [‡]
Fibrilación auricular (%)	11.10	11.10	11.10	0.64 [‡]
Cardiopatía isquémica (%)	15.30	11.10	17.80	0.45 [‡]
Tratamiento con benzodiazepinas en los últimos 3 meses (%)	25	25.9	24.4	0.89 [‡]

Tratamiento con opioides en los últimos 3 meses (%)	11.10	11.10	11.10	0.64‡
Media de IMC ± DE	27.07 ± 4.50	25.37 ± 4.37	28.09 ± 4.30	0.01[‡] †
Arteriopatía periférica (%)	9.70	7.40	11.10	0.61‡
Ictus previo (%)	16.70	14.80	17.80	0.74‡
Debut del ictus entre 18.00-06.00 horas (%)	32.40	20.00	39.50	0.09‡
Paresia facial ** (%)	54.20	37.00	64.40	0.02‡
Paresia hipoglosa ** (%)	4.20	3.70	4.40	0.87‡
Disfagia** (%)	30.60	29.60	31.10	0.89‡
NIHSS basal > 4 (%)	39.4	37.00	40.90	0.74‡
Media de perímetro de cuello (centímetros) ± DE	42.13 ± 5.03	40.30 ± 4.89	43.14 ± 4.92	0.02[‡] † 0.04[‡]

Tratamiento				
endovascular	13.90	15.90	11.10	0.37‡
hiperagudo (%)				
Trombolisis (%)	26.4	37.00	20.00	0.11‡

*IER: Índice de Eventos Respiratorios.

[‡] T de Student. Se asumen las mismas varianzas.

‡ Test de Chi cuadrado o el exacto de Fisher.

† Test de Mann-Whitney U.

La mediana de la puntuación en la escala NIHSS basal fue de 4. Se detectó oclusión de vaso grande en el 29,16% de los casos. En el grupo de pacientes con ictus previos, el 69.23% tuvo solo un evento neurovascular. Los pacientes con deterioro cognitivo eran de causa vascular o por Alzheimer y tenían un grado leve o moderado. En el análisis univariante, los pacientes con AOS moderado o grave, se asociaban de forma significativa a una mayor tendencia de obesidad ($p=0.01$) y un perímetro de cuello elevado ($p=0.02$) (Tabla 1). La presencia de paresia facial se asoció significativamente con AOS moderado o grave ($p=0.02$). No se ha encontrado ninguna asociación entre la gravedad del ictus en NIHSS basal y la gravedad de AOS (Tabla 1).

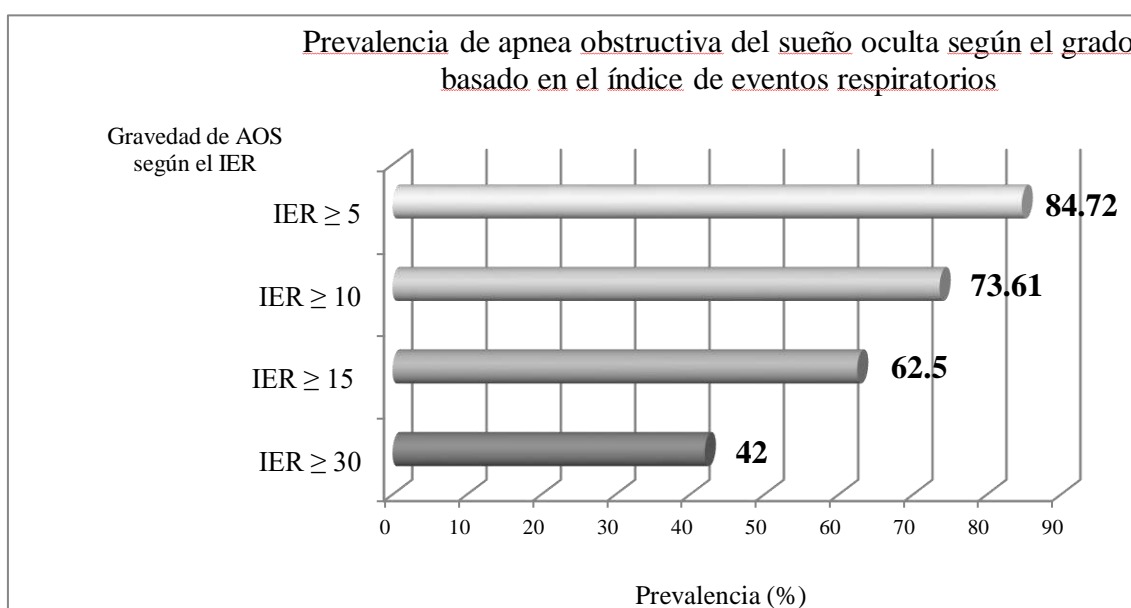
Se realizó poligrafía en todos los casos. La polisomnografía se hizo en 10 pacientes (6 casos con poligrafía ilegible por artefactos). En los otros 4 pacientes en los que se realizó polisomnografía, la poligrafía no presentaba artefactos. En estos 4 casos, la concordancia

diagnóstica para el grado de AOS entre poligrafía y polisomnografía fue del 100%. La media de la variación del IER entre las dos pruebas en estos 4 pacientes fue 4.5 (resultados más elevados en polisomnografía). Todos los pacientes se realizaron alguna prueba de sueño, por lo que no se ha recogido ningún dato ausente.

En el grupo de pacientes en el que se realizó la poligrafía, la factibilidad de esta prueba fue del 91.38% porque tan solo 7 de 72 registros no pudieron analizarse por artefactos. Además, estos problemas ocurrieron todos al inicio del estudio mientras se perfeccionaba la curva de aprendizaje para la realización del estudio. En estos pacientes en los que se detectaron artefactos en la poligrafía, se realizó una polisomnografía. La media del tiempo transcurrido desde el inicio del ictus hasta la realización de la prueba de sueño fue 35.9 horas para la poligrafía y 101 días para la polisomnografía.

La prevalencia de AOS oculta en nuestro estudio fue 84.72% (punto de corte de IER en 5 por hora en concordancia con las guías). La prevalencia de AOS oculta según el punto de corte del IER se representa en la figura 3.

Figura 3



Si analizamos los pacientes que tenían AOS oculta, el grado más frecuente era el grave, que se detectó en el 59.34% de los casos. Los grados leves y moderados se detectaron en un total de 20.33% en cada grupo con respecto al total de los positivos.

La media del IER obstructivo fue 18.46 ± 20.33 en pacientes con $IER \geq 15$ versus 4.93 ± 10.77 en pacientes con $IER < 15$ ($p=0.002$) (Tabla 2). La media del IER central fue 6.57 ± 10.95 en el grupo de pacientes con $IER \geq 15$ versus 0.81 ± 1.62 en casos con $IER < 15$ ($p=0.002$). La media de IER central en toda la muestra fue 4.41 ± 9.12 (Tabla 2).

Tabla 2

Resultados de las pruebas de sueño

(n=72)	
Media de IER ^{*a} ± desviación estándar (DE)	26.70 ± 27.43
Media de IER obstructivo ± DE	13.39 ± 18.50
Media de IER central ± DE	4.41 ± 9.12
Media de IER mixto ± DE	5.75 ± 11.52
Media de CT90 (%) ^{*b} ± DE	19.42 ± 25.97
Media de saturación mínima de oxígeno (%) ± DE	75.61 ± 13.42
Media de saturación media de oxígeno (%) ± DE (n=72)	92.03 ± 4.41
Media de índice de desaturaciones (eventos por hora) ± DE	29.22 ± 26.65

^{*a} IER: índice de eventos respiratorios (por hora de estudio de sueño)

^{*b} CT90: porcentaje de tiempo del estudio de sueño en el que el paciente permanece con saturación de oxígeno <90%

Los criterios diagnósticos de apneas centrales del sueño (ACS) solo se cumplieron en 2 pacientes (1.38% del total de la muestra) y en ambos casos se trataba de un trastorno comórbido con AOS. En uno de estos dos pacientes, se detectó un patrón de Cheynes–Stokes.

En los pacientes en los que la poligrafía fue normal, no se realizaron más estudios porque no tenían síntomas típicos de AOS.

5.2 CADASIL y AOS

Describimos una serie de pacientes de una misma familia que consultaron en urgencias por sospecha de ictus durante 2019-2021. Durante la primera noche de ingreso, los profesionales de enfermería observaban el patrón de sueño. A la mañana siguiente, se aplicaba la escala STOP-BANG-O (17). Si el resultado de la escala era >4 , se realizaba poligrafía en la segunda noche. A partir del grado moderado de AOS, se indicaba CPAP.

A continuación, mostramos en la Tabla 3 las características clínicas, genéticas y de neuroimagen de nuestra serie:

Tabla 3:

Resumen de las características de la serie

	Paciente nº1	Paciente nº2	Paciente nº3	Paciente nº4
Puntos en escala STOP-BANG-O	3	7	2	7
Snoring	No	Sí	No	Sí
Tired	No	No	Sí	Sí
Observed apneas	No	Sí	No	Sí
High blood Pressure	Sí	Sí	No	Sí
Body mass index	No	Sí	No	No
Age >50 years*	Sí	Sí	No	No
Neck circumference >40 cm	No	Sí	No	Sí
Male Gender	Sí	No	Sí	Sí
Oxygen desaturation value $\leq 88\%^{**}$	No	Sí	No	Sí
Apnea obstructiva del sueño (grado)	No	Sí (grave)	No	Sí (grave)
Migraña	No	Sí	No	Sí
Demencia vascular	No	Sí	No	Sí
Ictus (número)	No	Sí (2)	Sí (1)	Sí (1)
NIHSS basal en primer ictus	-	5	1	11
Edad en años al debut (en la actualidad)	- (39)	32 (69)	28 (37)	42 (48)
mRS*** al tercer mes del último ictus	0	4	0	3
CADASIL confirmado genéticamente	No	Sí	Sí	Sí
Neuroimagen típica de CADASIL	No	Sí (Leucaraiosis grave frontal con afectación de cápsulas externas)	Sí (Leucaraiosis grave frontal con afectación de cápsulas externas)	Sí (afectación de sustancia blanca en polos temporales)

*: Edad >50 años en el momento de la aplicación de la escala.

** : Desaturación <88% en pulsioximetría nocturna o caída de más de 2 puntos respecto al valor basal diurno durante al menos 5 segundos.

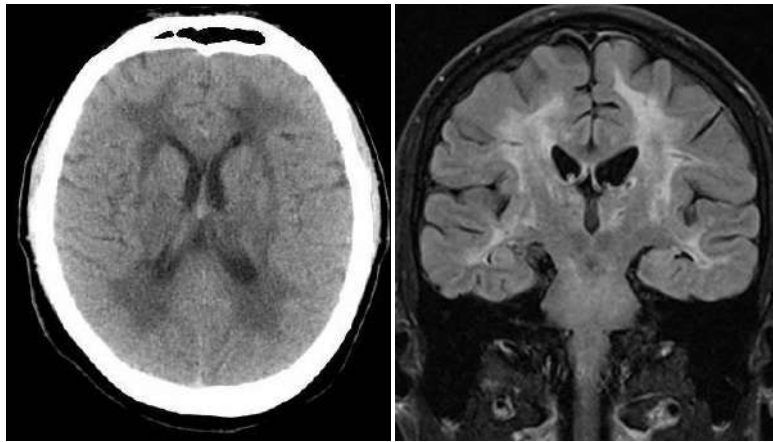
***: mRS: modified Rankin Score

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

En la figura 4, mostramos la neuroimagen de los pacientes citados:

Figura 4

Neuroimagen



Pie de figura 4:

Izquierda:

TC craneal del paciente número 2:

Leucaraiosis frontotemporal intensa y confluyente con afectación de cápsulas externa típico de CADASIL.

Derecha:

RMN del paciente número 2:

Afectación de polos temporales típica de CADASIL.

El paciente número 4 (hijo de los dos primeros) ingresó en 2020 por ictus isquémico que cursó con hemiplejia izquierda y anartria (Tabla 3). Se realizó fibrinólisis intravenosa con alteplasa. En 2021 ha sufrido otra recurrencia.

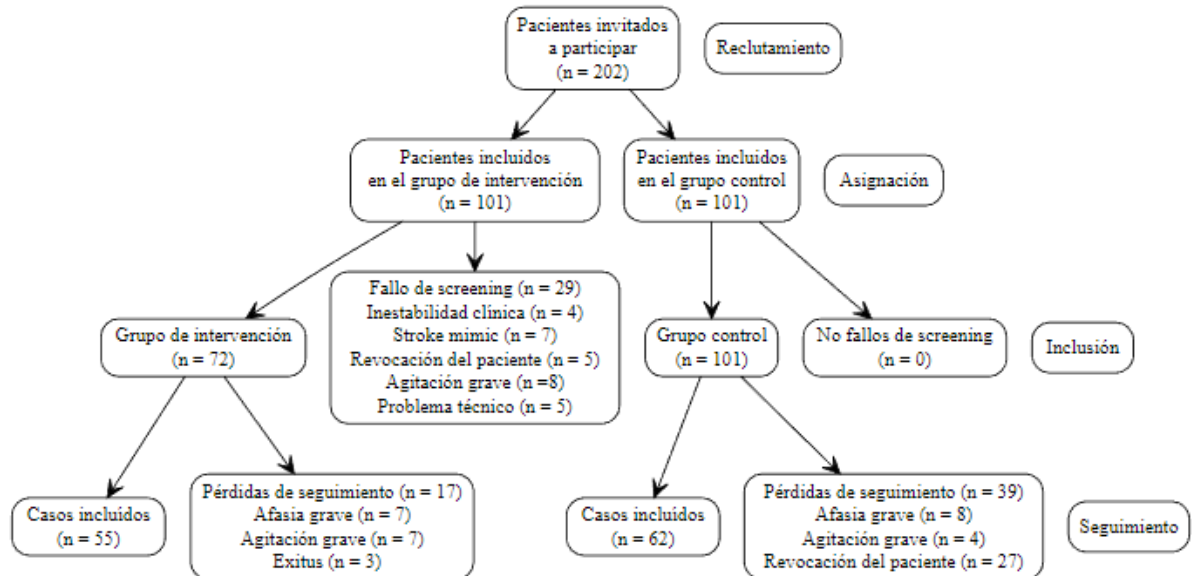
Se realizó un estudio genético en todos los casos, corroborándose CADASIL (mutación c.1241C>G en gen NOTCH-3) en los pacientes 2, 3 y 4. Se prescribió aspirina en estos tres casos, mientras que las estatinas se han instaurado solo en un paciente que tenía el perfil lipídico alterado. La paciente 2 tiene buena adherencia a CPAP y no ha vuelto a tener recurrencias. El paciente número 4 ha rechazado esta terapia respiratoria y tampoco ha tenido recurrencias del ictus.

5.3 Calidad de vida, ictus y AOS

Un total de 202 pacientes fueron invitados a participar en el estudio (Figura 5).

Figura 5

Diseño del estudio.



Las causas de muerte en el grupo de intervención fueron: accidente de tráfico por somnolencia, infarto agudo de miocardio y neumonía. Todos estos pacientes tenían AOS grave con pobre adherencia a CPAP. No se registró ningún fallecimiento en el grupo control.

Debido a la ausencia de financiación para este estudio y la alta carga asistencial en nuestra área, el tamaño muestral fue reducido. Las características clínicas basales de ambos grupos fueron homogéneas (Tabla 4).

TABLA 4

Características basales en los grupos de intervención y control

	Total	Inter- vención	Control	Df	χ^2	Z	U	P
n (%)	117 (100 %)	55 (47%)	62 (53%)					
Edad, mediana IQR)	72 (14)	70 (14)	72 (15)			-.265	1656	.791 ^b
Sexo femenino, n (%)	42 (35.9)	16 (29.1)	26 (41.9)	1	2.09			.148 ^a
Diabetes, n (%)	33 (28.2)	17 (30.9)	16 (25.8)	1	.375			.540 ^a
Dislipemia, n (%)	38 (32.5)	16 (29.1)	22 (35.5)	1	.543			.461 ^a
Hipertensión, n (%)	82 (70.1)	36 (65.5)	46 (74.2)	1	1.06 2			.303 ^a
Fibrilación auricular basal, n (%)	17 (14.5)	7 (12.7)	10 (16.1)	1	.272			.602 ^a

Cardiopatía isquémica, n (%)	15 (12.8)	8 (14.5)	7 (11.3)	1	.276			.599 ^a
Arteriopatía periférica, n (%)	7 (6.0)	4 (7.3)	3 (4.8)	1	.307			.705 ^a
Ictus previo, n (%)	24 (20.5)	12 (21.8)	12 (19.4)	1	.108			.742 ^a
Fumadores, n (%)	24 (20.5)	14 (25.5)	10 (16.1)	1	1.55 5			.212 ^a
Tratamiento con benzodiace- pinas en los 3 meses previos, n (%)	21 (17.9)	13 (23.6)	8 (12.9)	1	2.28 0			.131 ^a
Tratamiento con opioides en los 3 meses previos, n (%)	9 (7.7)	8 (14.5)	1 (1.6)	1	6.86 5			.012 ^a

Paresia facial, n (%)	65 (55.6)	28 (50.9)	37 (59.7)	1	.908			.341 ^a
NIHSS basal, mediana (IQR)	4 (5)	4 (4)	5 (5)					
Oclusión de gran vaso, n (%)	34 (29.1)	16 (29.1)	18 (29)	1	.000			.994 ^a
Tratamiento endovascular hiperagudo, n (%)	21 (17.9)	8 (14.5)	13 (21)	1	.816			.366 ^a
Trombolisis, n (%)	18 (15.4)	10 (18.2)	8 (12.9)	1	.624			.430 ^a

IQR: Rango intercuartílico. df: Grados de libertad.

^a Test Chi-Squared test. ^b Mann-Whitney U test.

En el grupo de intervención, el 89% de los pacientes tenían AOS. Entre los pacientes con AOS en el grupo de intervención, se observó un grado grave en el 47.8%. La CPAP se indicó en 47 pacientes (85.5% de los casos en el grupo de intervención). Dieciocho pacientes rechazaron la CPAP (38.3% de los casos indicados) debido a concepciones

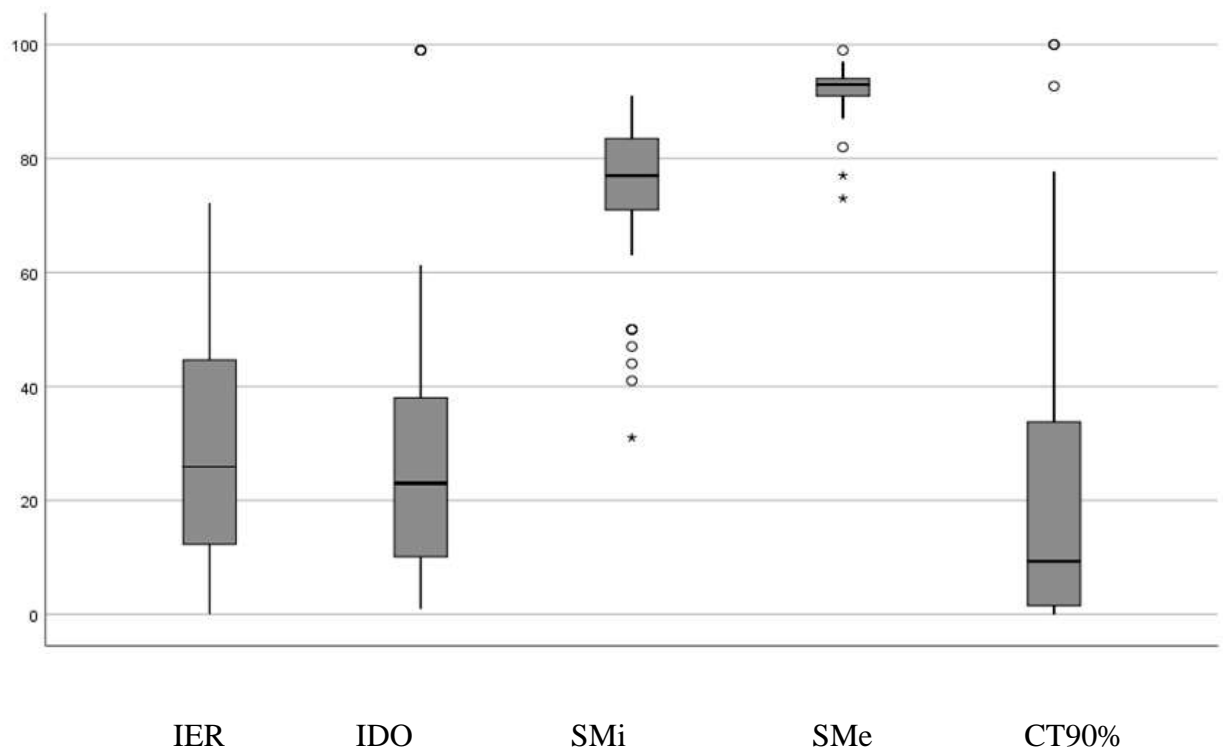
previas sobre las molestias de la terapia a pesar de una adecuada información médica.

Una buena adherencia fue conseguida en 16 pacientes (34% de los casos con indicación).

Los resultados de las poligrafías del grupo de intervención se muestran en la Figura 6.

Figura 6:

Box-and-whisker plot de los parámetros de sueño del grupo de intervención



IER: Índice de eventos respiratorios

IDO: Índice de desaturación de oxígeno: promedio del número de desaturaciones (disminución en la saturación de oxígeno media de > 3% durante al menos 10 segundos)

SMi: Saturación mínima de oxígeno

SMe: Saturación media de oxígeno

CT90%: porcentaje del tiempo del estudio en el que el paciente tiene una saturación de oxígeno < 90%

En el endpoint primario, una diferencia significativa ($p < 0.05$) se detectó en 6 de los 8 dominios de la escala SF-36 (Figura 7) al sexto mes del IIA.

Figura 7:

Resultados de la escala de calidad de vida SF-36 en pacientes con ictus en los grupos de intervención y control



Los cuadrados verdes representan el grupo de intervención.

Los círculos rojos representan el grupo control.

PF = Funcionamiento físico.

PRF = Funcionamiento del rol físico.

BP = Dolor corporal.

GHP = Percepciones de salud genera.

VIT = Vitalidad.

SRF = Funcionamiento del rol social.

ERF = Funcionamiento del rol emocional.

Todos los ítems de la escala SF-36 excepto el funcionamiento social y la salud mental fueron mejores en el grupo de intervención que en el control. El porcentaje de pacientes con sumatorio de componente físico ≥ 50 fue 38.18% en el grupo de intervención (Tabla 5) versus 14.5% en el grupo control (odds ratio 3.637; intervalo de confianza al 95% 1.491-8.873; p 0.003). Los análisis por intención de tratar y por protocolo se representan en la tabla 5.

Tabla 5:

Análisis por intención de tratar y por protocolo en los resultados de calidad de vida

Análisis por protocolo n (%)	Total 117 (100%)	A 16 (13.7%)	B 39 (33.3)	Control 62 (53%)	df	H	<i>p</i>
Funcionamiento físico, mediana (IQR)	65 (50)	85 (37)	75 (40)	57.5 (50)	2	7.352	.025
Rol físico, mediana (IQR)	25 (100)	75 (94)	25 (75)	0 (75)	2	9.976	.007
Dolor corporal, mediana (IQR)	72 (44)	87 (24)	84 (29)	62 (49)	2	7.304	.026
Salud general, mediana (IQR)	67 (34)	82 (28)	72 (37)	60 (32)	2	14.411	.001
Vitalidad, mediana (IQR)	60 (35)	70 (24)	65 (25)	50 (31)	2	11.604	.003

Funciona- miento social, mediana (IQR)	75 (63)	87.5 (53.1)	75 (50)	81.2 (53)	2	2.086	.352
Rol emocional, mediana (IQR)	33.3 (100)	100 (91.6)	100 (100)	0 (100)	2	6.039	.049
Salud mental, mediana (IQR)	60 (17)	57.5 (10)	60 (10)	60 (32)	2	.994	.608
Sumatorio del componente físico, mediana (IQR)	42.9 (17.8)	49.4 (22.8)	47.2 (19.1)	37.8 (13.9)	2	16.935	.000
Sumatorio del componente mental, mediana (IQR)	60 (22.8)	50.5 (14.2)	52.9 (21.1)	67.1 (21.9)	2	13.160	.001

Análisis por intención de tratar n (%)	Total 117 (100%)	A 29 (24.8%)	B 26 (22.2)	Control 62 (53%)	df	H	P
Funcionamiento físico, mediana (IQR)	65 (50)	29 (24.8)	26 (22.2)	57.5 (50)	2	8.894	.012
Rol físico, mediana (IQR)	25 (100)	85 (35)	65 (49)	0 (75)	2	9.781	.008
Dolor corporal, mediana (IQR)	72 (44)	25 (75)	50 (81)	62 (49)	2	7.129	.028
Salud general, mediana (IQR)	67 (34)	90 (29)	82 (29)	60 (32)	2	15.513	.000
Vitalidad, mediana (IQR)	60 (35)	77 (26)	72 (47)	50 (31)	2	11.589	.003
Funcionamiento	75 (63)	70 (30)	65 (22)	81.2 (53)	2	3.764	.152

social, mediana (IQR)							
Rol emocional, mediana (IQR)	33.3 (100)	87.5 (43.7)	56.2 (50)	0 (100)	2	5.902	.052
Salud mental, mediana (IQR)	60 (17)	100 (100)	100 (100)	60 (32)	2	.709	.702
Sumatorio del componente físico, mediana (IQR)	42.9 (17.8)	60 (10)	60 (10)	37.8 (13.9)	2	17.236	.000
Sumatorio del componente mental, mediana (IQR)	60 (22.8)	48.9 (19.4)	47.1 (18.8)	67.1 (21.9)	2	13.070	.001

IQR: Rango intercuartílico. df: Grados de libertad. Test de Kruskal-Wallis.

A: Pacientes del grupo de intervención tratados con CPAP con buena adherencia.

B: Pacientes del grupo de intervención tratados con CPAP con una pobre adherencia + pacientes que rechazaron CPAP + pacientes sin indicación de CPAP.

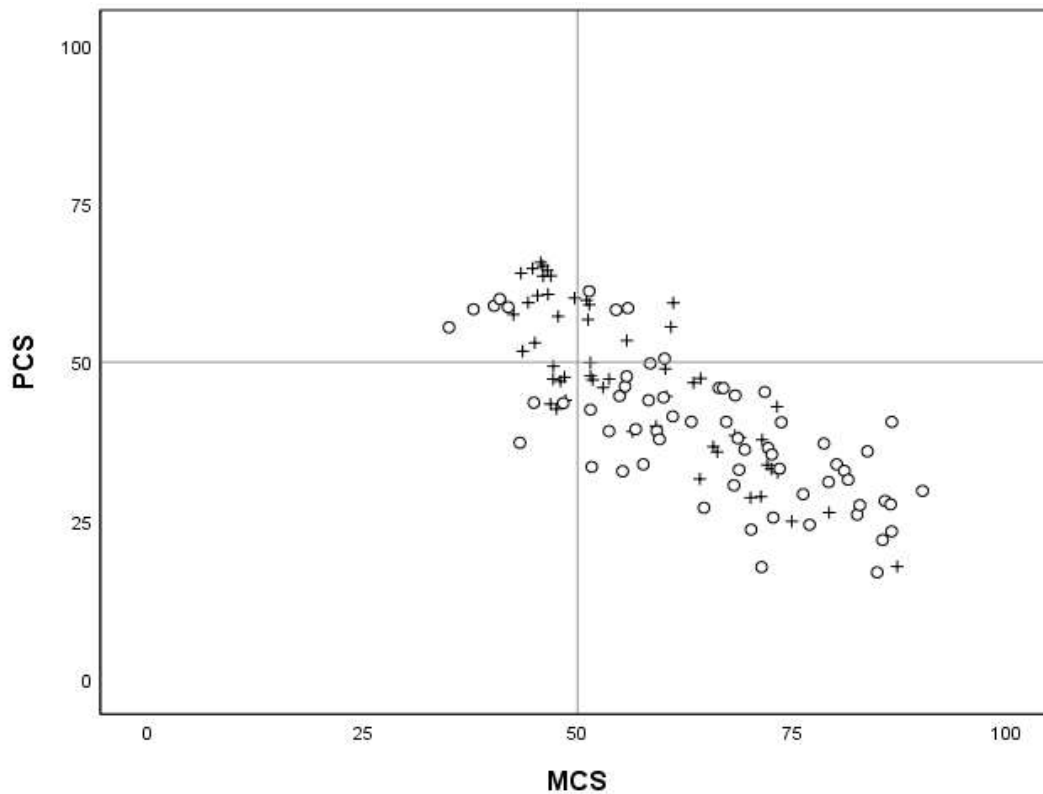
C: Pacientes del grupo de intervención tratados con CPAP (buena y mala adherencia).

D: Pacientes del grupo de intervención que rechazaron la CPAP + pacientes que no tenían indicación de CPAP.

Las diferencias en el sumatorio de los componentes mental y físico de la escala SF-36 entre los grupos se ilustran en la Figura 8.

Figura 8:

Diferencias entre el grupo de intervención y el control en el componente sumatorio físico (PCS) y el componente sumatorio mental (MCS) en la escala SF-36



+: Grupo de intervención

O: Grupo control

En el análisis univariante de toda la muestra, encontramos que la edad ≥ 70 años, el sexo masculino y el mRS ≤ 2 al sexto mes del IIA se relacionan con un buen sumatorio del componente físico de SF-36 ($p < 0.001$ en todos los casos). Una asociación entre el

porcentaje de pacientes con sumatorio de componente físico ≥ 50 y sexo masculino (90% vs 55.2%, p 0.005), edad ≥ 70 años (30% versus 67.8%, p 0.006) y mRS ≤ 2 al sexto mes del IIA (96.7% versus 63.2%, p 0.014) se comprobó también en el análisis multivariante (Tabla 6).

Tabla 6:

Factores asociados al sumatorio del componente físico y mental (PCS y MCS respectivamente) en los resultados de la escala SF-36

				Análisis univariante		Análisis multivariante	
n (%)	Total	PCS ≥	PCS <	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
	117 (100%)	50 (25.6)	50 (74.4)				
Sexo masculino, n (%)	75 (64.1)	27 (90)	48 (55.2)	7.3 (2 – 25.9)	.001	6.4 (1.7 – 24.5)	.006
Edad ≥ 70, n (%)	67 (57.3)	9 (30)	58 (66.7)	.2 (.08 – .5)	.000	0.2 (.1 – .7)	.010
Tratamiento con opioides, n (%)	9 (7.7)	3 (10)	6 (6.9)	1.5 (.3 – 6.4)	.692		
mRS basal ≤ 2, n (%)	110 (94)	29 (96.7)	81 (93.1)	2.1 (.2 – 18.6)	.676		

NIHSS basal \leq 3, n (%)	48 (41)	13 (43.3)	35 (40.2)	1.1 (.4 – 2.6)	.766		
Trombolisis , n (%)	18 (15.4)	4 (13.3)	14 (16.1)	.8 (.2 – 2.6)	.781		
Tratamiento endovascula r hiperagudo, n (%)	21 (17.9)	5 (16.7)	16 (18.4)	.8 (.2 – 2.6)	.832		
mRS al sexto mes \leq 2, n (%)	84 (71.8)	29 (96.7)	55 (63.2)	16.8 (2.1 – 129.8)	.000	13.4(1.6 – 108.6)	.015

				Análisis univariante	Análisis multivariante		
n (%)	Total 117 (100%)	MCS \geq 50 87 (74.4)	MCS < 50 30 (25.6)	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>

Sexo masculino, n (%)	75 (64.1)	87 (74.4)	30 (25.6)	.2 (.09 – .7)	.011	.3 (.1 – .9)	.044
Edad ≥ 70, n (%)	67 (57.3)	50 (57.5)	25 (83.3)	3.8 (1.5 – 9.1)	.002	3 (1.2 – 7.5)	.019
Tratamiento con opioides, n (%)	9 (7.7)	57 (65.5)	10 (33.3)	2.9 (.3 - 24.5)	.444		
mRS basal ≤ 2, n (%)	110 (94)	8 (9.2)	1 (3.3)	.4 (.05 – 4)	.676		
NIHSS basal ≤ 3, n (%)	48 (41)	81 (93.1)	29 (96.7)	1.2 (.5 – 3)	.574		
Trombolisis, n (%)	18 (15.4)	37 (42.5)	11 (36.7)	.8 (.2 – 2.7)	.821		
Tratamiento endovascular hiperagudo, n (%)	21 (17.9)	13 (14.9)	5 (16.7)	1.5 (.4 – 5.1)	.445		

mRS al sexto mes \leq 2, n (%)	84 (71.8)	17 (19.5)	4 (13.3)	.2 (.05 – .7)	.010	.2 (.07 – 1.04)	.058
--	--------------	--------------	-------------	---------------	------	--------------------	------

CI: Intervalo de confianza.

mRS 6 m: modified Rankin Score.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

La mediana del mRS al sexto mes del ictus fue 1 en toda la muestra y no se detectaron diferencias entre grupos (p 0.262).

6 DISCUSIÓN

6.1 Epidemiología del ictus y la AOS

En el trabajo publicado se presenta una de las cifras de prevalencia de AOS oculta más altas detectadas tanto en nuestro país como en Europa (84.72%, punto de corte en IER ≥ 5 siguiendo criterios diagnósticos vigentes). Esta prevalencia puede estar incluso infraestimada si consideramos que en este estudio no se han incluido los pacientes con AOS previamente diagnosticados (nuestro objetivo era estudiar los casos ocultos de esta patología). En el metaanálisis de Seiler de 2019 se describe una prevalencia media estimada de AOS a nivel mundial de 71% en pacientes con II agudo (22).

En la tabla que mostramos a continuación se ilustra la comparación de nuestros hallazgos respecto a otros estudios que fueron incluidos en la revisión de Seiler en 2019.

Tabla 7

Comparaciones de las características basales de los estudios de prevalencia de AOS en pacientes con ictus isquémico

	n (% mujeres)	Media IMC +	Media edad (años)	% Hipertensión	% Cardiopatía isquémica	% Ictus previos	IER* ≥ 5 (%)	* ≥ 10 (%)	* ≥ 20 (%)	* ≥ 30 (%)
Parra 2000 (España)	161 (49.1)	26.6	72	-	-	0	62	72	28	
Iranzo 2002 (España)	50 (40)	26	67	68	-	0		62	46	
Turkington 2002 (Reino Unido)	120 (58)	24	79	35.8	-	73.3	80	61	46	24

NorAdina 2006 (Malasia)	28 (29)	23	60	78.6	3.6	10.7	92.8	78.5	37.7	-
Dziewas 2008 (Alemania)	55 (24)	26	66	40.4	-	-	-	78	-	-
Kleppinger 2013 (Alemania)	56 (64)	27.1	66	88	7	36	91	-	-	29
Camilo 2016 (Brasil)	69 (24.6)	26.3	61	65.4	13	-	-	76.8	-	47.8
Siarnik 2016 (Eslovaquia)	88 (36.4)	28.5	65	-	-	-	70.5	-	-	29.6
Domínguez Mayoral 2021 (España)	72 (30.6)	27.1	72	64.5	11.6	16.7	84.7	73.6	57	42

*: % de gravedad de apnea obstructiva de sueño según el índice de eventos respiratorios (IER) con puntos de corte en: ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 20 , ≥ 30 por hora.

+: Índice de masa corporal (IMC)

En nuestro país, las cifras de prevalencia difieren según las regiones autonómicas. Por ejemplo, tal como se refleja en la tabla, la prevalencia de AOS grave ($IER \geq 30$) en Cataluña es del 27.7% frente al 42% encontrado en nuestro trabajo en Andalucía. Desde un punto de vista internacional, se ilustra también en la tabla que la prevalencia es más alta en los países asiáticos. Los factores anatómicos de la raza asiática que favorecen el colapso de la vía aérea pueden explicar estos hallazgos.

Nuestra muestra se caracteriza por una alta incidencia de hipertensión y cardiopatía isquémica y obesidad (64.5% y 11.6 respectivamente). Respecto a la obesidad, el alto

porcentaje observado en nuestro trabajo está en consonancia con la literatura previa que describe una prevalencia del 37% en Andalucía frente al 26% en el resto de España. En base a estas peculiaridades epidemiológicas y clínicas, se ha acuñado el término “cinturón del ictus español” para describir el exceso de prevalencia de patologías vasculares en la región de Andalucía (23). Nuestra muestra es representativa tanto en edad (mediana de 72 años) como NIHSS (mediana de 4) del cinturón del ictus español tal como se ha descrito en otras series (23). Aunque no se conocen con exactitud las causas de esta situación, se hipotetiza que pueden existir varias razones. Por un lado, se ha descrito que existe un mayor acúmulo de factores de riesgo vasculares en nuestra comunidad. De hecho, la mitad de la población andaluza tiene al menos un factor de riesgo vascular. Además, a pesar de todas las medidas de salud pública instauradas en nuestra región, sigue habiendo un control subóptimo de factores de riesgo vasculares como la diabetes y la hipertensión arterial. Por otro lado, también se propugna que otro factor que puede influir es el bajo estatus socioeconómico y cultural de Andalucía. Este hecho puede contribuir a que los pacientes tengan una menor conciencia de la enfermedad y una mayor dificultad para identificar los síntomas de alarma de ictus (23). Si bien la edad avanzada objetivada en nuestro trabajo (mediana de 72 años) es un factor de riesgo de AOS, creemos que los factores epidemiológicos relacionados con el cinturón español del ictus tienen más peso para explicar la alta prevalencia de trastornos respiratorios del sueño.

En este trabajo, se ha encontrado una asociación estadística significativa entre la presencia de parálisis facial y AOS moderado-grave ($p < 0.02$). Una posible explicación podría ser que la disfunción orofacial por la paresia del séptimo par puede exacerbar una AOS latente. Aunque la musculatura faríngea no está inervada por el séptimo par craneal, la paresia de este nervio puede afectar indirectamente la función orofacial. En pacientes con paresia facial, la fuerza masticatoria y el contacto palato-lingual están disminuidos

homolateral y contralateralmente. Por ello, los procesos de masticación y deglución pueden verse alterados por este defecto. De hecho, la paresia facial es un factor de riesgo de disfagia (un signo cuantificable de disfunción orofaríngea). Estas alteraciones pueden favorecer el colapso faríngeo y exacerbar así una AOS latente. Siguiendo esta hipótesis, se ha sugerido que un programa de rehabilitación de esta secuela puede mejorar la evolución de la AOS (24) ya que aliviaría el colapso de las vías aéreas durante el sueño. Otro factor que puede estar implicado directamente con la disfunción orofaríngea es la paresia del hipogloso. Este par craneal inerva el músculo geniogloso, que es el principal dilatador de la vía aérea superior. Por consiguiente, podría relacionarse la paresia, tanto con la duración de los episodios de apnea-hipopnea, como con la magnitud de la desaturación. En nuestro estudio no se ha encontrado asociación significativa de esta afectación con el IER ($p = 0.87$). Este hecho puede estar condicionado por la baja frecuencia de paresia hipoglosa en nuestra serie (4.20%). Sería interesante estudiar este parámetro en estudios con mayor tamaño muestral para verificar la asociación con el IER. Tal como ocurre con la paresia facial, la rehabilitación del hipogloso podría ser una potencial diana terapéutica para no agravar la evolución de AOS en pacientes con II.

De acuerdo con la literatura previa y los hallazgos de nuestro estudio, sugerimos que el manejo diagnóstico-terapéutico de la AOS no está influido por la presencia de apneas centrales del sueño (ACS), la fase evolutiva del ictus ni el tipo de prueba de sueño.

En primer lugar, el porcentaje de ACS en nuestro trabajo (1.38%) fue similar al descrito por otros autores (25). Hay evidencias que demuestran que las ACS después del II disminuyen de la fase aguda a la crónica (25). En cualquier caso, la presencia de ACS de forma comórbida a la AOS no supone un cambio terapéutico. Según las recomendaciones vigentes (20), en estos casos de comorbilidad de patologías respiratorias persistentes se recomienda también el tratamiento inicial con CPAP.

En segundo lugar, las hipótesis más extendidas sobre la influencia de la fase del II versan sobre la ausencia de modificaciones significativas en la evolución de la AOS. La teoría alternativa ha sido descrita en un estudio que ha observado una discreta disminución del IER durante la evolución del II desde la fase aguda a crónica (26). En cualquier caso, se argumenta que esta mínima variación no supone una modificación terapéutica (26). Algunos de los mecanismos fisiopatogénicos que ocurren después del II y que sustentan estos hallazgos pueden ser: lesión de los centros respiratorios del tronco del encéfalo, paresia del nervio hipogloso, disfunción orofaríngea por la parálisis facial, reducción de los movimientos voluntarios torácicos en el hemicuerpo parético y aumento del tiempo en el que el paciente duerme en decúbito supino debido a las secuelas neurológicas.

En tercer lugar, el manejo del AOS no está influido por la elección de la poligrafía como prueba inicial para el cribado diagnóstico. Aunque la polisomnografía sigue siendo el “gold estándar”, en la actualidad la poligrafía tiene una amplia validación como test diagnóstico (8). De hecho, en nuestro estudio, la concordancia diagnóstica ha sido del 100% en los cuatro pacientes que se sometieron a las dos pruebas. Por tanto, la poligrafía se ha erigido como la prueba inicial más eficiente dada su mayor accesibilidad y menor coste (8). Aunque en nuestro trabajo, la poligrafía y la polisomnografía no se realizaron de forma simultánea, no se esperan cambios evolutivos significativos en IER en base a los estudios citados previamente. Por ello, sugerimos que la demora en la realización de la polisomnografía no limita significativamente los resultados de nuestro estudio sobre la eficiencia diagnóstica de la poligrafía (8). Por el mismo motivo, como se ha sugerido que la AOS no sufre modificaciones evolutivas relevantes durante las distintas fases del II, no se ha realizado otra prueba de sueño de control en el presente trabajo.

Recientemente se ha publicado la primera recomendación en una guía internacional que apoya el cribado de AOS en pacientes con II (16). Se trata de las recomendaciones de

prevención secundaria de II de la “American Stroke Association” (16). La base científica es la evidencia de los beneficios que el tratamiento con CPAP puede tener en la mejoría de la somnolencia, el control de la hipertensión arterial y la CV en pacientes con II (16). Existe controversia sobre si el tratamiento con CPAP puede prevenir la aparición de eventos vasculares mayores. En el último ensayo clínico randomizado sobre el tema, no se objetivó un beneficio en la prevención de eventos vasculares mayores en pacientes con AOS tratados con CPAP (12). Sin embargo, la mayoría de expertos coinciden en que estos resultados están condicionados por la metodología del estudio, la baja adherencia de la CPAP, la ausencia de diferenciación entre el tipo de evento vascular y la población diana escogida (9). Por estos motivos, se preconiza que se cambie el paradigma para confeccionar nuevos estudios que pongan en valor los factores previamente descritos (18) (13). Por otro lado, en la guía de prevención secundaria de II vigente no se especifica la fase exacta del ictus en la que hacer el cribado debido a la ausencia de evidencias (16). Sin bien en la guía previa sobre tratamiento de IIA, se describía que en ese momento no había datos que apoyaran el beneficio del cribado de AOS en esa fase, se han publicado más estudios desde entonces que aportan más luz en esta área de incertidumbre en la evidencia. Por ejemplo, varios trabajos subrayan que la AOS no tratada se relaciona con II silente o recurrente y una mortalidad global más alta a largo plazo (14) (15). Aunque nuestro estudio no tiene como objetivo hacer estudio de mortalidad global entre grupos, sería interesante analizarlo como endopint de futuros estudios. Si se trasladan todos estos beneficios potenciales del tratamiento de AOS en costes directos e indirectos, las estrategias de cribado podrían ser eficientes.

Entre las limitaciones del trabajo, destaca que la prevalencia de AOS puede estar infraestimada porque los ERAM no se detectan en la poligrafía. Un segundo estudio de sueño de control tras la fase aguda del II no se ha realizado puesto que no esperan cambios

en la evolución de los pacientes en base a la literatura previa. Aunque en nuestros trabajos, la polisomnografía y la poligrafía no se han realizado de forma simultánea, los resultados se esperan que sean similares por el mismo motivo que anteriormente se ha comentado. Las benzodiazepinas y los opioides se retiraron tras la inclusión en el estudio, por lo que los resultados del IER pueden estar influidos por este factor, aunque mínimamente, teniendo en cuenta la vida media de estos fármacos y la demora en la realización de la prueba de sueño. Nuestros resultados deben replicarse en estudios con mayor tamaño muestral.

6.2 CADASIL y AOS

La serie ilustra una familia donde se asocian ictus y AOS, debiendo discernirse las causas genéticas y adquiridas en cada paciente. La etiología del ictus ha sido CADASIL en los tres pacientes donde se ha confirmado esta enfermedad genética, mientras que en el paciente 1 se ha debido a fibrilación auricular.

Aunque no existen evidencias claras sobre el beneficio de la fibrinólisis en pacientes con ictus por el mecanismo típico del CADASIL (5), en nuestro caso se administró este tratamiento porque el diagnóstico genético de la enfermedad fue posterior a la activación del código ictus. Por otro lado, en pacientes con ictus por CADASIL, la antiagregación suele recomendarse, aunque la eficacia no está claramente demostrada (5). Sin embargo, las estatinas no están indicadas de forma rutinaria en la prevención secundaria, por lo que deben prescribirse siguiendo las recomendaciones de la población general que no ha sufrido ictus. Los criterios de activación del código ictus en pacientes con CADASIL son los mismos que para la población general, excluyéndose los casos de dependencia previa y focalidad neurológica no incapacitante.

Se han descrito casos de agregación familiar de AOS, incluso en el fenotipo de pacientes no obesos. Una de las hipótesis planteadas es que pueden influir rasgos anatómicos heredables como las que presentan nuestros pacientes: características craneofaciales, la hipertrofia de tejidos blandos y, sobre todo, el perímetro de cuello elevado.

La mayor incidencia de espacios perivasculares dilatados, un posible marcador de enfermedad microvascular cerebral, que se había descrito clásicamente en CADASIL (5), se ha asociado recientemente también con AOS (27). Por ello, existen hipótesis que versan sobre la posibilidad de que la enfermedad microvascular con sus distintos marcadores de imagen pueda ser un evento fisiopatogénico común en ambas patologías. De hecho, existen ya numerosas evidencias que apoyan la asociación entre la AOS y la enfermedad de pequeño vaso cerebral (27). Esta asociación puede explicarse mediante varios factores tanto directos (fluctuaciones hemodinámicas por la hipoxia intermitente) como indirectos (activación de quimiorreceptores por la hiperactivación simpática que ocasionan hipertensión y baja variabilidad de la frecuencia cardíaca) (27). Así, la AOS podría ensombrecer el pronóstico, de por sí grave, del CADASIL, ya que se puede exacerbar la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Además, también se han publicado varios trabajos que versan sobre la posible asociación entre AOS y deterioro cognitivo (28). El perfil de afectación neurocognitiva asociado a AOS se centraría en los dominios de atención, función ejecutiva y memoria. De hecho, en nuestra serie de casos, la evolución del paciente 4 (que se niega a la CPAP) parece más grave en cuanto a que el deterioro cognitivo está ocurriendo más precozmente, si bien no podemos descartar la presencia de factores de confusión como los epigenéticos. En este sentido, la enfermedad microvascular que se ha asociado clásicamente a CADASIL y recientemente a AOS, sería uno de los determinantes fisiopatogénicos comunes que podrían explicar la agravación de la afectación cognitiva en este paciente (28). Por otro lado, en una revisión reciente, se

describe que la presencia de AOS moderado-grave duplica el riesgo de enfermedad microvascular cerebral con una odds ratio de 2.03 (29), lo que podría explicar la mayor recurrencia de ictus del caso comentado.

El interés de la serie reside en que se ilustra, por primera vez, una familia con CADASIL y AOS. Todavía no existen tratamientos curativos para el CADASIL, por lo que la prevención de otros factores de riesgo vascular constituye, en la actualidad, la mejor herramienta terapéutica. En este sentido, se ha propuesto el tratamiento de AOS como diana terapéutica para prevenir el deterioro cognitivo y la recurrencia de eventos vasculares en la población general (28), siendo especialmente importante en las patologías genéticas como el CADASIL que carecen de tratamiento. En este sentido, deberían buscarse estrategias para el diagnóstico precoz en poblaciones de alto riesgo vascular como el CADASIL. Aunque la prevalencia de AOS es alta en pacientes con ictus en Andalucía (11), un cribado masivo resultaría lento y costoso. Consecuentemente, se han propuesto modelos de cribado basados en la aplicación de escalas, que pueden ser resultar especialmente eficientes en áreas de alta prevalencia como la nuestra. Existen varias escalas de cribado de AOS descritas inicialmente en población general. En el estudio de Boulos de 2019 se describen unos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo de la escala STOP-BAG-O (punto de corte de 4 para un resultado positivo) para predecir IER ≥ 15 de 86.4% y 89.5% respectivamente (17). En base a la similitud de las poblaciones diana de este estudio y del trabajo aquí presentado, consideramos que puede ser aplicable a la muestra de nuestros pacientes con CADASIL.

En conclusión, el diagnóstico y tratamiento precoz de AOS en pacientes con CADASIL podría mejorar el pronóstico si extrapolamos los resultados de trabajos realizados en población con ictus donde se han demostrado los beneficios de la CPAP en la CV, el

control de la tensión arterial, la prevención de eventos vasculares y la función cognitiva (13).

6.3 Calidad de vida, ictus y AOS

Este estudio es el primero hasta la fecha en describir la mejoría de la CV en pacientes con II que se han sometido a una intervención sobre diagnóstico y tratamiento de AOS (30). Previamente se había descrito que la AOS asocia cambios en la hemodinámica cerebral ligados a la hipoxia, que finalmente repercuten negativamente en la CV tras el II (20). Sin embargo, no se había confirmado hasta el momento una mejoría objetivada en escalas de CV tras el tratamiento con CPAP.

Nuestro estudio también ha mostrado que el dominio físico de la escala de SF-36 de CV es significativamente mayor en el grupo de intervención. Estos resultados no han podido reproducirse en el dominio mental de la CV. Nuestros hallazgos son consistentes con la literatura previa: el dominio físico de la CV mejora durante la evolución del ictus, pero los ítems mentales se mantienen estacionarios (31). La mala CV a nivel psicológico se ha relacionado con una disminución de la adherencia de los pacientes a los tratamientos (31), lo cual, a su vez, puede fomentar la recurrencia de eventos vasculares. Todo ello nos lleva a considerar la dimensión psicológica de la CV como un elemento clave para mejorar un adecuado abordaje integral de la prevención secundaria tras el II.

En el análisis multivariante de toda la muestra hemos encontrado una fuerte asociación significativa entre la edad <70 años y la buena CV a nivel físico ($p = 0.00$). La misma correlación se ha encontrado entre el $mRS \leq 2$ al sexto mes del II y dominio físico de SF-36 ($p = 0.01$). La relación entre la edad y la CV ya ha sido descrita previamente por otros

autores (32). El estatus funcional medido mediante la escala mRS ha sido establecido como un factor independiente correlacionado de forma directamente proporcional con la CV. Otros factores que se han sugerido como condicionantes de la CV en pacientes con II son el género, el apoyo social y la depresión (33). Aunque en el componente mental de la SF-36 se ha encontrado una correlación con la edad y la discapacidad al sexto mes del II, no ha resultado tan significativa como en el caso anterior.

En el análisis univariante del grupo activo, no se ha encontrado una relación significativa entre el tratamiento con CPAP y la CV. Una posible explicación podría ser la baja adherencia de la CPAP en nuestra muestra (29.1%). Además, el tamaño muestral reducido limita la potencia estadística del trabajo para detectar diferencias en este aspecto. La adherencia tan baja a la CPAP ha sido también señalada en otros estudios realizados en áreas con desarrollo socioeconómico limitado (33). El cinturón del ictus español cumple todas las características de ese tipo de regiones. A pesar de la pobre adherencia a la CPAP de nuestra cohorte, la mejoría de la CV puede explicarse por los factores descritos a continuación. Primero, el tratamiento con CPAP, aunque tenga poca adherencia (se instaure menos horas de lo recomendado) puede tener un cierto beneficio clínico que puede traducirse en mejoría de la CV. También es preciso recordar que nuestra intervención incluye otras medidas higiénico-dietéticas para el abordaje de la AOS: se recomienda encarecidamente a los pacientes a evitar el consumo del alcohol y benzodiacepinas, reducir el peso y dormir en decúbito lateral. La educación sanitaria resulta fundamental para la prevención secundaria de eventos vasculares, especialmente en estas áreas desfavorecidas con escasa formación sanitaria. Estas medidas también han podido contribuir a la mejoría de la AOS y, por ende, de la CV.

Desde el punto de vista pronóstico, la relación entre la AOS y la recuperación funcional tras el II es controvertida. La mayoría de autores (14) defienden que los pacientes con

AOS tienen peor pronóstico neurológico del ictus. Se sugiere que la presencia de AOS es un factor de riesgo independiente de recurrencia del II (14).

Existen varias hipótesis apoyadas en distintos argumentos fisiopatogénicos que apoyan que exista un peor pronóstico del ictus en pacientes que sufren AOS. Una de las teorías más extendidas, versa sobre que la hipoperfusión cerebral o la variabilidad de la tensión arterial del AOS podría aumentar el área de penumbra del ictus. Por otro lado, los problemas atencionales de los pacientes con AOS podrían dificultar las estrategias de rehabilitación tras el ictus. En nuestro estudio, no se ha detectado una relación significativa entre la recuperación funcional tras el ictus y la gravedad de la AOS. La principal explicación puede ser que la escala empleada, mRS, es poco sensible al cambio, especialmente en pacientes con II menor. Además, en este “score” pueden influir varios factores como comorbilidades y el estatus socioeconómico.

En nuestro estudio, el tamaño muestral reducido también puede limitar la potencia estadística para detectar cambios en la recuperación funcional del ictus, aunque este pronóstico neurológico no es un “end-point” primario definido a priori en la metodología. Los mecanismos fisiopatogénicos por los que la CPAP impulsa los procesos de recuperación funcional no están dilucidados completamente. Uno de los argumentos que se sugieren es que este tratamiento minimiza la hipoxia intermitente y la presión intratorácica negativa propias de la AOS. La disminución de estos fenómenos se relaciona con una mejoría de la hemodinámica cerebral. Por consiguiente, la recuperación funcional descrita en los pacientes tratados con CPAP puede atribuirse a la neuroplasticidad que estaría fomentada por el aumento de flujo cerebral y la minimización de la hipoxia (14).

Entre las fortalezas del estudio cabe reseñar que el diseño cuasi-experimental minimiza la amenaza de la validez ecológica ya que disponemos de una muestra de vida real. De

esta manera, la representatividad de nuestra población garantiza que no existen los problemas de las condiciones ideales de los ensayos clínicos -que impiden la reproducibilidad de los resultados en la práctica clínica habitual-.

Por el contrario, el mismo diseño del estudio también puede suponer una limitación en el sentido de que no existe aleatorización ni método ciego. Además, el carácter unicéntrico del trabajo hace que sea preciso su reproducibilidad en otros hospitales. No se ha considerado ético emplear placebo en un tratamiento invasivo como la CPAP, tal como se ha hecho también en otros estudios similares. Puede existir un sesgo de inmortalidad porque los pacientes que fallecieron (mRS 6) no pudieron incluirse en el grupo control. Sin embargo, creemos que este potencial sesgo afectaría a pocos casos y por tanto no influye de forma significativa en los resultados obtenidos. Nuestros hallazgos deben confirmarse en ensayos clínicos randomizados, multicéntricos y de mayor tamaño muestral.

7 CONCLUSIONES

7.1 Epidemiología de ictus y AOS

La AOS es una enfermedad altamente prevalente en pacientes con II, especialmente en Andalucía. Además, en nuestro medio existe una alta proporción de casos de AOS moderados y graves, constituyendo una de las cifras más altas de Europa. La poligrafía es una técnica factible en la unidad de ictus. El perímetro de cuello, la obesidad y la paresia facial se asocian de forma estadísticamente significativa con la presencia de AOS moderado-grave.

7.2 CADASIL y AOS

Nuestro trabajo es el primero en describir una familia donde se agrupan, a la vez, tanto ictus isquémicos en el contexto de CADASIL, como AOS (por la presencia de factores anatómicos comunes como el perímetro de cuello elevado).

7.3 Calidad de vida, AOS e ictus isquémico

Una estrategia de cribado y tratamiento de la AOS mejora la CV de los pacientes con IIA, especialmente los ítems físicos de la escala SF-36. Los ítems mentales de la CV muestran menor mejoría con nuestra intervención, por lo que debería prestarse más importancia a los problemas psicológicos en futuras intervenciones. Los pacientes de edad avanzada y con mRS más elevado presentan peor CV. La adherencia a la CPAP en los pacientes con AOS e II es baja, por lo que se precisan programas específicos de educación sanitaria.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke*. 2019;14(3):223-37.
2. Purroy F, Montalà N, Montalà N. Epidemiología del ictus en la última década: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2021;73(9):321-36.
3. Montaner J, Jiménez-Hernández MD, López-Barneo J. How to Unfasten the Spanish Stroke Belt? Andalusia Chooses Research. *Int J Stroke*. 2014;9(7):946-9.
4. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Med Abingdon*. 2020;48(9):561-6.
5. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology: Monogenic cerebral small-vessel disease recommendations. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):909-27.
6. Muiño E, Maisterra O, Jiménez-Balado E, Cullell N, Carrera C, Torres-Águila NP, et al. Genome-wide transcriptome study in skin biopsies reveals an association of E2F4 with cadasil and cognitive impairment. *Sci Rep*. 2021;11(1).
7. Dominguez-Mayoral A, Sanchez SP, Villalonga JM. Stroke and sleep apnea in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Med Clin (Barc)*. 2022;160(11):e3-e4.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.01.019>

8. Chai-Coetzer CL, McEvoy RD. The Debate Should Now Be Over: Simplified Cardiorespiratory Sleep Tests Are a Reliable, Cost-Saving Option for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1096-8.
9. Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres G, Barbèc F, Sánchez-De la Torre M, Caballero-Eraso C, et al. Long-term effect of CPAP treatment on cardiovascular events in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Data HIPARCO-2 Study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(3):165-71.
10. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58.
11. Dominguez-Mayoral A, Sanchez-Gomez J, Guerrero P, Ferrer M, Gutierrez C, Aguilar M, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Spain's Stroke Belt. *J Int Med Res [Internet]*. 2021;49(10).

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211053090>

12. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
13. Javaheri S, Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Muriel A, Peker Y. Continuous Positive Airway Pressure Adherence for Prevention of Major Adverse Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):607-10.

14. Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, et al. Sleep-disordered breathing is associated with recurrent ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50(3):571-6.
15. Catalan-Serra P, Campos-Rodriguez F, Reyes-Nuñez N. Increased incidence of stroke, but not coronary heart disease, in elderly patients with sleep apnea: Role of continuous positive airway pressure treatment. *Stroke*. 2019;50(2):491-4.
16. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2021;2021;52(7):e364–467.
17. Boulos MI, Colelli DR, Vaccarino K SR, M M, B.J. Swartz RH, et al. Using a modified version of the “STOP-BANG” questionnaire and nocturnal oxygen desaturation to predict obstructive sleep apnea after stroke or TIA. *Sleep Med*. 2019;56:177-83.
18. McDermott M, Brown DL. Sleep apnea and stroke. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):4-9.
19. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771-6.
20. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. International consensus document on obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2021;58(1):52-68.

21. Savio K, Pietra GLD, Oddone E, Reggiani M, Leone MA. Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone. *Neurol Int.* 2013;5(1).
22. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis: A meta-analysis. *Neurology.* 2019;92(7).
23. Montaner J, Barragán-Prieto A, Pérez-Sánchez S, Escudero-Martínez I, Moniche F, Sánchez-Miura JA. Break in the stroke chain of survival due to COVID-19. *Stroke.* 2020;1(8):2307-14.
24. Ye D, Chen C, Song D, Shen M, Liu H, Zhang S, et al. Oropharyngeal muscle exercise therapy improves signs and symptoms of post-stroke moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Front Neurol [Internet].* 2018;9:912.

Disponible en: doi: 10.3389/fneur.2018.00912

25. Schütz SG, Lisabeth LD, Hsu CW, Kim S, Chervin RD, Brown DL. Central sleep apnea is uncommon after stroke. *Sleep Med.* 2021;77:304-6.
26. Hasan F, Gordon C, Wu D, Huang HC, Yuliana LT, Susatia B, et al. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack. *Syst Rev Meta-Anal Stroke.* 2021;52(2):655-63.
27. Chokesuwattanaskul A, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Bathini T, Sharma K, Mao MA, et al. Impact of obstructive sleep apnea on silent cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020;68:80-8.
28. Weihs A, Frenzel S, Grabe HJ. The link between obstructive sleep apnoea and neurodegeneration and cognition. *Curr Sleep Med Rep.* 2021;7(3):87-96.

29. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019;92(24):1146-56.
30. Domínguez-Mayoral A, Gutiérrez C, Sánchez-Gómez J, Pérez-Sánchez S, Fouz N, Guerrero-Zamora P, et al. Benefits in quality of life following an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with acute ischemic stroke. *Rev Neurol*. 2023;76(4):117-25.

Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.7604.2022359>

31. Vasbinder A, Zaslavsky O, Heckbert SR, Thompson H, Cheng R, Saquib N, et al. Associations of health-related quality of life and sleep disturbance with cardiovascular disease risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Cancer Nurs*. 2022;10:1097.
32. Wang X, Zhang Y, Dong Z, Fan J, Nie S, Wei Y, et al. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018;19(1).
33. Wickwire EM, Jobe SL, Oldstone LM, Scharf SM, Johnson AM, Albrecht JS. Lower socioeconomic status and co-morbid conditions are associated with reduced continuous positive airway pressure adherence among older adult medicare beneficiaries with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2020;43(12):122.

9 ANEXOS

Aprobación del comité de ética



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. ADM-SAS-2017 - C.I. 1773-N-17

21 de enero de 2018

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día **21/12/2017**, acta **15/2017** ha evaluado la propuesta **del promotor referida al estudio:**

Título: Relaciones entre ictus isquémico y apneas del sueño: implicaciones fisiopatogénicas, diagnósticas y pronósticas Sleep Apneas and Stroke (SAS) Relations between sleep apnea and acute ichaemic stroke: pathogenic, diagnostic and prognostic implitacions

Código Promotor: ADM-SAS-2017 **Código Interno:** 1773-N-17
Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un DICTAMEN FAVORABLE.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío **Dra. ANA MARIA DOMINGUEZ MAYORAL**
(Neurología) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 21 de enero de 2018

Fdo:

SANCHEZ
MARGALET
VICTOR MANUEL

Firmado digitalmente
por SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - 28691159Q

Escala de Rankin modificada (mRS)

Escala Rankin modificada	
0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda.
3	Discapacidad moderada; requieren alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda.
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad severa, confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6	Exitus

Escala “STOP-BANG” de cribado de AOS

Tabla 3. Cuestionario STOP-Bang.

Pregunta	Respuesta
¿Ronca fuerte (tan alto que se puede escuchar a través de puertas cerradas)?	Sí / No
¿A menudo se siente cansado, fatigado o con sueño durante el día?	Sí / No
¿Ha observado alguien si usted deja de respirar durante el sueño?	Sí / No
¿Está o ha estado recibiendo tratamiento para la presión arterial alta?	Sí / No
¿Su IMC es > 35 kg/m ² ?	Sí / No
¿Su edad es > 50 años?	Sí / No
¿Su circunferencia del cuello es > 40 cm?	Sí / No
¿El paciente es de género masculino?	Sí / No

Valoración de resultados:

Si el paciente ha respondido Sí > 3: alto riesgo de SAHS.

Si el paciente ha respondido Sí < 3: bajo riesgo de SAHS.

**Adaptado de: Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2008; 108: 812-21.*

Tomado de <http://www.orthoapnea-academy.com/es/index.php>

High prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Spain's Stroke Belt

Journal of International Medical Research

49(10) 1–13

© The Author(s) 2021



Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/03000605211053090

journals.sagepub.com/home/imr



Ana Domínguez-Mayoral^{1,4},
Jesús Sánchez-Gómez², Patricia Guerrero²,
Marta Ferrer², Carmen Gutiérrez³,
María Aguilar³, Natalia Fouz-Rosón² ,
José María Benítez²,
Soledad Pérez-Sánchez^{1,4} ,
Miguel Ángel Gamero-García^{1,4},
Reyes De Torres-Chacón^{1,4},
Ana Barragán-Prieto^{1,4}, Pilar Algaba⁴,
Lidia Ruiz-Bayo¹ and Joan Montaner^{1,4}

Abstract

Objective: Spain's so-called Stroke Belt is an area with high prevalence of vascular disease. We aimed to determine the prevalence of undetected obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS) among patients with acute ischemic stroke (AIS) in southern Spain.

Methods: We conducted a cross-sectional study at the Virgen Macarena University Hospital Stroke Unit during 2018 to 2019. We included patients <72 hours after AIS with a neuroimaging lesion and performed sleep tests.

Results: Seventy-two patients were included. The median participant age was 72 years. Mean body mass index was 27.07 kg/m², and 40.28% were daily alcohol drinkers. Hypertension, atrial fibrillation, ischemic cardiomyopathy, and previous stroke were detected in 63.9%, 11.1%, 15.3%, and 17.6% of patients, respectively. Polygraphy was feasible in 91.38% of patients. The prevalence of OSAHS was 84.72% (apnea–hypopnea index ≥ 5). Patients with moderate and severe OSAHS

¹Stroke Unit, Neurology Department, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain

²Pneumology Department, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain

³Neurophysiology Department, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain

⁴Neurovascular Research Laboratory, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Seville, Spain

Corresponding author:

Natalia Fouz-Rosón, Pneumology Department, Virgen Macarena University Hospital, Calle Doctor Fedriani 3, 41009 Seville, Spain.

Email: natalie1_5@hotmail.com



were more likely to be obese and to have a larger neck circumference and facial palsy. The diagnostic criteria of central sleep apnea syndrome were met in only 1.38% of patients.

Conclusions: The high prevalence of OSAHS found in the Spanish Stroke Belt justifies further investigation and development of a screening program as a strategy to identify patients with undetected OSAHS.

Keywords

Spanish Stroke Belt, ischemic stroke, obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome, polygraphy, polysomnography, screening

Date received: 12 April 2021; accepted: 13 September 2021

Introduction

Classical risk factors for acute ischemic stroke (AIS), such as hypertension, diabetes, or atrial fibrillation, have been widely established.¹ Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS) has been recently described as an emerging risk factor for the first and recurrent AIS.² Moreover, OSAHS has been associated with worse neurological prognosis and higher mortality in patients with AIS.² The relationship between OSAHS and stroke might be partially explained by the presence of common risk factors for both diseases. For example, OSAHS has been proposed as a risk factor for refractory hypertension and high nocturnal blood pressure,³ both of which also increase the risk of AIS. Additionally, it is estimated that two-thirds of patients with atrial fibrillation, another risk factor for AIS, might also have OSAHS.⁴ There are several pathogenic hypotheses relating OSAHS with vascular disease. The potential molecular signatures of OSAHS are oxidative stress mechanisms and activation of inflammatory pathways and the sympathetic system.⁵

According to epidemiological studies, the estimated general prevalence of OSAHS among adults in Spain is

approximately 27.1%,⁶ with a significant increasing trend with older age; the prevalence of OSAHS in the 60- to 70-year age group is 46.9% to 52.1%.⁶ However, in epidemiological terms, this prevalence only represents the “tip of the iceberg.” Data from the Wisconsin Sleep Cohort Study of patients estimated that 93% of women and 82% of men with moderate-to-severe sleep apnea are undiagnosed.⁷ There is cross-sectional evidence suggesting that OSAHS is more common among patients with stroke.⁸ The prevalence of OSAHS in Spain among patients with AIS ranges from 62% to 85%.⁸ The so-called Spanish Stroke Belt is an area in southern Spain (Andalusia) with a high prevalence of vascular disease owing to some known and other unknown reasons.⁹ OSAHS prevalence among patients with AIS in this region has not been widely studied. The gap regarding prevalence among previous epidemiological studies could be related to different target populations or diagnostic methods. Epidemiological studies in which the diagnosis of OSAHS has been made using clinical scales might have methodological limitations in regions with low health education, like some parts of Spain.

A study performed in a wealthy region of Spain found that more than 10% of the

population was unaware of stroke and only 37% of the population had good knowledge of risk factors for stroke.¹ These results could be even worse in the Spanish Stroke Belt, where some less-developed economic areas and lower education rates could partly explain insufficient control of vascular risk factors and high mortality from stroke.⁹

The main research question in this study was to investigate the magnitude of undetected OSAHS among patients with stroke in Andalusia. We hypothesized that a high prevalence of OSAHS exists in this population. The main aim of this study was to determine the prevalence of undetected OSAHS among patients with AIS in the Spanish Stroke Belt using sleep tests during hospitalization.

Methods

We conducted a cross-sectional study at the Virgen Macarena Stroke Unit during 2018 to 2019. We included consecutive patients with AIS admitted to the Stroke Unit within 72 hours of symptom onset during 2018. Exclusion criteria were baseline modified Rankin score >3 ,¹⁰ home oxygen therapy for any cause, severe cognitive impairment, upper airway tumors, significant neuromuscular and chest wall disorders, previous diagnosis of OSAHS, clinical instability, and severe agitation or need for high-flow oxygen therapy owing to any disease during hospitalization. Screening failure was considered to be any of the following situations: stroke mimic, clinical instability or agitation onset during sleep testing, technical problems with polygraphy analysis software, or patient revocation of informed consent.

This study was approved by the ethics committee of Virgen Macarena University Hospital (ADM-SAS-2017/1773-N-17) and was performed in compliance with the principles laid down in the Declaration of

Helsinki. The experiments were undertaken with the written informed consent of each patient to participate in the study and for publication. We de-identified patient details such that the identity of any person cannot be ascertained in any way. Baseline variables were recorded using a standardized protocol. Full data and materials are available upon request. The reporting of this study conforms to the STROBE guidelines.¹¹

Demographic and health characteristics

Our hospital serves a population of 511,000 inhabitants of metropolitan and rural areas in the province of Seville, Spain. The province has 1.94 million inhabitants and two stroke units at the two largest hospitals in the capital city of Seville. Our Stroke Unit admits all patients with stroke within 72 hours of onset, except those who are dependent or have any acute severe comorbidities.

OSAHS assessment

Each participant underwent a sleep study (polygraphy and/or polysomnography). Treatments that could interfere with sleep tests, such as use of benzodiazepines or opioids, were withdrawn after patients' inclusion in the study.

Polygraphy

Polygraphy was performed in all patients at the Stroke Unit during hospitalization. Polygraphies were conducted by trained nursing staff of the Stroke Unit. Following the current guidelines for OSAHS management,¹² polygraphy included recordings of airflow with a nasal cannula and thermistor, body position, snoring, oxygen saturation, heart rate, and respiratory effort. Data were recorded using a validated multichannel digital polygraph (Sleep&Go, Sibelmel, Spain). Only

polygraphs with a total recording time >4 hours were considered in this study.¹² Each polygraph was manually scored by a sleep pulmonologist. Feasibility of overnight cardiorespiratory polygraphy was defined as an analyzable polygraph in 90% of the patients studied.

Polysomnography

If polygraphy was inconclusive for a diagnosis of OSAHS because of artifacts, an outpatient polysomnography was performed in the sleep laboratory. Polysomnography was also carried out in some cases to confirm similar diagnostic power in both types of sleep study.

A validated polysomnography platform (Nihon Coden EEG-1200 System Program Version 01-91) was used to record eight electroencephalogram channels, two electrooculogram channels, one chin electromyogram channel, nasal airflow, chest and abdominal wall excursion, heart rate, oxygen saturation, and two anterior tibialis electromyogram channels.

Polysomnographies were performed by trained medical staff at the sleep laboratory during one night. Sleep-stage scoring was done visually according to standard criteria.¹³ A sleep neurophysiologist manually analyzed each polysomnograph. Only polysomnographs with a total recording time >6.5 hours and a total sleep time >180 minutes were included in this study.¹²

Sleep test data analysis

Apnea was defined as a $\geq 90\%$ reduction in nasal airflow lasting ≥ 10 s. Hypopnea was defined as a $\geq 30\%$ and $< 90\%$ reduction in nasal airflow in association with oxygen desaturation $\geq 3\%$ or with respiratory effort-related arousals. An arousal was recorded in polysomnography if there was an abrupt shift lasting 3 s or longer in electroencephalogram frequency to alpha or

theta or > 16 Hz, following at least 10 s of sleep, and an increase in electromyogram tone with arousal during rapid eye movement sleep.¹²

The apnea–hypopnea index (AHI) is defined as the mean number of apneas and hypopneas per hour of study in polygraphy and per hour of sleep in polysomnography.¹³ Apneas with thoracic motion, without thoracic motion, or with an initial lack of motion followed by respiratory effort were classified as obstructive, central, and mixed, respectively.¹³ OSAHS is defined as $AHI \geq 5$ per hour, according to the third edition of the International Classification of Sleep Disorders.¹³ Severity of OSAHS was graded mild, moderate, and severe according to AHI ranges of 5 to 14.9, 15 to 29.9, and ≥ 30 per hour, respectively.¹³ Comorbid central sleep apnea syndrome (CSAS) is defined as five or more central apneas or hypopneas per hour of sleep and a total number of central events $> 50\%$ of the total number of apneas and hypopneas.¹³

If the same patient underwent both polygraphy and polysomnography, the data of the latter, which is the gold standard test, were taken into account. Diagnostic agreement was defined as the ability of each test to yield the same OSAHS grade, according to previous guidelines.¹⁴

Stroke assessment

Diagnosis of stroke was confirmed by a vascular neurologist on the basis of a history of sudden onset of neurological deficit lasting at least 1 hour and a brain lesion on neuroimaging. Severity of stroke was assessed using a validated Spanish version of the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).¹⁵ The TOAST system (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification) was used to categorize ischemic stroke subtypes.¹⁶ The degree of previous disability was classified

according to the modified Rankin score.¹⁰ A face-to-face evaluation was carried out during hospitalization in which anthropometric and epidemiological data, such as vascular risk factors, smoking, alcohol consumption (standard drink units per day), previous treatments, and comorbidities were collected.

Statistical analysis

We used the Student *t*-test or Mann–Whitney U test to detect differences among the groups. Values were compared

using Fisher's exact test and the chi-square test in statistical analysis. A *p*-value of <0.05 was considered significant. All data were analyzed using IBM SPSS version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

A total of 101 patients were invited to participate in the study (Figure 1). Screening failure occurred in 29 patients. The main reasons for screening failure were clinical instability after study inclusion in four patients, severe agitation in eight patients,

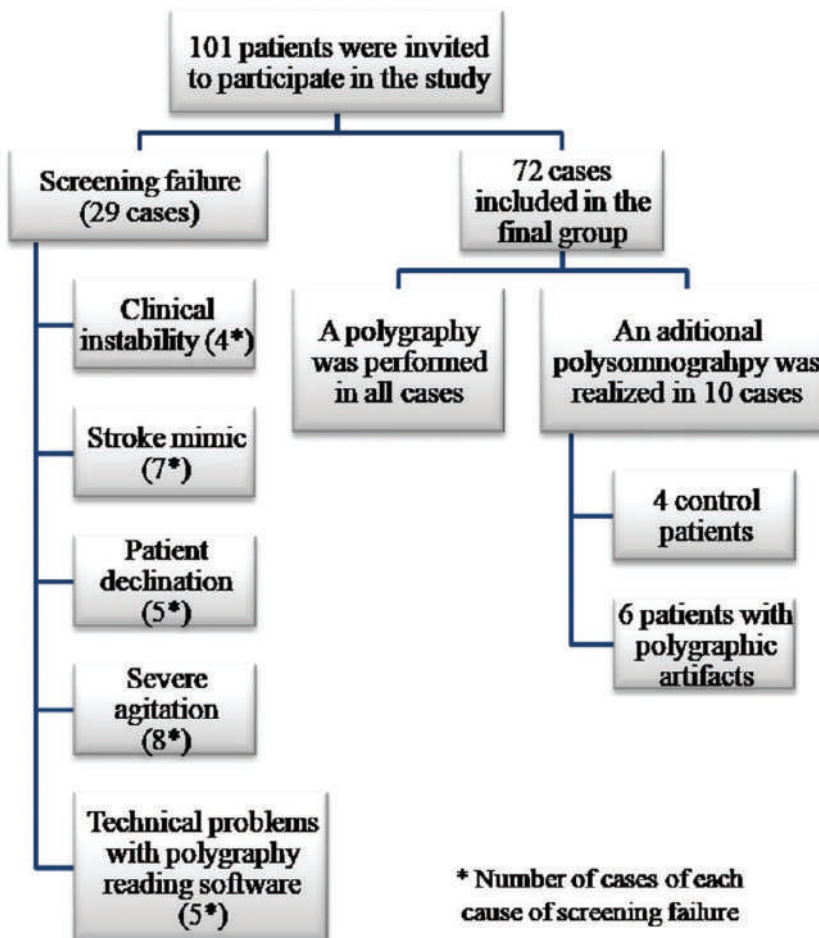


Figure 1. Study design. Sample size, reasons for screening failure, and type of sleep test performed.

seven stroke mimics, revocation of informed consent in five patients, and technical problems with polygraphy analysis software in five patients.

A sample of 72 patients with AIS was finally selected. Clinical baseline characteristics of patients are shown in Table 1. The mean patient age was 70.46 ± 10.83 years, and 30.6% of patients were women. The median baseline NIHSS was 4. Large vessel occlusion was detected in 29.16% of patients. In the group of patients with previous stroke, 69.23% had experienced only one cerebrovascular event. Patients with cognitive impairment had mild or moderate cases that were related to Alzheimer disease

or vascular dementia. In univariate analyses, patients with moderate and severe OSAHS were more likely to be obese ($p = 0.01$) and have a larger neck circumference ($p = 0.02$) (Table 1). The presence of facial palsy because of stroke was significantly associated with moderate and severe OSAHS ($p = 0.02$). There was no association of stroke severity with baseline NIHSS and AHI (Table 1).

Polygraphy was performed in all patients, and polysomnography was also conducted in 10 patients. In six patients, the presence of polygraphic artifacts necessitated polysomnography. The remaining four patients were selected to undergo

Table 1. Baseline clinical data.

	All patients (n = 72)	AHI <15 (n = 27)	AHI \geq 15 (n = 47)	p
Mean age (years) \pm SD	70.46 \pm 10.83	72.4 \pm 11.2	69.3 \pm 10.6	0.23 [†] 0.21 [†]
Female sex (%)	30.60	28.90	33.30	0.692 [‡]
Diabetes (%)	33.30	33.30	33.30	0.60 [‡]
Dyslipidemia (%)	29.20	25.90	31.10	0.64 [‡]
Hypertension (%)	63.9	55.6	68.9	0.25 [‡]
Basal atrial fibrillation (%)	11.10	11.10	11.10	0.64 [‡]
Ischemic cardiomyopathy (%)	15.30	11.10	17.80	0.45 [‡]
Benzodiazepine treatment in the past 3 months (%)	25	25.9	24.4	0.89 [‡]
Opioid treatment in the past 3 months (%)	11.10	11.10	11.10	0.64 [‡]
Mean body mass index \pm SD	27.07 \pm 4.50	25.37 \pm 4.37	28.09 \pm 4.30	0.01 ^{††}
Limb arteriopathy (%)	9.70	7.40	11.10	0.61 [‡]
Previous stroke (%)	17.60	14.80	17.80	0.74 [‡]
Stroke onset between 18:00 and 06:00 (%)	32.40	20.00	39.50	0.09 [‡]
Facial palsy ^{**} (%)	54.20	37.00	64.40	0.02 [‡]
Hypoglossal palsy ^{**} (%)	4.20	3.70	4.40	0.87 [‡]
Dysphagia ^{**} (%)	30.60	29.60	31.10	0.89 [‡]
Baseline NIHSS ^{**} >4 (%)	39.4	37.00	40.90	0.74 [‡]
Mean neck circumference (cm) \pm SD	42.13 \pm 5.03	40.30 \pm 4.89	43.14 \pm 4.92	0.02 [†] 0.04 [†]
Hyperacute endovascular treatment (%)	13.90	18.50	11.10	0.37 [‡]
Thrombolysis (%)	26.4	37.00	20.00	0.11 [‡]

AHI, apnea-hypopnea index; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SD, standard deviation.

[†]Student *t*-test. Equal variances are assumed.

[‡]Chi-square or Fisher's exact test.

^{††}Mann-Whitney U test.

^{**} Stroke sequelae during baseline neurological examination.

both sleep tests, to confirm their similar diagnostic power. In the four patients who underwent polygraphy and polysomnography, OSAHS grade diagnostic agreement was 100% between both sleep tests. In patients who underwent both types of sleep study, the mean variation in AHI was 4.8 (with higher values in polysomnography than in polygraphy). Sleep test recordings (polygraphy and polysomnography) were adequate in all patients, so there were no missing values in the study.

In the final group of enrolled patients, the feasibility of polygraphy was 91.38% because only 7 of 72 recordings were not able to be analyzed. In these cases, polysomnography was also conducted. The mean time from stroke onset to polygraphy was 35.9 hours, and the mean time from stroke onset to polysomnography was 101 days.

The prevalence of undetected OSAHS in our study was 84.72% (AHI cutoff ≥ 5 per hour, per the guidelines). OSAHS prevalence data according to different diagnostic cutoff points are presented in Figure 2. In patients with positive results, the most frequent OSAHS grade was severe, which was detected in 59.34% of patients. Among

these patients, 20.33% had moderate OSAHS grade and 20.33% had mild grade. Sleep test results are summarized in Table 2. The mean for obstructive AHI was 18.46 ± 20.33 in patients with AHI ≥ 15 versus 4.93 ± 10.77 in patients with AHI < 15 ($p < 0.001$). The mean for central AHI in the whole sample was 4.41 ± 9.12 . The mean for central AHI was 6.57 ± 10.95 in patients with AHI ≥ 15 versus 0.81 ± 1.62 in those with AHI < 15 ($p = 0.002$). The diagnostic criteria for CSAS were only met in two patients (1.38% of the total). Both of these patients had an OSAHS diagnosis with comorbid CSAS. In one of these patients, a Cheynes–Stokes pattern was confirmed.

Patients with normal polygraphy had no OSAHS symptoms, so no further sleep testing was necessary. A comparison among the baseline characteristics and results of published OSAHS prevalence studies with those of the present study is given in Table 3.

Discussion

In the present study, we found among the highest prevalence of undetected OSAHS

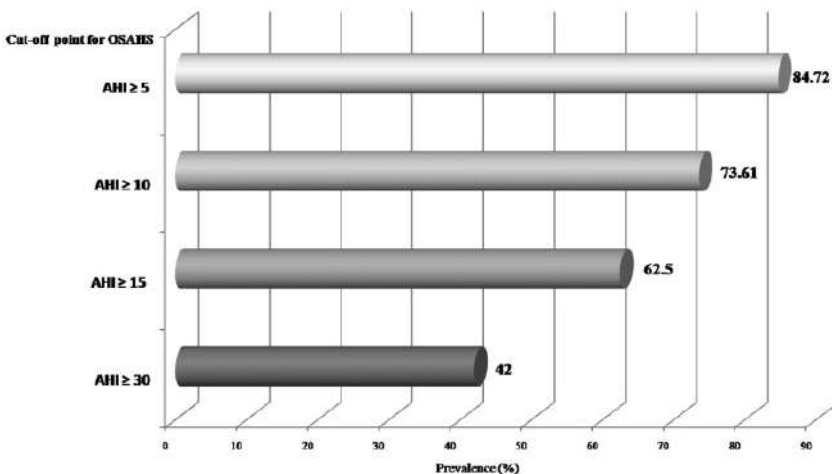


Figure 2. Prevalence of obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS) according to apnea–hypopnea index (AHI) cutoff point.

Table 2. Sleep study results.

N = 72	
Mean AHI \pm SD	26.70 \pm 27.43
Mean obstructive AHI \pm SD	13.39 \pm 18.50
Mean central AHI \pm SD	4.41 \pm 9.12
Mean mixed AHI \pm SD	5.75 \pm 11.52
Mean CT90 (%) \pm SD	19.42 \pm 25.97
Mean minimum oxygen saturation (%) \pm SD	75.61 \pm 13.42
Mean of mean oxygen saturation (%) \pm SD (n = 72)	92.03 \pm 4.41
Mean oxygen desaturation index (events per hour) \pm SD	29.22 \pm 26.65

AHI, apnea–hypopnea index; CT90, percentage of study period during which patient had oxygen saturation <90%; SD, standard deviation.

Table 3. Comparison among the baseline characteristics and results of published studies on OSAHS prevalence with those of our study.

	n (% female sex)	Mean BMI	Mean age	% Hypertension	% Ischemic cardiomyopathy	% Previous stroke	AHI \geq 5	AHI \geq 10	AHI \geq 20	AHI \geq 30
Parra 2000 (Spain)	161 (49.1)	26.6	72	–	–	0	62	72	28	
Iranzo 2002 (Spain)	50 (40)	26	67	68	–	0		62	46	
Turkington 2002 (UK) ³⁸	120 (58)	24	79	35.8	–	73.3	80	61	46	24
Noradina 2006 (Malaysia)	28 (29)	23	60	78.6	3.6	10.7	92.8	78.5	37.7	–
Dziewas 2008 (Germany) ³⁹	55 (24)	26	66	40.4	–	–	–	78	–	–
Kepplinger 2013 (Germany)	56 (64)	27.1	66	88	7	36	91	–	–	29
Camilo 2016 (Brazil) ⁴⁰	69 (24.6)	26.3	61	65.4	13	–		76.8		47.8
Siarnik 2016 (Slovakia) ⁴¹	88 (36.4)	28.5	65	–	–	–	70.5	–	–	29.6
Domínguez-Mayoral 2021 (Spain) [†]	72 (30.6)	27.1	72	64.5	11.6	16.7	84.7	73.6	57	42

OSAHS, obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome; BMI, body mass index; UK, United Kingdom; AHI, apnea–hypopnea index.

† Current study.

(84.72%, AHI \geq 5) reported in Spain and Europe in patients with AIS. It can be presumed that if all patients with OSAHS were included (those already diagnosed, in addition to undetected cases), the OSAHS prevalence would be much higher. Recently, a meta-analysis examined rigorous studies on OSAHS prevalence among patients with stroke worldwide. In that review, the mean OSAHS prevalence (AHI \geq 5) was 71% in AIS.¹⁷ In Spain, the most important studies on this topic have been conducted in northern Spain. Parra and colleagues

described a prevalence of severe OSAHS (AHI \geq 30) of 27.7% versus 42% in our study population.¹⁸ Previous studies¹⁹ have reported that 46% of patients with stroke had an AHI \geq 20 versus 57% in our study. Our results revealed a higher prevalence than those of the above studies, highlighting the importance of our findings in the Spanish Stroke Belt. Martínez et al. observed an OSAHS prevalence of 85.6% in Spain (AHI \geq 5).²⁰ However, that study was not included in the previously mentioned meta-analysis¹⁷ owing to

methodological issues. From an international standpoint, the highest OSAHS prevalence (93%, AHI ≥ 5) was reported by Noradina and colleagues in Malaysia.^{21,22} The target population was Asian, so anatomical factors could partly explain their finding. In Europe, the highest reported OSAHS prevalence is 91% (AHI ≥ 5) in a small-sample study among patients with AIS and transient ischemic attack.²³ As seen in Table 3, the high OSAHS prevalence found in our study among patients with AIS might be related to the high incidence of vascular risk factors in the study region, such as hypertension, ischemic cardiomyopathy, and obesity. For example, a higher prevalence of obesity in Andalusia (37%) in comparison with the rest of Spain (26%) has been revealed in previous studies.²⁴ In fact, we observed a mean body mass index of 27.07 in our study population. These factors, together with the poor socioeconomic status (education and income), could explain the higher prevalence of vascular diseases and OSAHS in the Spanish Stroke Belt.²⁵ Our study population (median baseline NIHSS of 4 and mean age 70.46 years) is representative of the Stroke Belt in Spain, according to our recent published findings.²⁶ Advanced age is also a risk factor for OSAHS.⁷ However, we found the highest prevalence of undetected OSAHS in Spain, even though other studies have included older patients.¹⁸ This suggests that the aforementioned conditions in the Spanish Stroke Belt are the main determinants of our findings regarding OSAHS prevalence. At the epidemiological level, it is interesting to note that there is another region with a high prevalence vascular diseases, namely, the southern United States, which is known as the American Stroke Belt.²⁷ In that region, Hispanic populations, such as Mexican Americans and their descendants, have worse poststroke outcomes and a higher OSAHS prevalence than non-Hispanic

Whites.²⁷ All these findings support the hypothesis that there could be an ethnic predisposition among Hispanic populations to increasingly worsening vascular diseases.

Our study also revealed a novel finding, namely, the significant relationship ($p < 0.02$) between the presence of facial palsy because of stroke and a higher AHI. One possible explanation could be that orofacial dysfunction owing to seventh nerve palsy can exacerbate latent OSAHS. Although pharyngeal muscles are not directly controlled by the seventh nerve, its dysfunction can indirectly affect orofacial function. In patients with facial palsy, contralesional handgrip strength and tongue-palate contact during swallowing and chewing are significantly impaired. In fact, facial palsy is a risk factor for post-stroke dysphagia (a quantifiable symptom of orofacial impairment), which could exacerbate the collapse of the pharyngeal tract in patients with OSAHS.²⁸ Furthermore, facial palsy is a cause of leakage under continuous positive airway pressure (CPAP), thereby limiting the response to therapy.²⁹ Following this hypothesis, a rehabilitation program for this sequela has been suggested to improve OSAHS evolution.³⁰ The improvement in orofacial function to relieve obstruction during sleep might explain these findings. Hypoglossal palsy was not related to AHI in our study, probably owing to the low frequency of this sequela and the limited statistical power of our study. The hypoglossal nerve controls the genioglossus, which is the main upper airway dilator; therefore, the relationship between palsy of this nerve and the length of sleep apnea events or oxygen desaturation is important to study in the future.

We observed that obese patients and those with larger neck circumference had more severe OSAHS. This is not a new finding;⁶ however, these associations have not been widely verified in patients with stroke⁸ and they could be important in terms of

developing OSAHS diagnostic indexes in the future.

Accumulated evidence indicates that stroke can worsen preexisting OSAHS via different mechanisms, such as damage to brainstem respiratory drive centers, hypoglossal nerve dysfunction, disturbed coordination of the upper airway, reduction in voluntary chest movement on the paralyzed side, and prolonged supine position.³⁰ In line with this, a slight decrease in AHI from the acute to chronic stroke phase has been described in some studies.³¹ However, these differences do not change substantially over time, thereby ruling out such changes as a therapeutic approach.

Regarding CSAS, the low prevalence in our study population (1.38%) was similar to that in previous studies (1.4%).³² There is some evidence suggesting that CSAS after stroke decreases from the acute phase compared with chronic stroke.³² In cases of comorbid OSAHS and persistent central sleep apnea, CPAP titration is recommended. For these reasons, a second sleep study was not conducted for all patients in our study. Adequate polygraphy and polysomnography recordings were obtained in four of our patients.

Although in our study, polysomnography was conducted some months after polygraphy, the results were similar in the four patients who underwent both sleep studies. Diagnostic agreement between both sleep studies was not a primary objective of our study because the efficiency of polygraphy has been demonstrated previously.^{33,34} However, polysomnography remains the gold standard for OSAHS diagnosis, especially for sleep fragmentation caused by respiratory effort-related arousal.³⁵ Thus, in cases of a “normal” polygraph that does not reach the detection limit of OSAHS but with high clinical suspicion of OSAHS, polysomnography is needed for a correct diagnosis.³⁵ From the standpoint of diagnostic efficiency, most authors propose

polygraphy as the initial screening and polysomnography as the gold standard test if confirmation is needed.^{33,34} In our study, patients with normal polygraphy had no OSAHS symptoms, so no further testing was necessary.

According to all the reasons above, OSAHS management does not appear to be influenced by the stroke phase, the type of sleep test, or the presence of comorbid central apneas. Recently, OSAHS screening for patients with ischemic stroke has been proposed in current guidelines.³⁶

Initiatives to carry out OSAHS screening in high-risk groups with a high prevalence, such as patients with stroke, have been successfully carried out.³⁷ Some studies highlight the important role of neuroscience nurses in OSAHS screening,³⁷ although more evidence is needed. In our opinion, the role of nurses at our Stroke Unit should be to conduct OSAHS screening as well as perform polygraphy. If OSAHS screening scores are based exclusively on patients’ responses, their sensitivity could be suboptimal. This might be related to the aforementioned low education rates, which could limit patients’ ability to express or explain their symptoms. Therefore, a good strategy would be the use of new OSAHS screening indexes on the basis of observation of patients’ sleep patterns to select those who should undergo a sleep study. Regarding sleep tests, polygraphy is the most efficient tool to verify a diagnosis of OSAHS. The feasibility of polygraphy (91.38%) has been verified in our study population.

The greatest strength of the present study is that we included a real-life population similar to that in our daily clinical practice. The use of a validated diagnostic tool like polygraphy confers robustness to our study methods. Of note, all tests were conducted by trained nurses and the recordings were reviewed by physicians specialized in sleep medicine to correct automatic

scoring as needed and improve the sensitivity of the tests.

Our results should be interpreted in the context of the study design and there are some limitations. Patients with an OSAHS diagnosis before study enrollment were excluded; therefore the effect of preexisting sleep disorders cannot be explained by our findings. Benzodiazepine and opioid treatments were withdrawn after patient inclusion in the study, and the mean time from stroke onset to polygraphy was 35.9 hours. Therefore, interaction with the results for AHI could exist, but this would be minimal, taking into account the half-life of these drugs. The limited number of recording channels in polygraphy, which did not include electroencephalography to differentiate sleep from wakefulness, might lead to some level of underestimation of sleep apnea. Moreover, the OSAHS prevalence could be underestimated because some patients with respiratory effort-related arousals may have false negative results of polygraphy. Although polysomnography was not conducted for all patients in our study, the results can be expected to be similar. Given the relatively small sample size, our results might require further validation in other larger populations.

In conclusion, this was the first real-life study to investigate the prevalence of OSAHS among patients with stroke in southern Spain. Polygraphy is feasible among patients with AIS. The high prevalence of undetected OSAHS in the Spanish Stroke Belt (84.72% of patients with AIS) warrants further research into development of an OSAHS screening program among stable patients with stroke as an efficient strategy to identify those who should undergo a sleep study.

Acknowledgements

The authors wish to thank all staff who participated in the study for their invaluable help: María Ángeles Sánchez Armengol, Eloy

Ferrete, José Sánchez-Miura, María Velarde, María Luz Jiménez, Manuel González, Teresa Reviriego, Manuela Bautista, Francisco Álvarez, Asunción Herrero, Julia Franco, Myriam Montblanc, Myriam Cabezali, Carmen Albalá, Laura Ruiz, Montserrat Calado, Elena Martínez, Victoria Galiani, Leandro Gila, Teresa Rodríguez, Concepción Navarrete, Inmaculada García, Antonia Carrión, Amparo Núñez, Rocío Lara, Berta Gallardo, Asunción Herrero, Eva Zaya, Natalia Delgado, Rafael Gómez, Ana María Hernández, Josefa Jiménez, Carmen Piña, Rosa Muñoz, and Deborah Fernández.

Authors' contributions

DMA, SGJ, BJM, and MJ designed the study. DMA, SGJ, GP, FM, GC, and AM carried out data collection and data analysis and interpretation. DMA, FRN, and MJ drafted the manuscript. DMA, SGJ, GP, FM, GC, AM, FRN, BJM, PSS, GMA, DTR, BA, AP, RBL, and MJ contributed to critical revision of the article. All authors approved the final version to be published.

Declaration of conflicting interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship and/or publication of this article: This work was supported by the Neurovascular Research Group, part of the Cooperative Cerebrovascular Disease Research Network (INVICTUS+) (RD16/0019/0015).

ORCID iDs

Natalia Fouz-Rosón  <https://orcid.org/0000-0003-2725-7167>

Soledad Pérez-Sánchez  <https://orcid.org/0000-0002-8940-9763>

References

1. Montaner J, Vidal C, Molina C, et al. Selecting the target and the message for a

- stroke public education campaign: A local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 581–586.
2. Fulk GD, Boyne P, Hauger M, et al. The Impact of Sleep Disorders on Functional Recovery and Participation Following Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34: 1050–1061.
 3. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With Risk of Serious Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 720–728.
 4. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Sleep Apnea-Hypopnea Syndromes and Heart Failure. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 415–427.
 5. Lanfranchi P and Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001; 2: 315–319.
 6. Durán J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685–689.
 7. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705–706.
 8. Casado-Naranjo I and Segura Martín T. Breathing disorders during sleep and cerebrovascular disease. A presentation. *Rev Neurol* 2005; 41: S1. DOI: 10.33588/rn.41s03.2005419.
 9. Cayuela A, Cayuela L, Rodríguez-Domínguez S, et al. Analysis of cerebrovascular disease mortality trends in Andalusia (1980–2014). *Neurologia (Engl Ed)* 2019; 34: 309–317.
 10. Banks JL and Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke* 2007; 38: 1091–1096.
 11. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573–577.
 12. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 665–666.
 13. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387–1394.
 14. Alcázar Ramírez JD, Bujalance Zafra J, Campos Rodríguez F, et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Pat Torac* 2012; 24: 214–254.
 15. Montaner J and Álvarez-Sabín J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurologia* 2006; 21: 192–202.
 16. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
 17. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology* 2019; 92: E648–E654.
 18. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375–380.
 19. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, et al. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002; 58: 911–916.
 20. Martínez García MA, Galiano Blancart R, Cabero Salt L, et al. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Acute Ischemic Stroke: Influence of Onset Time of Stroke. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 196–202.
 21. Noradina AT, Hamidon BB, Roslan H, et al. Risk Factors for Developing Sleep-Disordered Breathing in Patients With Recent Ischaemic Stroke. *Singapore Med J* 2006; 47: 392–399.
 22. Menon D, Sukumaran S, Varma R, et al. Impact of obstructive sleep apnea on neurological recovery after ischemic stroke: A prospective study. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 419–426.

23. Kepplinger J, Barlinn K, Albright KC, et al. Early sleep apnea screening on a stroke unit is feasible in patients with acute cerebral ischemia. *J Neurol* 2013; 260: 1343–1350.
24. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 442–448.
25. Castilla Guerra L, Del Carmen Fernández-Moreno M and Marín-Martín J. Factors explaining excess stroke prevalence: the Spanish stroke belt. *Stroke* 2010; 41: e114.
26. Montaner J, Barragán-Prieto A, Pérez-Sánchez S, et al. Break in the Stroke Chain of Survival due to COVID-19. *Stroke* 2020; 51: 2307–2314.
27. Lisabeth LD, Sánchez BN, Chervin RD, et al. High prevalence of poststroke sleep-disordered breathing in Mexican Americans. *Sleep Med* 2017; 33: 97–102.
28. Schimmel M, Ono T, Lam O, et al. Orofacial impairment in stroke patients. *J Oral Rehabil* 2017; 44: 313–326.
29. Ye D, Chen C, Song D, et al. Oropharyngeal muscle exercise therapy improves signs and symptoms of post-stroke moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Front Neurol* 2018; 9: 912.
30. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: A randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128–1136.
31. Hasan F, Gordon C, Wu D, et al. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2021; 52: 655–663.
32. Schütz SG, Lisabeth LD, Hsu CW, et al. Central sleep apnea is uncommon after stroke. *Sleep Med* 2021; 77: 304–306. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.08.025.
33. Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, et al. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1181–1190.
34. Chai-Coetzer CL and McEvoy RD. The Debate Should Now Be Over: Simplified Cardiorespiratory Sleep Tests Are a Reliable, Cost-Saving Option for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1096–1098.
35. Nerfeldt P, Aoki F and Friberg D. Polygraphy vs. polysomnography: missing OSAS in symptomatic snorers—a reminder for clinicians. *Sleep Breath* 2014; 18: 297–303.
36. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: E364–E467.
37. Kuhen L, Woidtke R, Wynd C, et al. Systematic Identification and Management of Sleep Apnea (SA) in Hospitalized Patients: Implementation of an Interprofessional Care Guideline in a Community Hospital. *Chest* 2014; 146: 520A.
38. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott, MW. Prevalence and Predictors of Upper Airway Obstruction in the First 24 Hours After Acute Stroke. *Stroke* 2002; 33: 2037–2042. DOI: 10.1161/01.STR.0000023576.94311.27.
39. Dziewas R, Hopmann B, Humpert M, et al. Positional sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Neurol Res* 2008; 30: 645–648. DOI: 10.1179/174313208X289598.
40. Camilo MR, Schnitman SV, Sander HH, et al. Sleep-disordered breathing among acute ischemic stroke patients in Brazil. *Sleep Med* 2016; 19: 8–12. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.11.008.
41. Šiarnik P, Kollár B, Čarnická Z, et al. Association of Sleep Disordered Breathing with Wake-Up Acute Ischemic Stroke: A Full Polysomnographic Study. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 549–554. DOI: 10.5664/jcsm.5688.

Carta al Editor

Ictus y apneas del sueño en una familia con arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)

Stroke and sleep apnea in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

[Ana Domínguez Mayoral](#)  , [Soledad Pérez Sánchez](#), [Joan Montaner Villalonga](#)

Sr. Editor:

Las patologías genéticas representan del 1 al 5% de los ictus, siendo el CADASIL (Cerebral Autosomichal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) las más frecuente¹. Las mutaciones de CADASIL, heredadas de forma autosómica dominante, se localizan en el gen NOTCH-3 y afectan especialmente a cisteína¹. Esta patología se caracteriza clínicamente por ictus de pequeño vaso isquémicos o hemorrágicos (60-85%), migraña (20-40%) y deterioro cognitivo vascular (60%).

Por otro lado, un estudio reciente ha mostrado una prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) del 84,72% en pacientes con ictus isquémico en Andalucía². Si bien la prueba diagnóstica de referencia es la polisomnografía, la poligrafía es la técnica inicial más habitual dada su mayor accesibilidad³.

Describimos una serie de pacientes de una misma familia que consultaron en urgencias por sospecha de ictus durante 2019-2021, aplicándose el protocolo del Plan Andaluz⁴. El seguimiento se realizó en consultas de neurovascular siguiendo las guías vigentes¹. Durante la primera noche de ingreso, enfermería observaba el patrón de sueño. A la mañana siguiente se aplicaba la escala STOP-BANG-O⁵. Si el resultado de la escala era >4, se realizaba poligrafía en la segunda noche. A partir del grado moderado de AOS, se indicaba CPAP³.

El paciente número 4 (hijo de los dos primeros) ingresó en 2020 por ictus isquémico que cursó con hemiplejía izquierda y anartria (Tabla 1). Se realizó fibrinólisis intravenosa con alteplasa. La neuroimagen y la poligrafía de este paciente se muestra en la figura 1. En 2021 ha sufrido otra recurrencia.

Tabla 1:

Resumen de las características de la serie

	Paciente n°1	Paciente n°2	Paciente n°3	Paciente n°4
Puntos en escala STOP-BANG-O	3	7	2	7
Snoring	No	Sí	No	Sí
Tired	No	No	Sí	Sí
Observed apneas	No	Sí	No	Sí
High blood Pressure	Sí	Sí	No	Sí
Body mass index	No	Sí	No	No
Age >50 years*	Sí	Sí	No	No
Neck circumference >40 cm	No	Sí	No	Sí
Male Gender	Sí	No	Sí	Sí
Oxygen desaturation value ≤88%**	No	Sí	No	Sí
Apnea obstructiva del sueño (grado)	No	Sí (grave)	No	Sí (grave)

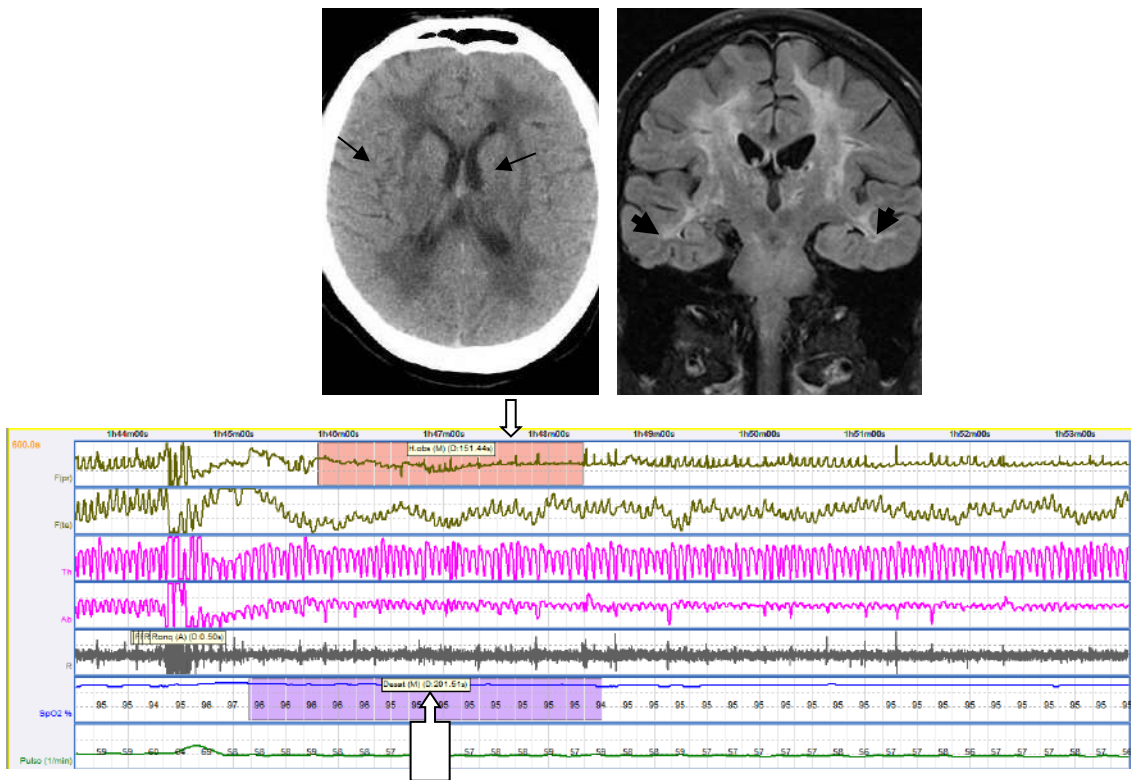
Migraña	No	Sí	No	Sí
Demencia vascular	No	Sí	No	Sí
Ictus (número)	No	Sí (2)	Sí (1)	Sí (1)
NIHSS basal en primer ictus	-	5	1	11
Edad en años al debut	-	32	28	42
mRS*** al tercer mes del último ictus	0	4	0	3
CADASIL confirmado genéticamente	No	Sí	Sí	Sí
Neuroimagen típica de CADASIL	No	Sí (Leucaraiosis grave frontal con afectación de cápsulas externas)	Sí (Leucaraiosis grave frontal con afectación de cápsulas externas)	Sí (afectación de sustancia blanca en polos temporales)

*: Edad >50 años en el momento de la aplicación de la escala.

** : Desaturación <88% en pulsioximetría nocturna o caída de más de 2 puntos respecto al valor basal diurno durante al menos 5 segundos.

***: mRS: modified Rankin Score

Figura 1



Pie de figura 1:

➔ : Afectación de sustancia blanca en puntas temporales en cortes coronales de secuencia FLAIR de resonancia magnética craneal (típico de CADASIL).

➔ : Leucaraiosis grave y confluyente de predominio frontal con afectación de cápsulas externas en cortes axiales de TC craneal (típico de CADASIL).

↓ ↑ : Poligrafía cardio-respiratoria de paciente número 4: Hipopnea obstructiva (disminución del flujo con desaturación de tres puntos y mantenimiento de movimientos toraco-abdominales) en el contexto de apnea obstructiva del sueño.

Se realizó un estudio genético en todos los casos, corroborándose CADASIL (mutación c.1241C>G en gen NOTCH-3) en los pacientes 2, 3 y 4. Se prescribió aspirina en estos tres casos, mientras que las estatinas se han instaurado solo en un paciente que tenía el perfil lipídico muy alterado. La paciente 2 tiene buena adherencia a CPAP y no ha vuelto a tener recurrencias desde que está tratada, mientras que el número 4 ha rechazado esta terapia.

Se han descrito casos de agregación familiar de AOS, incluso en el fenotipo de pacientes no obesos. Una de las hipótesis planteadas⁹ es que pueden influir rasgos anatómicos heredables como las que presentan nuestros pacientes: características craneofaciales, la hipertrofia de tejidos blandos y, sobre todo, el perímetro de cuello elevado.

En nuestro paciente número 4 se realizó fibrinólisis antes de conocer el diagnóstico de CADASIL. Dado que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hemorragias cerebrales, si el mecanismo sospechado del ictus es microvascular como ocurre habitualmente en el CADASIL, la fibrinólisis no se recomienda¹. La antiagregación suele recomendarse en todos los pacientes con CADASIL que han sufrido un ictus, aunque no existen evidencias claras de su eficacia¹. En pacientes con ictus por CADASIL, las estatinas no están indicadas de forma rutinaria en la prevención secundaria. En estos pacientes, las terapias para la dislipemia deben prescribirse siguiendo las recomendaciones de la población general que no ha sufrido ictus. Los criterios de activación del código ictus en pacientes con CADASIL son los mismos que para la población general, excluyéndose los casos de dependencia previa y focalidad neurológica no incapacitante⁴.

La mayor incidencia de espacios perivasculares dilatados que se había descrito clásicamente en CADASIL¹, se ha asociado recientemente también con AOS, por lo que puede ser un evento fisiopatogénico común. La relación entre AOS y patología microvascular puede estar en relación con que la AOS es una de las causas de hipertensión refractaria³, factor que contribuye a la evolución de la afectación de pequeños vasos. Así, la AOS podría ensombrecer el pronóstico, de por sí grave¹, del CADASIL. De hecho, la evolución del paciente 4 (que se niega a la CPAP) parece más grave en cuanto a que el deterioro cognitivo y las recurrencias están ocurriendo más precozmente, si bien no podemos descartar la presencia de factores de confusión como los epigenéticos.

El interés de la serie de casos reside en que se ilustra, por primera vez, una familia con CADASIL y AOS. El cribado de AOS, con la aplicación de escalas como STOP-BANG-O, puede resultar especialmente eficiente en áreas de alta prevalencia de esta patología como el cinturón del ictus español. El CADASIL debe sospecharse por ictus a edad joven, antecedentes familiares o alteraciones de neuroimagen características.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2020;27(6):909-927.
2. Domínguez-Mayoral A, Sánchez-Gómez J, Guerrero P, Ferrer M, Gutiérrez C, Aguilar M, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Spain's Stroke Belt. *J Intern Med Res* 2021;49(10):1-13.

doi:03000605211053090.

3. Alcázar JD, Bujalance J, Campos-Rodríguez F, Capote F, Carmona C, Cordero P, et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. Rev Esp Patol Torac. 2012;24:214-254.
4. Plan Andaluz de Ictus. Protocolos
<http://ictus-andalucia.com/protocolos/sevilla-macarena/> ; 2022 [consultada el 17 de julio de 2022].
5. Boulos MI, Colelli DR, Vaccarino SR, Kamra M, Murray BJ, Swartz RH. Using a modified version of the “STOP-BANG” questionnaire and nocturnal oxygen desaturation to predict obstructive sleep apnea after stroke or TIA. Sleep Med 2019;56:177-183.

Beneficios en la calidad de vida de un programa de cribado y tratamiento de apnea obstructiva del sueño en pacientes con ictus isquémico agudo

Ana Domínguez-Mayoral, Carmen Gutiérrez, Jesús Sánchez-Gómez, Soledad Pérez-Sánchez, Natalia Fouz, Patricia Guerrero-Zamora, Marta Ferrer, María Aguilar, Victoria Galiani, Carmen Albalá, José Moreno, Miguel Á. Gamero, Cristina García-Campos, Sara Banda, Joan Montaner

Introducción. La apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha propuesto como un factor de mal pronóstico en el ictus. Pretendemos determinar si una intervención sobre la AOS puede mejorar las escalas de calidad de vida (primer objetivo) y de discapacidad (segundo objetivo).

Pacientes y métodos. El grupo de intervención de este estudio cuasi experimental incluye a pacientes con ictus isquémico agudo < 72 horas de evolución a quienes se les realizó poligrafía, así como presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) y medidas higienicodietéticas si se requerían. En el grupo de control se siguió la práctica clínica habitual. Se aplicaron las escalas *Short Form 36 Health Survey* (SF-36) y *modified Rankin Score* (mRS) en el sexto mes del ictus en ambos grupos.

Resultados. Se incluyó a 55 y a 62 pacientes en el grupo de intervención y en el de control, respectivamente. En el grupo de intervención, el 64,71% de los pacientes aceptó la CPAP indicada (16 casos con buena adhesión). Se detectó una mejoría en los ítems de la escala SF-36 en el grupo de intervención: funcionamiento físico ($p = 0,008$), rol físico ($p = 0,002$), dolor corporal ($p = 0,008$), salud general ($p < 0,001$), vitalidad ($p = 0,001$) y rol emocional ($p = 0,015$). En un análisis por protocolo, todas estas mejorías se comprobaron en el grupo de pacientes tratados con CPAP con buena adhesión ($p < 0,05$ en todos los ítems de la SF-36). El porcentaje de pacientes con el sumatorio del componente físico ≥ 50 fue más alto en el grupo de intervención ($p = 0,003$). No había diferencias en la mediana de la mRS ($p = 0,262$).

Conclusiones. Aunque se necesitan más evidencias, nuestro estudio sugiere una mejoría significativa de la calidad de vida tras nuestra intervención en la AOS, especialmente en pacientes con buena adhesión a la CPAP.

Palabras clave. Apnea del sueño. Calidad de vida. Cribado. Escala SF-36. Ictus. Presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP).

Introducción

Las relaciones entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el ictus representan un tema candente [1]. La AOS se define con un índice de eventos respiratorios (incluyendo apneas e hipopneas) ≥ 5 por hora [2,3].

El ictus es un problema de salud relevante a nivel mundial [1]. La prevalencia de AOS en pacientes con ictus isquémico agudo (IIA) puede alcanzar hasta el 84,72% en algunas áreas de España [1]. El factor que le da la relevancia a la AOS es su contribución a la progresión de enfermedades vasculares [4]. La AOS triplica el riesgo de IIA en hombres [5]. Además, la AOS tiene un impacto negativo en la calidad de vida [6], aunque este tema no se ha estudiado bien en pacientes con IIA. En términos de rehabilitación, la AOS podría tener una influencia negativa en la recuperación funcional [7]. Existen

evidencias que sugieren que el tratamiento con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) en pacientes con IIA puede favorecer la recuperación funcional y disminuir la estancia hospitalaria [8,9]. Hay varios estudios que relacionan la recuperación funcional y la calidad de vida en pacientes con ictus [10,11]. Por consiguiente, nuestra hipótesis es que una intervención sobre la AOS podría mejorar la calidad de vida en pacientes con IIA.

Los estudios cuasi experimentales podrían ayudar en el diseño de los futuros ensayos clínicos. Nuestro objetivo principal es determinar el impacto de nuestra intervención en la escala *Short Form 36 Health Survey* (SF-36) de calidad de vida. Como objetivo secundario, analizaremos el porcentaje de pacientes con una puntuación en la *modified Rankin Scale* (mRS) ≤ 2 y la mediana de la mRS al sexto mes tras el IIA [12].

Unidad de Ictus. Departamento de Neurología (A. Domínguez-Mayoral, S. Pérez-Sánchez, V. Galiani, C. Albalá, J. Moreno, M.A. Gamero, C. García-Campos, S. Banda, J. Montaner). Departamento de Neurofisiología (C. Gutiérrez, M. Aguilar). Departamento de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena (J. Sánchez-Gómez, N. Fouz, P. Guerrero-Zamora, M. Ferrer). Laboratorio de Investigación Neurovascular. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla, España (A. Domínguez-Mayoral, S. Pérez-Sánchez, V. Galiani, C. Albalá, J. Moreno, M.A. Gamero, C. García-Campos, S. Banda, J. Montaner).

Correspondencia:

Dra. Ana Domínguez Mayoral. Unidad de Ictus. Departamento de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avenida Dr. Fedriani, 3. E-41009 Sevilla.

E-mail:

anam.dominguez.mayoral.sspa@juntadeandalucia.es

Contribución de los autores:

Conceptualización: Ana Domínguez-Mayoral y Joan Montaner.

Metodología: Ana Domínguez-Mayoral, Carmen Gutiérrez y Jesús Sánchez Gómez. **Investigación:** Ana Domínguez-Mayoral y Soledad Pérez-Sánchez. **Tratamiento de datos:** Carmen Gutiérrez, Jesús Sánchez Gómez, Marta Ferrer, María Aguilar, Patricia Guerrero Zamora, Victoria Galiani, Carmen Albalá, Miguel Ángel Gamero, Cristina García-Campos y Sara Banda. **Software, análisis formal:** José Moreno. **Redacción:** Ana Domínguez-Mayoral, Natalia Fouz, Soledad Pérez-Sánchez y Joan Montaner.

Agradecimientos:

Los autores quieren agradecer la inestimable ayuda de los siguientes miembros del equipo, que también participaron en el estudio: Eloy Ferrete, Reyes de Torres, Ana

Barragán, Lidia Ruiz, Teresa Reviriego, Francisco Álvarez, Julia Franco, Laura Ruiz, Montserrat Calado, Leandro Gila, Teresa Rodríguez, Manuel González, Concepción Navarrete, Asunción Herrero, Myriam Montblanc, Myriam Cabezal, Leandro Gila, Teresa Rodríguez, Inmaculada García, Antonia Carrión, Amparo Núñez, Rocío Lara, Berta Gallardo, Asunción Herrero, Eva Zaya, Natalia Delgado, Rafael Gómez, Ana María Hernández, Josefa Jiménez, Carmen Piña, Rosa Muñoz, Deborah Fernández, Silvia Sánchez (todos ellos del Departamento de Neurología), María Velarde (Departamento de Neumología) y Dolores Romero (Departamento de Rehabilitación).

Financiación:

Esta investigación no ha recibido financiación externa. Se ha recibido apoyo logístico del Grupo de Investigación Neurovascular como parte del Cooperative Cerebrovascular Disease Research Network (INVICTUS+) (RD16/0019/0015)

Aceptado tras revisión externa:
25.01.23.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Aspectos éticos:

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por nuestro comité de ética local (ADM-SAS-2017/1773-N-17). Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes para la publicación de este artículo.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Mayoral A, Gutiérrez C, Sánchez-Gómez J, Pérez-Sánchez S, Fouz N, Guerrero-Zamora P, et al. Beneficios en la calidad de vida de un programa de cribado y tratamiento de apnea obstructiva del sueño en pacientes con ictus isquémico agudo. *Rev Neurol* 2023; 76: 117-25. doi: 10.33588/rn.7604.2022359.

English version available at www.neurologia.com

© 2023 Revista de Neurología

Pacientes y métodos

Participantes

Se trata de un estudio cuasi experimental con diseño en series temporales. Se ha realizado en la unidad de ictus del Hospital Virgen Macarena desde enero de 2018 hasta junio de 2019. En la fase inicial, en 2018, se aplicó un programa de cribado y tratamiento de AOS en pacientes con IIA (grupo de intervención). En la segunda fase, en 2019, se realizó un estudio observacional (grupo control).

Hemos incluido a pacientes consecutivos con IIA < 72 horas de evolución ingresados en la unidad de ictus. Los criterios de exclusión fueron: mRS basal > 3, oxigenoterapia domiciliaria, tumores de las vías aéreas superiores, enfermedades neuromusculares o de la pared torácica, diagnóstico previo de AOS o necesidad de oxigenoterapia de alto flujo durante el ingreso por cualquier comorbilidad. Otro criterio de exclusión era afasia o deterioro cognitivo, que, en la opinión del investigador, no permitían la administración de la escala SF-36. Si el paciente sufría una agitación tan grave como para imposibilitar la poligrafía, también se excluía.

Las pérdidas durante el seguimiento podían deberse a fatiga grave, revocación del consentimiento informado o muerte del paciente.

Evaluación del ictus en la fase aguda

El diagnóstico de ictus lo confirmó un neurólogo vascular con la presencia de focalidad neurológica paroxística asociada a una lesión en neuroimagen. Se aplicó la versión española validada de la *National Institute of Health Stroke Scale* [13].

Diseño del estudio y grupos de pacientes

Grupo de intervención

Se incluyó a 55 pacientes consecutivos con IIA en este grupo. A cada sujeto se le realizó una poligrafía por personal de enfermería entrenado en la unidad de ictus y el resultado lo analizaron manualmente neumólogos especializados. La poligrafía incluía registros de flujo mediante una cánula nasal y termistor, posición corporal, ronquido, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y esfuerzo respiratorio [13]. Los datos se grabaron en un polígrafo digital multicanal (Sleep&Go, Sibelmed®, Spain). Se consideraban válidas poligrafías con un registro > 4 horas [14]. Las razones de fallos de cribado fueron: *stroke mimic*, inestabilidad clínica, agitación durante la prueba de sueño, problemas

técnicos con el *software* del polígrafo o revocación del paciente.

Los pacientes con ictus que tenían AOS moderada o grave se trataron con CPAP. Los casos leves se trataron con CPAP sólo si tenían somnolencia diurna excesiva o hipertensión arterial refractaria [14, 15]. La fórmula de Hoffstein se aplicó para calcular la presión de la CPAP inicial [16]. La titulación se realizaba sólo si existían síntomas residuales o mala adaptación a la CPAP [14,15]. Se consideraba buena adhesión si se utilizaba la CPAP al menos cuatro horas diarias durante más del 70% de las noches [14,15]. Un chip insertado en el dispositivo registraba la presión, el índice de eventos respiratorios y el tiempo de utilización de CPAP para evaluar la adhesión.

Las medidas higienicodietéticas se aplicaron a todos los casos de AOS: suspensión de benzodiacepinas, reducción de peso y de ingesta de alcohol, y dormir en decúbito lateral.

Grupo control

En este grupo se siguió la práctica clínica habitual [17], sin realizar intervenciones sobre la AOS.

Seguimiento clínico en ambos grupos

El seguimiento neurológico al sexto mes del ictus se realizó mediante entrevistas telefónicas estructuradas. El grado de discapacidad se estableció mediante la mRS [12]. Para la calidad de vida, se empleó la versión española de la escala SF-36 [18]. Los resultados más altos en esta escala indicaban mejor calidad de vida. Ambas escalas han sido validadas para su aplicación telefónica [19,20].

El criterio de valoración principal fue el resultado de la SF-36 al sexto mes del ictus. El criterio de valoración secundario fue la mediana de la mRS y el porcentaje de pacientes con mRS ≤ 2 al sexto mes del alta.

Análisis estadístico

Los test de U de Mann-Whitney, Pearson o χ^2 se emplearon para detectar diferencias significativas entre grupos. El test de Kruskal-Wallis se utilizó para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre dos o más grupos. Se incluyó un análisis por protocolo y otro por intención de tratar. El análisis de regresión logística binaria se empleó para determinar la influencia de variables clínicas en la escala SF-36. Todos los valores de p se establecieron a dos colas. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Para una hipótesis a dos colas, el tamaño muestral recomendado era 55

en el grupo de intervención y 62 en el control. Los resultados se presentaron como estimaciones con intervalos de confianza al 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 25.0 para Windows del software SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York) y con R 4.0.3.

Resultados

Población de estudio

Un total de 202 pacientes fueron invitados a participar en el estudio (Fig. 1). Las causas de muerte en el grupo de intervención fueron: accidente de tráfico por somnolencia, infarto agudo de miocardio y neumonía. Todos estos pacientes tenían AOS grave con pobre adhesión a la CPAP. No se registró ningún fallecimiento en el grupo control.

Debido a la ausencia de fondos para este estudio y a la alta carga asistencial en nuestra área, el tamaño muestral fue reducido. Las características clínicas basales de ambos grupos fueron homogéneas (Tabla I).

En el grupo de intervención, el 89% de los pacientes tenía AOS. Entre los pacientes con AOS en el grupo de intervención, se observó un grado grave en el 47,8%. La CPAP se indicó en 47 pacientes (el 85,5% de los casos en el grupo de intervención). Dieciocho pacientes rechazaron la CPAP (el 38,3% de los casos indicados) debido a concepciones previas sobre las molestias de la terapia a pesar de una adecuada información médica. Se consiguió una buena adhesión en 16 pacientes (el 34% de los casos con indicación).

Los resultados de las poligrafías del grupo de intervención se muestran en la figura 2.

Criterio de valoración primario: calidad de vida (SF-36)

En el criterio de valoración primario, una diferencia significativa ($p < 0,05$) se detectó en seis de los ocho dominios de la escala SF-36 (Fig. 3) al sexto mes del IIA.

Todos los ítems, excepto el funcionamiento social y la salud mental, fueron mejores en el grupo de intervención. El porcentaje de pacientes con sumatorio de componente físico ≥ 50 fue del 38,18% en el grupo de intervención (Tabla II) frente al 14,5% en el grupo control (*odds ratio*: 3,637; intervalo de confianza al 95% 1,491-8,873; $p = 0,003$).

Los análisis por intención de tratar y por protocolo se representan en la tabla II.

Las diferencias en el sumatorio de los componentes mental y físico de la escala SF-36 entre los grupos se ilustran en la figura 4.

Figura 1. Diagrama de selección de pacientes para el estudio.

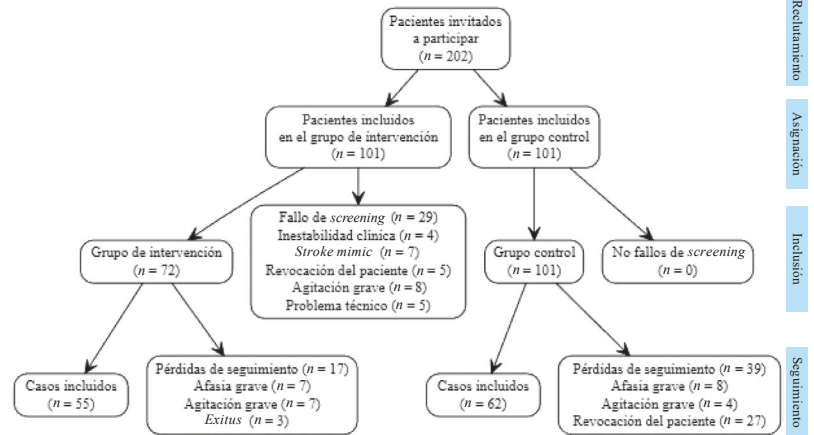
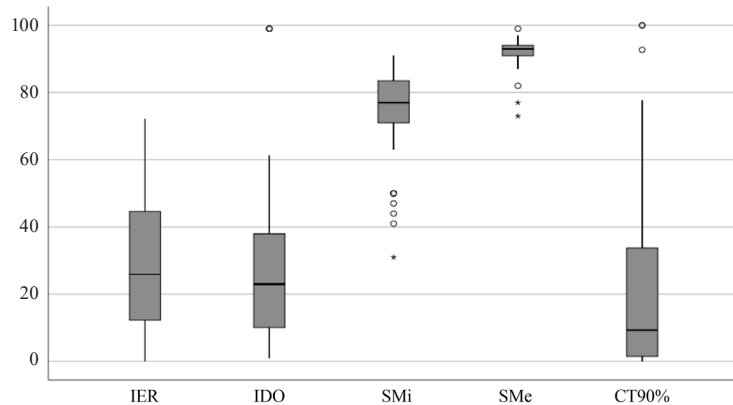


Figura 2. Diagrama de cajas y bigotes de los parámetros del sueño del grupo de intervención. El recuadro va de Q1 (cuartil) a Q3, con una línea horizontal en el centro que indica la mediana. Todos los demás puntos observados se representan como valores atípicos. Los círculos abiertos representan valores atípicos individuales y los asteriscos indican valores extremos.



CT90%: porcentaje del tiempo del estudio en el que el paciente tiene una saturación de oxígeno $< 90\%$; IDO: índice de desaturación de oxígeno –promedio del número de desaturaciones (disminución en la saturación de oxígeno media de $> 3\%$ durante, al menos, 10 segundos)-; IER: índice de eventos respiratorios; SMe: saturación media de oxígeno; SMi: saturación mínima de oxígeno.

En el análisis univariante de toda la muestra, encontramos que la edad ≥ 70 años, el sexo masculino y el $mRS \leq 2$ al sexto mes del IIA se relacionan con un buen sumatorio del componente físico de la SF-36 ($p < 0,001$ en todos los casos). Se comprobó también en el análisis multivariante una asociación entre el porcentaje de pacientes con sumatorio de componente físico ≥ 50 y sexo masculino (90% frente a 55,2%; $p = 0,005$), edad ≥ 70 años (30% frente a 67,8%; $p = 0,006$) y $mRS \leq 2$ al

Tabla I. Características basales en los grupos de intervención y control.

	Total 117 (100%)	Intervención 55 (47%)	Control 62 (53%)	df	χ^2	Z	U	p
Edad, mediana (RIC)	72 (14)	70 (14)	72 (15)			-0,265	1,656	0,791 ^b
Sexo femenino, n (%)	42 (35,9)	16 (29,1)	26 (41,9)	1	2,09			0,148 ^a
Diabetes, n (%)	33 (28,2)	17 (30,9)	16 (25,8)	1	0,375			0,54 ^a
Dislipidemia, n (%)	38 (32,5)	16 (29,1)	22 (35,5)	1	0,543			0,461 ^a
Hipertensión, n (%)	82 (70,1)	36 (65,5)	46 (74,2)	1	1,062			0,33 ^a
Fibrilación auricular basal, n (%)	17 (14,5)	7 (12,7)	10 (16,1)	1	0,272			0,62 ^a
Cardiopatía isquémica, n (%)	15 (12,8)	8 (14,5)	7 (11,3)	1	0,276			0,599 ^a
Arteriopatía periférica, n (%)	7 (6,0)	4 (7,3)	3 (4,8)	1	0,307			0,75 ^a
Ictus previo, n (%)	24 (20,5)	12 (21,8)	12 (19,4)	1	0,108			0,742 ^a
Fumadores, n (%)	24 (20,5)	14 (25,5)	10 (16,1)	1	1,555			0,212 ^a
Tratamiento con benzodiazepinas en los tres meses previos, n (%)	21 (17,9)	13 (23,6)	8 (12,9)	1	2,28			0,131 ^a
Tratamiento con opioides en los tres meses previos, n (%)	9 (7,7)	8 (14,5)	1 (1,6)	1	6,865			0,012 ^a
Paresia facial, n (%)	65 (55,6)	28 (50,9)	37 (59,7)	1	0,908			0,341 ^a
NIHSS basal, mediana (RIC)		4 (4)	5 (5)			-0,746	1.569	0,456 ^b
Oclusión de gran vaso, n (%)	34 (29,1)	16 (29,1)	18 (29)	1	0			0,994 ^a
Tratamiento endovascular hiperagudo, n (%)	21 (17,9)	8 (14,5)	13 (21)	1	0,816			0,366 ^a
Trombólisis, n (%)	18 (15,4)	10 (18,2)	8 (12,9)	1	0,624			0,43 ^a

df: grados de libertad; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; RIC: rango intercuartílico. ^a Test de χ^2 ; ^b Test de la U de Mann-Whitney.

sexto mes del IIA (96,7% frente a 63,2%; $p = 0,014$) (Tabla III).

Criterio de valoración secundario: discapacidad (mRS)

La mediana de la mRS al sexto mes del ictus fue 1 en toda la muestra y no se detectaron diferencias entre grupos ($p = 0,262$).

Discusión

Se ha sugerido, en varios estudios, que la AOS se asocia con hipoxia y cambios en la hemodinámica

cerebral, que afectan a la calidad de vida [6]. Sin embargo, no se había objetivado una mejoría en la calidad de vida en pacientes con IIA hasta ahora [21].

Nuestro estudio sugiere que el dominio físico de calidad de vida es significativamente más alto en el grupo de intervención, especialmente en el grupo con buena adhesión a la CPAP. Sin embargo, la salud mental relacionada con la calidad de vida no muestra cambios en nuestro trabajo. Estos hallazgos son consistentes con los encontrados en la bibliografía previa [22].

El análisis multivariante de la muestra sugiere que el sexo masculino, la edad joven y la $mRS \leq 2$ al sexto mes del IIA son factores asociados con buena calidad de vida física. Los estudios previos corro-

Tabla II. Análisis por intención de tratar y por protocolo en los resultados de calidad de vida.

Análisis por protocolo n (%)	Total 117 (100%)	A 16 (13,7%)	B 39 (33,3)	Control 62 (53%)	df	H	p
Funcionamiento físico, mediana (RIC)	65 (50)	85 (37)	75 (40)	57,5 (50)	2	7,352	0,025
Rol físico, mediana (RIC)	25 (100)	75 (94)	25 (75)	0 (75)	2	9,976	0,007
Dolor corporal, mediana (RIC)	72 (44)	87 (24)	84 (29)	62 (49)	2	7,304	0,026
Salud general, mediana (RIC)	67 (34)	82 (28)	72 (37)	60 (32)	2	14,411	0,001
Vitalidad, mediana (RIC)	60 (35)	70 (24)	65 (25)	50 (31)	2	11,604	0,003
Funcionamiento social, mediana (RIC)	75 (63)	87,5 (53,1)	75 (50)	81,2 (53)	2	2,086	0,352
Rol emocional, mediana (RIC)	33,3 (100)	100 (91,6)	100 (100)	0 (100)	2	6,039	0,049
Salud mental, mediana (RIC)	60 (17)	57,5 (10)	60 (10)	60 (32)	2	0,994	0,608
Sumatorio del componente físico, mediana (RIC)	42,9 (17,8)	49,4 (22,8)	47,2 (19,1)	37,8 (13,9)	2	16,935	0
Sumatorio del componente mental, mediana (RIC)	60 (22,8)	50,5 (14,2)	52,9 (21,1)	67,1 (21,9)	2	13,160	0,001
Análisis por intención de tratar n (%)	Total 117 (100%)	A 29 (24,8%)	B 26 (22,2)	Control 62 (53%)	df	H	p
Funcionamiento físico, mediana (RIC)	65 (50)	29 (24,8)	26 (22,2)	57,5 (50)	2	8,894	0,012
Rol físico, mediana (RIC)	25 (100)	85 (35)	65 (49)	0 (75)	2	9,781	0,008
Dolor corporal, mediana (RIC)	72 (44)	25 (75)	50 (81)	62 (49)	2	7,129	0,028
Salud general, mediana (RIC)	67 (34)	90 (29)	82 (29)	60 (32)	2	15,513	0
Vitalidad, mediana (RIC)	60 (35)	77 (26)	72 (47)	50 (31)	2	11,589	0,003
Funcionamiento social, mediana (RIC)	75 (63)	70 (30)	65 (22)	81,2 (53)	2	3,764	0,152
Rol emocional, mediana (RIC)	33,3 (100)	87,5 (43,7)	56,2 (50)	0 (100)	2	5,902	0,052
Salud mental, mediana (RIC)	60 (17)	100 (100)	100 (100)	60 (32)	2	0,709	0,702
Sumatorio del componente físico, mediana (RIC)	42,9 (17,8)	60 (10)	60 (10)	37,8 (13,9)	2	17,236	0
Sumatorio del componente mental, mediana (RIC)	60 (22,8)	48,9 (19,4)	47,1 (18,8)	67,1 (21,9)	2	13,07	0,001

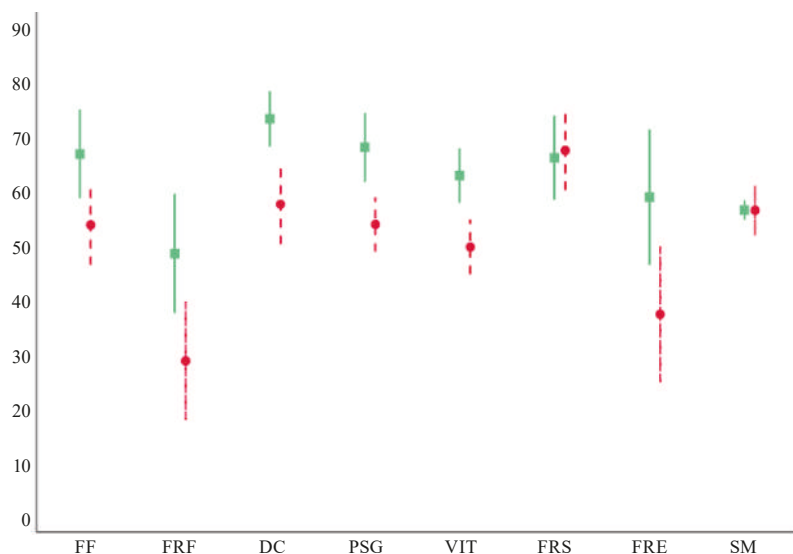
A: pacientes del grupo de intervención tratados con CPAP con buena adhesión; B: pacientes del grupo de intervención tratados con CPAP con una pobre adhesión + pacientes que rechazaron CPAP + pacientes sin indicación de CPAP; C: pacientes del grupo de intervención tratados con CPAP (buena y mala adhesión); CPAP: presión positiva continua en las vías aéreas; D: pacientes del grupo de intervención que rechazaron la CPAP + pacientes que no tenían indicación de CPAP; df: grados de libertad; RIC: rango intercuartílico. Test de Kruskal-Wallis.

boran que la edad está íntimamente asociada a la calidad de vida [10,11]. El estado funcional medido mediante la mRS se ha establecido como un factor independiente de mala calidad de vida [10,11]. Otro factor mencionado en relación con la calidad de

vida, el género, ya ha sido descrito previamente en otros trabajos [23].

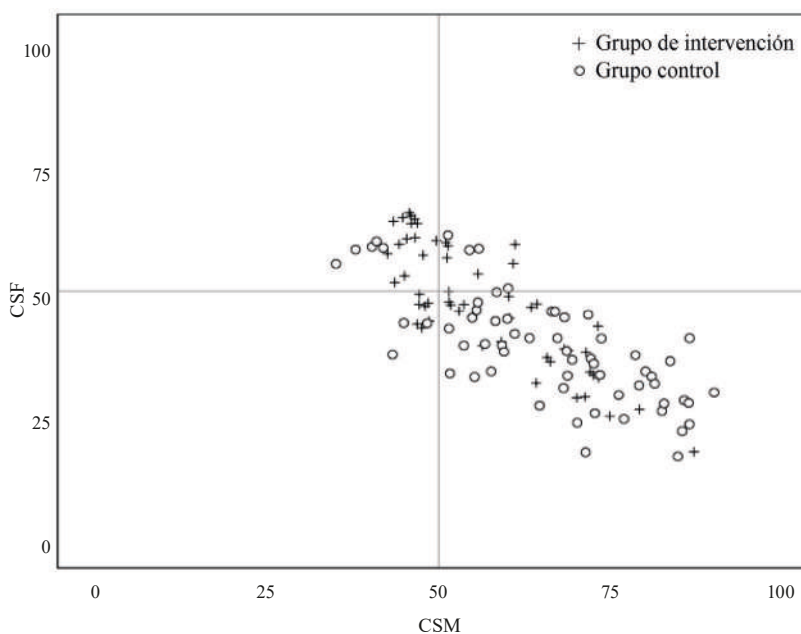
El análisis por intención de tratar muestra, en nuestro estudio, que los pacientes tratados con CPAP, especialmente si tienen buena adhesión, tie-

Figura 3. Resultados de la escala de calidad de vida SF-36 en pacientes con ictus en los grupos de intervención y control. Los pacientes del grupo de intervención obtuvieron resultados mejores en 6 de los 8 dominios de la escala SF-36 ($p < 0,05$). Los cuadrados verdes representan el grupo de intervención. Los círculos rojos representan el grupo control.



DC: dolor corporal; FF: funcionamiento físico; FRE: funcionamiento del rol emocional; FRF: funcionamiento del rol físico; FRS: funcionamiento del rol social; PSG: percepciones de salud general; SM: salud mental; VIT: vitalidad.

Figura 4. Diferencias entre el grupo de intervención y el control en el componente sumatorio físico (CSF) y el componente sumatorio mental (CSM) en la escala SF-36.



nen mejor calidad de vida. Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis sobre los potenciales beneficios en la calidad de vida de una intervención sobre la AOS en el IIA. Nuestros resultados podrían estar incluso infraestimados por la baja adhesión a la CPAP (34%) en nuestra área y el reducido tamaño muestral. Se ha descrito una adhesión a la CPAP similar en áreas con dificultades socioeconómicas y en pacientes con comorbilidades como los nuestros [23]. El llamado cinturón del ictus español, donde se ha realizado este estudio, es una de estas áreas con dificultades socioeconómicas [24]. A pesar de la pobre adhesión a la CPAP en nuestros pacientes, este tratamiento podría explicar, al menos parcialmente, la mejoría de la calidad de vida. El mecanismo por el que la CPAP puede mejorar la calidad de vida e impulsar la rehabilitación no está del todo dilucidado. La CPAP disminuye la hipoxia intermitente y la presión intratorácica negativa, lo que debe incrementar el flujo sanguíneo cerebral [25]. Además, otras intervenciones en la AOS, como la suspensión de las benzodiazepinas, la reducción de alcohol y peso, y la posición en decúbito lateral, pueden impulsar estas mejoras en la calidad de vida.

Respecto al objetivo secundario de nuestro estudio, no se ha observado una relación entre la recuperación funcional y la intervención sobre AOS. Una posible explicación es que la escala mRS, nuestro criterio de valoración secundario, puede no ser lo suficientemente sensible para detectar pequeños cambios evolutivos [12]. De hecho, esta escala se ha cuestionado por su baja sensibilidad en el ictus *minor* [12]. Además, factores como las comorbilidades y el estatus socioeconómico pueden influir en los resultados de la mRS [12]. Además, el tamaño muestral reducido puede limitar la potencia del estudio. Un ensayo clínico aleatorizado realizado con otras escalas ha demostrado mejorías significativas en los resultados funcionales del ictus isquémico [26]. Consecuentemente, las mejorías en el grupo tratado con CPAP pueden atribuirse a una reducción de los efectos cardiovasculares adversos de la AOS, posiblemente mediante la potenciación de la neuroplasticidad [25].

Desde un punto de vista pronóstico, existen controversias sobre las relaciones entre la AOS y la evolución del ictus. La mayoría de los autores defienden que la AOS se asocia con un peor pronóstico [26-28]. De hecho, la AOS no tratada se ha relacionado con ictus isquémicos silentes y recurrencias, así como con una mayor mortalidad a largo plazo [26-29]. Por el contrario, otros autores apoyan que la AOS no influye en la evolución del IIA [30].

Tabla III. Factores asociados al sumatorio del componente físico y mental (PCS y MCS, respectivamente) en los resultados de la escala SF-36.

<i>n</i> (%)	Total 117 (100%)	PCS ≥ 50 30 (25,6)	PCS < 50 87 (74,4)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
				OR (IC al 95%)	<i>p</i>	OR (IC al 95%)	<i>p</i>
Sexo masculino, <i>n</i> (%)	75 (64,1)	27 (90)	48 (55,2)	7,3 (2-25,9)	0,001	6,4 (1,7-24,5)	0,006
Edad ≥ 70, <i>n</i> (%)	67 (57,3)	9 (30)	58 (66,7)	0,2 (0,08-0,5)	0	0,2 (0,1-0,7)	0,01
Tratamiento con opioides, <i>n</i> (%)	9 (7,7)	3 (10)	6 (6,9)	1,5 (0,3-6,4)	0,692		
mRS basal ≤ 2, <i>n</i> (%)	110 (94)	29 (96,7)	81 (93,1)	2,1 (0,2-18,6)	0,676		
NIHSS basal ≤ 3, <i>n</i> (%)	48 (41)	13 (43,3)	35 (40,2)	1,1 (0,4-2,6)	0,766		
Trombólisis, <i>n</i> (%)	18 (15,4)	4 (13,3)	14 (16,1)	0,8 (0,2-2,6)	0,781		
Tratamiento endovascular hiperagudo, <i>n</i> (%)	21 (17,9)	5 (16,7)	16 (18,4)	0,8 (0,2-2,6)	0,832		
mRS al sexto mes ≤ 2, <i>n</i> (%)	84 (71,8)	29 (96,7)	55 (63,2)	16,8 (2,1-129,8)	0	13,4 (1,6-108,6)	0,015
<i>n</i> (%)	Total 117 (100%)	MCS ≥ 50 87 (74,4)	MCS < 50 30 (25,6)	OR (IC al 95%)	<i>p</i>	OR (IC al 95%)	<i>p</i>
Sexo masculino, <i>n</i> (%)	75 (64,1)	87 (74,4)	30 (25,6)	0,2 (0,09-0,7)	0,011	0,3 (0,1-0,9)	0,044
Edad ≥ 70, <i>n</i> (%)	67 (57,3)	50 (57,5)	25 (83,3)	3,8 (1,5-9,1)	0,002	3 (1,2-7,5)	0,019
Tratamiento con opioides, <i>n</i> (%)	9 (7,7)	57 (65,5)	10 (33,3)	2,9 (0,3-24,5)	0,444		
mRS basal ≤ 2, <i>n</i> (%)	110 (94)	8 (9,2)	1 (3,3)	0,4 (0,05-4)	0,676		
NIHSS basal ≤ 3, <i>n</i> (%)	48 (41)	81 (93,1)	29 (96,7)	1,2 (0,5-3)	0,574		
Trombólisis, <i>n</i> (%)	18 (15,4)	37 (42,5)	11 (36,7)	0,8 (0,2-2,7)	0,821		
Tratamiento endovascular hiperagudo, <i>n</i> (%)	21 (17,9)	13 (14,9)	5 (16,7)	1,5 (0,4-5,1)	0,445		
mRS al sexto mes ≤ 2, <i>n</i> (%)	84 (71,8)	17 (19,5)	4 (13,3)	0,2 (0,05-0,7)	0,01	0,2 (0,07-1,04)	0,058

IC al 95%: intervalo de confianza al 95%; mRS: modified Rankin Score; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; OR: odds ratio.

El efecto del tratamiento con CPAP en la incidencia de eventos vasculares es un tema candente que continúa sin evidencias tras los resultados negativos del último ensayo clínico [31]. Sin embargo, estos resultados fueron dependientes de la metodología del estudio, la adhesión a la CPAP, el tipo de evento vascular y la población diana [32]. Por ello, numerosos autores han sugerido la necesidad de cambiar el diseño de estos ensayos [31]. Un metaanálisis reciente ha sido diseñado para analizar el efecto de la CPAP (uso de al menos cuatro horas diarias) sobre los eventos cerebrovasculares y car-

diovasculares, basándose en un análisis por protocolo de ensayos aleatorizados [33]. Estos resultados han mostrado, por primera vez, que el uso adecuado de la CPAP se asocia, de forma clínicamente significativa, con una reducción en los eventos vasculares mayores [34]. Este efecto de la CPAP parece tener un mayor impacto en el sistema cerebral que en el cardíaco [34,35].

Una mejoría en la supervivencia de pacientes con ictus tratados con CPAP comparado con el tratamiento habitual se ha encontrado en un estudio con seguimiento a largo plazo [36], por lo que sería

interesante analizar este criterio de valoración en futuros ensayos.

Fortalezas y limitaciones

El uso del diseño cuasi experimental minimiza la amenaza de la validez ecológica, tal como ilustra nuestra muestra de práctica clínica real, que es una de las fortalezas del estudio.

Existen algunas limitaciones: a) el nivel de evidencia de los estudios cuasi experimentales está limitado por su carácter unicéntrico y la ausencia de un grupo control contemporáneo. No se ha empleado CPAP placebo, porque no lo considerábamos ético; b) la prevalencia de AOS en nuestro medio, porque los esfuerzos respiratorios relacionados con *arousals* podrían ser falsos negativos de la poligrafía; c) las benzodiazepinas y los opioides se retiraron tras la inclusión en el estudio, por lo que la interacción en los resultados del índice de eventos respiratorios, aunque puede existir, sería mínima, teniendo en cuenta la vida media de estos fármacos; d) no tenemos datos del índice de masa corporal, por lo que, aunque pueden existir diferencias entre grupos, consideramos que serían mínimas, porque el resto de los parámetros son homogéneos; e) la aplicación de esta intervención puede estar limitada en áreas donde la prevalencia de la AOS sea menor; y f) no puede descartarse que otros factores de confusión, además de nuestra intervención, hayan podido afectar a la calidad de vida.

Conclusiones

Este es el primer estudio de vida real en nuestro país sobre los potenciales beneficios en la calidad de vida de una intervención sobre la AOS en pacientes con IIA. Se precisan nuevos paradigmas que empleen escalas más sensibles al cambio.

Bibliografía

- Domínguez-Mayoral A, Sánchez-Gómez J, Guerrero P, Ferrer M, Gutiérrez C, Aguilar M, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Spain's Stroke Belt. *J Inl Med Res* 2021; 49: 1-13.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387-94.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. American Academy of Sleep Medicine (AASM) scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 665-6.
- Loke YK, Brown JWL, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 720-8.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269.
- Mediano O, Lorenzi-Filho G, García-Río F. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: from evidence to experience in cardiology. *Rev Esp Cardiol* 2018; 71.5: 323-6.
- Fulk GD, Boyne P, Hauger M, Ghosh R, Romano S, Thomas J, et al. The impact of sleep disorders on functional recovery and participation following stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurorehab Neural Repair* 2020; 34: 1050-61.
- Brill AK, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott SR, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke. *Neurology* 2018; 90: e1222-30.
- Stevens D, Martins RT, Mukherjee S, Vakulin A. Post-stroke sleep-disordered breathing: pathophysiology and therapy options. *Front Surg* 2018; 5: 9.
- Wang R, Langhammer B. Predictors of quality of life for chronic stroke survivors in relation to cultural differences: a literature review. *Scand J Caring Sci* 2018; 32: 502-14.
- Meckenzie AE, Chang AM. Predictors of quality of life following stroke. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 259-65.
- Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the Modified Rankin Scale: implications for stroke clinical trials. *Stroke* 2007; 38: 1091-6.
- Montaner J, Álvarez-Sabín J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología* 2006; 21: 192-202.
- Alcázar JD, Bujalance J, Campos-Rodríguez F, Capote F, Carmona C, Cordero P, et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac* 2012; 24: 214-54.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 143-56.
- Hoffstein V, Mateika S. Predicting nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 150: 486-8.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344-418.
- Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-6.
- Watson EK, Firman DW, Baade PD, Ring I. Telephone administration of the SF-36 health survey: validation studies and population norms for adults in Queensland. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20: 359-63.
- Savio K, Della Pietra GL, Oddone E, Reggiani M, Leone MA. Reliability of the Modified Rankin Scale Applied by telephone. *Neurol Int* 2013; 5: 6-7.
- Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128-36.
- Chen Q, Cao C, Gong L, Zhang Y. Health related quality of life in stroke patients and risk factors associated with patients for return to work. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e15130.
- Wickwire EM, Jobe SL, Oldstone LM, Sharf SM, Jhonson AM, Albrecht JS. Lower socioeconomic status and co-morbid conditions are associated with reduce CPAP adherence use among older adult Medicare beneficiaries with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2020; 43: zsa122.
- Cayueta A, Cayuela L, Rodríguez-Domínguez S, González A, Moniche F. Analysis of cerebrovascular disease mortality

- trends in Andalusia (1980-2014). *Neurologia* 2019; 34: 309-17.
25. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011; 42: 1062-7.
 26. Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, et al. Sleep-disordered breathing is associated with recurrent ischemic stroke. *Stroke*. 2019; 50: 571-6.
 27. Menon D, Sukumaran S, Varma R, Radhakrishnan A. Impact of obstructive sleep apnea on neurological recovery after ischemic stroke: A prospective study. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 419-6.
 28. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 375-80.
 29. Catalan-Serra P, Campos-Rodriguez F, Reyes-Nuñez N, Selma-Ferrer MJ, Navarro-Soriano C, Ballester-Canelles M, et al. Increased incidence of stroke, but not coronary heart disease, in elderly patients with sleep apnea: Role of continuous positive airway pressure treatment. *Stroke* 2019; 50: 491-4.
 30. Lefevre-Dognin C, Stana L, Jousse M, Lucas C, Sportouch P, Bradai N, et al. Lack of repercussions of sleep apnea syndrome on recovery and attention disorders at the subacute stage after stroke: a study of 45 patients. *Ann Phys Rehabil Med* 2014; 57: 618-28.
 31. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.
 32. Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres F, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M, Caballero-Eraso C, et al. Long-term effect of CPAP treatment on cardiovascular events in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Data from the HIPARCO-2 study. *Arch Bronconeumol* 2020; 56: 1-7.
 33. Javaheri S, Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F. CPAP treatment and cardiovascular prevention: we need to change our trial designs and implementation. *Chest* 2019; 156: 431-7.
 34. Javaheri S, Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F, Muriel A, Peker Y. Continuous positive airway pressure adherence for prevention of major adverse cerebrovascular and cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 607-10.
 35. Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres F, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M, Caballero-Eraso C, et al. Long-term effect of CPAP treatment on cardiovascular events in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Data From the HIPARCO-2 Study. *Arch Bronconeumol* 2021; 57: 165-71.
 36. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, Bonnín M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res* 2015; 24: 47-53.

Benefits in quality of life following an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with acute ischemic stroke

Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) has been proposed as a factor that worsens stroke prognosis. Our aim was to determine if an OSA intervention could improve quality of life (QOL, first objective) and modified Rankin score (mRS, second objective).

Patients and methods. The intervention group of this quasi-experimental study included patients with acute ischemic stroke <72 hours who underwent polygraphy and Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) and hygienic-dietary measures if required. The control group followed routine clinical practice. The Short Form 36 Health Survey (SF-36) and mRS were applied at the sixth month after stroke in both groups.

Results. Fifty-five vs. sixty-two patients were included in the intervention and control group respectively. In the intervention group, 64.71% of patients accepted the proposed CPAP (16 cases with a good adherence). An improvement in SF-36 items was detected in the intervention group: physical functioning ($p = 0.008$), role physical ($p = 0.002$), bodily pain ($p = 0.008$), general health ($p < 0.001$), vitality ($p = 0.001$) and role emotional ($p = 0.015$). In a per-protocol analysis, all these improvements were verified in the group of patients treated with good CPAP adherence ($p < 0.05$ in all the same SF-36 items). The percentage of patients with physical component summatory ≥ 50 was higher in the intervention group ($p = 0.003$). There were no differences in the median of mRS ($p = 0.262$).

Conclusions. Although more evidence is needed, a significant improvement in QOL was suggested after our OSA intervention, particularly in patients with good CPAP adherence.

Key words. Continuous positive airway pressure (CPAP). Quality of life. Screening. SF-36 score. Sleep apnea. Stroke.