

Trastorns respiratoris del son i infart cerebral agut: Mecanismes patogènics, prevalença, evolució i rellevància pronòstica

Autor: Anna Mola Ausiró

Responsable de la direcció: Dra. Mercedes Mayos Pérez

Professora Associada del Departament de Medicina

Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Treball de Recerca de Doctorat en Medicina. UAB

Convocatòria de Setembre 2011

INDEX

1- RESUM DEL TREBALL DE RECERCA	Pàg. 2
2- INTRODUCCIÓ: ESTAT ACTUAL DEL TEMA	Pàg. 3
3- HIPÒTESI I OBJECTIUS	Pàg. 6
3.1- Hipòtesis	Pàg. 6
3.2- Objectius	Pàg. 7
4- METODOLOGIA	Pàg. 8
4.1- Àmbit de l'estudi	Pàg. 8
4.2- Població de l'estudi	Pàg. 8
4.3- Disseny de l'estudi	Pàg. 8
4.4- Variables	Pàg. 9
4.5- Equip investigador	Pàg. 12
4.6- Aspectes ètics	Pàg. 13
4.7- Anàlisi estadístic	Pàg. 13
5- RESULTATS	Pàg. 15
5.1- Descripció i característiques de la població	Pàg. 15
5.2- Prevalença i característiques de la SAHS a la fase aguda	Pàg. 15
5.3- Prevalença, caract. i evolució de la SAHS a la fase estable ...	Pàg. 16
5.4- Relació de la SAHS amb el pronòstic funcional	Pàg. 17
5.5- Cèl·lules progenitores endotelials (CPEs)	Pàg. 17
6- DISCUSSIÓ	Pàg. 19
- Limitacions del treball	Pàg. 25
7- CONCLUSIONS	Pàg. 26
8- BIBLIOGRAFIA	Pàg. 27
9- TAULES I FIGURES	Pàg. 31
9.1- Taules	Pàg. 31
9.2- Figures	Pàg. 34
10- ANNEXES	Pàg. 37
10.1- Fulla d'informació i consentiment informat	Pàg. 37
10.2- Ajudes relacionades amb el projecte	Pàg. 41

1- RESUM DEL TREBALL DE RECERCA

Introducció: La SAHS és un factor de risc cardiovascular amb una elevada prevalença en l'ictus agut i podria condicionar-ne el pronòstic. Les cèl·lules progenitores endotelials (CPEs) constitueixen un mecanisme endogen de reparació endotelial que podria estar alterat en la SAHS.

Objectius: Avaluar en l'ictus agut, el paper de la SAHS (prevalença, evolució temporal, pronòstic) i la relació amb les CPEs.

Metodologia: Estudi prospectiu en pacients amb ictus als que es va realitzar una poligrafia respiratòria (PR) i es va repetir en fase estable. Es van recollir la història clínica, característiques de l'ictus, dèficit neurològic i nivells de CPEs.

Resultats: Inclusió de 41 pacients i repetició de la PR als 3 mesos en 29 (Edat $68,95 \pm 12,54$ anys; 53,7% homes; IMC $27,13 \pm 4,71$ kg/m²; Epworth 7 (0-14)). La prevalença de SAHS a la fase aguda va ser 90,2% (IAH \geq 5); 63,4% (IAH \geq 15) i 34,1% (IAH \geq 30), amb un patró predominant d'hipopnees. A la fase estable, va disminuir la prevalença de SAHS greu i va millorar de forma significativa l'IAH total a expenses de l'IA mixta i l'índex d'hipopnees. No es va observar relació de la PR amb les variables neurològiques ni amb el pronòstic. Les CPEs van presentar un pic als 7 dies post-ictus, amb tendència a que els pacients SAHS presentessin valors basals de CPEs menors.

Conclusions:

- L'estudi de la SAHS en l'ictus agut pot sobreestimar la prevalença de SAHS greu ja que aquesta disminueix en fase estable i pot ser una dada rellevant front la decisió d'iniciar tractament amb CPAP.

- No es va evidenciar relació entre la SAHS i el pronòstic funcional de l'ictus.

- Les CPEs presenten un pic als 7 dies de l'ictus. Els pacients SAHS presenten una tendència a valors de CPEs basals inferiors, que podria representar la seva disfunció endotelial.

Paraules clau: SAHS, ictus, cèl·lules progenitores endotelials

2- INTRODUCCIÓ: ESTAT ACTUAL DEL TEMA

La síndrome d'apnea-hipoapnea obstructiva del son (SAHS) és una malaltia molt prevalent que constitueix un factor de risc cardiovascular independent i potencialment reversible associat a hipertensió arterial, isquèmia miocàrdica i infart cerebral^{1,2,3}. La patogènia de la malaltia cardiovascular en la SAHS no està completament explicada i es creu que pot tenir un origen multifactorial.

La disfunció endotelial podria ser un marcador precoç de les alteracions vasculars que precedeixen a la patologia cardiovascular i un dels principals implicats en l'associació de la SAHS amb el risc cardiovascular⁴. S'han proposat varis mecanismes a través dels quals la SAHS es relaciona amb la disfunció endotelial, que inclouen l'alteració de la regulació el to vasomotor perifèric, la disminució de la capacitat de reparació endotelial i el desequilibri de l'homeostasis cap a un estat pro-inflamatori endotelial. Els estudis suggereixen que la SAHS empitjora de forma independent la funció endotelial⁵ i que a més, el tractament amb CPAP (Presió positiva contínua a la via aèria) millora la funció endotelial i redueix el risc d'esdeveniments cardiovasculars fatals i no fatals^{6,7}.

L'associació entre SAHS i ictus s'ha reafirmat durant l'última dècada⁸. En l'estudi observacional de Marin et al⁶, els pacients amb SAHS i un índex d'apnea-hipopnea (IAH) superior a 30 no tractat, mostraven respecte el grup control un increment de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars, inclòs l'infart cerebral. En dades d'estudis poblacionals, un IAH >20 comporta un increment del risc de patir un ictus amb una odds ratio de 4,31 (1,31-11,5), essent aquesta associació independent d'altres factors cardiovasculars com l'obesitat, la hipertensió arterial o la fibril·lació auricular⁹.

La SAHS no només constitueix un factor de risc per desenvolupar un infart cerebral sinó que pot ser-ne conseqüència. Els pacients amb ictus agut presenten durant les primeres hores, una elevada prevalença de trastorns respiratoris durant el son (TRS) que arriba fins a un 62%¹⁰ per un IAH>10. Altres sèries mostren prevalences d'un 49% per un IAH >20¹¹ i entre un 28-31% per un IAH >30^{11,12}. La majoria d'episodis observats són de tipus obstructiu^{13,14}, tot i que també hi són presents les apnees centrals i la respiració de Cheyne-Stokes, especialment quan l'afectació parenquimatososa és extensa¹⁵. L'ictus que afecta les regions vertebrobasilar i hemisfèrica pot causar alteracions transitòries o permanents en el to muscular faringi facilitant els episodis obstructius o empitjorant els preexistents. Un cop es recupera el

to muscular, els episodis obstructius disminueixen; així, s'ha observat un descens de l'IAH en les primeres setmanes i als 6 mesos de l'ictus^{16,17,18}.

Tot i que amb dades discrepants, la presència de TRS en pacients amb infart cerebral agut es relaciona amb un pitjor pronòstic a mig i llarg termini, amb una prolongació del temps de recuperació i majors necessitats de rehabilitació posterior^{10,19}, amb un pitjor pronòstic funcional als 6 mesos²⁰ i amb un augment de la mortalitat a llarg termini²¹ (essent l'IAH un factor predictiu independent d'aquesta^{22,23}). No obstant, la majoria d'estudis no diferencien l'efecte dels episodis obstructius o centrals ni controlen de base els diferents factors de confusió.

Els mecanismes pels que la SAHS pot afavorir l'aparició o empitjorar un infart cerebral preexistent son múltiples. S'hi han relacionat les fluctuacions de la pressió arterial i del flux de l'artèria cerebral mitja que ocorren durant els episodis d'apnees obstructives²⁴, la disminució de la resposta vasodilatadora a la hipercàpnia²⁵ i l'estat procoagulant associat a la SAHS²⁶.

A més a més, hi ha evidències creixents de l'important paper fisiopatològic que té la hipòxia intermitent crònica en el desenvolupament d'esdeveniments cardiovasculars. Els episodis repetits d'obstrucció de la via aèria superior durant el son desencadenen cicles d'hipòxia-reoxigenació intermitent i fragmentació del son amb despertars transitoris responsables de la somnolència diürna⁶. La hipòxia-reoxigenació cíclica predisposa a un estat pro-inflamatori²⁷, promou l'estrès oxidatiu, disminueix la disponibilitat d'òxid nítric i la capacitat de reparació endotelial, mecanismes que en última instància afavoriran la disfunció endotelial i el remodelat vascular^{4,26}. Aquests efectes adversos, a més, es poden veure agreujats per la deprivació i fragmentació del son⁴.

S'ha descrit en aquest context una alteració de la capacitat de regeneració del dany endotelial que afavoriria encara més la disfunció endotelial present en els pacients amb SAHS. El 1997 es van descriure les cèl·lules progenitores endotelials (CPEs), cèl·lules derivades de la medul·la òssia que entren a la circulació sistèmica per substituir les cèl·lules endotelials danyades⁴. La integritat i activitat funcional de la monocapa endotelial juga un paper crític en l'aterogènesi, pel que les CPEs s'han implicat en el procés de l'arteriosclerosi²⁸. Com que les cèl·lules endotelials residents rarament proliferen, les CPEs s'incorporen als punts de neovascularització i acudeixen als punts de lesió endotelial.

Per tant, les CPEs constitueixen un mètode endogen de reparació per contrarestar la lesió de la cèl·lula endotelial i substituir l'endoteli disfuncionant. La seva disminució està associada a un augment de la disfunció endotelial i del risc cardiovascular^{28,29}. S'ha descrit una disminució de CPEs en pacients amb malaltia coronària aguda respecte individus sans³⁰ i també en pacients amb SAHS sense alteracions cardiovasculars associades³¹. El nivell de CPEs es correlaciona de forma inversa amb la puntuació Framingham Risk Factor²⁸, el que suggereix que els nivells de CPEs podrien considerar-se un marcador biològic subrogat de la funció vascular i del risc cardiovascular acumulat^{29,30}.

D'altra banda, l'isquèmia tissular cerebral estimula la migració des de la medul·la òssia de CPEs. En models animals d'isquèmia cerebral s'ha pogut demostrar que les cèl·lules derivades de la medul·la òssia s'incorporen a la vasculatura de la regió isquèmica però no al cervell normal, i expressen el fenotip de cèl·lula endotelial^{32,33}. Això succeeix en els primers 3, 7 y 14 dies després de l'infart, però és inusual que ocorri en les primeres 24 hores³³. Durant la fase aguda i subaguda, aquestes cèl·lules intervindrien en la neuroprotecció vascular per integrar la funció endotelial, mentre que en la fase crònica afavoririen la reparació del teixit cerebral danyat per l'isquèmia. Aquest procés de neovascularització és especialment important en la regió de penombra^{34,35}.

En pacients amb SAHS sense alteracions cardiovasculars associades s'han observat nivells disminuïts de CPEs³¹. En aquests pacients, els mecanismes lligats a l'estrès oxidatiu i als mecanismes d'hipòxia-reoxigenació es comportarien com a estímuls d'alteració endotelial i podrien ser una troballa precoç de la història natural de la patologia cardiovascular³⁰.

En resum, la SAHS és una malaltia molt prevalent que actua afavorint la disfunció endotelial i augmentant el risc cardiovascular i cerebrovascular. En l'ictus agut, la SAHS es presenta amb una alta prevalença però aquesta pot variar segons el moment en el que es realitza l'estudi. La seva presència en aquests pacients podria condicionar-ne la seva evolució clínica i/o el pronòstic a curt i mig termini. Les CPEs constitueixen un marcador de la capacitat de regeneració endotelial, i en pacients amb isquèmia cerebral aguda se n'esperaria un increment en les hores posteriors a l'ictus. No obstant, en pacients amb SAHS i degut a la possible disfunció endotelial associada, aquesta capacitat de reparació podria veure's compromesa en aquests pacients i per tant, es podria esperar una resposta reduïda de les CPEs.

3- HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3.1- HIPÒTESIS

Els pacients amb infart cerebral agut presenten una elevada prevalença de diferents tipus de trastorns respiratoris durant el son. D'altra banda, l'ictus també pot causar alteracions transitòries del to muscular faringi, pel que pot afavorir l'aparició o agreujar els trastorns obstructius. Així doncs, la SAHS, apart de ser un factor de risc de malaltia cerebrovascular isquèmica, també pot ser-ne una conseqüència. En estudis previs, l'avaluació de la SAHS en pacients amb ictus s'ha realitzat tant en fase aguda com en fases subagudes o estables, pel que les prevalences poden variar. La primera hipòtesi del treball és que en pacients amb ictus agut, la presència i la prevalença de la SAHS en la fase aguda pot ser elevada però podria modificar-se si aquests pacients fossin re-avaluats en una fase estable.

Al revisar el paper dels TRS en el pronòstic dels pacients amb ictus, les dades de les que es disposa són discrepants. Així doncs, la segona hipòtesi del treball és que la SAHS podria influir en el pronòstic funcional de l'ictus.

Després d'un infart cerebral es produeix una mobilització de cèl·lules progenitores endotelials (CPEs) que col·laboren en la reparació de la lesió estructural i participen en la funció endotelial neuro i vàsculo-protectora. Per tant, s'esperaria un augment en el nombre de CPEs circulants en la fase aguda de l'ictus i una estabilització en la fase crònica. El valor de les CPEs pot tenir una relació directa amb el pronòstic, és a dir, a major xifra de CPEs circulants, millor pronòstic. Així doncs, la tercera hipòtesi del treball és que els pacients afectes d'ictus i SAHS associat, podrien presentar en relació als pacients amb ictus sense trastorns respiratoris del son una alteració de la capacitat de reparació del dany endotelial, que s'observaria com una reducció dels nivells de CPEs.

3.2- OBJECTIUS CONCRETS

OBJECTIU PRINCIPAL

- Avaluar la prevalença de la síndrome d'apnea-hipopnea del son i les seves característiques (episodis obstructius, centrals, mixtes, hipopnees) en pacients amb infart cerebral agut i analitzar-ne la seva evolució temporal en una fase estable.

OBJECTIUS SECUNDARIS

- Analitzar la relació de la SAHS i les seves característiques amb els subtipus etiològics de l'infart cerebral.
- Avaluar la relació de la SAHS i les seves característiques amb el pronòstic funcional dels pacients als tres mesos de l'episodi d'ictus.
- Analitzar en pacients amb infart cerebral agut, la relació entre la presència de SAHS i la capacitat de reparació endotelial mitjançant el nombre de cèl·lules progenitores endotelials (CPEs).

4- METODOLOGIA

4.1- ÀMBIT DE L'ESTUDI

Serveis de Pneumologia i Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

4.2- POBLACIÓ DE L'ESTUDI

Pacients consecutius ingressats amb infart cerebral agut ingressats al servei de Neurologia del nostre hospital.

CRITERIS D'INCLUSIÓ:

Pacients ingressats amb ictus agut en les primeres 24 hores després de l'inici dels símptomes.

CRITERIS D'EXCLUSIÓ:

- Diagnòstic de SAHS i tractament amb CPAP previ.
- Puntuació NIHSS de 0
- Rankin previ superior a 2 o superior a 1 si la puntuació NIHSS basal era igual o inferior a 14 punts.
- Decisió expressa del pacient a no participar a l'estudi

4.3- DISSENY DE L'ESTUDI

Es tracta d'un estudi observacional prospectiu de casos-controls. S'ha realitzat una poligrafia respiratòria a tots els pacients que complien els criteris anteriorment esmentats. Als 3 mesos de l'episodi de l'infart cerebral es va realitzar la valoració funcional i es van repetir l'estudi respiratori nocturn i les determinacions analítiques. Es pot veure el diagrama de flux de l'estudi a la Figura 1.

4.4- VARIABLES

1- Dades antropomètriques i socio-demogràfiques: Edat, sexe, pes, talla, índex de massa corporal (IMC).

2- Qüestionari clínic general i específic sobre símptomes suggestius de TRS previs a l'episodi d'infart. El qüestionari el realitzava al pacient, i si s'esqueia, rebia l'ajuda d'un familiar, preferentment amb el company/a d'habitació.

3- Avaluació de factors de risc cardiovascular i comorbiditat. Es van recollir els següents factors de risc vascular a nivell basal i a cada una de les visites programades: Hipertensió arterial, diabetis mellitus, hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia, tabaquisme, alcoholisme, cardiopatia isquèmica, fibril·lació auricular, insuficiència cardíaca, malaltia vascular perifèrica, síndrome metabòlica, obesitat i hiperhomocisteïnèmia. També es van registrar els fàrmacs rebuts, amb especial atenció a antitrombòtics (antiagregants, anticoagulants, trombolítics), estatines, inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina, inhibidors del receptor de l'angiotensina i antidiabètics orals.

4- Grau de somnolència autopercebuda. Es va analitzar mitjançant l'escala Epworth (MW Johns, *Sleep* 1991, 14;540).

5- Grau de somnolència segons la definició de l'American Thoracic Society: Classificació en quatre categories: absència de somnolència, somnolència lleu, moderada i greu.

6- Classificació etiològica: La classificació es va realitzar després de l'anàlisi de les exploracions complementàries. Els subtipus etiològics es van classificar d'acord amb els criteris TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Adams HP et al. *Stroke* 1993;24:35-41) en: Arteriosclerosi de gran vas, cardioembolisme, malaltia de petit vas, causes inusuals i indeterminat (subclassificats en estudi incomplet, coexistència de dues o més etiologies o indeterminat després d'estudi complet). En tots els pacients es van haver de realitzar les exploracions complementàries adequades. Això incloïa evidenciar la lesió isquèmica (mitjançant Tomografia Computeritzada i/o Ressonància Magnètica cerebral), l'estudi de l'arbre vascular extra i intracranial (mitjançant ultrasonografia, angiografia per tomografia computeritzada, angiografia per ressonància magnètica i/o angiografia convencional) i l'estudi

cardiològic (radiografia de tòrax, electrocardiograma, ecocardiografia transtoràcica i/o transesofàgica).

7- Gravetat del dèficit neurològic: Es va avaluar en la fase aguda amb l'escala NIHSS (National Institute of Health and Stroke Scale, Brott et al. *Stroke* 1989;20:864-870). Aquesta escala consta de 15 ítems de l'exploració neurològica i la puntuació pot oscil·lar entre 0 i 40 punts, essent a més puntuació major dèficit neurològic. L'avaluació funcional del pacient es va realitzar mitjançant l'escala de Rankin modificada (Rankin L. *SMC* 1957;2:200-215). Aquesta escala valora l'evolució global i les discapacitats dels pacients i la seva puntuació pot oscil·lar entre 0 i 6 punts, essent 0 = Sense símptomes i 6 = Mort. Els investigadors participants encarregats de la seva realització havien de tenir el certificat que els acredita passar aquesta escala (veure www.asatrainingcampus.org).

8- Classificació del subtipus clínic: D'acord amb l'estudi Oxfordshire (Bamford J. *Lancet* 1991;337:1521-6) en infart total de la circulació anterior (TACI), infart parcial de la circulació anterior (PACI), infart cerebral de tipus lacunar (LACI) i infart de circulació posterior (POCI). El tipus d'infart, també s'ha classificat segons classificacions habituals en: No infart, territorial, lacunar, frontera i múltiple.

9- Poligrafia respiratòria (PR): Es va dur a terme als 7 dies de l'episodi d'infart cerebral i es va repetir als tres mesos, coincidint amb les determinacions analítiques i amb la valoració funcional. Es va utilitzar un equip de poligrafia respiratòria portàtil tipus Embletta (ResMed, Austràlia) amb registre de les senyals de ronc, saturació de l'hemoglobina per pulsioximetria, flux oro-nasal mitjançant termistor i sonda nasal, moviments toràcics i abdominals per pletismografia d'inductància i posició corporal.

- Definició d'apnea: Absència de flux durant com a mínim 10 segons. Els episodis es van classificar en centrals o obstructius. Definició d'hipopnea: Qualsevol disminució de flux amb una durada mínima de 10 segons que s'acompanyi d'una dessaturació (major o igual al 3%). Definició d'hipoventilació: Períodes prolongats de dessaturació arterial no precedits d'episodis respiratoris. La classificació dels episodis respiratoris es va realitzar segons la definició proposada en el Consenso Español de Sueño (*Arch Bronconeumol* 2005;41 (Suppl.4)).

- El dia següent de la prova, es va realitzar un qüestionari sobre la valoració subjectiva de la qualitat de son durant l'estudi.
- Es van recollir les següents dades: Índex d'apnea-hipopnea/hora (IAH), índex d'hipopnea/hora, percentatge de temps en apnea i/o hipopnea, saturació inicial, mitja i mínima, temps amb saturació inferior al 90% (CT90) i al 80% (CT80%).
- L'estudi del 7è dia es va realitzar preferentment al mateix llit del pacient, a la Unitat d'Ictus del servei de Neurologia. La repetició de la poligrafia als tres mesos es va realitzar al Laboratori de Son del servei de Pneumologia.

10- Determinacions analítiques: Obtingudes per venopunció. Es van obtenir de cada pacient 3 mostres: en el moment de la inclusió (<24 hores), el dia 7 (s'ha descrit que els valors màxims de CPEs s'obtenen en aquest punt) i als 3 mesos de l'infart cerebral per observar l'evolució dels nivells basals. La sang es va recollir en tubs d'heparina/liti (40 ml) per l'aïllament de les cèl·lules progenitores de l'endoteli, i en tubs amb EDTA (10 ml) per la citometria de flux i la determinació dels factors de creixement plasmàtics. Addicionalment es van recollir 10 ml de sang per l'obtenció de sèrum. Les mostres de sang obtingudes es van entregar amb rapidesa al laboratori de l'Institut Català de Ciències Cardiovasculars del propi hospital, on es va procedir d'una banda a la centrifugació, l'obtenció d'alíquotes i la congelació de les mostres i d'altra banda a la citometria de flux per la quantificació de les cèl·lules progenitores de l'endoteli. Aquest procediment el va realitzar el personal propi de l'Institut.

- Determinació de les cèl·lules progenitores de l'endoteli circulants (CPEs): L'immunofenotip de les CPEs es va definir per ser cèl·lules positives als següents marcadors: CD34+, CD133+ y KDR (receptor VEGF), tal i com s'havia descrit prèviament³⁶. Les mostres amb EDTA es van processar, lisar, tenyir, fixar i analitzar per citometria en les primeres 24 hores utilitzant un citòmetre de flux 488nm de làser d'argó (EPICS XL, Beckman Coulter). Els valors de quantificació de CPEs, es van expressar com els descrits prèviament, com a percentatge, essent la relació entre el nombre de cèl·lules respecte el nombre de cèl·lules limfomonocitàries.

11- Seguiment amb avaluació de:

- Pronòstic funcional als 3 mesos. El pronòstic es va avaluar ajustat a la gravetat basal. Així, es van considerar com de pronòstic favorable els casos de puntuació de 0-1 en l'escala modificada de Rankin si la puntuació basal de NIHSS havia estat de 1 a 14. També es van considerar com de pronòstic favorable els casos de puntuació 0-2 en la escala modificada de Rankin si la puntuació basal de NIHSS havia estat superior a 14.
- Esdeveniments cardiovasculars a la setmana, 1 mes i 3 mesos. Es van definir els esdeveniments cardiovasculars com: a) Infart cerebral no mortal (inici sobtat d'un dèficit neurològic que dura més d'1 hora i es confirma mitjançant neuroimatge); b) Infart de miocardi no mortal, diagnosticat segons dades clíniques, electrocardiogràfiques i enzimàtiques; c) Mort vascular, causada per infart de miocardi o infart cerebral (menys d'1 mes des de l'infart i la mort), tromboembolisme pulmonar, dissecció d'aorta, insuficiència cardíaca i mort sobtada.

12- El tractament per la prevenció secundària el va decidir el neuròleg responsable del pacient però no en depenia la inclusió a l'estudi. Es van registrar els tractaments farmacològics que va rebre el pacient.

4.5- EQUIP INVESTIGADOR

Dra. Anna Mola: Investigadora principal del projecte. Ha estat la coordinadora de l'estudi al servei de Pneumologia. Ha estat la responsable de la recollida de dades, de la valoració clínica dels pacients, de la realització i l'anàlisi dels estudis de son, així com de la difusió dels resultats.

Llicenciades Rosa M^a Miralda, Montserrat Carreras, Ariadna Farré: Infermeres de la Unitat de Trastorns Respiratoris del Son. Han col·laborat en la realització i anàlisi dels estudis de son.

Dra. Ana M^a Fortuna (adjunta de Pneumologia) i Dra. Mercè Mayos (Coordinadora de la Unitat de Trastorns Respiratoris del Son i Unitat de Funció Pulmonar): Han col·laborat en l'anàlisi i discussió de resultats.

Dra. Raquel Delgado (adjunta de Neurologia) i Dr. Joan Martí (Cap Clínic del Servei de Neurologia): Coordinació de l'estudi des del punt de vista neurològic.

4-6- ASPECTES ÈTICS

L'estudi es va dur a terme seguint les recomanacions internacionals per la investigació i assaigs clínics recollides a la Declaració de Hèlsinki (revisada a Tokio 1975, Venècia 1983, Hong Kong 1989, Somers West 1996 i Santiago de Xile 1999). L'estudi va ser analitzat i aprovat per a la seva realització pel Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Es va sol·licitar a tots els pacients el consentiment informat, d'acord amb la normativa del Comitè Ètic (Veure Annex 10.1).

Es va garantir la més estricta confidencialitat en l'accés a les dades clíniques i assistencials dels pacients participants durant el desenvolupament de l'estudi. Únicament els investigadors i el personal d'infermeria de la Clínica del Son del Servei de Pneumologia tenien accés a les dades dels pacients.

4.7- ANÀLISI ESTADÍSTIC

- Estadística descriptiva: Segons mesures de tendència central i de dispersió mitjana i desviació típica per a variables quantitatives; mediana i valors mínim i màxim per variables ordinals; freqüències absolutes i percentatges per variables categòriques, aplicant els criteris de normalitat (test de Kolmogorov-Smirnov)

- Comparació de mitjanes: Estudi comparatiu entre els grups amb i sense TRS pel que fa a les característiques basals de les poblacions, amb el test més adequat per a cada variable. Comparació dels valors de CPEs per cada un dels punts recollits (basal, dia 7 i 3 mesos) mitjançant anàlisis de mesures repetides i per diferents nivells de tall en els valors de l'IAH.

- Estudi de l'evolució temporal de la SAHS: Anàlisi de dades aparellades per comparar l'evolució del valor de l'IAH als 3 mesos respecte el valor basal.
- Estudi de la relació poligràfica i etiològica de l'ictus: Anàlisi comparativa pels diferents subtipus de TRS i els diferents nivells de tall en els valors d'IAH amb la distribució topogràfica (subtipus clínic) i la classificació etiològica.
- Avaluació del pronòstic: Segons variables descriptives i paràmetres de la poligrafia respiratòria mitjançant estudi comparatiu. Correlacions de l'escala de Rankin amb les diferents variables.
- Correlació de CPEs amb variables poligràfiques: Anàlisi mitjançant correlació de Spearman dels nivells de CPEs segons els diferents subtipus de TRS i amb les variables neurològiques i pronòstiques.
- Anàlisi realitzat mitjançant el paquet estadístic SPSS (versió 18.0) per Windows® (Illinois, Chicago). En tots els casos, el valor estadísticament significatiu considerat ha estat el nivell de significació del 5% (p-valor <0.05).

5- RESULTATS

5.1- Descripció i característiques de la població:

Es van incloure a l'estudi 52 pacients, dels que se'n van excloure 11 per diferents motius: 6 per la situació clínica (agitació extrema, broncoaspiració, necessitat d'oxigenoteràpia), 3 pacients per canvi en l'orientació diagnòstica, 1 per alta precoç de l'hospital i 1 èxitus al 6è dia de l'ingrés. Així doncs, al final es va realitzar la poligrafia respiratòria en fase aguda a 41 pacients. Les característiques d'aquests pacients es mostren a la Taula 1.

5.2- Prevalença i característiques de la SAHS a la fase aguda:

A la fase aguda de l'ictus, els pacients presentaven un Epworth medià de 6,5 (0-18) i l'IAH total mitjà va ser de $24,1 \pm 17,1$. El patró predominant en els estudis va ser el patró obstructiu i dins d'aquest, els episodis d'hipopnees van ser els més freqüents. La prevalença de la SAHS va ser 90,2% (IAH ≥ 5); 63,4% (IAH ≥ 15); i 34,1% (IAH ≥ 30). A la Taula 2 es presenten els principals paràmetres clínics i els resultats de les variables poligràfiques dels pacients segons la presència de SAHS definit per un IAH ≥ 15 .

Els pacients SAHS presentaven una edat i un IMC significativament superiors respecte els pacients no-SAHS, diferència que es mantenia al diferenciar-los per diferents punts de tall de l'IAH (≥ 5 ; ≥ 15 i ≥ 30).

No es van detectar relacions significatives entre els paràmetres de la poligrafia respiratòria i les variables neurològiques.

5.3- Prevalença, característiques i evolució de la SAHS a la fase estable:

Es va poder repetir la poligrafia respiratòria als 3 mesos en 29 pacients dels 41 inicials. Els motius dels 12 abandonaments en el seguiment es detallen a la Figura 1.

Els pacients que van abandonar presentaven un percentatge major de comorbiditats i d'antecedent d'ictus isquèmic previ respecte la població que va completar l'estudi. Taula 3.

La prevalença de la SAHS en la fase estable va ser 86,2% (IAH \geq 5); 58,6% (IAH \geq 15) i 13,8% (IAH \geq 30). Com en l'estudi de fase aguda, el patró predominant va ser l'obstructiu i els episodis més freqüents les hipopnees. Respecte l'estudi basal, s'observà una milloria significativa de l'IAH total: $26,9 \pm 18,4$ vs $19,6 \pm 13,6$ ($p = 0,002$). El canvi als 3 mesos de la SAHS segons els diferents nivells de tall de l'IAH es mostra a la Figura 2, on destaca una disminució important de la proporció de SAHS greu. Així doncs, dels 12 pacients etiquetats inicialment de SAHS greu, l'estudi en fase estable va permetre reclassificar-ne 8 a la categoria de SAHS moderada, essent aquest canvi estadísticament significatiu ($p = 0,01$).

Respecte l'evolució del tipus d'episodis, es va observar una milloria de l'índex d'apnea mixta i de l'índex d'hipopnea sense que hi haguessin canvis significatius en la resta de paràmetres poligràfics (índex d'apnees centrals, índex d'apnees obstructives, SatO₂, CT90). Figura 3.

No es van detectar relacions significatives entre els paràmetres de la PR i les variables neurològiques descriptives de l'ictus.

En la comparació de les característiques dels 8 pacients que presentaven milloria (definida com el pas de SAHS greu a moderat) respecte els 4 pacients que mantenien un IAH \geq 30, no s'observaven diferències significatives de variables antropomètriques, neurològiques ni de la poligrafia. Només la comparació del NIHSS basal es va quedar al límit de la significació: 8'5 (1-20) vs 4 (1-7), $p = 0,06$.

La comparació en fase estable de les diferents poblacions de pacients SAHS segons diferents nivells de tall per l'IAH va mostrar que, com en la fase aguda, els pacients amb IAH ≥ 5 , presentaven significativament una edat superior $70,8 \pm 10,6$ vs $52,7 \pm 15,1$ ($p=0,024$) i un major IMC $29,2 \pm 4,5$ vs $22,7 \pm 3,2$ ($p=0,005$). També destaca que aquests pacients presentaven una major proporció d'infarts territorials 68% vs 25% ($p=0,038$) respecte els no-SAHS.

5.4- Relació de la SAHS amb el pronòstic funcional:

La valoració pronòstica dels pacients als 3 mesos es va establir amb l'escala de Rankin ajustada per la gravetat basal. El valor medià de l'escala de Rankin va ser de 1 amb un rang de 0-4 i el pronòstic es va considerar favorable en el $55,2\%$ dels pacients.

En fase aguda, els pacients amb pronòstic desfavorable presentaven una puntuació superior de l'escala NIHSS: $8,5$ (1-19) vs 4 (0-20) ($p= 0,046$) i una edat superior ($73,3 \pm 9,1$ vs $66,3 \pm 14,3$) tot i que les diferències no van ser significatives ($p= 0,09$).

Pel que respecta a les variables de la poligrafia respiratòria, aquest grup de pacients presentava un índex d'apnea central superior $2,4 \pm 4,1$ vs $0,6 \pm 0,8$ ($p=0,038$) tot i que la correlació amb el pronòstic funcional no va ser significativa ($p= 0,39$).

5.5- Cèl·lules progenitores endotelials (CPEs):

Es van poder obtenir mostres de les CPEs en 34 pacients a la inclusió i als 7 dies de l'ictus i en 20 pacients als 3 mesos. Els valors mitjos de cada determinació van ser $0,0005882\% \pm 0,00194029$ a la inclusió; $0,0035588\% \pm 0,00619477$ als 7 dies i $0,0\% \pm 0,0$ als 3 mesos. L'ascens als 7 dies respecte els valors basals va ser estadísticament significatiu ($p = 0,009$), així com també el descens des del pic dels 7 dies fins als 3 mesos ($p=0,049$). El test de mesures repetides per comparar l'evolució es va quedar al límit de la significació ($p=0,05$).

No es van detectar diferències estadísticament significatives dels nivells de CPEs amb les variables neurològiques ni amb el pronòstic funcional als 3 mesos.

L'anàlisi dels valors a la inclusió en funció dels diferents nivells de tall de l'IAH, mostrava que els valors de CPEs presentaven una tendència a ser inferiors a major gravetat de la SAHS, tot i que no es van poder demostrar diferències estadísticament significatives. Figura 4.

La correlació entre els valors de CPEs i els paràmetres de la poligrafia en fase aguda no va mostrar relacions significatives. En canvi, en la fase estable, es van observar correlacions dèbils entre el valor de CPEs als 7 dies amb l'índex d'apnea central (Rho Spearman=0,475 p= 0,019) i amb l'índex d'apnea mixta (Rho Spearman = 0,497 p= 0,013).

6- DISCUSSIÓ

El present treball aporta dades rellevants sobre l'evolució temporal de la SAHS en la malaltia cerebrovascular. La SAHS té una prevalença molt elevada en l'episodi d'ictus agut però disminueix si es revaluen els pacients en una fase més estable de l'ictus. També ha mostrat que la milloria en l'IAH és secundària als fenòmens obstructius i que no sembla que els fenòmens centrals variïn de forma important durant l'evolució.

Per últim, s'ha estudiat per primera vegada el possible paper de les CPEs en pacients amb SAHS i patologia cerebrovascular associada. Els pacients amb SAHS presenten nivells inferiors de CPEs però mantenen una capacitat de resposta adequada front a un dany endotelial agut.

6.1- Estudi de la SAHS a la fase aguda de l'ictus

Els pacients afectes d'un ictus presenten una elevada prevalença de trastorns respiratoris de la son en la fase aguda. El 90,2% dels pacients presentaven un IAH \geq 5, amb el que els resultats són similars als d'estudis previs. Respecte a la SAHS greu (IAH \geq 30) les prevalences descrites a la literatura oscil·len entre el 17% i el 40%^{12,13,14,16,22}, mentre que en el nostre cas, fou del 34,1%.

Una de les principals diferències entre les sèries prèvies^{11,13,37} i la nostra població és el moment de realització de l'estudi. En la majoria de casos, l'estudi s'ha realitzat en les primeres 48-72h després de l'ictus, mentre que en el nostre cas era als 7 dies, coincidint amb l'extracció de mostres sanguínies per les CPEs. No obstant, és possible que aquesta diferència sigui clínicament irrellevant.

Una segona diferència és que a la nostra sèrie no s'han inclòs les formes més lleus (AIT) i que l'edat no era un factor d'exclusió. Altres estudis havien exclòs els pacients majors de 75 anys³⁸ o els pacients estudiats eren de mitjana més joves¹⁶. En el nostre treball, els pacients afectes d'una SAHS presentaven una edat i un IMC significativament superiors.

Igual que en els estudis previs^{12,13,22} el principal patró detectat va ser l'obstructiu, tot i que nosaltres descrivim per primera vegada que els episodis més

freqüents varen ser les hipopnees. La sèrie de Parra et al²² mostra un predomini d'episodis centrals en el 38'5% dels pacients, essent el 23% d'aquests de tipus central pur, dades que no han pogut reproduir la resta d'estudis, així com tampoc la nostra sèrie, en que la proporció d'episodis centrals és molt baixa.

El nostre treball també reafirma que no hi ha cap variable de la poligrafia respiratòria que es relacioni amb les variables etiològiques, de localització o del subtipus de l'ictus, tal i com s'havia descrit prèviament^{12,13,16,22,37}. La manca de relació entre les variables poligràfiques i les neurològiques s'havia atribuït a la inclusió de pacients amb formes menys greus (AIT)¹³, encara que en un estudi previ on es comparava la freqüència de SAHS entre un grup de pacients amb ictus i un grup amb AIT, no va detectar diferències significatives. No obstant, els propis autors destaquen que no podien descartar l'existència d'un possible biaix de selecció, ja que els pacients amb AIT solen ser més joves i amb un perfil de risc cardiovascular menor¹⁶.

Per evitar aquesta possible influència sobre els resultats es va decidir no incloure els pacients amb AIT a l'estudi. Tot i aquesta precaució, la possible relació de les característiques de l'ictus amb les variables poligràfiques no s'ha posat tampoc de manifest.

6.2- Evolució de la SAHS a la fase estable de l'ictus

Els motius i proporció de pèrdua de pacients en el seguiment són similars als estudis previs^{12,39}. Els pacients que van abandonar l'estudi no presentaven diferències significatives de les variables inicials de la SAHS, però sí que presentaven un IMC menor i més antecedents de fibril·lació auricular, d'insuficiència cardíaca congestiva i d'ictus isquèmic previ.

L'estudi evolutiu als 3 mesos de l'ictus ha mostrat una disminució important de la prevalença de SAHS greu, passant del 34,1% al 13,8%. S'ha observat una millora de l'IAH total, sobretot a expenses de l'índex d'hipopnees i de l'índex d'apnees mixtes; mentre que no s'ha modificat de forma significativa ni l'índex d'apnees centrals ni el d'apnees obstructives.

Es disposa de pocs estudis que analitzin la presència de SAHS en una fase estable de l'ictus. Els nostres resultats són discordants si es comparen amb l'estudi de

Parra et al¹² on, als 3 mesos post-ictus, revaluaven 86 pacients dels 161 inicials i s'observen una disminució de l'IAH total amb reduccions significatives de l'índex d'apnees centrals però sense canvis en l'índex obstructiu. Martínez et al³⁹ al 2n i 3r mes post-ictus observava també una disminució significativa de l'IAH total però a expenses dels trastorns obstructius. Finalment, un últim estudi mostrava que en la fase estable de l'ictus, el 84% dels pacients disminuïen l'IAH i fins un 40% el normalitzaven¹⁶. En cap dels estudis previs, es concretava el nombre d'hipopnees ni es compatibilitzaven les apnees mixtes, pel que es desconeixia la seva evolució en el temps.

Existeix encara ara controvèrsia sobre el significat del tipus de fenòmens respiratoris que poden presentar-se en l'ictus i sobre l'origen i el paper que poden tenir. S'ha plantejat que l'aparició de trastorns centrals o respiració de Cheyne-Stokes podria ser una conseqüència de les alteracions hemodinàmiques produïdes pel propi ictus agut i que la presència d'apnees obstructives podria deure's a la presència prèvia d'una SAHS¹³. Altres autors⁴⁰, promouen que també pot existir un augment d'apnees obstructives per la pèrdua del to de la musculatura faríngia, pel que l'ictus podria ser un generador d'aquest tipus d'episodis respiratoris. Els nostres resultats podrien explicar-se en el context d'aquesta hipòtesis, ja que observem que a la fase estable de l'ictus, la SAHS disminueix la seva gravetat a expenses dels episodis d'hipopnees, que s'engloben dins del patró obstructiu. Per tant, part dels episodis obstructius que es mantenen a partir del 3r mes de l'ictus, podrien estar representant l'existència d'una SAHS prèvia, mentre que els episodis que milloren amb l'evolució poden ser secundaris a alteracions motores locals, que s'hauran recuperat, en consonància amb la resta de simptomatologia neurològica. Els resultats de Martínez et al³⁹ també s'expliquen en aquest context, ja que la milloria detectada dels episodis obstructius guarda relació amb la recuperació motora de la disfàgia. Els resultats de Bassetti et al¹⁶ també recolzen aquesta hipòtesis, tot i que l'estudi no permetia identificar la causa de la milloria de la SAHS.

Per contra, Parra et al¹² atribueixen la reducció de l'IAH a expenses de l'índex d'apnea central, com a conseqüència de la milloria de la lesió neurològica. No obstant, l'elevada freqüència de SAHS en pacients amb AIT va en contra d'aquesta hipòtesi³⁷.

En la nostra sèrie, la comparació de les característiques dels pacients que no presentaven milloria als 3 mesos, és a dir, es mantenien amb un IAH ≥ 30 respecte els pacients que disminuïen el seu IAH, només va presentar una tendència en el límit de la

significació de menor puntuació a l'escala de NIHSS inicial, és a dir, menor afectació neurològica. Aquesta dada sorprenent es podria explicar per la important limitació d'interpretació d'aquestes dades ja que es comparen grups molt reduïts de pacients.

Es va observar que com en la fase aguda, els pacients SAHS (IAH ≥ 5) presentaven una edat i un IMC significativament major respecte els pacients no SAHS. Va destacar també la troballa que en aquests pacients, hi havia una major proporció d'infarts territorials. Tant l'edat com l'IMC són variables predictores ja conegudes de SAHS en la població general.

6.3- Relació de la SAHS amb el pronòstic funcional

Per la valoració del pronòstic funcional de l'ictus s'han utilitzat diferents escales. L'escala de Rankin és una de les més àmpliament utilitzades, fet que fa possible la comparació dels nostres resultats amb les publicacions prèvies. Només s'ha pogut observar que els pacients amb pronòstic desfavorable presentaven un índex d'apnea central superior tot i que la correlació amb l'escala de Rankin no va ser significativa.

Els nostres resultats anirien també en la línia d'estudis previs que no van poder demostrar que la SAHS pugui predir un pitjor pronòstic ni als 3 ni als 6 mesos post ictus¹⁴. Un estudi a més llarg termini (amb avaluació del pronòstic als 60 mesos mitjançant l'escala de Rankin) tampoc va poder demostrar una relació entre la SAHS i el pronòstic de l'ictus, tot i que sí que va observar una associació entre l'IAH i la mortalitat a llarg termini¹⁶. La presència d'un IAH superior a 10 o a 30 tampoc es correlacionava amb altres escales com la de Barthel ni la Canadenc¹².

Altres estudis mostren resultats discrepants. Good et al¹⁹ observava en 19 pacients que l'ictus hemisfèric, el ronc previ i les alteracions de la oximetria eren predictives d'un pitjor pronòstic funcional. Posteriorment, en un estudi amb 61 pacients, es va relacionar de forma significativa i independentment l'apnea amb una menor independència funcional, tant a l'ingrés com a l'alta, i amb un major temps d'hospitalització⁴¹.

Les discrepàncies entre els estudis positius i negatius podria ser atribuïda al diferent moment d'estudi de la SAHS. En els dos estudis positius es va realitzar a partir del primer mes post-ictus, mentre que els estudis negatius eren en fase més aguda,

moment en el que veient els nostres resultats, es podria estar sobreestimant la gravetat de la SAHS. Tot i que de moment no s'ha pogut demostrar, es podria plantejar que només la SAHS que persistís després de les primeres setmanes post-ictus podria ser la que tingués un impacte negatiu en el pronòstic a llarg termini¹⁶.

Recentment, s'han publicat els resultats d'un estudi controlat i aleatoritzat sobre el tractament precoç amb CPAP entre els dies 3 i 6 post-ictus en pacients amb IAH >20³⁸. Els resultats mostren una milloria significativa del grup CPAP en les escales neurològiques (Canadenc, Rankin) al 1r mes post-ictus. Durant el seguiment fins als 24 mesos, el grup tractament sembla mostrar una tendència a millors resultats però sense que diferències fossin significatives. Es podria interpretar que en el seguiment a més llarg termini, els pacients dels dos grups s'haurien recuperat de les alteracions de la fase aguda de l'ictus, independentment del tractament amb CPAP. Una de les principals limitacions de l'estudi és que s'han exclòs els pacients majors de 75 anys, excloent així possiblement pacients més greus, fet que podria haver influït en la baixa mortalitat de la cohort i en els resultats.

6.4- Cèl·lules progenitores endotelials (CPEs) en la SAHS i l'ictus agut

Hem observat que les CPEs presenten un pic significatiu en els seus nivells als 7 dies de l'ictus agut, traduint la capacitat de reparació endotelial de l'organisme. En relació amb la tercera hipòtesi del treball, s'ha vist una tendència a que els valors de CPEs basals siguin inferiors en els pacients amb SAHS i que aquesta disminució seria més pronunciada a major gravetat de la SAHS, tot i que no es van poder demostrar diferències estadísticament significatives probablement per la mida de la mostra. Així doncs, de forma indirecta podríem estar observant una alteració en la capacitat de reparació endotelial associada a la SAHS. El que també s'ha pogut observar, és que independentment dels nivells basals, els pacients amb SAHS tenen una capacitat preservada de resposta davant un dany endotelial agut i generen un augment dels valors de CPEs.

Les evidències de la relació entre la SAHS i les CPEs són escasses i aquest és el primer treball que es realitza en SAHS i factors de risc cardiovasculars associats. En un estudi en el que es comparaven 13 controls sans i 13 pacients SAHS sense factors de risc ni malaltia cardiovascular es va observar que els pacients SAHS presentaven de forma significativa menors nivells de CPEs³¹. Per la determinació de CPEs només

es van considerar dos marcadors (CD34 i VEGFR-2+). Degut a la manca d'un marcador específic per aquestes cèl·lules, les revisions metodològiques aconsellen utilitzar combinacions de com a mínim 3 marcadors, que han d'incloure el CD133 i el VEGFR2^{36,42}. Els nostres resultats s'orienten en aquesta línia però és possible que no s'hagin pogut reproduir les dades prèvies perquè s'han aplicat mesures metodològiques més rigoroses.

En un estudi del mateix any que utilitzava positivitats per 3 marcadors per definir les CPEs no va detectar diferències significatives entre un grup de pacients SAHS (IAH>10) i un grup de controls sans sense factors de risc cardiovascular⁴³. L'estudi disponible més recent s'ha realitzat amb nens prepuberals amb SAHS⁴⁴, on s'utilitzen els mateixos 3 marcadors de CPEs que en el nostre treball, a més d'un marcador suplementari per eliminar les cèl·lules apoptòtiques. Considerat globalment, aquest estudi no mostra tampoc diferències en els nivells de CPEs entre el grup SAHS i el grup control, però en un subestudi dels nens amb SAHS que tenien alterada la funció endotelial (mesurada mitjançant la reactivitat vascular a nivell radial) sí que s'observava una disminució de les CPEs en comparació amb la resta de grups. Així doncs, els autors conclouen que en nens amb SAHS, les CPEs podrien tenir un paper en la variabilitat de la funció endotelial.

En el present estudi, no es van detectar correlacions significatives entre els valors de CPEs i els paràmetres de la poligrafia respiratòria a la fase aguda ni amb les característiques de l'ictus o l'afectació neurològica inicial. Prèviament, tampoc s'havien pogut detectar relacions dels valors de les CPEs amb l'IAH ni amb la SatO₂ mínima^{31,43}. Aquesta manca de relació s'havia atribuït a que només s'havien estudiat pacients afectes de SAHS greu³¹ o a que possiblement les alteracions de les CPEs només es presentarien en pacients amb SAHS i patologia cardiovascular associada⁴³.

L'estudi a la fase estable va mostrar una correlació dèbil positiva entre el valor de CPEs als 7 dies i els índex d'apnees centrals i mixtes. En aquest mateix moment, l'avaluació del pronòstic funcional dels pacients tampoc va presentar relacions significatives amb els nivells de CPEs.

LIMITACIONS DEL TREBALL

Una de les limitacions de l'estudi és l'utilització de poligrafia respiratòria com a mitjà diagnòstic. Aquesta tècnica ha estat validada i utilitzada en la majoria d'estudis realitzats prèviament. Fins i tot, alguns han utilitzat equips tècnicament més limitats. La poligrafia respiratòria proporciona l'índex d'episodis per hora de registre i no per hora de son, pel que és possible que es pugui infraestimar l'índex d'episodis si es presentés una mala qualitat de son. Amb l'objectiu de disminuir al màxim els falsos negatius de l'estudi, es va realitzar un qüestionari posterior a l'estudi amb l'objectiu de detectar pacients amb una percepció de molt mala qualitat de son o d'haver dormit <3h / nit. Per tant, creiem que els nostres resultats són totalment vàlids i comparables amb altres estudis, sense oblidar les possibles limitacions de comparació de resultats d'estudis realitzats amb dispositius diferents.

Una altra possible limitació de l'estudi rau en la selecció de pacients. És possible que alguna de les formes més greus d'ictus s'haguessin d'excloure a l'inici per impossibilitat clínica de realització de l'estudi o per utilització d'oxigenoteràpia suplementària. Així doncs, la població estudiada podria no ser totalment representativa de la població general d'ictus.

Pel que respecta a l'interpretació dels resultats de les CPEs, cal tenir present que la seva detecció és difícil degut als seus baixos nivells en sang perifèrica i que és imprescindible seguir els protocols metodològics per assegurar que el fenotip analitzat realment correspongui a les cèl·lules objectiu de l'estudi. Metodològicament s'han seguit les recomanacions publicades prèviament.

7- CONCLUSIONS

L'estudi de la Síndrome d'Apnea-Hipopnea obstructiva del Son (SAHS) en pacients afectes d'un infart cerebral agut ha mostrat:

- 1- La SAHS presenta una elevada prevalença en els pacients amb ictus agut, essent d'un 63'4% per un IAH \geq 15, amb un 34'1% de SAHS greu i un patró de predomini obstructiu, amb hipopnees com a episodis més freqüents.
- 2- S'observa una disminució important de la gravetat de la SAHS a la fase estable de l'ictus, podent-se sobreestimar la prevalença de SAHS greu inicial en aquests pacients.
- 3- Caldria valorar aquesta possible sobreestimació de SAHS greu en la fase aguda, abans de prendre la decisió d'iniciar tractament amb CPAP.
- 4- No s'ha pogut evidenciar una relació entre la presència i el tipus de SAHS amb les característiques de l'ictus ni amb el seu pronòstic funcional als 3 mesos, en concordança amb alguns estudis previs.
- 5- Les cèl·lules progenitores endotelials presenten un pic als 7 dies de l'ictus agut, dada que pot traduir la capacitat de reparació endotelial de l'organisme.
- 6- Els pacients amb SAHS mostren uns valors de CPEs basals inferiors. Aquesta disminució és més important a major gravetat de la SAHS.

8- BIBLIOGRAFIA

- 1- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study JAMA*. 2000 Apr 12; 283 (14):1829-36.
- 2- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan; 163(1):19-25.
- 3- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353:2034–41
- 4- Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51:351-362
- 5- Greenberg H, Ye X, Wilson D et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappa B in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343:591-6
- 6- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053
- 7- Nieto FJ, Herrington DM, Redline S et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-360
- 8- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. 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 Mar;163 (3):685-9.
- 9- Arzt M, Young T, Finn L et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172. 1447–1451
- 10- Turkington PM, Allgar V, Bamford J, et al. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax* 2004; 59:367-371.
- 11- Hui DS, Choy DK, Wong LK et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest* 2002; 122 (3):852-60
- 12- 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: 375-80.
- 13- Martínez-García MA, Galiano R, Cabero L, et al. Prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con ictus isquémico agudo: influencia del momento de aparición del ictus. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:196–202

- 14- Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, et al. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002; 58:911–919
- 15- Bonin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, et al. Sleep disordered breathing disorders in acute lacunar stroke. *J Neurol.* 2009; 256 (12): 1432-1459
- 16- Bassetti C, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke* 2006; 37(4):967-72.
- 17- Harbison J, Ford GA, James OF, et al. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJ Med* 2002; 95:741–747.
- 18- Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, et al. Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007 38:1082–1084
- 19- Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27:252–259
- 20- Cherkassky T, Oksenberg A, Froom P, et al. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 452–455
- 21- Martínez-García MA, Soler-Cataluña J.J, Ejarque-Martínez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(1):36-41.
- 22- Parra O, Arboix A, Montserrat JM, et al. Sleep-related breathing disorders: Impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267–272.
- 23- Netzer N, Werner P, Jochums I, et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep disordered breathing. *Stroke* 1998; 29: 87–93.
- 24- Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, et al. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998; 51: 1051-1055
- 25- Lavie L, Polotsky V. Cardiovascular aspects in obstructive sleep apnea syndrome, molecular issues, hypoxia and cytokine profiles. *Respiration* 2009; 78 (4): 361-370.
- 26- Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(6):2039-42.
- 27- Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. Series: “The genetic and cardiovascular aspects of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome”. *Eur Respir J* 2009; 33:1195-1205

- 28- Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593-600
- 29- Werner N, Kosiol S, Schiegl T et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353; 999-1007
- 30- Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005; 111: 2981-8
- 31- De la Peña M, Barceló A, Barbé F et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008; 76: 28-32
- 32- Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularisation after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res* 2002; 90:284-288.
- 33- Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A, et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells after stroke. *Stroke* 2002; 33:1362-1368.
- 34- Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 1794-1798
- 35- Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, et al. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 2004; 109: 2972-2975
- 36- Duda DG, Cohen KS, Scadden DT et al. A protocol for phenotypic detection and enumeration of circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in human blood. *Nat Protoc* 2007; 2:805-810
- 37- Bassetti C, Aldrich M, Chervin R, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167-1173
- 38- Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128-1136
- 39- Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Soler-Cataluña JJ et al. Improvement in nocturnal disordered breathing after first-ever ischemic stroke. Role of dysphagia. *Chest* 2006; 129: 238-245
- 40- Ballester E, Carmona C, Egea C et al. Impacto del SAHS y otros trastornos respiratorios del sueño en neumología y cardiología. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (Supl3): 40-5
- 41- Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 293-7

- 42- Khan S, Solomon M, McCoy J. Review: Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Clinical cytometry* 2005; 64B:1-8
- 43- Martin K, Stanchina M, Kouttab N et al. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186: 145-150
- 44- Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J et al. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 92-7

9- TAULES I FIGURES

9.1- Taules

Taula 1: Característiques dels pacients a la fase aguda (n=41)

DESCRIPTIUS DE LA POBLACIÓ		
Edat (anys) *		68,9 ± 12,5
Sexe, % (Homes / Dones)		53,7 / 46,3
IMC (kg/m ²) *		27,1 ± 4,7
HTA / DM / DLP / MVP, %		66 / 29 / 29 / 7
AIT / ictus isquèmic / ictus hemorràgic, %		7 / 10 / 0
CI / FA / ICC, %		12 / 15 / 10
Tabaquisme, %		32
NIHSS (mediana, rang)		5 (0-20)
Tipus d'infart, %	Territorial	61
	Lacunar	27
	Múltiple	5
	No infart	7
Etiologia TOAST, %	Aterosclerosi gran artèria	15
	Cardioembolisme	27
	Petit vas	12
	Inusual	5
	Desconegut	41

IMC: Índex de massa corporal; HTA: Hipertensió arterial; DM: Diabetis Mellitus; DLP: Dislipèmia; MVP: Malaltia Vasculard Perifèrica; AIT: Accident isquèmic transitori; CI: Cardiopatia isquèmica; FA: Fibril·lació auricular; ICC: Insuficiència cardíaca congestiva

* Es mostra amb mitjana ± desviació típica.

Taula 2: Comparació entre els paràmetres clínics i els resultats de les variables poligràfiques segons la presència de la SAHS.

Variables	IAH < 15 (n=15)	IAH ≥ 15 (n=26)	p
Edat (anys)	62,5 ± 14,4	72,6 ± 9,8	0,011
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 4,2	28,1 ± 4,7	NS
Sexe (H/D), %	53,3 / 46,7	53,8 / 46,2	NS
Epworth*	6 (3-14)	7 (0-18)	NS
IAH total	7,7 ± 4,4	33,6 ± 14,1	< 0,001
ÍA central	0,2 ± 0,3	1,9 ± 3,2	0,013
ÍA obstructiu	0,5 ± 0,7	7,6 ± 10,2	0,002
ÍA mixta	0,2 ± 0,3	4,2 ± 4,9	< 0,001
Índex hipopnea	6,8 ± 4,1	19,6 ± 11,4	< 0,001
SatO ₂	95,4 ± 1,4	93,9 ± 2,3	0,014
CT90	0,3 ± 0,5	8,4 ± 18,3	0,032
NIHSS*	4 (1-18)	5,5 (0-20)	NS
Tipus infart, %			
T / L / M / N	73,3 / 20 / 0 / 6,6	53,8 / 30,8 / 7,7 / 7,7	NS
Etiol. TOAST, %	6,7 / 33,3 / 26,7 /	19,2 / 23,1 / 3,9 /	NS
GA / CE / PV / I / D	6,7 / 26,7	3,9 / 50	
Resta d'antecedents clínics i variables neurològiques			NS

IMC: Índex massa corporal; IAH: Índex d'Apnea Hipopnea; IA: Índex Apnea; SatO₂: Saturació d'O₂, CT90: Percentatge del temps de registre amb saturació d'hemoglobina per sota del 90; Tipus d'infart: T (Territorial) / L (Lacunar) / M (Múltiple) / N (No infart)
TOAST: GA (Aterosclerosi gran artèria) / CE (Cardioembolisme) / PV (Petit vas) / I (Inusual) / D (Desconegut)

Totes les dades es mostren amb mitjana ± desviació típica, excepte indicat. *S'indica la mediana i rang. NS: No significatiu

Taula 3: Comparació entre la població que va finalitzar l'estudi i els pacients que van abandonar després de la fase aguda.

Variables	Pacients que finalitzen (n=29)	Pacients que abandonen (n=12)	p
Sexe (H/D), %	51,7 / 48,2	58,3 / 41,6	NS
Edat (anys)	68,3 ± 12,7	70,6 ± 12,6	NS
IMC (kg/m ²)	28,3 ± 4,8	23,8 ± 2,2	<0,001
NIHSS*	5 (1-20)	5,5 (0-19)	NS
Epworth*	7 (0-14)	6 (3-18)	NS
IAH total	26,9 ± 18,4	17,4 ± 11,1	NS
IA central	1,4 ± 2,6	1,1 ± 3,1	NS
IA obstructiu	5,5 ± 9,9	3,9 ± 5,2	NS
IA mixta	3,2 ± 4,3	1,6 ± 4,5	NS
Índex hipopnea	16,9 ± 12,3	10,1 ± 6,4	NS
SatO ₂	94,3 ± 2,3	94,8 ± 1,4	NS
CT90	7,5 ± 17,5	0,5 ± 0,9	NS
Antecedents FA, %	6,9	33	0,021
Antecedents ICC, %	3,45	25	0,026
Antecedents ictus isq, %	3,45	25	0,034
Resta d'antecedents clínics i variables neurològiques			NS

Totes les dades es mostren amb mitjana ± desviació típica, excepte indicat. *Es mostra amb la mediana i rang. NS: No significatiu
H/D: Homes / Dones; IMC: Índex massa corporal; IAH: Índex d'Apnea Hipopnea; IA: Índex Apnea; SatO₂: Saturació d'O₂, CT90: Percentatge del temps de registre amb saturació d'hemoglobina per sota del 90; FA: Fibril·lació auricular; ICC: Insuficiència Cardíaca Congestiva.

9.2- Figures

Figura 1: Diagrama de flux de l'estudi.

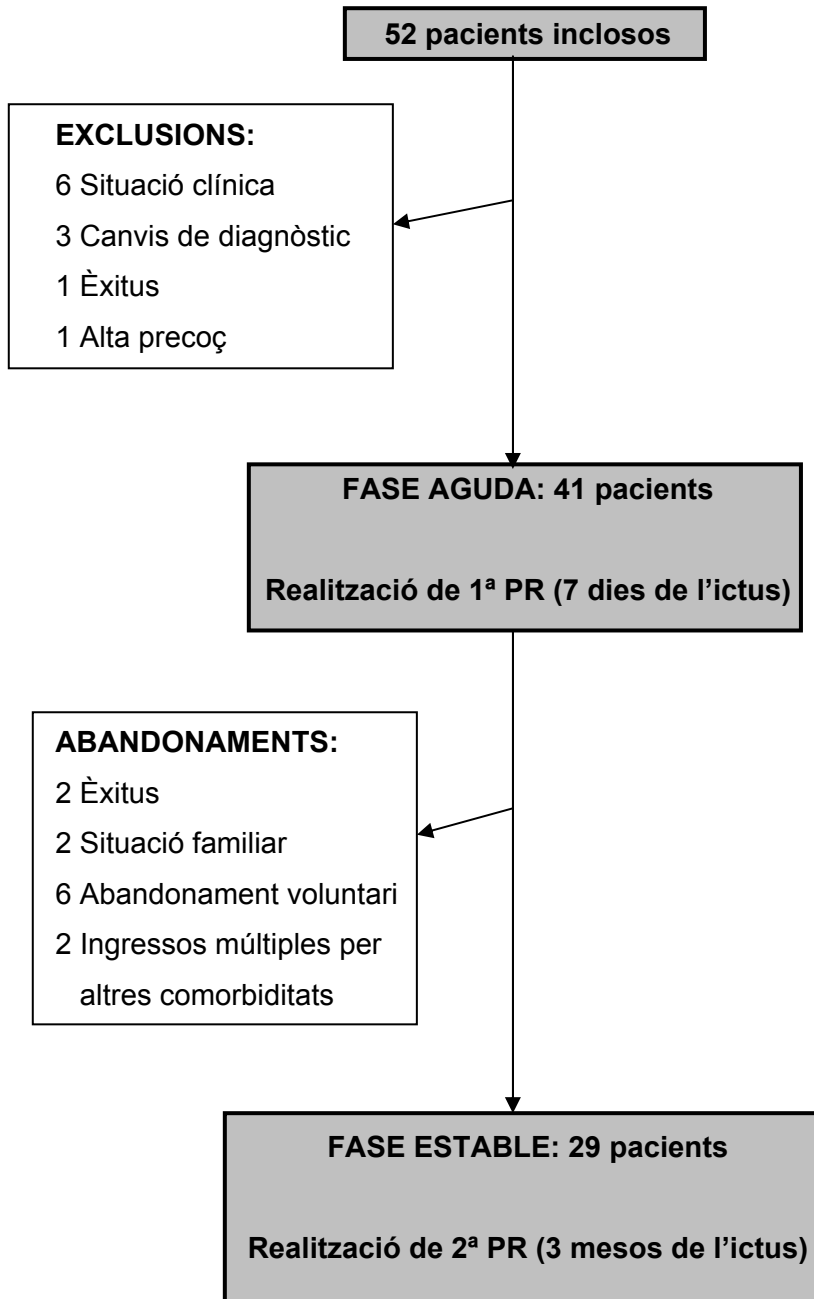


Figura 2: Comparació de la distribució de la prevalença de la SAHS en les fases aguda i estable (n=29)

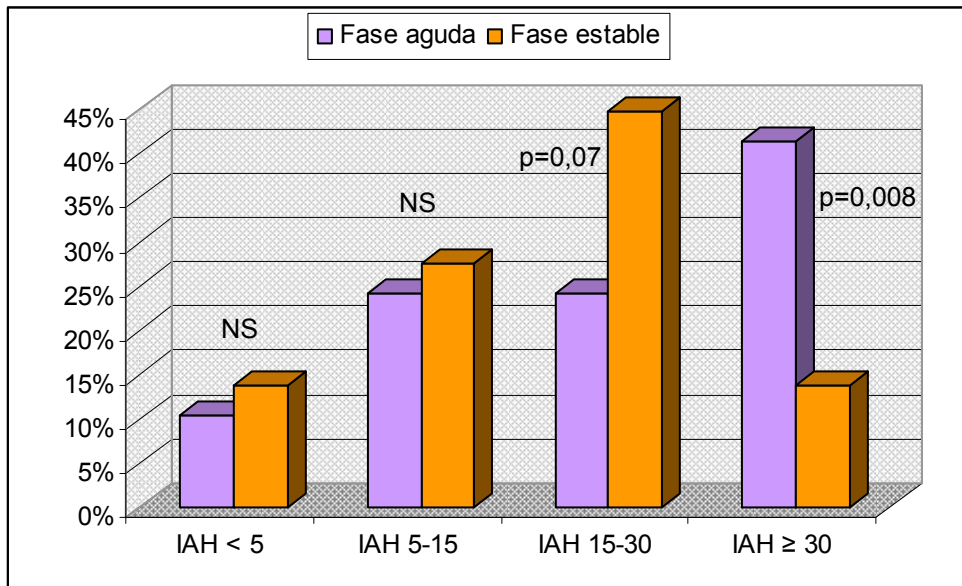


Figura 3: Comparació de les dades poligràfiques de les fases aguda i estable (n=29)

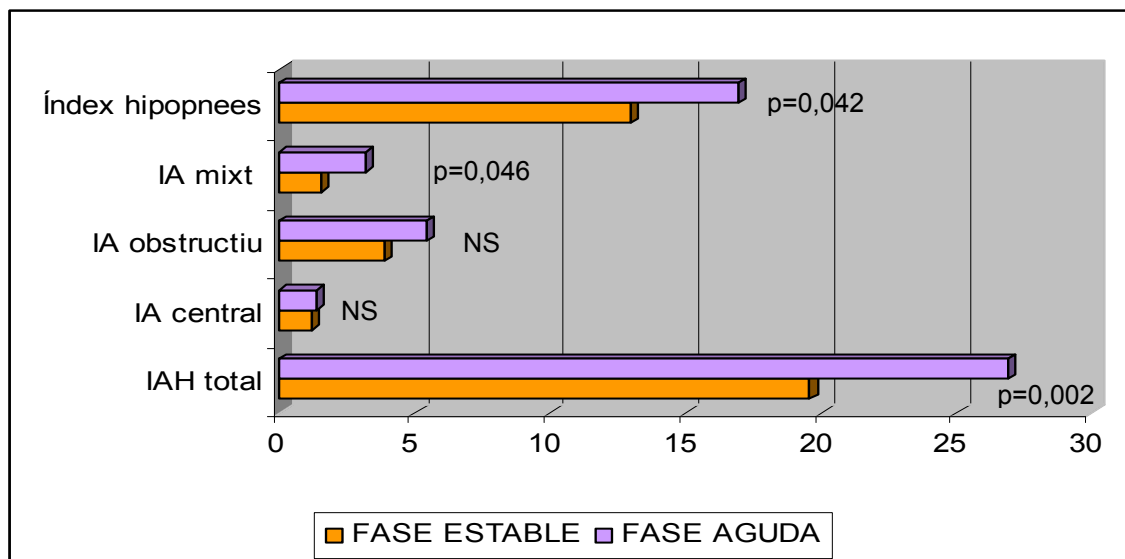
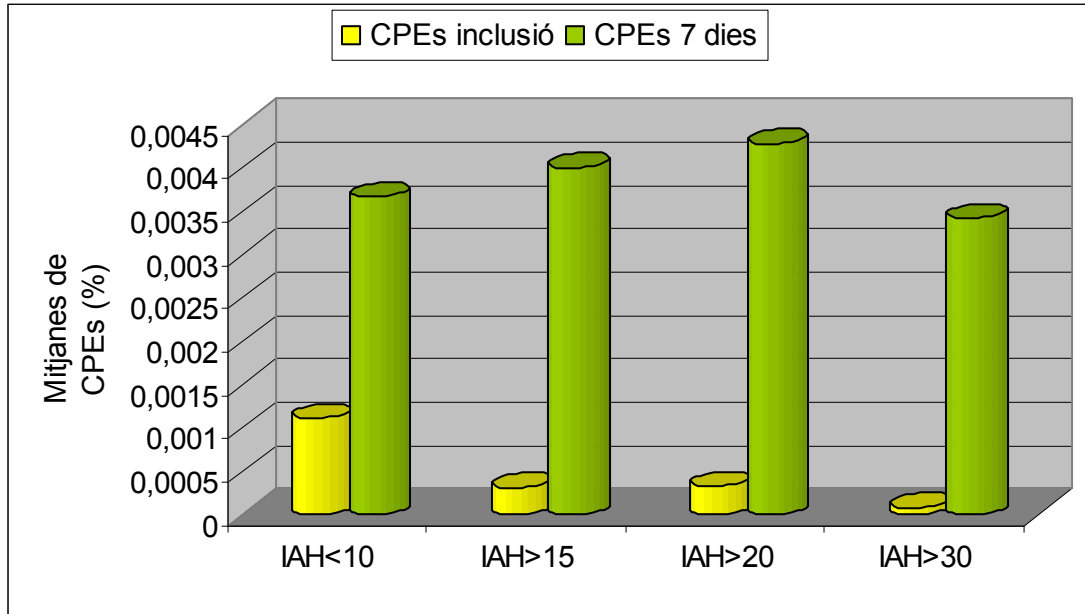


Figura 4: Evolució dels valors de CPEs segons el punt de tall de l'IAH



10- ANNEXES

ANNEXE 1: FULLA D'INFORMACIÓ I CONSENTIMENT INFORMAT

FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT

Vostè o un familiar seu ha patit un infart cerebral. Es tracta d'una malaltia que també es coneix com "embòlia", "ictus", "trombosis cerebral" o "feridura" i que es produeix perquè no arriba suficient quantitat de sang a una part del cervell. Aquesta malaltia ha creat una lesió a una zona del cervell. Perquè aquesta lesió es recuperi és necessari que es formin novament artèries que portin la sang a la zona de lesió. Alguns estudis recents han demostrat que a la sang de les persones sanes i sobre tot a la sang de les persones que han patit un infart, es poden trobar cèl·lules que poden formar noves artèries en els punts on s'ha produït la lesió.

El Servei de Neurologia està realitzant un estudi en el que s'investiga l'existència d'aquestes cèl·lules en pacients que han patit un infart cerebral per veure si tenen relació amb el pronòstic del pacient. En aquest estudi s'obtidran mostres de sang a l'arribada del pacient a Urgències, als 7 dies, als 3 mesos i al any de la malaltia i durant aquest temps s'observarà l'evolució del pacient.

També es realitzarà un estudi per detectar alteracions de la respiració durant el son, als set dies i als tres mesos, amb la finalitat d'analitzar si presenta una Síndrome d'Apnea-Hipopnea del Son. La Síndrome d'Apnea-Hipopnea del Son és una malaltia que consisteix en episodis repetits d'obstrucció al coll durant el son que ocasionen l'aparició d'aturades respiratòries repetides. Estudis científics han evidenciat que aquesta malaltia està relacionada amb l'aparició d'hipertensió arterial, malalties cardiovasculars i alteracions metabòliques.

Aquest estudi no comporta cap risc pel participant i les dades dels participants seran tractades de forma confidencial.

Agraïm la seva participació en aquest estudi, que ens ajudarà a comprendre millor els mecanismes de recuperació i el pronòstic dels pacients que han sofert un infart cerebral.

DOCUMENT DE CONSENTIMENT INFORMAT

Jo,.....

Pacient Testimoni Representant Legal

Declaro sota la meua responsabilitat que

.....

(nom del pacient)

He (ha) rebut i llegit els fulls d'informació sobre l'estudi

He (ha) pogut fer preguntes sobre l'estudi

He (ha) rebut suficient informació sobre l'estudi

He (ha) estat informat per:

.....

(nom del metge)

Comprenc que l'acceptació de la participació en aquest estudi és voluntària i que he (ha) expressat lliurement la meua (seua) conformitat.

.....

Firma: Pacient Testimoni Representant Legal

Data:dede.....

Certifico haver explicat al pacient (i/o al seu representant legal) abans esmentat, la naturalesa, objectiu i mètode d'aquest estudi.

.....

(Firma del metge)

Data:de.....de.....

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Usted o un familiar suyo ha padecido un infarto cerebral. Se trata de una enfermedad que también se conoce como "embolia", "ictus" o "trombosis cerebral" y que se produce porque no llega suficiente sangre a una parte del cerebro. Esta enfermedad ha creado una lesión en una zona del cerebro. Para que esta lesión se recupere es necesario que se formen nuevamente arterias que transporten la sangre a la zona de lesión. Algunos estudios recientes han demostrado que en la sangre de las personas sanas y sobre todo en la sangre de las personas que han padecido un infarto se encuentran células que pueden formar nuevos vasos en los puntos donde se ha producido una lesión.

El Servicio de Neurología está realizando un estudio en el que se investiga si los pacientes que han padecido un infarto cerebral tienen estas células en su sangre y si estas células tienen alguna relación con el pronóstico del paciente. Para ello, se extraerá sangre del paciente al llegar a Urgencias, a los 7 días, a los 3 meses y al año de la enfermedad y durante este tiempo se observará la evolución del paciente.

También se le realizará un estudio para detectar alteraciones de la respiración durante el sueño, a los siete días y a los tres meses, con la finalidad de analizar si presenta un Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño. El Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño es una enfermedad que consiste en episodios repetidos de obstrucción en la garganta durante el sueño que ocasionan la aparición de paradas respiratorias repetidas. Estudios científicos han evidenciado que esta enfermedad está relacionada con la aparición de hipertensión arterial, enfermedades cardio-vasculares y alteraciones metabólicas.

Este estudio no comporta ningún riesgo para el participante y los datos de los participantes serán tratados de forma confidencial.

Agradecemos su participación en este estudio, que nos ayudará a comprender mejor los mecanismos de recuperación y el pronóstico de los pacientes que han padecido un infarto cerebral.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....

Paciente Testigo Representante Legal

Declaro bajo mi responsabilidad que

.....

(nombre del paciente)

He (ha) recibido y leído la hoja de información sobre el estudio

He (ha) podido hacer preguntas sobre el estudio

He (ha) recibido suficiente información sobre el estudio

He (ha) sido informado por:

.....

(nombre del médico)

Comprendo que la aceptación para participar en este estudio es voluntaria y que he (ha) expresado libremente mi (su) conformidad para participar en el mismo.

.....

Firma: Paciente Testigo Representante Legal

Fecha: de de.....

Certifico haber explicado al paciente (y/o a su representante legal) más arriba indicado, la naturaleza, objetivo, método y posibles riesgos y beneficios de este tratamiento.

.....

(Firma del médico)

Fecha:de.....de.....

ANNEXE 2: AJUDES RELACIONADES AMB EL PROJECTE

El present estudi s'ha pogut dur a terme perquè es disposava d'ajuda econòmica per a l'estudi dels factors biològics (determinació de CPEs). El servei de Neurologia ha dut a terme un estudi més ampli que analitza la relació entre diferents marcadors biològics i l'evolució funcional dels pacients amb infart cerebral agut (Beca FIS PI071062).