



**Universidad  
Zaragoza**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO DE MEDICINA**

***DESARROLLO DE MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS).***

***COHORTE EPIOSA.***

***DEVELOPMENT OF MORBI-MORTALITY IN PATIENTS WITH OBSTRUVTIVE  
SPLEEP APNEA (OSA).***

***EPIOSA COHORT.***

**Autora:**

Beatriz Pérez Laencina

**Director:**

Jose M<sup>a</sup> Marín Trigo

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

Curso 2021-2022

# 1 ÍNDICE

---

• Resumen .....	2
• Abreviaturas.....	4
• Introducción	
○ Definición y concepto de AOS.....	5
○ Epidemiología AOS.....	6
○ Clínica y diagnóstico.....	7
○ Tratamiento.....	10
○ Etiopatogenia.....	12
○ Consecuencias de la AOS para salud.....	13
○ Aterosclerosis.....	15
○ Justificación de este TFG.....	15
• Hipótesis y objetivos	
○ Razonamiento.....	16
○ Hipótesis.....	16
○ Objetivos.....	16
• Material y métodos	
○ Criterios de inclusión y exclusión.....	16
○ Definiciones y procedimientos.....	17
○ Obtención de datos para explotación en este TFG.....	19
• Análisis estadístico.....	19
• Resultados	
○ Descripción poblacional.....	20
○ Seguimiento.....	21
○ Análisis de supervivencia.....	24
• Discusión	
○ Trabajos previos.....	26
○ Aterosclerosis subclínica y AOS.....	28
○ Limitaciones del estudio.....	29
• Conclusiones.....	29
• Bibliografía.....	30
• Anexo 1.....	33

## 2 RESUMEN

---

**Antecedentes:** La apnea obstructiva del sueño (AOS) es el trastorno de sueño más prevalente y se asocia con exceso de comorbilidades que en sí mismas suponen un incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular (CVS). Los estudios disponibles incluyen pacientes con AOS y comorbilidades asociadas de forma que no está bien establecido el papel propio de la AOS en relación con la afectación CVS.

**Objetivos:** Objetivo principal: evaluar la incidencia de eventos CVS y mortalidad en pacientes con AOS y no AOS, sin comorbilidad CVS asociada. Objetivos secundarios: 1) Determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica (AS) en pacientes con AOS y su relación con la incidencia de morbilidades CVS y 2) valorar la efectividad del tratamiento con presión positiva aérea continua (CPAP) en el desarrollo de los eventos CVS.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo una actualización del estado de salud y del desarrollo de nuevos CVS y, en su caso, eventos fatales en la Cohorte Epigenetics Modification in Obstructive Sleep Apnea (EPIOSA) (ClinicalTrials.gov: NCT02131610). Esta cohorte prospectiva incluyó 454 sujetos sin enfermedades crónicas asociadas, 363 (80%) con AOS y 91 (20%) sin AOS. Las principales variables registradas en la visita de reclutamiento fueron: edad, talla, peso, estado civil, origen étnico, situación laboral, tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), antecedentes médicos, cuestionarios de nutrición, escala de somnolencia diurna de Epworth (ESE), poligrafía respiratoria de sueño (PR), ecografía de carótida y analítica sanguínea. A partir de la PR se calculó el índice de apnea hipopnea (IAH) y se definió la presencia de AOS en casos de IAH  $\geq 5$  eventos/hora. A lo largo del seguimiento, se registran anualmente los datos de morbimortalidad de todos los sujetos. Mi contribución en este estudio EPIOSA, que ha sido la base para este trabajo de fin de grado (TFG), ha sido actualizar los eventos de salud al primer trimestre de 2022 y realizar las inferencias analíticas correspondientes de acuerdo con los objetivos anteriormente enunciados. El análisis se realizó mediante el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) y la búsqueda de artículos relevantes se llevó a cabo por medio de *PubMed* y los *Descriptores en Ciencias de la Salud* (DeCS).

**Resultados:** La cohorte está actualmente formada por un 80% de hombres. La mediana de la edad fue de 47 años en AOS y 40 años en no AOS. La prevalencia de AS fue de 24% y 8% respectivamente, diferencia significativa ajustada por edad ( $p=0,02$ ). Durante los 6,5 años de seguimiento, ningún paciente falleció; no obstante, 15 desarrollaron al menos un evento CVS, 14 de ellos con AOS. Las variables que se asociaron con una mayor incidencia de eventos CVS fueron la edad y la presencia de AS en la visita inicial. Sin embargo, en el análisis de regresión multivariante incluyendo ambas variables y ajustando el modelo con IMC, solo la edad resultó predictora de eventos CVS con una tasa (OR) de 1,09 (IC95% 1,02 – 1,16). De los 14 pacientes con AOS que desarrollaron eventos CVS, 12 no fueron tratados con CPAP y 2 recibieron tratamiento con CPAP ( $p=0,744$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con AOS sin otras comorbilidades asociadas muestran una mayor prevalencia de AS. Este TFG muestra que los pacientes con AOS sin tratamiento presentan mayor incidencia de eventos CVS, pero solo la edad resultó predictora de los mismos. Existe una menor tendencia a desarrollar eventos CVS en los pacientes con AOS tratados con CPAP, pero el tamaño muestral y/o el tiempo insuficiente de seguimiento no permitió alcanzar significación estadística necesaria para ratificar el rendimiento del tratamiento en la prevención del desarrollo de eventos CVS en AOS.

**Palabras clave:** Apnea obstructiva del sueño, eventos cardiovasculares, presión positiva aérea continua, aterosclerosis subclínica.

## ABSTRACT

**Background:** Obstructive sleep apnea (OSA) is the most prevalent sleep disorder and is associated with excess comorbidities that increase the risk of cardiovascular (CVS) morbidity and mortality. Related studies include patients with both OSA and associated comorbidities so the role of OSA in CVS involvement is not well established.

**Objectives:** Primary objective: to evaluate the incidence of CVS events and mortality in patients with OSA and non-OSA, without associated CVS comorbidity. Secondary objectives: 1) To determine the prevalence of subclinical atherosclerosis (AS) in patients with OSA and its relationship with the incidence of CVS morbidities, and 2) to assess the performance of CPAP treatment in the development of CVS events.

**Methods:** An update on health status and the development of new CVS and fatal events was conducted in the Epigenetics Modification in Obstructive Sleep Apnea (EPIOSA) cohort (ClinicalTrials.gov: NCT02131610). This prospective cohort included 454 subjects without associated chronic diseases, 363 (80%) with OSA, and 91 (20%) without OSA. The main variables recorded at the recruitment visit were: age, height, weight, marital status, ethnicity, employment status, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), medical history, nutrition questionnaires, Epworth daytime sleepiness scale (ESS), sleep breathing polygraphy (SP), carotid ultrasound and blood analysis. The apnea-hypopnea index (AHI) was calculated from the PR, and the presence of OSA was defined in cases of  $AHI \geq 5$  events/hour. Throughout the follow-up, morbidity and mortality data were recorded annually for all subjects. My work in this EPIOSA study, which has been the basis for this work, has been to update the health events to the first quarter of 2022 and to perform the corresponding analytical inferences according to the objectives stated above. The analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program, and the search for relevant articles was carried out using PubMed and the Descriptors in the Health Sciences (DeCS).

**Results:** The cohort is currently 80% male. The median age was 47 years in OSA, and 40 years in non-OSA. The prevalence of AS was 24% and 8% respectively, significant age-adjusted difference ( $p = 0.02$ ). During 6.5 years of follow-up, no patient died, while 15 developed at least one CVS event, 14 of them with OSA. The variables that were associated with a higher incidence of CVS events were the age and presence of AS at the baseline visit. However, in the multivariate regression analysis including both variables and adjusting the model with BMI, only age was predictive of CVS events with a rate (OR) of 1.09 (95%CI 1.02 - 1.16). Among the 14 patients with OSA who developed CVS events, 12 were not treated with CPAP and 2 received CPAP treatment ( $p = 0.744$ ).

**Conclusions:** Patients with OSA without other associated comorbidities show a higher prevalence of AS. This work shows that patients with untreated OSA have a higher incidence of CVS events, but only age was found to be a significant predictor. There is a lower tendency to develop CVS events in patients with OSA treated with CPAP, but the number of subjects included and/or the scant follow-up time did not allow statistical significance enough to assure that this treatment prevents the development of CVS events in OSA.

**Key words:** Obstructive sleep apnea, cardiovascular events, continuous positive airway pressure, subclinical atherosclerosis.

### 3 ABREVIATURAS

---

- AASM: Academia Estadounidense de Medicina del Sueño
- ACV: Accidente cerebrovascular
- AIT: Accidente isquémico transitorio
- AO: Aparatos orales
- AOS: Apnea Obstructiva del Sueño (OSA: Obstructive sleep apnea)
- APO A/B: Apolipoproteína A/B
- AS: Aterosclerosis subclínica.
- CEICA: Comité Ético de la Investigación Clínica de Aragón
- CIMT: Grosor de la capa íntima-media carotídea
- CMS: Centros de Servicios Medicare y Medicaid
- CVS: Cardiovascular / Cardiovasculares
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud
- DM: Diabetes mellitus
- ECO: Ecografía
- EPIOSA: Epigenetics Modification in Obstructive Sleep Apnea
- ESE: Escala de somnolencia diurna de Epworth (ESS: Epworth Sleepiness Scale)
- FOXP3: Factor de transcripción de la caja forkhead
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad
- IAH: Índice de apnea-hipopnea (AHI: Apnea-hypopnea index)
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IMC: Índice de masa corporal
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad
- Log-rank test: Prueba de rangos logarítmicos
- OR: Odds Ratio
- OxLDL: Lipoproteínas de baja densidad oxidadas
- (C/Bi)PAP: Presión positiva aérea(continua/doble) ((Continuous/Bilevel) airway positive pressure)
- PCO<sub>2</sub>: Presión de CO<sub>2</sub>
- PCR: Proteína C reactiva
- PR: Poligrafía respiratoria de sueño
- PSG: Polisomnografía
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- SaO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno
- SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
- (H)TA: (Hiper)tensión arterial
- TAD: Tensión arterial diastólica (DBP: Diastolic blood pressure)
- TAS: Tensión arterial sistólica (SBP: Systolic blood pressure)
- TFG: Trabajo de fin de grado
- Treg: Células T reguladoras
- V1: Primera visita

## 4 INTRODUCCIÓN

### 4.1 DEFINICIÓN Y CONCEPTO DE AOS

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es el trastorno del sueño más frecuente en adultos, caracterizada por episodios recurrentes de colapso y obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Este colapso de la orofaringe produce despertares nocturnos con o sin desaturación de oxihemoglobina y, como consecuencia, somnolencia diurna (1-3).

Se trata de una patología con gran prevalencia en individuos con factores de riesgo establecidos y múltiples comorbilidades asociadas, cuya detección precisa de un historial de sueño, una revisión de los síntomas y un examen físico (4). Sin embargo, hay que tener en cuenta que, debido a que los mecanismos fisiopatológicos predisponentes a la AOS, la historia clínica y el examen físico no se consideran suficientemente precisos como para excluir el diagnóstico de AOS. Simplemente aumentan la probabilidad de que a los pacientes que los presenten se les realice una prueba diagnóstica de AOS (4).

Los factores de riesgo que predisponen a la AOS se presentan en la *Tabla 1*. Los factores predisponentes más frecuentes para desarrollar AOS, junto con las morbilidades más asociadas a AOS se exponen en la *Tabla 2* (5,6).

*Tabla 1. Factores de riesgo predisponentes a AOS (5-7)*

<b>Edad</b>	40-70 años
<b>Sexo</b>	Hombre
<b>Pre/postmenopausia</b>	Postmenopáusica sin tratamiento hormonal
<b>Antecedentes médicos</b>	Obesidad (IMC>35 kg/m <sup>2</sup> )
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	Preoperatorio de cirugía bariátrica
<b>Antecedentes familiares</b>	Historia familiar de AOS
<b>Examen físico</b>	Circunferencia de cintura y cuello agrandada (obesidad central) Hipertrofia de cornetes / Desviación tabique nasal Retrognatía Hipertrofia adenoamigdalina/ Elongación paladar blando/ Macroglosias/ Cambios oclusión dental *
<b>Tóxicos</b>	Fumador
<b>Laboral</b>	Conductor de vehículo comercial

*Indicadas con un \* se encuentran las posibles características que dificultan el paso del aire por la vía aérea, alterando así la puntuación de Mallampati o Friedman.*

**Tabla 2. Factores predisponentes y comorbilidades asociadas a la AOS** <sup>(5,6)</sup>.

Factores predisponentes	Comorbilidades asociadas
Hipotiroidismo	Hipertensión
Síndrome de Cushing	Enfermedad arterial coronaria
Acromegalia	Insuficiencia cardiaca congestiva
Embarazo	Fibrilación auricular
Lesión de médula espinal	Arritmias
Síndrome de ovario poliquístico	Enfermedad cerebrovascular
Síndrome de Down (trisomía 21)	Aneurismas/disección aórtica
Epilepsia	Enfermedad tromboembólica
Déficit de testosterona	Resistencia a la insulina
	Hígado graso no alcohólico
	Dislipemia
	Enfermedad renal crónica
	Depresión

Según la obstrucción al flujo aéreo sea parcial o completa se distingue entre hipopnea y apnea. La hipopnea consiste en una reducción parcial del flujo de aire, del 50% al 90%, durante > 10 segundos, junto con una reducción de más del 3% de la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), y que finaliza con excitación electroencefalográfica. Por otro lado, la apnea consiste en un cese total del flujo aéreo durante más de 10 segundos.

La AOS, también llamada síndrome de apnea-hipopnea del sueño, está definida por la American Academy of Sleep Medicine Task Force como aquella en la que se dan 5 o más episodios de apnea o hipopnea por hora de sueño. Este valor se correspondería con el IAH y nos permite clasificar esta patología en leve, moderada o grave tal y como se recoge en la *Tabla 3* <sup>(3)</sup>.

**Tabla 3. Clasificación gravedad AOS según IAH.**

<b>IAH 5-14</b>	Leve
<b>IAH 15-30</b>	Moderada
<b>IAH &gt;30</b>	Grave

*IAH: Índice de apnea-hipopnea*

A pesar de esta clasificación, el IAH se considera una medida algo imprecisa en tanto que únicamente determina la gravedad en función de la frecuencia de los eventos, sin tener en cuenta otros aspectos fisiopatológicos que podrían agravar el cuadro como la profundidad y la duración de la desaturación de oxígeno, el grado y duración de la excitación, el nivel de activación simpática, etc. Sin embargo, hasta la fecha solo hay investigación limitada y no hay consenso acerca de la utilidad de considerar estos otros posibles agravantes del cuadro clínico como tal <sup>(4)</sup>.

## 4.2 EPIDEMIOLOGÍA AOS

La AOS afecta a personas de todas las edades, de forma que según el grupo de edad y el sexo, la prevalencia de AOS de moderada a grave oscila entre el 3% y casi el 50% <sup>(4)</sup>. Este valor se incrementa con la edad y en mujeres a partir de la menopausia <sup>(6)</sup>. AOS es un problema a nivel mundial, de forma que en países de altos ingresos ésta aumenta hasta alcanzar valores del 10% en

mujeres y del 20% en hombres, probablemente como consecuencia de un incremento de la obesidad y los avances tecnológicos. Por otro lado, varios países asiáticos y Brasil tienen incluso mayor prevalencia que los países con elevados ingresos a pesar de presentar menor obesidad general <sup>(7)</sup>. En adultos de mediana edad en Estados Unidos, la prevalencia de AOS es del 10% para AOS leve, del 3,8% para la moderada y del 6,5% para la grave. En Taiwán la prevalencia promedio es del 2,6% en adultos, siendo de un 3,4% en hombres y un 1,9% en mujeres <sup>(4)</sup>.

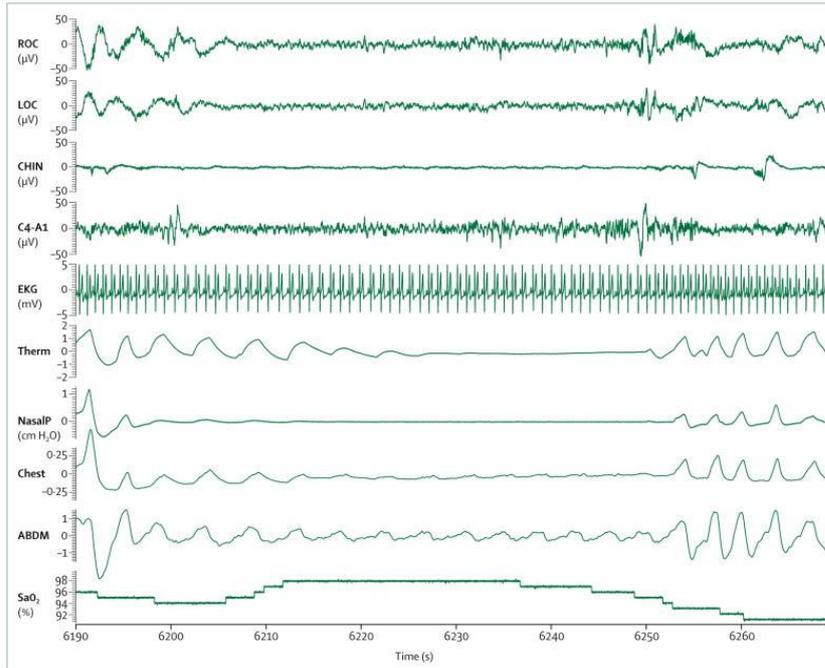
Una encuesta llevada a cabo por la Agencia de Salud Pública de Canadá (2009) estableció que un 26% de los adultos canadienses presentaban síntomas y factores de riesgo asociados a un elevado riesgo de AOS, sin embargo, estos datos están limitados por la falta de estudios que hagan uso de pruebas objetivas del sueño. Únicamente el 3% de los canadienses mayores de 18 años presenta un diagnóstico formal a pesar de la gran cantidad de informes sin síntomas <sup>(5)</sup>. En España, siguiendo los criterios de análisis de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM) 2007, se observó que el porcentaje de los pacientes con un IAH >5 era del 26,2% en hombres y del 28% en mujeres; frente a los 14,2% y 7% respectivamente de pacientes con un IAH > 15. Estos datos se obtuvieron de evaluar a pacientes entre los 30 y 70 años, perteneciendo un 49% de los mismos al género masculino <sup>(8)</sup>.

Se calcula que entre el 80% y el 90% de personas con AOS siguen sin ser diagnosticadas debido a la poca conciencia que se tiene acerca de la enfermedad, por parte tanto del personal sanitario como del público en general <sup>(4)</sup>. Además de la carga asistencial que supone su alta prevalencia, nuestro grupo demostró por primera vez que padecer AOS no tratada incrementa la mortalidad y este riesgo aumenta en función de la gravedad de la misma <sup>(9)</sup>, por lo que es esencial identificarla y llevar a cabo un tratamiento eficaz con el fin de evitar complicaciones graves <sup>(4,5)</sup>.

### 4.3 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

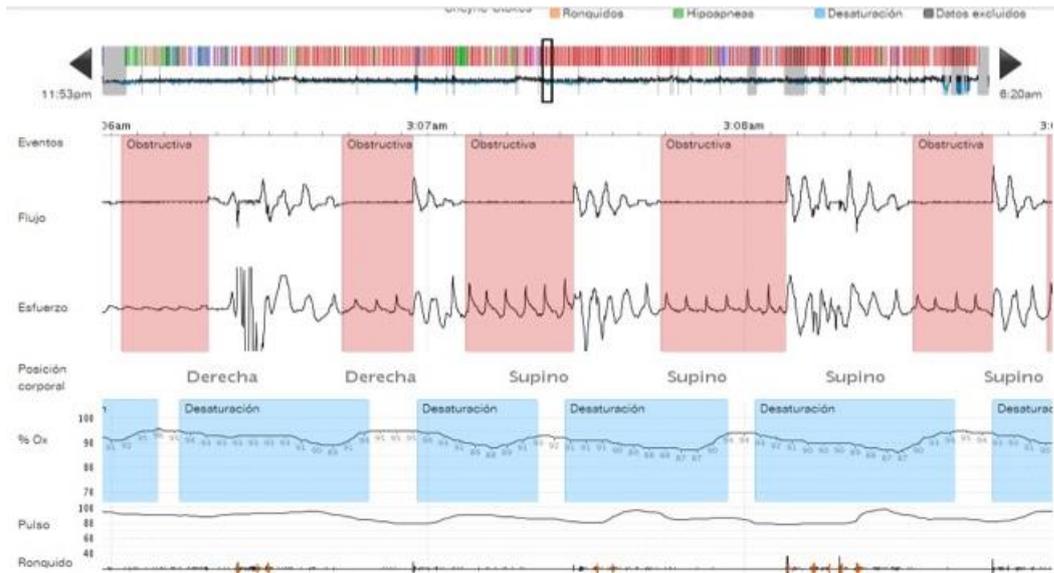
La AOS puede manifestarse como fatiga y somnolencia diurna, ronquidos fuertes, apneas presenciadas, dificultad para iniciar o mantener el sueño debido a recurrentes despertares debidos a jadeos o asfixia, problemas de concentración o memoria, cefaleas matutinas, trastornos del estado de ánimo o insomnio, pudiendo ser la causa de accidentes de tráfico y probablemente de hipertensión sistémica <sup>(3,6,7)</sup>. Sin embargo, existe una pobre relación entre los síntomas y la gravedad de la enfermedad, por lo que es importante tener en consideración incluso los síntomas más leves <sup>(4)</sup>. Estos signos y síntomas junto con la presencia de factores de riesgo y predisponentes a padecer AOS pueden sugerir la presencia de la misma, sin embargo, la polisomnografía (PSG) nocturna asistida en un laboratorio de sueño se considera la prueba de elección para su diagnóstico <sup>(6)</sup>.

La PSG consiste en un registro multiparamétrico electrofisiológico de la actividad electroencefalográfica, electrooculográfica izquierda y derecha, electromiográfica del mentón, electrocardiográfica y respiratoria, que permite monitorizar el estado de sueño-vigilia identificando modificaciones del sueño provocadas por alteraciones respiratorias (*Figura 1*). Los registros respiratorios deben incluir medición del esfuerzo respiratorio mediante bandas de pletismografía de inductancia respiratoria colocadas alrededor de tórax y abdomen, control del flujo aéreo por medio de la presión de aire nasal y sensor de aire térmico, y SaO<sub>2</sub>. Por otro lado, la electromiografía tibial anterior se suele realizar para valorar los movimientos de las extremidades que podrían distorsionar la etapa del sueño o la respiración, además de permitir controlar la posición corporal que en muchos pacientes constituye la naturaleza específica de la AOS <sup>(7)</sup>.



**Figura 1. Señales registradas durante la polisomnografía nocturna** <sup>(7)</sup>. La imagen muestra una AOS con una parada del flujo aéreo de más de 10 segundos a pesar de los esfuerzos respiratorios constantes que han quedado recogidos en las bandas respiratorias torácicas y abdominales. La apnea se asocia con la desaturación de oxígeno arterial y finaliza con el despertar del sueño. C4-A1: Electroencefalograma; LOC: Electrooculograma izquierdo; ROC: Electrooculograma derecho; Chin: Electromiograma de mentón; Chest: Bandas de pletismografía de inductancia respiratoria colocadas alrededor del tórax; ABDM: Bandas de pletismografía de inductancia respiratoria colocadas alrededor del abdomen; P Nasal: Monitoreo del flujo de aire por presión de aire nasal; Therm: Control del flujo de aire por sensor de aire térmico; SaO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno; EKG: Electrocardiograma; ABDM: Abdomen.

La PSG es una prueba costosa, compleja desde el punto de vista técnico y disponible solo en centros especializados. Para el manejo de la mayoría de pacientes con sospecha de AOS es suficiente la medición de parámetros esenciales de la PSG como: flujo aéreo, movimiento toraco-abdominal y pulso-oximetría (poligrafía respiratoria del sueño -PR-). La PR se realiza habitualmente en el domicilio del sujeto, es más cómoda, de mayor aceptación entre los pacientes y sus resultados han sido validados (Figura 2) <sup>(8)</sup>. Ensayos controlados aleatorios en los que se excluyeron a los pacientes considerados potencialmente complicados (enfermedad pulmonar, IC o enfermedad neuromuscular) demostraron que el diagnóstico y el tratamiento en el hogar no son inferiores a los realizados mediante PSG.



**Figura 2. Poligrafía respiratoria a domicilio.** Esta prueba recoge datos de varias variables (eventos respiratorios, flujo, esfuerzo, posición corporal del paciente, saturación de oxígeno, pulso y ronquidos) a lo largo de la noche, plasmándolos tal y como se muestran en la imagen. Se puede apreciar cómo tras un proceso obstructivo (rectángulos rosáceos), se da un incremento del esfuerzo y del flujo respiratorio, además de un proceso de desaturación (rectángulos azules) coincidentes en ocasiones con ronquidos. Además, se observa como la posición del paciente influye en la frecuencia y duración de los procesos obstructivos, siendo mayores en posición supina.

Para priorizar las pruebas de sueño (PSG o PR) se usan cuestionarios de cribado para detectar pacientes con elevado riesgo de AOS con vistas a un posterior estudio del sueño (cuestionario de Berlín, OSA50, STOP-Bang, cuestionario de signos del codo, lista de verificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, etc) <sup>(4,6)</sup>. De entre ellos, a modo de ejemplo, el cuestionario STOP-Bang (Figura 3) que consiste en un cuestionario validado particularmente para pacientes quirúrgicos y con obesidad. Su sensibilidad ha demostrado ser mayor del 85%, siendo mayor en hombres obesos, y su especificidad se encuentra entre el 25% y el 85%. Además, una de las ventajas de este tipo de método es la facilidad de acceso al mismo en Atención Primaria <sup>(6)</sup>.

### STOP-Bang Questionnaire

Please answer the following questions by checking "yes" or "no" for each one

	Yes	No
Snoring (Do you snore loudly?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiredness (Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during the daytime?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observed Apnea (Has anyone observed that you stop breathing, or choke or gasp during your sleep?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
High Blood Pressure (Do you have or are you being treated for high blood pressure?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BMI (Is your body mass index more than 35 kg per m <sup>2</sup> ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Age (Are you older than 50 years?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neck Circumference (Is your neck circumference greater than 40 cm [15.75 inches]?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gender (Are you male?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score 1 point for each positive response.

Scoring interpretation: 0 to 2 = low risk, 3 or 4 = intermediate risk,  $\geq 5$  = high risk.

**Figura 3. Cuestionario STOP-Bang para evaluar el riesgo de AOS.**

A la hora de hacer uso de estas herramientas en la práctica habitual hay que tener en cuenta que han sido validadas en poblaciones de alta prevalencia <sup>(4)</sup>. Por otro lado, la escala de somnolencia de Epworth (ESE) es una prueba que se usa con frecuencia para medir la

somnolencia diurna excesiva en entornos clínicos y de investigación y es de uso rutinario en las unidades de sueño (*Figura 4*) <sup>(10)</sup>.

Escala de sueño de Epworth.

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

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

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	Puntuación
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En auto, como copiloto de un viaje de una hora	
• Recostado a media tarde	
• Sentado y conversando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su auto, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

**Figura 4. Escala de somnolencia de Epworth**<sup>(11)</sup>. Se trata de un cuestionario de 8 ítems en los que se pide a los pacientes que clasifiquen la probabilidad de adormecerse o quedarse dormidos en distintos escenarios. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 24 y se considera somnolencia diurna excesiva con valores superiores a 10 puntos <sup>(10)</sup>.

#### 4.4 TRATAMIENTO

El manejo de la AOS tiene un enfoque interdisciplinario. Idealmente debería ofrecerse a todo paciente con AOS un tratamiento individualizado basado en la corrección de las anomalías de la vía aérea superior (si es que existen), en medidas higiénico-dietéticas para reducir el peso y corregir los factores de riesgo de AOS y, en casos necesarios, la aplicación de CPAP según las guías actuales <sup>(8)</sup>. Con respecto a la intervención en la modificación de la conducta del paciente, se recomienda evitar alcohol y sedantes, evitar la posición supina durante el sueño ya que en algunos pacientes puede disminuir a la mitad la frecuencia de los episodios de AOS y perder peso para mejorar la permeabilidad de las vías respiratorias <sup>(4,6)</sup>. Sin embargo, aunque esta última recomendación ciertamente permite observar una reducción del cierre de la vía aérea, existen resultados inconsistentes acerca de la relación entre la reducción de peso y la mejora en general de los patrones de sueño y respiración <sup>(6)</sup>.

El uso de CPAP es considerado, según los parámetros de práctica clínica publicados por la AASM, como tratamiento de primera línea y de elección para la AOS <sup>(12)</sup>. Consiste en un método espontáneo de ventilación que crea una presión constante en las vías respiratorias en espiración e inspiración <sup>(13)</sup>. Su uso regular y adecuado permite disminuir la somnolencia, normalizar la estructura del sueño y mejorar la calidad de vida de los pacientes con AOS moderada o grave, con tasas de éxito del 75% aproximadamente <sup>(4,12)</sup>. A pesar de esto, únicamente entre el 46% y el 83% hacen uso de la misma durante 4 horas o más todas las noches <sup>(4)</sup>. Estas tasas de adherencia son variables y parecen mejorar por medio de la educación y del apoyo precoz al paciente <sup>(6)</sup>. Es importante fomentar la adherencia del paciente a los tratamientos considerados como óptimos para cada caso ya que, aunque como se ha indicado existen varias opciones, a menudo son mal

tolerados o solo alivian parcialmente los síntomas <sup>(7)</sup>. No obstante, son necesarias alternativas de tratamiento para los pacientes que rechazan o no toleran el uso de CPAP.

Por otro lado, los aparatos orales (AO) son bien tolerados, lo que hace que los pacientes prefieran esta terapia frente al uso de CPAP o a la intervención quirúrgica, siendo la tasa de adherencia a los mismos de entre el 40% al 80% <sup>(4)</sup>. Aunque el uso de CPAP obtiene mejores resultados, sobre todo en la reducción del IAH, en la PSG, en términos de resultados clínicos y relacionados, el uso de CPAP y AO son técnicas similares. De hecho, los AO es la terapia de elección en caso de que la CPAP sea ineficaz según los parámetros de práctica de la AASM, siendo especialmente eficaces en pacientes con ciertas estructuras craneofaciales concretas como vía aérea retroglosa estrecha, retrusión mandibular y altura facial anterior corta. Otro de los tratamientos considerados eficaces es la expansión rápida mandibular. Esta técnica permite la expansión de las regiones anteriores e inferiores del maxilar, siendo menos efectivo para las posteriores y superiores del mismo <sup>(4)</sup>. Además, produce una limitación de la movilidad esquelética, inclinación dentoalveolar, reabsorción radicular, consecuencias periodontales perjudiciales y falta de estabilidad a largo plazo.

De entre los tratamientos quirúrgicos distinguimos los siguientes:

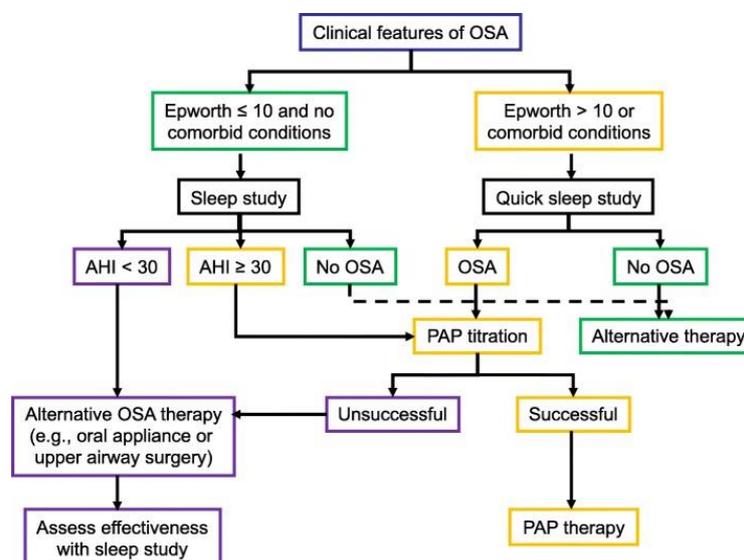
-Uvulopalatofaringoplastia. Consiste en la extirpación amigdalara, de la úvula y del velo posterior siendo uno de los tratamientos quirúrgicos más comúnmente utilizados para la AOS. Sin embargo, la AASM no recomienda su uso como monoterapia, con o sin amigdalectomía, para tratar AOS moderada-grave, ya que no es capaz de conseguir una normalización fiable del IAH constante <sup>(14)</sup>.

-Traqueotomía. Es una técnica que permite evitar las obstrucciones de las vías respiratorias superiores mejorando significativamente la AOS, sin embargo, es considerada como procedimiento quirúrgico de último recurso. Está indicada en pacientes con AOS muy severos en fase de insuficiencia cardio-respiratoria y en los que los tratamientos médicos han fallado.

-Cirugía de avance maxilomandibular. Es una de las intervenciones quirúrgicas más efectivas para el tratamiento de la AOS <sup>(15)</sup> con una tasa de éxito entre el 75% y el 100% <sup>(4)</sup>. Se realiza en casos de malformaciones del macizo facial y solo en centros altamente especializados.

-Estimulación del nervio hipogloso. Fue una técnica aprobada en 2014 por la Administración de Fármacos y Alimentos de los EEUU para tratar a aquellos pacientes que no toleran el uso de CPAP <sup>(4)</sup>. La terapia se basa en la neuroestimulación del nervio hipogloso de manera sincronizada con la respiración, con el fin de conseguir la apertura de las vías aéreas al producir el endurecimiento y la protrusión de la lengua. La Administración de Alimentos y Medicamentos inicialmente estableció que esta terapia está indicada para pacientes de 22 años o más que no toleran el tratamiento con CPAP, con un IMC de 32 kg/m<sup>2</sup> o menos, un IAH de entre 20 y 50 eventos/hora, falta de hipertrofia amigdalina significativa y ausencia de colapso de los tejidos palatinos observados por medio de endoscopia del sueño inducida por fármacos preoperatoriamente. Sin embargo, estas indicaciones han sido modificadas, de forma que el IAH ha pasado a incluir entre 15 y 65 eventos/hora, el IMC para los pacientes de los Centros de Servicios Medicare y Medicaid (CMS) desde febrero del 2020 es menor de 35 kg/m<sup>2</sup> en lugar de menos de 32 kg/m<sup>2</sup> y además, CMS también requiere que en los 24 meses posteriores a la primera consulta en la que se lleve a cabo esta terapia se realice una PSG en el laboratorio o una prueba de AOS en el hogar <sup>(16)</sup>.

No existe un consenso a nivel mundial sobre el manejo de la AOS, de forma que varias sociedades científicas tienen guías de manejo clínico para el tratamiento inicial de la misma. En la *Figura 5* se muestra la estrategia para la prescripción de CPAP llevada a cabo en Aragón <sup>(17)</sup>.

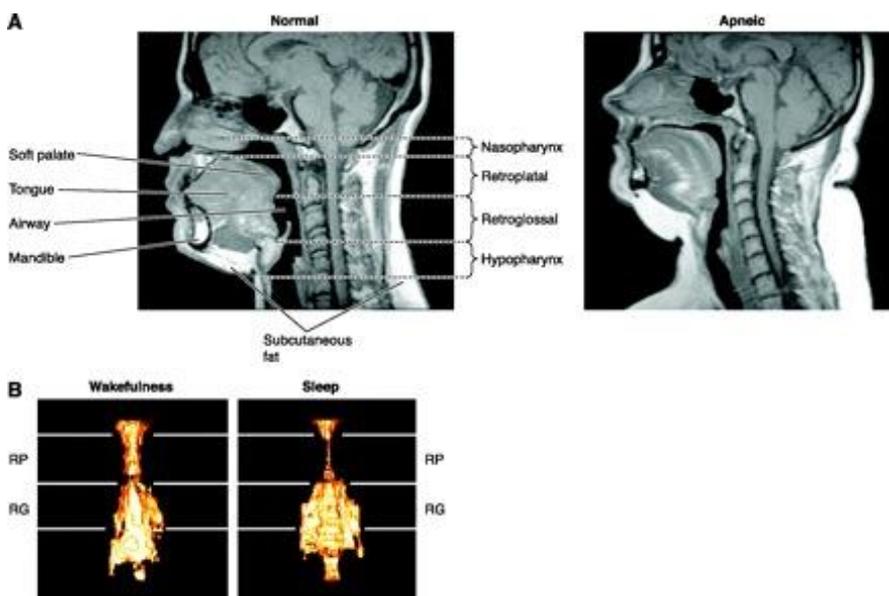


**Figura 5. Algoritmo de tratamiento para la apnea obstructiva del sueño (AOS).** Este diagrama de flujo muestra un enfoque general para el manejo de pacientes con sospecha de AOS. PAP: Presión positiva en las vías respiratorias.

#### 4.5 ETIOPATOGENIA

Las interrupciones respiratorias momentáneas a veces cíclicas (apnea) o las reducciones sostenidas, también momentáneas de la amplitud de la respiración (hipopnea), se dan como consecuencia de eventos obstructivos (tal y como sucede en la AOS), centrales o mixtos. Como evento obstructivo encontraríamos a sujetos con una vía aérea superior extratorácica comprometida o incluso cerrada y como evento central la reducción o cese de la actividad respiratoria del tronco cefálico <sup>(18)</sup>. En la AOS durante el sueño se produce una disminución de la actividad eléctrica de los músculos respiratorios superiores e inferiores lo que produce una reducción de la actividad del diafragma y de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores. Además, al inicio del sueño, se da una disminución de la actividad del músculo geniogloso y la lengua cae hacia atrás, de forma que, aquellos pacientes con ciertas características anómalas de las vías respiratorias superiores son más propensos a sufrir obstrucciones de esta durante el sueño.

Aunque la acumulación de líquido alrededor de las vías respiratorias superiores está ganando importancia, la obesidad es considerada como factor de riesgo principal para el desarrollo de AOS. Los depósitos de grasa dentro de las vías respiratorias superiores y la reducción del volumen pulmonar, con su consecuente pérdida de caudal de las vías respiratorias superiores, son algunos de los efectos mecánicos que podrían relacionar la obesidad con la AOS <sup>(19)</sup> (*Figura 6*).



**Figura 6. A:** Resonancia magnética (RM) sagital en paciente sano (izquierda) y apneico (derecha). **B:** Reconstrucción tridimensional mediante RM del tamaño de las vías respiratorias superiores en un sujeto normal en vigilia (izquierda) y durante el sueño (derecha). En la imagen A han sido señalados las 4 regiones de las vías respiratorias superiores y los tejidos blandos de las mismas y la mandíbula como estructura. Al comparar las imágenes de ambos sujetos se observa como en el paciente apneico la vía aérea superior es menor, el paladar blando es más largo con un tamaño de lengua mayor y la cantidad de grasa subcutánea es mayor (estructura más blanca en la imagen). Con respecto a la imagen B, se trata de reconstrucciones obtenidas mediante promedio en las que se pueden observar cómo durante el sueño, este volumen disminuye más en la región retropalatina (RP) frente a la retroglosa (RG). Tanto la imagen A como B permiten observar la asimétrica estrechez de las vías respiratorias superiores y la pérdida del tono dilatador de los músculos durante el sueño <sup>(18)</sup>.

A pesar de esto, entre el 20% y el 40% de los pacientes con AOS no son obesos. En ellos intervienen factores no anatómicos como la disfunción del músculo dilatador de las vías respiratorias superiores, el incremento de la quimiosensibilidad y el bajo umbral de activación, lo que conlleva despertares continuos durante el sueño con la consecuente inestabilidad del control de la ventilación <sup>(19)</sup>.

La propensión a los despertares del sueño (“arousals”) es un factor de gran importancia en la AOS <sup>(7)</sup>. Los arousals aparecen al final de cada evento obstructivo e implican la descarga de actividad simpática central para aumentar el tono muscular, abrir la vía aérea colapsada, recuperar el flujo aéreo y terminar la apnea. El estímulo para que se dé esta excitación durante los eventos respiratorios probablemente sea la presión intratorácica negativa, cuantificada como el valor más bajo que se alcanza de presión esofágica o epiglótica previa a la excitación <sup>(20)</sup>. Con los arousals, se produce una hiperventilación y reducción del nivel de presión de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>). Si la concentración de CO<sub>2</sub> cae por debajo del umbral de apnea química, puede inducirse una apnea central asociada. Esta hipocapnia también afecta a los músculos dilatadores disminuyendo su actividad y favoreciendo por tanto el colapso de la vía <sup>(7)</sup>.

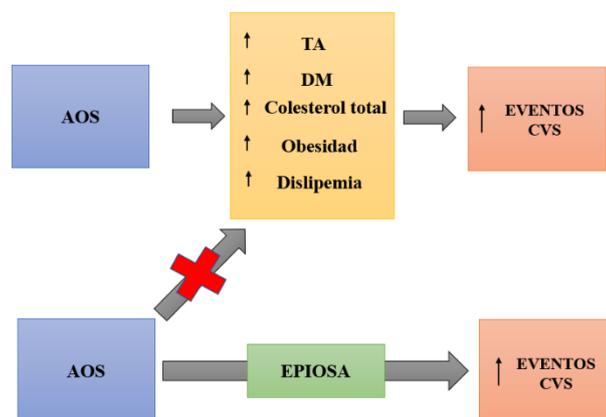
#### 4.6 CONSECUENCIAS DE LA AOS PARA LA SALUD

Durante el sueño normal la actividad simpática del sistema nervioso autónomo se reduce y con ello la frecuencia cardio-respiratoria, la tensión arterial y la actividad muscular general <sup>(19)</sup>. Sin embargo, los recurrentes colapsos de la vía aérea que caracterizan a la AOS, son los responsables de repetidos despertares nocturnos, hipoxias intermitentes, fluctuaciones de las

PCO<sub>2</sub>, aumentos repentinos de la actividad simpática con disminución de la parasimpática y grandes oscilaciones negativas de la presión intratorácica <sup>(19,21)</sup>. Estas oscilaciones de presión negativa como consecuencia del esfuerzo inspiratorio para desocluidir la vía aérea, tienen efectos inmediatos cardiovasculares (CVS). Aumenta la presión transmural de todas las estructuras intratorácicas (aurículas, ventrículos, aorta intratorácica, lechos vasculares pulmonares) y disminuye el volumen sistólico por aumento de la poscarga con incremento del consumo de oxígeno por parte del miocardio. Las aurículas se estiran fácilmente ante los cambios de presión intramural, activando los mecanorreceptores, que a su vez activan los canales iónicos, facilitando el desarrollo de arritmias auriculares como fibrilación auricular, etc <sup>(19)</sup>. Estos cambios hemodinámicos se consideran mecanismos intermedios responsables, en cierta medida, de la aparición de un incremento de la mortalidad, hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV) <sup>(17)</sup>. Además, se han observado cómo determinados biomarcadores circulatorios inflamatorios y de estrés oxidativo estaban elevados en algunos pacientes con AOS, mientras que en otros que estaban siendo tratados con CPAP se hallaban disminuidos <sup>(21)</sup>.

Contribuye a la morbi-mortalidad CVS el desarrollo bien establecido de una asociación de la AOS con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, que mejora en pacientes prediabéticos y con diabetes mellitus (DM) mediante tratamiento con CPAP <sup>(19)</sup>. La relación y la mayor prevalencia de DM en pacientes con AOS ha sido reconocida por varias revisiones exhaustivas. Además, estudios de cohorte observacionales clínicos basados en la población han determinado como el riesgo de desarrollar DM en el futuro es mayor en aquellos pacientes con AOS grave sin DM inicial.

Todos estos datos sugieren una relación de esta patología respiratoria con el aumento del riesgo de morbi-mortalidad CVS, cerebrovascular y de síndrome metabólico que pueden llevar a la muerte prematura en caso de no tratarse <sup>(17)</sup>. Es necesario remarcar como, por lo general, la mayoría de los estudios realizados acerca de las consecuencias de la AOS, se han llevado a cabo en pacientes que ya presentan algunas comorbilidades y eventos CVS de base. Aspecto en lo que se diferencia este estudio realizado a través de la Cohorte Epigenetics Modification in Obstructive Sleep Apnea (EPIOSA) en el que se parten de pacientes sin comorbilidades significativas (*Figura 7*).



**Figura 7.** Esquema en el que se plasma cómo la Cohorte EPIOSA, a diferencia de otros estudios realizados, parte de pacientes sin comorbilidades significativas, eliminando posibles factores de confusión.

## 4.7 ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que tarda años en evolucionar y que afecta a las paredes vasculares, considerándose el principal contribuyente de la enfermedad CVS <sup>(21,22)</sup>. La formación de placas de ateroma en la capa íntima-media arterial por la acumulación de lípidos y células inflamatorias <sup>(21)</sup>, se da como consecuencia de la interacción de un endotelio disfuncional, y la activación de mecanismos inflamatorios y hemostáticos sistémicos (plaquetas y vías de coagulación) <sup>(22)</sup>. Han sido descubiertas varias sustancias circulantes tales como la proteína C reactiva (PCR) (aunque con resultados contradictorios <sup>(21)</sup>), fibrinógeno, adipocinas y citocinas que han sido consideradas como biomarcadores de aterosclerosis <sup>(23)</sup>. La disfunción endotelial precede al desarrollo de aterosclerosis y es provocada por lipoproteínas de baja densidad oxidadas (OxLDL). La activación de las células endoteliales hace que se expresen moléculas de adhesión, citoquinas y quimioquinas que atraen monocitos circulantes y linfocitos T vírgenes. Estas células atraviesan el endotelio e infiltran la pared vascular. En el caso de los monocitos, éstos se diferencian en macrófagos que captan las OxLDL transformándose en células espumosas <sup>(21)</sup> y formando un tejido inflamatorio-lipídico que va creciendo y protruyendo hacia la luz vascular (placa de ateroma). En las placas de ateroma se desarrollan fenómenos inmunitarios de activación inmunitaria adaptativa crónica, la cual se refleja mediante un incremento de células de memoria CD4<sup>+</sup> frente a una disminución de células CD4<sup>+</sup> vírgenes <sup>(24)</sup>. Se pueden encontrar varios subconjuntos de células T (Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg)). Th1 junto con Th17 son consideradas células T proaterogénicas, en contraposición a las células Th2, de las que se ha sugerido que son antiaterogénicas por su ausencia en las lesiones; y Treg que son ateroprotectoras. Actúan como reguladores inmunitarios negativos para mantener la tolerancia inmunológica controlando el equilibrio Th1/Th2 <sup>(21,24)</sup>. El factor de transcripción de la caja forkhead (FOXP3) interviene en la regulación del desarrollo y función de los Treg, de forma que la supresión epigenética de la misma produciría una supresión de Treg con el consecuente incremento del riesgo de aterosclerosis. En niños con AOS se ha descrito una hipermetilación del promotor de FOXP3 <sup>(25)</sup>. Sin embargo, en pacientes del estudio EPIOSA con AOS severo con o sin aterosclerosis no se conformaron estos hallazgos ni se encontraron reducciones de Treg circulantes <sup>(26)</sup>. Estas discrepancias indican la influencia de mecanismos epigenéticos diferentes en AOS infantil y del adulto.

La AOS, la disfunción endotelial y las enfermedades CVS se han visto relacionadas por varios mecanismos. Por una parte, aunque queda por demostrar si la característica fragmentación del sueño en pacientes con AOS podría desencadenar disfunción endotelial y respuesta inmunitaria <sup>(21)</sup>, sí que se ha comprobado como la hipoxia intermitente crónica que se producen en la AOS por el cese total o parcial de la respiración, producen una situación de estrés oxidativo debido a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto favorece la aterosclerosis entendida como el resultado de un desequilibrio ente la producción de ROS y la actividad antioxidante intrínseca que previene el daño tisular por oxidación <sup>(22)</sup>.

## 4.8 JUSTIFICACION DE ESTE TFG

Para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica (AS) se hace uso de ultrasonidos que permiten valorar el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT) de las arterias. El aumento del CIMT está relacionado con la aterosclerosis y predice eventos CVS futuros, incluyendo infarto agudo de miocardio (IAM) y ACV. Además, el incremento de la CIMT va ligado a los factores de riesgo CVS tradicionales como el envejecimiento, HTA, DM, hiperlipidemia y el tabaquismo. Lo que está por dilucidar y es objeto de este trabajo de fin de

grado (TFG), es sí la presencia de AOS por sí misma, *ES DECIR, SIN OTROS FACTORES DE CONFUSION ASOCIADOS*, se asocia a una mayor probabilidad de AS y si el tratamiento con CPAP enlentece este proceso y el desarrollo de nuevos eventos CVS.

## 5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 5.1 RAZONAMIENTO

La mayoría de los pacientes con AOS evaluados hasta el momento en otros estudios observacionales o randomizados presentan frecuentes comorbilidades tales como obesidad, dislipemia, HTA y ser consumidores habituales de tóxicos (alcohol, tabaco...), etc. Estos cofactores dificultan poder establecer con claridad la relación de la AOS como factor independiente para el desarrollo de enfermedades CVS.

### 5.2 HIPÓTESIS

La AOS per se, sin necesidad de estar asociada a otras comorbilidades, implica aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad CVS.

### 5.3 OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la incidencia de eventos CVS y mortalidad en pacientes con AOS y no AOS, sin comorbilidad CVS asociada.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la prevalencia de AS en pacientes con AOS y su relación en la incidencia de morbilidades CVS.
- Valorar la efectividad del tratamiento con CPAP en el desarrollo de los eventos CVS.

## 6 MATERIAL Y MÉTODOS

---

Se llevo a cabo una actualización de los resultados de salud del estudio de la Cohorte EPIOSA <sup>(21)</sup>. Esta cohorte reclutó un número de 454 sujetos no fumadores y sin comorbilidades relevantes, incluyendo 363 (80%) con AOS y 91 (20%) sin ella. La cohorte se mantiene activa y evalúa anualmente los resultados de salud de forma que el seguimiento medio actual es de 6,5 años.

### 6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El razonamiento del estudio EPIOSA, así como su metodología, fue publicada en su momento <sup>(21)</sup>. Todos los potenciales candidatos para seleccionar proceden de la Unidad de Trastornos de Sueño del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, donde fueron remitidos para estudio por sospecha de padecer AOS. Para la selección de los sujetos de la cohorte

EPIOSA, se establecieron los siguientes criterios en el momento de ser evaluados los participantes por primera vez <sup>(21)</sup>:

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes entre 20 y 60 años.
- Grupo AOS: IAH  $\geq 5$  eventos/ hora; Grupo control: IAH  $< 5$  eventos/ hora.
- Firma de un consentimiento informado por escrito en el que se expresaba la voluntad de participar y cumplir con el estudio.
- Disponibilidad durante 5 años para la realización de las visitas necesarias para el estudio.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que consuman o hayan consumido cigarrillos/tabaco.
- Abuso de alcohol.
- HTA: TAS  $\geq 140$  mmHg y/o TAD  $\geq 90$  mmHg o tomando medicación antihipertensiva.
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo ( $< 40$  mg/dL) o colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) alto ( $\geq 130$  mg/dL) o tomando medicación hipolipemiante.
- Glucosa plasmática en ayunas  $> 126$  mg/dL o tomando medicamentos antidiabéticos.
- Otras enfermedades metabólicas (ej: hipotiroidismo)
- Antecedentes actuales o pasados de enfermedades vasculares, incluyéndose infarto de miocardio, angina de pecho, procedimientos de arteria coronaria (injerto de derivación de arteria coronaria o intervención coronaria percutánea), aneurisma, ataque isquémico transitorio o ACV.
- Enfermedades autoinmunes.
- Historial actual o pasado de tumores malignos.
- Enfermedades inflamatorias crónicas (ej: enfermedad de Crohn).
- Enfermedades infecciosas crónicas (ej: hepatitis viral crónica).
- Enfermedades respiratorias crónicas (ej: asma).
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).
- Cualquier terapia oral crónica.
- Trastornos del sueño distinto de la AOS.
- Intervenciones quirúrgicas de las vías respiratorias superiores.
- Haber usado previamente CPAP.

## 6.2 DEFINICIONES Y PROCEDIMIENTOS

### **Arteriosclerosis subclínica.**

La presencia o ausencia de AS en la visita inicial fue analizado mediante la realización de ecografías (ECO) carotídeas. Se definió como placa de ateroma a toda estructura focal que protruyera en la luz de la arteria carótida al menos 0,5 mm u ocupara  $\geq 50\%$  de la misma <sup>(21)</sup>.

### **Nuevo evento CVS.**

A lo largo del seguimiento, se consideró como evento CVS a todos aquellos pacientes que fueron ingresados por sufrir trombosis o tromboflebitis arterial, eventos de claudicación intermitente, IAM, algún evento isquémico que requirió revascularización mediante bypass o

stent, angina de pecho, aneurismas y ACV agudo tales como ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).

### Nuevos factores de riesgo CVS.

Se consideraron como nuevos factores de riesgo CVS aquellos que aparecieron durante el tiempo de seguimiento y para cuyo control los pacientes necesitaban tomar cierta medicación (HTA, dislipemia, DM, soplos, bloqueos auriculo-ventriculares o de rama, aterosclerosis renal, claudicación intermitente, soplos, arritmias cardiacas, etc).

### Tratamiento con CPAP.

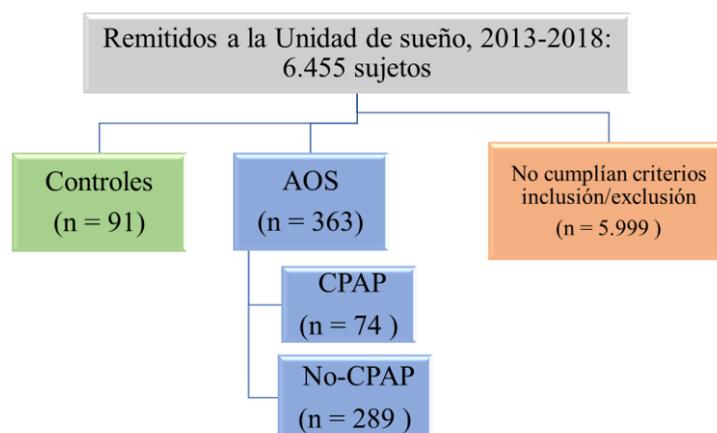
Se determinó como paciente en tratamiento de AOS a todo aquel que consumiera CPAP/BiPAP/AutoCPAP > 4horas/día o, si fuera el caso, O<sub>2</sub> > 12 horas/día, considerando a todos los demás como pacientes no tratados.

### Censura.

La fecha de censura de los pacientes se estableció de la siguiente forma. En caso de que los pacientes no sufrieran ningún evento CVS se usó la fecha del último día en que fueron analizados sus datos (12/04/2022). En cambio, en caso de que hubiera sucedido un evento CVS o se hubiera producido la muerte de alguno de ellos, la fecha de esta sería recogida como la fecha de dicho evento o en su defecto, si solo se conocía el año del suceso, se definió la fecha como el 30 de junio del año correspondiente.

### Composición actual de la cohorte EPIOSA

De esta forma fueron remitidos a la Unidad del sueño entre los años 2013-2018, 6.455 sujetos. De ellos 91 no presentaban AOS siendo el grupo control, 363 sí y 5.999 no cumplían algunos de los criterios de inclusión/exclusión comentados. Del grupo AOS, 74 recibieron tratamiento con CPAP, frente a 289 que no lo recibieron (*Figura 8*).



*Figura 8. Diagrama de flujo. n: número de sujetos con unas características determinadas.*

### 6.3 OBTENCIÓN DE DATOS PARA EXPLOTACIÓN EN ESTE TFG

Todos los datos utilizados para el desarrollo de este trabajo han sido extraídos de la base de datos de la cohorte EPIOSA tras obtener la autorización del Comité Ético de la Investigación Clínica de Aragón (CEICA). Los datos han sido utilizados solo para su explotación estadística. La información de interés para este trabajo se importó, eliminando datos que pudieran identificar a los pacientes con el fin de mantener su anonimato, y se creó una base de datos complementaria en Excel con la que se trabajaron los objetivos planteados. Esta a su vez fue exportada al programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para su análisis. En esta base de datos se recogieron datos demográficos como edad, sexo, fecha de nacimiento, origen étnico, estado civil, situación laboral y nivel académico; y clínicos.

#### 6.3.1. Variables clínicas al reclutamiento.

1. Datos generales. Fecha de la primera visita, medicación que tomaban, talla, peso, IMC, medidas de cintura, cuello y cadera, TA, medición de grasa.
2. Datos de AOS. Fecha en la que se realizó la PSG, el CT90, la ESE y el IAH a partir del cual se definió a qué grupo pertenecía cada paciente (AOS, no AOS).
3. Datos de aterosclerosis. Presencia o no de placas de aterosclerosis y el estado inflamatorio de los vasos como el colesterol total, el HDL, LDL, la apolipoproteína A y B (APO A y B) y la PCR.

#### 6.3.2. Variables de seguimiento.

Se registraron los eventos CVS que incluye la base de datos de EPIOSA y se categorizaron tal como se define más arriba. Se registraron los casos a los que se les pautó tratamiento con CPAP, el uso medio de horas/noche, el consumo de O<sub>2</sub> si era el caso y el número de horas media de uso.

La búsqueda de artículos que pudieran aportar información relevante para el desarrollo del trabajo se realizó a través de *PubMed* y haciendo uso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

## 7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Para la realización del análisis estadístico se hizo uso del programa SPSS (versión 23) en el que se definieron las variables, se establecieron sus tipos y sus valores en el caso de las cualitativas dicotómicas.

La población a estudio fue agrupada según la presencia o ausencia de AOS definida como un IAH  $\geq 5$  eventos/hora de registro de la PR. Las variables cualitativas se expresaron de forma numérica y en porcentaje y se les aplicó la prueba de Chi<sup>2</sup> para determinar diferencias entre grupos con/sin AOS. Con las variables cuantitativas primero se evaluó qué distribución seguían haciendo uso de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, de forma que si  $p < 0,05$  se aceptaría la hipótesis alternativa (distribución asimétrica o no paramétrica); en caso de que  $p > 0,05$  se aceptaría la hipótesis nula (distribución simétrica, normal o paramétrica). Una vez establecida la distribución de las variables, estas se expresaron mediante la mediana y su percentil 25 y 75 en caso de las que seguían una distribución asimétrica, o con la media y desviación estándar en el caso de las simétricas. En este caso, para comprobar diferencias de las variables con la presencia o ausencia

de AOS, se aplicó el test de U de Mann-Whitney o prueba de t de Student respectivamente según su distribución.

Para responder al objetivo primario (incidencia de eventos CVS), se utilizó un modelo de análisis de regresión logística binomial, en el que la variable primaria explicativa fuera presencia de AOS. En este modelo se incluyó hacia delante (forward) otras variables basales confusoras (edad, sexo, IMC, TAS/TAD, etc) siempre y cuando hubiesen tenido una asociación significativa con eventos CVS ( $p < 0,05$ ) en una regresión simple (univariante). La bondad del modelo final se probó con la prueba de Homer-Lomeshow.

Para analizar diferencias en la supervivencia (tiempo hasta el evento), se construyeron curvas de Kaplan -Meier de los pacientes con/sin AOS y se compararon mediante la prueba de rangos exactos. Los resultados con diferencias estadísticamente significativas se consideraron cuando  $p < 0,05$ .

## 8 RESULTADOS

---

### 8.1 DESCRIPCIÓN POBLACIONAL

Se evaluaron un total de 454 pacientes de entre los cuales 363 (80%) presentaban AOS y 91 no (20%). De toda la muestra, 332 (73,1%) eran hombres y 122 (26,9%) mujeres. En los subgrupos con AOS vs no AOS la proporción de hombres fue de 80% y 46,6% respectivamente ( $p < 0,001$ ). La mediana de edad de los pacientes con AOS es superior frente a los no AOS (47 años vs 40 años;  $p < 0,001$ ). El valor del IMC fue mayor en los pacientes con AOS vs no-AOS (30  $\text{kg/m}^2$  vs 26  $\text{Kg/m}$ ;  $p < 0,001$ ). Las mediciones de cintura, cuello y cadera resultaron ser significativamente mayores en el grupo con AOS frente al no AOS (*Tabla 4*). En línea de estos resultados antropométricos, la grasa visceral también fue mayor (14 vs 8 kg respectivamente,  $p < 0,001$ ). Los valores de la TA también resultaron ser superiores en los pacientes con AOS con respecto a los no AOS (130 mmHg vs 122 mmHg en TAS,  $p < 0,001$ ; 82,1 mmHg vs 78,5 en TAD,  $p = 0,008$ ).

El colesterol total (213,5 mg/dl vs 201,7 mg/dl,  $p = 0,008$ ) y el LDL (135,5 mg/dl vs 126,3 mg/dl,  $p = 0,017$ ) fueron significativamente mayores en pacientes con AOS, mientras que el HDL (48 mg/dl vs 54 mg/dl,  $p < 0,001$ ) fue significativamente menor. El valor de la PCR estaba aumentado en pacientes AOS frente a los no AOS (0,22 mg/dl vs 0,12 mg/dl;  $p < 0,001$ ).

La cuantificación del grado de somnolencia diurna evaluada mediante la prueba de ESE no mostró diferencias entre grupos (medida 9 vs 9;  $p = 0,292$ ). Como estaba previsto por diseño los pacientes con AOS presentaron valores superiores de IAH a los no AOS (mediana: 29 eventos/hora vs 2 eventos/h; 10% vs 0%) ( $p < 0,001$ ).

La prevalencia de AS definida como la presencia de placas de ateroma fue mayor en el grupo con AOS respecto a los no AOS (24,1% vs 7,9%;  $p < 0,001$ ). En regresión logística binaria, una vez ajustada por edad, la tasa de riesgo de AS (odds ratio, OR) en pacientes con AOS fue 2,73 (IC95%, 1,17 – 6,38).

**Tabla 4. Descripción de la población a estudio**

	Sujetos evaluados en v1	NO AOS	AOS	Valor de p
<b>Numero</b>	454 (100%)	91 (20%)	363 (80%)	
<b>Hombres (n)</b>	332 (73,1%)	42 (46,2%)	290 (79,9%)	<0,001
<b>Mujeres (n)</b>	122 (26,9%)	49 (53,8%)	73 (20,1%)	<0,001
<b>Edad (años)</b>	454	40 (33-45)	47 (39-55)	<0,001
<b>Talla (cm)</b>	452	169 (160-175)	172 (166-178)	<0,001
<b>Peso (kg)</b>	450	74 (65-83)	89 (80-101)	0,003
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	450	26 (23-29)	30 (27-34)	<0,001
<b>Cintura (cm)</b>	446	89 (80-98)	103 (94-111)	0,038
<b>Cuello (cm)</b>	446	36 (33-39)	40 (37-43)	<0,001
<b>Cadera (cm)</b>	446	101 (96-109)	108 (102-114)	<0,001
<b>TAS (mmHg)</b>	443	122 (110-132)	130 (120-139)	<0,001
<b>TAD (mmHg)</b>	443	78,5 ± 11,9	82,1 ± 11,3	0,008
<b>Grasa corporal (kg)</b>	442	32 (25-40)	34 (28-38)	0,161
<b>Grasa visceral (kg)</b>	438	8 (6-11)	14 (10-17)	<0,001
<b>Masa muscular (kg)</b>	442	29 (25-34)	30 (27-34)	0,743
<b>ESE</b>	446	9 (5-12)	9 (6-13)	0,292
<b>IAH (eventos/h)</b>	452	2 (1-3)	29 (14-51)	<0,001
<b>CT90 (%)</b>	435	0 (0-1)	10 (2-27)	<0,001
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	446	201,7 ± 35	213,5 ± 37,7	0,008
<b>HDL (mg/dl)</b>	445	54 (47-63)	48 (42-56)	<0,001
<b>LDL (mg/dl)</b>	424	126,3 ± 30,4	135,5 ± 32,5	0,017
<b>PCR (mg/l)</b>	445	0,12 (0,06-0,26)	0,22 (0,12-0,47)	<0,001
<b>Aterosclerosis subclínica (n)</b>	433	7 (7,9%)	83 (24,1%)	<0,001

*n*: Número de pacientes evaluados en la variable correspondiente; *v1*: visita 1. El valor de *p* nos indica si la relación entre AOS y la variable estudiada es realmente significativa. Las variables cualitativas dicotómicas se han definido con el número de pacientes que reunían las características requeridas y, entre paréntesis, el porcentaje dentro de los pacientes AOS o no AOS con el que se corresponde dicho valor. Las variables cuantitativas no paramétricas se han definido con la mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75 respectivamente; y las paramétricas como la media ± desviación estándar.

## 8.2 SEGUIMIENTO

Desde el momento en que comenzó el reclutamiento de los pacientes hasta la fecha en la que se evaluó el resultado final de mortalidad y aparición de nuevos eventos CVS (12/04/2022), unos 6,5 años de mediana, ningún participante resultó muerto. Tras la 1ª visita y realización consiguiente de las pruebas complementarias, 74 pacientes con AOS recibieron tratamiento con CPAP, mientras que 289 no recibieron tratamiento para su AOS (Tabla 5).

Respecto al objetivo principal de este TFG, 15 pacientes desarrollaron eventos CVS (3,3%). De ellos 14 formaban parte del grupo de pacientes con AOS y únicamente uno pertenecía al grupo no AOS, sin embargo, estos resultados no alcanzaron la significancia necesaria ( $p=0,320$ ). Fueron tratados con CPAP 77 (74 con AOS y 3 sin AOS). De los 14 pacientes con

AOS que desarrollaron eventos CVS, 12 no fueron tratados con CPAP y 2 recibieron tratamiento con CPAP ( $p=0,744$ ) (Tabla 6).

**Tabla 5. Pacientes tratados con y sin CPAP según AOS/NOAOS y eventos CVS/NO eventos CVS**

	Total	NO AOS	AOS	NO Eventos CVS	Eventos CVS
<b>Tratados con CPAP (n)</b>	77 (17%)	3 (3,3%)	74 (20,4%)	75 (17,1%)	2 (13,3%)
<b>NO tratados con CPAP (n)</b>	377 (83%)	88 (96,7%)	289 (79,6%)	364 (82,9%)	13 (86,7%)
<b>Valor de p</b>		<0,001		1	

*n*: Número de pacientes que han sido o no tratados con CPAP. La variable estudiada en función de los grupos AOS/NO AOS y Eventos CVS/ NO Eventos CVS se trata de una variable cualitativa dicotómica definida con el número de pacientes que reunían las características requeridas y, entre paréntesis, el porcentaje dentro del grupo correspondiente.

**Tabla 6. Aparición de eventos CVS en sujetos tratados y no tratados con CPAP y AOS**

	AOS			Valor de p
	NO Eventos CVS	Eventos CVS	Total	
<b>Tratamiento con CPAP (n)</b>	72 (20,6%)	2 (14,3%)	74 (20,4%)	0,744
<b>NO Tratamiento con CPAP (n)</b>	277 (79,4%)	12 (85,7%)	289 (79,6%)	
<b>Total (n)</b>	349 (100%)	14 (100%)		

*n*: Número de pacientes que han sido o no tratados con CPAP. La variable tratamiento, no tratamiento con CPAP, en función de los grupos Eventos CVS/ NO Eventos CVS en pacientes AOS, se trata de una variable cualitativa dicotómica definida con el número de pacientes que reunían las características requeridas y, entre paréntesis, el porcentaje dentro del grupo correspondiente

En la Tabla 7 se han valorado diversas variables en pacientes con AOS con y sin tratamiento con CPAP observándose como tanto la edad, como el IMC, los valores de TAS, la PCR, el IAH y la ESE eran significativamente mayores en pacientes con AOS tratados con CPAP.

**Tabla 7. Análisis de variables de relevancia en pacientes con AOS en tratamiento o no con CPAP.**

	AOS			Valor de p
	No Tratamiento CPAP	Tratamiento CPAP	Total	
<b>Número total</b>	289 (79,6%)	74 (20,4%)	363	
<b>Hombres (n)</b>	228 (78,9%)	62 (83,8%)	290 (79,9%)	0,418
<b>Mujeres (n)</b>	61 (21,1%)	12 (16,2%)	73 (20,1%)	
<b>Edad (años)</b>	45 (38-53)	53 (43-58)	363	<0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30 (27-34)	33 (31-36)	363	<0,001
<b>TAS (mmHg)</b>	128 (120-137)	132 (124-145)	357	0,002
<b>TAD (mmHg)</b>	81,8 ± 11,05	83,6 ± 12,1	357	0,228
<b>PCR (mg/l)</b>	0,21 (0,11-0,45)	0,26 (0,15-0,55)	358	0,051
<b>IAH (eventos/h)</b>	25 (12-42)	54 (34-75)	363	<0,001
<b>ESE</b>	8 (6-13)	10 (7-14)	359	0,011

<b>Ateroesclerosis subclínica (n)</b>	65 (23,7%)	18 (25,7%)	344	0,755
---------------------------------------	------------	------------	-----	-------

*n*: Número de pacientes evaluados en la variable correspondiente; El valor de *p* nos indica si la variable estudiada es realmente significativa. Las variables cualitativas dicotómicas se han definido con el número de pacientes que reunían las características requeridas y, entre paréntesis, el porcentaje dentro de los pacientes con o sin CPAP con el que se corresponde dicho valor. Las variables cuantitativas no paramétricas se han definido con la mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75 respectivamente; y las paramétricas como la media  $\pm$  desviación estándar.

Por otro lado, en la *Tabla 8* están recogidos los factores de riesgo CV que los pacientes fueron desarrollando en este periodo de seguimiento, obteniendo únicamente valores significativos la variable dislipemia ( $p=0,011$ ). La variable HTA, aunque no alcanza valores significativos, se aproxima sugerentemente a ellos ( $p=0,088$ ).

**Tabla 8. Seguimiento poblacional.**

	<b>NO AOS</b>	<b>AOS</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Número total</b>	91 (20%)	363 (80%)	
<b>HTA (n)</b>	10 (11%)	68 (18,7%)	0,088
<b>Dislipemia (n)</b>	4 (4,4%)	50 (13,8%)	0,011
<b>DM (n)</b>	1 (1,1%)	19 (5,2%)	0,147
<b>Evento CVS combinado (n)</b>	1 (1,1%)	14 (3,9%)	0,320

*n*: Número de pacientes evaluados en la variable correspondiente. El valor de *p* nos indica si la relación entre AOS y la variable estudiada es realmente significativa. Todas son variables cualitativas dicotómicas y se han definido con el número de pacientes que reunían las características requeridas y, entre paréntesis, el porcentaje dentro de los pacientes AOS o no AOS con el que se corresponde dicho valor.

Durante el seguimiento, 15 sujetos desarrollaron al menos un evento CVS. En la *Tabla 9* se han plasmado las variables más relevantes en función de los eventos CVS o no. Solo una edad mayor (mediana 55 vs 44 años,  $p=0,002$ ) y mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (42,9% vs 20%;  $p=0,049$ ) resultaron ser variables diferenciadoras entre los pacientes que desarrollaron eventos CVS. En un análisis de regresión logística múltiple, incluyendo ambas variables y ajustando además por IMC, solo la edad se mantuvo como una variable independiente asociada con riesgo de eventos CVS (1,09, IC95% (1,02 – 1,15)).

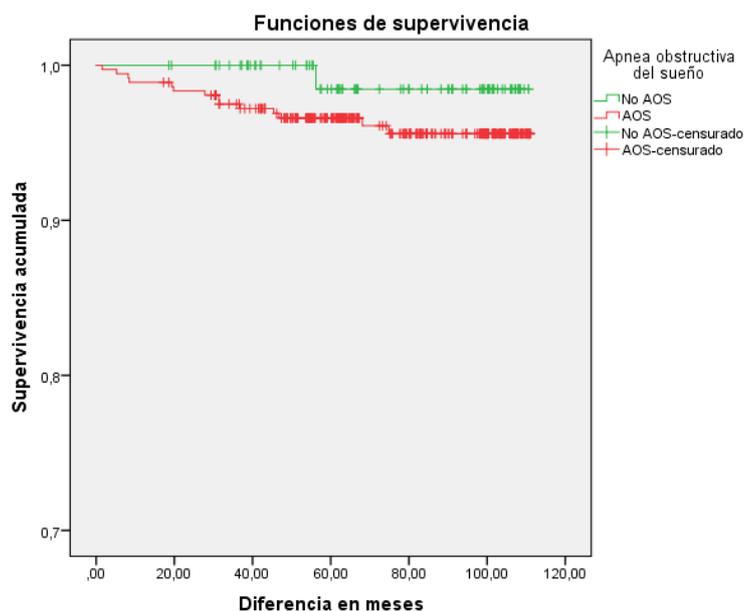
**Tabla 9. Variables en visita inicial estudiadas según eventos CVS y no eventos CVS.**

	<b>Pacientes evaluados</b>	<b>NO Eventos CVS</b>	<b>Eventos CVS</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Número total</b>	454 (100%)	439 (96,7%)	15 (3,3%)	
<b>Hombres (n)</b>	332 (73,1%)	323 (73,6%)	9 (60%)	0,246
<b>Mujeres (n)</b>	122 (26,9%)	116 (26,4%)	6 (40%)	0,246
<b>Edad (años)</b>	454	44 (38-53)	55 (46-59)	0,002
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	450	30 (26-34)	31 (24-35)	0,692
<b>TAS (mmHg)</b>	443	128 (119-137)	134 (128-143)	0,089
<b>TAD (mmHg)</b>	443	81,5 $\pm$ 11,5	78,6 $\pm$ 10,3	0,347
<b>PCR (mg/l)</b>	445	0,20 (0,10-0,41)	0,36 (0,11-0,65)	0,417
<b>Ateroesclerosis subclínica (n)</b>	433 (100%)	84 (20%)	6 (42,9%)	0,049
<b>AOS (n)</b>	454 (100%)	349 (79,5%)	14 (93,3%)	0,323

*n*: Número de pacientes evaluados en la variable correspondiente; El valor de *p* nos indica si la relación entre los eventos CVS sucedidos y la variable estudiada es realmente significativa. Las variables cualitativas dicotómicas se han definido con el número de pacientes que reunían las características requeridas y, entre paréntesis, el porcentaje dentro de los pacientes AOS o no AOS con el que se corresponde dicho valor. Las variables cuantitativas no paramétricas se han definido con la mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75 respectivamente; y las paramétricas como la media  $\pm$  desviación estándar.

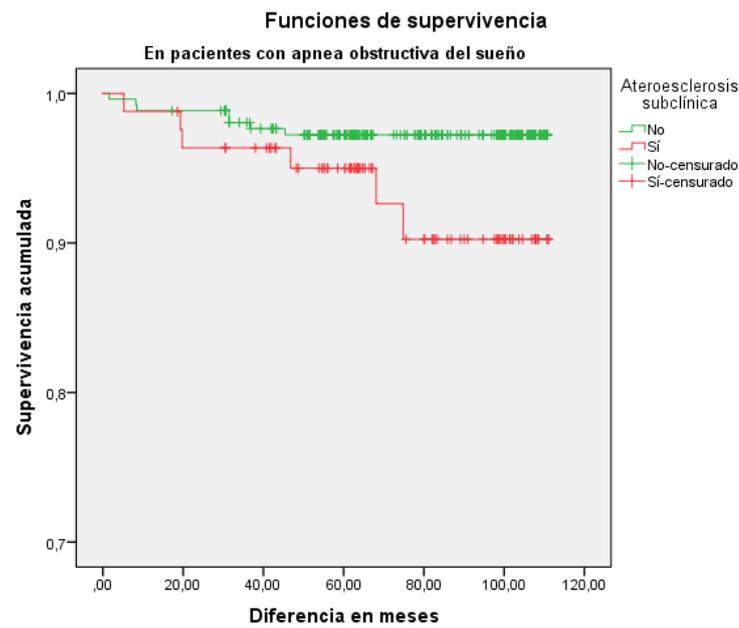
### 8.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En la *Figura 9* se reflejan las curvas de Kaplan-Meier de la función de supervivencia de los pacientes con AOS y no AOS en el desarrollo de eventos CVS. Se observa como el porcentaje de sujetos libres de la aparición de eventos CVS es superior en el grupo que no padece AOS (en verde) y esta diferencia se va ampliando con el tiempo de seguimiento. No obstante, la prueba de los rangos logarítmicos (Log-rank test) no mostró diferencias entre grupos a 6,5 años de seguimiento medio ( $p=0,201$ ). Hay que considerar que en el grupo AOS se incluyeron tanto los que recibieron CPAP como los que no recibieron este tratamiento a lo largo del tiempo de seguimiento.



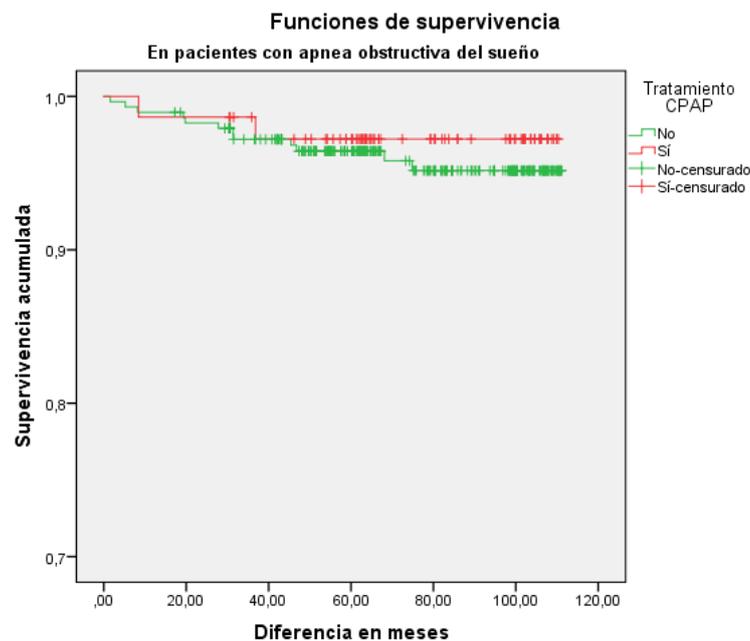
**Figura 9.** Curvas de Kaplan Meier de eventos CVS en pacientes AOS y no AOS. En verde se muestra la evolución de los pacientes sin apnea obstructiva del sueño (no AOS), mientras que en rojo se muestra la de los que sí que la padecen (AOS). Las rallas verticales que aparecen en cada una de las líneas horizontales se corresponden con fecha de censura de los pacientes. En el eje de ordenadas está representada la supervivencia acumulada y en el de abscisas el tiempo de evolución en meses.

Según los datos obtenidos mediante regresión, los pacientes con AOS que presentaban inicialmente AS tenían una mayor probabilidad de desarrollar eventos CVS en el futuro. La *Figura 10* muestra esta posible relación. En ella se puede observar como la supervivencia acumulada de los pacientes que tienen AOS y AS disminuye más que la de los que no tienen AS al haber un mayor número de eventos CVS en los 6,5 años de seguimiento. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,054$ ).



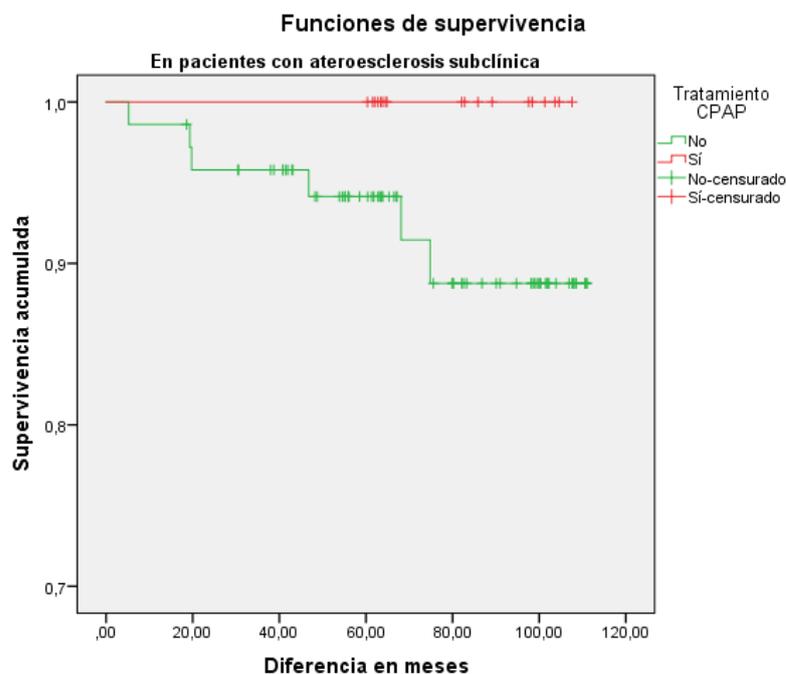
**Figura 10.** *Curvas de Kaplan Meier de eventos CVS en pacientes AOS con y sin aterosclerosis subclínica. En verde se muestra la evolución de los pacientes AOS sin AS, mientras que en rojo se muestra la de los pacientes AOS que sí la padecen.*

Otro de los resultados explorados fue la eficacia del tratamiento con CPAP en la reducción de eventos CVS en pacientes con AOS. Fueron tratados con CPAP 77 (74 con AOS y 3 sin AOS). De los 14 pacientes con AOS que desarrollaron eventos CVS, 12 no fueron tratados con CPAP y 2 recibieron tratamiento con CPAP ( $p=0,744$ ). Esto queda plasmado en la *Figura 11*. En ella se puede apreciar como la línea verde que se corresponde con los pacientes sin tratamiento está por debajo de la de los pacientes que han seguido un tratamiento con CPAP. De nuevo, estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,564$ ).



**Figura 11.** *Curvas de Kaplan Meier de eventos CVS en pacientes AOS con y tratamiento con CPAP. En verde se muestra la evolución de los pacientes AOS sin tratamiento, mientras que en rojo se muestra la de los pacientes AOS que sí han sido tratados.*

En la *Figura 12* se visualizan en las curvas de supervivencia las diferencias en el riesgo de eventos CVS entre los pacientes que presentaban AS en la primera visita. De ellos fueron tratados con CPAP 18 y ninguno desarrolló un evento CVS, mientras que entre los no tratados ( $n=72$ ), 6 sujetos desarrollaron al menos un evento CVS ( $p=0,198$ ).



**Figura 12.** Curvas de Kaplan Meier de eventos CVS en pacientes con aterosclerosis subclínica con y sin tratamiento con CPAP. En verde se muestra la evolución de los pacientes con AS sin tratamiento, mientras que en rojo se muestran los que no han sido tratados.

## 9 DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte observacional de pacientes con AOS sin comorbilidades asociadas, hemos encontrado un aumento no significativo de eventos CVS durante una media de 6,5 años de seguimiento. La mayoría de los eventos se han desarrollado en los pacientes que no recibieron tratamiento con CPAP. Creemos que esta falta de asociación significativa es debida, no a la ausencia de relación entre las variables explicativas evaluadas (AOS, AS y CPAP) con la incidencia de eventos CVS, sino a que el tiempo de seguimiento no es lo suficientemente extenso como para haber permitido el desarrollo de más eventos CVS.

### 9.1 TRABAJOS PREVIOS

Otros estudios revisados acerca de la relación entre AOS y morbilidad CVS incluyen a pacientes con elevado nivel de comorbilidades o factores de riesgo CVS, que suponen un alto nivel de confusión para determinar el papel de la AOS. A modo de ejemplo, un estudio publicado en 2016 acerca del uso de CPAP en la prevención de eventos CVS en sujetos con AOS incluyó a pacientes diagnosticados de enfermedad arterial coronaria o cerebrovascular y de AOS <sup>(27)</sup>. También se excluyeron pacientes con somnolencia diurna severa y a aquellos pacientes sin adherencia mínima al tratamiento con CPAP. Otro más reciente publicado en 2021 acerca de los efectos de la pérdida de peso sobre la gravedad de la AOS <sup>(28)</sup>, incluyó a pacientes que fueron diagnosticados de DM tipo 2, con un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  y un  $HbA_{1C} < 11\%$  y excluyó únicamente a

aquellos con cirugía previa o tratamiento médico actual para la AOS. Por diseño del estudio EPIOSA, a diferencia de los estudios citados, nuestro estudio se ha realizado de forma en que los pacientes estudiados no tuvieran inicialmente características que pudieran contribuir a la aparición de futuras comorbilidades CVS. Son pacientes jóvenes, sin obesidad mórbida, que no han consumido tóxicos, con TA, niveles de colesterol, glucosa normal sin necesidad de medicación; sin antecedentes o actuales enfermedades vasculares, metabólicas, autoinmunes, oncológicas, inflamatorias e infecciosas crónicas, etc. Así pues, todos los factores de riesgo o los eventos CVS que fueron apareciendo durante el seguimiento pueden atribuirse en mayor o menor medida a la presencia de AOS, al haber eliminado otras patologías que puedan haber contribuido a su aparición.

Debido a la aparente relación entre la AOS y la aparición de eventos CVS, este tema ha sido abordado en diferentes estudios. Un estudio observacional realizado en 2005 por J.M. Marín, et al, en el que se siguió a un grupo de 1.651 pacientes <sup>(9)</sup>, evaluó los resultados CVS a largo plazo en hombres con apnea-hipopnea obstructiva del sueño con o sin tratamiento con CPAP obteniendo resultados significativos. En él se demostró cómo la incidencia de eventos CVS fatales y no fatales eran significativamente mayores en pacientes con AOS severa frente a pacientes sanos. Sin embargo, al evaluar lo mismo en pacientes con AOS leve-moderada no se obtuvo que el riesgo de sufrir eventos CVS fuera mayor que la población sana, barajando la posibilidad de que este resultado hubiera sido significativo si la muestra hubiera sido más grande o seguida durante más tiempo. Esta misma explicación podría servir para comprender por qué en ese estudio los resultados fueron significativos y en este no. Los datos en el estudio de Marín, et al, fueron de una muestra considerablemente mayor (1.651 pacientes vs 454 pacientes) y fueron seguidos durante más tiempo (10,1 años vs 6,5 años), obteniéndose mayor número de eventos CVS conforme pasaban los meses.

Tal y como han quedado recogidos en la *Tabla 8*, varios factores de riesgo CVS (HTA, dislipemia, DM,) fueron apareciendo en los pacientes a lo largo del tiempo de seguimiento, siendo mayores en el grupo con AOS que en el no AOS. Esto hace pensar que también habrían acabado siendo significativos si hubieran sido seguidos durante más tiempo (HTA  $p=0,088$ ). Estos resultados están en línea con los publicados previamente por nuestro grupo, en relación con la incidencia de HTA en pacientes recientemente diagnosticados de AOS. En el estudio publicado en 2012 se incluyeron 1889 sujetos y se siguieron durante una mediana de 12,2 años <sup>(29)</sup>. Se concluyó que la presencia de AOS estaba relacionada con un incremento del riesgo de padecer HTA y cómo el tratamiento con CPAP en pacientes AOS disminuía este riesgo. Sin embargo, también se llevaron a cabo estudios en los que no se logró demostrar asociación entre la AOS y el riesgo de HTA como el Sleep Heart Health Study <sup>(30)</sup>. Sin embargo, en este último estudio el número de pacientes con AOS severa era pequeño y no se evaluó adecuadamente el efecto confusor del tratamiento con CPAP.

En 2019 Haarmann, et al, publicaron un estudio prospectivo de 334 sujetos con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca diastólica (HTA, DM, AOS, AS, IC crónica) que fueron seguidos durante 10 años para observar la aparición de eventos CVS y cerebrovasculares mayores <sup>(31)</sup>. La mortalidad y la aparición de eventos CVS y cerebrovasculares fueron superiores en pacientes con AOS, sin embargo, al ajustarlo por edad y sexo, no hubo asociación significativa con AOS. Tampoco se encontró asociación significativa entre la gravedad de la AOS y la mortalidad. Esta contradicción podría explicarse porque la mayoría de los sujetos incluidos en este estudio tenían AOS leve, sugiriéndose un posible efecto protector de esta en pacientes con factores de riesgo CVS. Efecto que ya se constató en otro estudio previo, en las que se encontró una ventaja de supervivencia en personas mayores con AOS moderada, en comparación a una cohorte similar a la población general <sup>(32)</sup>.

En otro estudio realizado por H. Yaggi, et al, en 2005, en el que se incluyeron 1.022 sujetos que fueron seguidos durante un aproximadamente 6 años <sup>(33)</sup>, se obtuvo una asociación significativa de la AOS con una mayor incidencia de ACV o muerte, independientemente de otros factores de riesgo CVS y cerebrovascular (edad, sexo, raza, tabaquismo, alcohol, IMC, DM, hiperlipidemia, fibrilación auricular, HTA). Hay que tener en cuenta que este estudio incluyó pacientes  $\geq 50$  años, fumadores, consumidores de alcohol, diabéticos, con patología cardíaca que requería medicación, etc. Este tipo de pacientes fueron excluidos en nuestro estudio, lo que explica el número escaso de eventos CVS en nuestra cohorte.

## 9.2 ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA Y AOS

En este estudio demostramos por primera vez que la AOS se relaciona de forma independiente con la presencia de AS. Por otra parte, la propia presencia de AS junto con la edad son las únicas variables recogidas en la primera visita que tienen una asociación significativa con el desarrollo de eventos CVS en pacientes con AOS. La AS es el principal contribuyente de la enfermedad CVS por lo que la relación de AS con la presencia de AOS es de gran importancia clínica. En un estudio en el que se evaluaron 84 sujetos programados para revascularización quirúrgica arterial periférica y con un seguimiento de unos 4 años <sup>(34)</sup>, se llegó a la conclusión de que la coexistencia de AOS significativa (IAH $\geq 20$  eventos/h), era un determinante del desarrollo de morbi-mortalidad a largo plazo en pacientes con este tipo de aterosclerosis arterial periférica. También se obtuvo evidencia de que el IAH es un predictor independiente para el volumen de placa de ateroma vulnerable en pacientes con AOS en un estudio de 32 pacientes <sup>(35)</sup>. No se encontraron artículos recientes en los que la asociación AS y eventos CVS en pacientes AOS no fuera significativa.

Por último, con respecto a los beneficios del tratamiento con CPAP, en nuestro estudio se observa como su uso disminuye el desarrollo de eventos CVS en pacientes con AOS de manera casi significativa. Además, también parece efectiva para reducir la incidencia de eventos CVS en aquellos pacientes con AOS y AS. En ambos objetivos primario y secundario, no se alcanzó significación estadística probablemente por error de tipo II, es decir, se obtiene un resultado falsamente negativo por escasa potencia muestral. Sin embargo, desde el punto de vista de práctica clínica, nuestros datos sugieren un efecto protector CVS de la CPAP en pacientes con AOS severo que ya presentan AS en el momento del diagnóstico. La implicación de los resultados indica que se debe realizar un diagnóstico precoz de AOS para poder iniciar el tratamiento cuanto antes, disminuyendo el riesgo CVS. En algunos de los estudios referenciados anteriormente ya se hacía referencia a los beneficios del uso de CPAP en pacientes con AOS, tanto en la prevención de aparición de factores de riesgo CVS <sup>(29)</sup>, como en la aparición de eventos CVS mortales y no mortales en pacientes con AOS severa <sup>(9)</sup>. Otro estudio incluyó a 2.687 sujetos, seguidos durante 3,7 años, que durante una semana hicieron uso de CPAP 3 horas por noche, obteniendo resultados similares <sup>(36)</sup>. Además, en uno de los últimos estudios, realizado por R. Cortese, et al, se ha encontrado cómo un tratamiento con CPAP mantenido durante un año es capaz de revertir la aceleración de la edad epigenética que produce la AOS, mostrando así la relevancia de una buena adherencia al tratamiento y la importancia de su instauración precoz <sup>(37)</sup>. Por otra parte, nuestros datos sugieren que la ecografía de cuello para evaluar la presencia de AS debería incorporarse a la práctica clínica pues ayudaría a tomar decisiones terapéuticas en un entorno de medicina de precisión, por ejemplo, ser más agresivo con el inicio de CPAP en pacientes con AOS moderado y presencia de AS.

### 9.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro TFG presenta algunas limitaciones, la principal es que dada la escasez de eventos CVS durante el tiempo analizado de seguimiento, no hemos alcanzado potencia estadística para confirmar nuestra hipótesis. Creemos que debe prolongarse el seguimiento al menos a 10 años para alcanzar conclusiones definitivas sobre la relación entre AOS y morbimortalidad CVS modulada por el desarrollo de aterosclerosis y, en definitiva, por un envejecimiento acelerado. Otra limitación es que solo se han incluido un 20% de mujeres, de forma que los resultados no son generalizables para este sector de población. Finalmente, a parte de la PCR, no se han analizado otros biomarcadores de riesgo CVS que pudieran condicionar los resultados.

## 10 CONCLUSIONES

---

- La AOS severa tiende a favorecer la aparición de eventos CVS.
- La edad y presencia de AS en pacientes con AOS aumenta de forma independiente el riesgo de los eventos CVS.
- El tratamiento con CPAP en pacientes con AOS tiende a reducir la aparición de eventos CVS.
- La ausencia de significación estadística encontrada en este TFG entre: 1) la presencia de AOS y 2) la falta de protección de CPAP respecto al riesgo de eventos CVS, creemos que se debe a un error de tipo II o falso negativo por falta de potencia estadística; en este caso por el escaso número de eventos CVS.
- Es necesario llevar a cabo un seguimiento lo suficientemente prolongado en el tiempo para poder obtener resultados significativos y relevantes acerca de la historia natural de la AOS.

## 11 BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Apr 12];86(9 suppl 1):2–9. Available from: [https://www.ccm.org/content/86/9\\_suppl\\_1/2](https://www.ccm.org/content/86/9_suppl_1/2)
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Apr 12];165(9):1217–39. Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
3. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian S V., Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Texas Hear Inst J* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Apr 12];45(3):151–61. Available from: <https://meridian.allenpress.com/thij/article/45/3/151/85693/Obstructive-Sleep-Apnea-in-Heart-Failure-Review-of>
4. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Apr 16];36(1):7–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/kjm2.12130>
5. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ* [Internet]. 2017 Dec 4 [cited 2022 Apr 17];189(48):E1481–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203617/>
6. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Apr 14];94(5):355–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583421/>
7. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* [Internet]. 2014 Feb 22 [cited 2022 Apr 16];383(9918):736–47. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673613607345/fulltext>
8. 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* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 23];58(1):T52–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33875282/>
9. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 Mar 19;365(9464):1046–53.
10. Lee JL, Chung Y, Waters E, Vedam H. The Epworth sleepiness scale: Reliably unreliable in a sleep clinic population. *J Sleep Res* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Apr 16];29(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109336/>
11. Castillo C JL, Araya D F, Montecino R L, Torres M C, Oporto S S, Bustamante F G, et al. Aplicación de un cuestionario de sueño y la escala de somnolencia de Epworth en un centro de salud familiar. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 16];46(3):182–91. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272008000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272008000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2016 Aug 19 [cited 2022 Apr 17];45(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4992257/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583421/)
13. Volsko TA. Devices Used for CPAP Delivery. *Respir Care* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Apr 17];64(6):723–34. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/64/6/723>
14. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice

- Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2022 Apr 18];33(10):1408. Available from: [/pmc/articles/PMC2941428/](#)
15. Yu MS, Ibrahim B, Riley RW, Liu SYC. Maxillomandibular Advancement and Upper Airway Stimulation: Extrapharyngeal Surgery for Obstructive Sleep Apnea. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Apr 18];13(3):225. Available from: [/pmc/articles/PMC7435433/](#)
  16. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Apr 18];18(1):91. Available from: [/pmc/articles/PMC8116425/](#)
  17. Marin-Oto M, Vicente EE, Marin JM. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities [Internet]. Vol. 14, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. PAGEPress; 2019 Jul [cited 2022 Mar 30]. Available from: [/pmc/articles/PMC6609382/](#)
  18. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 19];90(1):47. Available from: [/pmc/articles/PMC3970937/](#)
  19. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2022 Apr 19];69(7):841. Available from: [/pmc/articles/PMC5393905/](#)
  20. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Apr 19];120(12):505. Available from: [/pmc/articles/PMC3415379/](#)
  21. Marin JM, Artal J, Martin T, Carrizo SJ, Andres M, Martin-Burriel I, et al. Epigenetics modifications and Subclinical Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea: The EPIOSA study [Internet]. Vol. 14, *BMC Pulmonary Medicine*. BioMed Central; 2014 Jul [cited 2022 Mar 30]. Available from: [/pmc/articles/PMC4107483/](#)
  22. Lui MMS, Ip MSM. OSA and atherosclerosis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 20];4(2):164. Available from: [/pmc/articles/PMC3378220/](#)
  23. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD. An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Biomark Med* [Internet]. 2010 Aug 11 [cited 2022 Apr 20];4(4):601–9. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/bmm.10.79>
  24. Olson NC, Doyle MF, Jenny NS, Huber SA, Psaty BM, Kronmal RA, et al. Decreased Naive and Increased Memory CD4+ T Cells Are Associated with Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 23 [cited 2022 Apr 20];8(8). Available from: [/pmc/articles/PMC3751895/](#)
  25. Kim J, Bhattacharjee R, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Wang Y, et al. DNA Methylation in Inflammatory Genes among Children with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2022 Apr 23];185(3):330–8. Available from: [/pmc/articles/PMC3297110/](#)
  26. Sanz-Rubio D, Sanz A, Varona L, Bolea R, Forner M, Gil A V., et al. Forkhead Box P3 Methylation and Expression in Men with Obstructive Sleep Apnea. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2022 Apr 23];21(6):22–33. Available from: [/pmc/articles/PMC7139835/](#)
  27. 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* [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2022 May 9];375(10):919–31. Available from:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606599>

28. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity ten-year results of the sleep AHEAD study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2022 May 9];203(2):221–9. Available from: [/pmc/articles/PMC7874414/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074414/)
29. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA* [Internet]. 2012 May 23 [cited 2022 May 9];307(20):2169. Available from: [/pmc/articles/PMC4657563/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2211169/)
30. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective Study of Sleep-disordered Breathing and Hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2022 May 13];179(12):1159. Available from: [/pmc/articles/PMC2695498/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875498/)
31. Haarmann H, Koch J, Bonsch N, Mende M, Werhahn SM, Lüers C, et al. Morbidity and mortality in patients with cardiovascular risk factors and obstructive sleep apnoea: results from the DIAST-CHF cohort. *Respir Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 13];154:127–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252205/>
32. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 May 13];18(4):397–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19663998/>
33. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Nov 10 [cited 2022 May 13];353(19):2034–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282178/>
34. Utriainen KT, Airaksinen JK, Polo O, Laitio R, Pietilä MJ, Scheinin H, et al. Sleep apnoea is associated with major cardiac events in peripheral arterial disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 13];43(6):1652–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558173/>
35. Hamaoka T, Murai H, Kaneko S, Usui S, Inoue O, Sugimoto H, et al. Significant Association Between Coronary Artery Low-Attenuation Plaque Volume and Apnea-Hypopnea Index, But Not Muscle Sympathetic Nerve Activity, in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circ J* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 13];82(11):2852–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197403/>
36. 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* [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2022 May 15];375(10):919–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571048/>
37. Cortese R, Sanz-Rubio D, Kheirandish-Gozal L, Marin JM, Gozal D. Epigenetic age acceleration in obstructive sleep apnoea is reversible with adherent treatment. *Eur Respir J* [Internet]. 2022 Apr 27 [cited 2022 May 15];59(4):2103042. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35086837/>

## 12 ANEXO 1

---



**Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón**  
**Informe sobre Trabajos académicos**

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

### **CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

**Título: Desarrollo de morbi-mortalidad en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS). Cohorte EPIOSA.**

**Alumna: Beatriz Pérez Laencina**  
**Director: Jose María Marín Trigo**

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación ya evaluado:

**Título: Perfil de miRNA exosomales en apnea obstructiva del sueño y su relación con la aterosclerosis y senescencia vascular acelerada**

**Revisado por el CEICA (PI19/296)**

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la garantía de acceso a datos seudonimizados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2022.04.27  
12:47:09 +02'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)