

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA PREMISE Y SU  
ASOCIACIÓN CON LOS PARÁMETROS DE APNEA OBSTRUCTIVA  
DEL SUEÑO EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO”**

**POR**

**DR. LUIS REY MANUEL UGARTE**

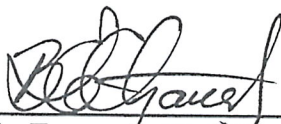
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**DICIEMBRE 2022**



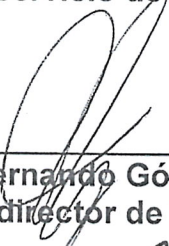
**VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA PREMISE Y SU ASOCIACIÓN CON LOS PARÁMETROS DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO**

Aprobación de la tesis:



---

**Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luevanos**  
Director de Tesis  
Jefe del Servicio de Neurología



---

**Dr. Juan Fernando Góngora Rivera**  
Co director de Tesis



---

**Dr. Érik Alejandro García Valadez**  
Co director de Tesis



---

**Dra. Ingrid Eloisa Estrada Bellmann**  
Profesor Titular del Programa



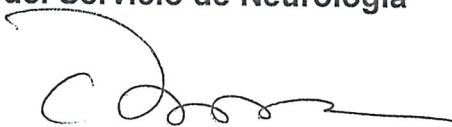
---

**Dr. Juan Fernando Góngora Rivera**  
Coordinador de Investigación



---

**Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luevanos**  
Jefe del Servicio de Neurología



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros, por toda la enseñanza brindada.

Agradezco a mis asesores de tesis, por todo su apoyo brindado, sin su ayuda no hubiera sido posible terminar, este proyecto.

Agradecido con Dios por darme, salud, alegría, y la vida.

Agradezco a mis padres por el soporte brindado.



## DEDICATORIA

**Dedico este escrito, a mis padres, por el apoyo brindado. Por esperarme todo este tiempo.**

.....





## TABLA DE CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| Capítulo I. Resumen .....                 | 8  |
| Capítulo II. Marco teórico.....           | 10 |
| Capítulo III. Objetivos e hipótesis.....  | 22 |
| Capítulo IV. Material y métodos.....      | 24 |
| Capítulo V. Resultados .....              | 33 |
| Capítulo VI. Discusión.....               | 43 |
| Capítulo VII. Conclusión .....            | 48 |
| Capítulo VIII. Referencias .....          | 49 |
| Capítulo IX. Anexos .....                 | 56 |
| Capítulo XI. Resumen autobiográfico ..... | 58 |

## DEDICATORIA

.....

## LISTA DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Características demográficas de los pacientes. ....   | 33 |
| <b>Tabla 2.</b> Puntaje de Rankin, signos vitales, puntaje PREMISE e índices de SAOS. ....  | 34 |
| <b>Tabla 3.</b> Etiología del ictus, puntajes NIHSS al ingreso y egreso, y puntajes de Rankin al seguimiento y mortalidad. ....   | 35 |
| <b>Tabla 4.</b> Asociación de puntaje de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la presencia de AOS. ....  | 36 |
| <b>Tabla 5.</b> Asociación de puntaje de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la presencia de ODI positivo. ....   | 36 |
| <b>Tabla 6.</b> Asociación de puntaje de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la mortalidad durante el internamiento. ....   | 37 |
| <b>Figura 1.</b> Curva ROC del rendimiento diagnóstico del puntaje PREMISE con la presencia de AOS. ....  | 38 |
| <b>Figura 2.</b> Curva ROC del rendimiento diagnóstico del puntaje PREMISE con mortalidad durante el internamiento. ....  | 39 |
| <b>Tabla 7.</b> Rendimiento diagnóstico de puntos de corte del puntaje de PREMISE con mortalidad durante el internamiento. ....   | 40 |
| <b>Tabla 8.</b> Correlación entre puntajes de Rankin, PREMISE, Epworth y STOP BANG. ....  | 41 |
| <b>Tabla 9.</b> Análisis de regresión logística del aumento de puntaje de PREMISE sólo y junto con puntajes de STOP BANG y de Epworth para un peor rendimiento funcional (mRankin 3-6). ....  | 43 |
| <b>Tabla 10.</b> Análisis de regresión logística univariado para identificación de factores asociados con pobre rendimiento funcional a 30 y 90 días. ....  | 45 |
| <b>Tabla 11.</b> Análisis de regresión logística multivariado (de variables significativas en el análisis univariado) para identificación de factores independientes asociados con pobre rendimiento funcional a 30 y 90 días. .... | 47 |

## Capítulo I. Resumen

**Introducción:** En la evaluación de la enfermedad vascular cerebral isquémica consideramos al grado de déficit neurológico como el principal indicador de daño y por lo tanto del pronóstico a corto plazo de la enfermedad. Las escalas pronósticas más utilizadas han sido diseñadas para la evaluación clínica del paciente al llegar a urgencias o al egreso hospitalario para predecir el tamaño del infarto en los estudios de imagen tempranos por tomografía, o combinando datos clínicos y de imagen para el pronóstico posterior a trombólisis o trombectomía. Las escalas pronósticas a corto plazo son escasas (PREMISE, ASTRA, THRIVE) e incluyen variables clínicas de uso común. Sin embargo, en años recientes se ha identificado a los trastornos del sueño antes y durante el infarto cerebral agudo, como un nuevo parámetro pronóstico, que incluso puede monitorizarse en forma rápida y económica con un equipo de apnea link.

**Objetivo:** Identificar la asociación entre el valor del SCORE PREMISE y el índice de apnea-hipopnea medido por Somnochek.

**Material y método:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se incluyen aquellos pacientes con edad > 18 años con EVC isquémico, y que se encuentran entre los primeros 7 días de evolución, referidos en el expediente clínico. Se excluyeron todos aquellos pacientes que no cuenten con estudio de poligrafía. Se evaluó la asociación y rendimiento del puntaje PREMISE con la presencia de AOS de acuerdo con un el índice de apnea-hipopnea >15.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 228 pacientes en el estudio, con una media de edad de  $61.1 \pm 13.6$  años. Se identificó SAOS por medio de un índice apnea-hiponea  $>15$  puntos en 48.2% de los pacientes. El *oxygen desaturation index* (ODI) fue positivo en 46.5%. La mediana de puntaje de PREMISE fue de 5 (3-6) puntos. La mediana de puntajes en la escala de Epworth fue de 3 (2-4) y en la escala STOP BANG de 3 (2-4) puntos. La mortalidad durante el internamiento fue del 2.6%. La mortalidad global a 3 meses fue del 6.5% (n=15). no encontramos que este se asociara con diferentes puntajes entre pacientes con y sin AOS, ni entre pacientes que presentaron un ODI positivo o negativo. Sin embargo, el puntaje de PREMISE elevado se asoció con mortalidad intrahospitalaria.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, el puntaje PREMISE no se asoció con diferentes puntajes entre pacientes con y sin AOS, ni entre pacientes que presentaron un ODI positivo o negativo, ni fue un buen predictor de AOS. Sin embargo, como esperado un puntaje de PREMISE elevado se asoció con mortalidad intrahospitalaria.

**Palabras claves:** enfermedad vascular cerebral, apnea obstructiva del sueño, puntaje PREMISE.

## Capítulo II. Marco teórico.

### 1. Antecedentes

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la mayor causa de discapacidad a largo plazo en adultos, y es la segunda causa que lleva a la muerte a nivel mundial. <sup>(1)</sup>

Es un compromiso agudo de la perfusión cerebral, se caracteriza por la disminución del aporte sanguíneo al tejido cerebral consecuencia de la obstrucción de alguna arteria o vena. <sup>(1)</sup>

Y por la presencia espontánea de signos neurológicos focales o globales que persisten más de 24 horas o cuyo desenlace es la muerte, sin otra causa que la vascular. <sup>(1)</sup>

La EVC isquémico representa el 85 % de todos los accidentes cerebrovasculares; por lo que es el más común. Se sabe que 1 de cada 4 personas tendrá EVC en algún momento de su vida. <sup>(1)</sup>

En los Estados Unidos existe una incidencia de 795000 personas año de EVC. Y de estos ataques 185000 son recurrencias de infartos previos. <sup>(2)</sup>

En nuestro país representa la 6ª causa de muerte, la tasa de mortalidad varía entre 21-27%. Para 2018 se reportaron 170,000 casos de EVC por año. (3)

Para predecir mortalidad en este tipo de pacientes, se han validado diversas escalas: sin embargo, la mayoría predicen la mortalidad a 30 días. Lo que se necesita es un pronóstico más refinado en los primeros 7 días de ingresar un paciente. (4)

Estas escalas validadas tienen varios factores de riesgo cardiovascular modificable: como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial sistémica (HAS), el tabaquismo, los cuales son las enfermedades y hábitos inapropiados más frecuentes respectivamente. (5)

Con factores del riesgo cardiovascular no modificables como: Edad (se ha calculado que por cada década después de los 55 años se duplica el riesgo de EVC) y Sexo (genero). (5). Con estos factores se ha creado una escala llamada SCORE PREMISE. (5)

Se ha visto en esta escala, que la tasa de mortalidad ajustada a 30 días varía de 5 a 20%; la mayoría de los decesos que han ocurrido dentro de 1 semana Post evento son resultado de complicaciones del mismo evento o de condiciones comórbidas. (6)

En el año 2019: Se evaluaron 10 escalas predictoras de mortalidad: Mencionando las 10 escalas de dicho estudio en acrónimos: esta la ESCALA ASTRAL, DRAGON, FSV, iSCORE, PLAN, SNARL, SOAR, SPI, S-TPI, THRIVE. (6,7,8,9,10). Sin embargo, ninguna de estas escalas valora mortalidad temprana, la cual es aquella muerte intrahospitalaria en los primeros 7 días del evento agudo, en este caso del EVC isquémico agudo. Lo que si hace el SCORE PREMISE. (5)

Dicho SCORE es el siguiente: Puntaje de predicción de riesgo para la mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica temprana (PREMISE): (5)



| <b>Factor de riesgo</b>   |                     | <b>Puntos</b> |
|---|---------------------|---------------|
| <b>Edad</b>   | <b>60-69 años</b>   | <b>+1</b>     |
|   | <b>&gt; 70 años</b> | <b>+2</b>     |
| <b>Discapacidad preexistente (mRS 1-5)</b>                            |                     | <b>+1</b>     |
| <b>NIHSS</b>  | <b>5-11</b>         | <b>+2</b>     |
|   | <b>12-23</b>        | <b>+4</b>     |
|   | <b>&gt; 24</b>      | <b>+5</b>     |
| <b>Diabetes mellitus</b>  |                     | <b>+1</b>     |
| <b>Enfermedad del corazón</b>   |                     | <b>+1</b>     |
| <b>Síndrome de accidente cerebrovascular de circulación posterior</b> |                     | <b>+1</b>     |
| <b>Ictus no lacunar</b>   |                     | <b>+1</b>     |
| <b>Puntuación máxima</b>  |                     | <b>12</b>     |

Una puntuación  $\geq 10$  aumenta el riesgo 35% de morir en los primeros 7 días, de acuerdo con el análisis de regresión logística. La tasa de mortalidad fue del 2% y la mediana del tiempo de muerte fue de 3 días. (5). Este SCORE se validado de manera externa en Atenas. (20)

En este estudio consideramos conocer la aplicación pronóstica del SCORE PREMISE, en morbilidad en nuestra población con infarto cerebral, y conocer su asociación con la frecuencia de los trastornos ventilatorios analizados

con el equipo de apnea-link ( somnocheck), en especial el índice apnea-hipopnea y el índice de desaturación de oxígeno. Los cuales uno es parámetro de screening diagnóstico de apnea obstructiva del sueño (OSA por sus siglas en ingles) el cual es un factor de riesgo independiente para mortalidad en EVC. Por lo que es útil conocer este trastorno respiratorio.

Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, que incluyen la apnea obstructiva del sueño (AOS), la apnea central del sueño (CSA) y la respiración de Cheyne-Stokes, son comunes en pacientes con accidente cerebrovascular. De estos La Apnea Obstructiva del Sueño (OSA, por sus siglas en ingles) es un factor de riesgo independiente para EVC. Esta se caracteriza por el cese intermitente o la reducción del flujo de aire durante el sueño debido a la obstrucción total o parcial de las vías respiratorias superiores, mientras que la CSA se caracteriza por la ausencia intermitente de flujo de aire y esfuerzo ventilatorio. La respiración de Cheyne-Stokes se refiere al flujo de aire cíclico crescendo-decrescendo y al esfuerzo respiratorio durante la vigilia o el sueño, sin obstrucción de las vías respiratorias superiores, que dura al menos 40 segundos. La respiración de Cheyne-Stokes se considera un tipo de CSA cuando el esfuerzo decreciendo se acompaña de apnea durante el sueño. (21)

La Apnea Obstructiva del Sueño (OSA, por sus siglas en ingles), es un factor de riesgo bien conocido en el infarto cerebral, aunque el resultado de la intervención y abordaje complementario en el mismo es poco estudiado. En una cohorte de 1022 pacientes valorados por trastornos del sueño con sospecha clínica elevada de

OSA, se realizó vigilancia durante 5 años, encontrando diagnóstico de AOS en 68 % de los pacientes; de este grupo con AOS se encontraron 22 pacientes con EVC, lo cual resulta en 3.48 eventos por cada 100 personas al año, siendo el grupo de participantes sin AOS de incidencia de 1.6 eventos por 100 personas año. Al igual en varios estudios se observó el aumento significativo de riesgo de tener EVC en personas con AOS que aquellas sin AOS, también se le dio peso al índice apnea hipopnea (IAH), entre más elevado mayor riesgo (11,22, 23, 24, 25)

En un metaanálisis de 132 estudios con más de 14 000 pacientes que sufrieron un EVC o un Ataque isquémico transitorio (AIT), la prevalencia combinada aumenta si el IAH es mayor o grave, (IAH  $\geq$ 30). (26)

Hay una estrecha relación de AOS con otros factores de riesgo cardiovascular, como los plasmados en el score PREMISE. (11)

En una cohorte de 161 pacientes, 26% presento apnea central. 3 meses después, esta apnea central fue detectada en solo el 7 % de los pacientes, sin haber relación entre la localización del EVC y la probabilidad de tener apnea del sueño. (12,13)

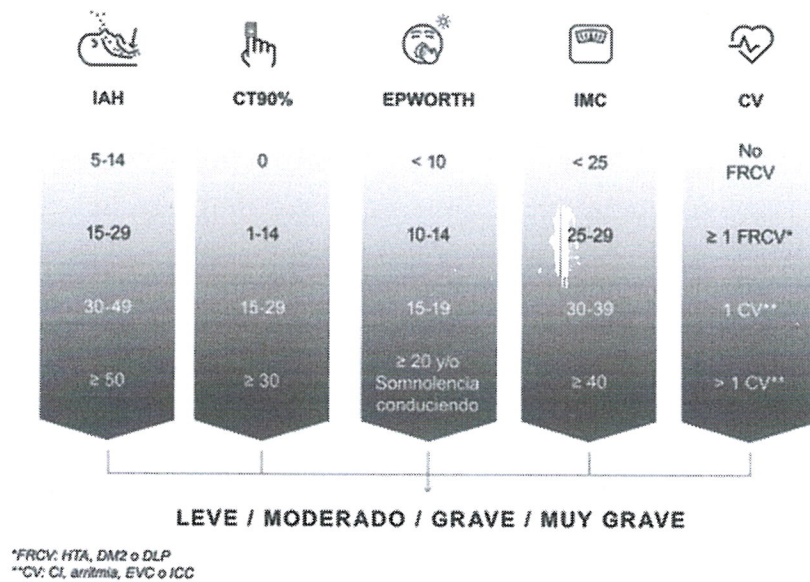
En pacientes con AOS se ha encontrado una prevalencia de EVC de hasta 25.4 %, en particular el riesgo relativo de EVC de primera vez en pacientes con Fibrilación auricular y AOS, comparado con fibrilación auricular solamente, la cual es de 3.84. (14)

Los posibles mecanismos del AOS que contribuyen a una recuperación neurológica deficiente incluyen los efectos directos de la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la modulación de la presión arterial y la saturación de oxígeno asociados con los episodios apneicos, lo que da como resultado una lesión neurológica adicional debido a un compromiso en la perfusión de la penumbra isquémica (son regiones del tejido cerebral, generalmente de ubicación periférica, donde el flujo sanguíneo se reduce lo suficiente como para causar hipoxia, lo suficientemente grave como para detener el daño fisiológico, pero no tan completa como para causar una falla irreversible del metabolismo energético y necrosis celular). (15,32)

Se ha demostrado una reducción superior al 50% en la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media mediante estudios Doppler transcraneales durante las apneas obstructivas e hipopneas. Se ha demostrado que las fluctuaciones sistémicas de la presión arterial durante la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular isquémica, ya sea elevada o disminuida, presagian un mal pronóstico, con deterioro neurológico temprano y un aumento de la mortalidad temprana y tardía. (15)

En la reciente guía de marzo del 2021: Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño, de la sociedad española de neumología y cirugía torácica: agrega a la enfermedad cardiovascular ( cardiopatía isquémica, arritmia, insuficiencia cardiaca) o cerebrovascular, factores de riesgo

cardiovascular ( hipertensión arterial sistémica, DM2 o dislipidemia), dentro de los 5 rubros de alto peso, para valoración de la gravedad del paciente con AOS: los otros parámetros son los antiguos para clasificar la gravedad de AOS: los cuales son IAH, tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%, la escala de somnolencia EPWORTH y el índice de masa corporal (IMC): ver figura 3: (29)



**Figura 3.** Valoración de la gravedad del paciente con apnea obstructiva del sueño (AOS) en función de distintos parámetros objetivos recomendada por el Documento Internacional de Consenso. CI: cardiopatía isquémica; CT 90%: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; CV: enfermedad cardiovascular o cerebrovascular; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EPWORTH: escala de somnolencia de Epworth; EVC: enfermedad vascular cerebral; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IAH: índice de apnea-hipopnea; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: índice de masa corporal.

Por lo tanto, la AOS aumenta el riesgo de tener un EVC y podría condicionar un mayor deterioro funcional/cognitivo y una mayor mortalidad. (29)

En el estudio PREMISE, se utilizó análisis de regresión logística multivariado: en el que había varias variables, como lo son: mayor edad, NIHSS al ingreso, mRS previo al EVC. Enfermedad cardíaca: enfermedad de las arterias coronarias, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca. (5)

El puntaje de riesgo de mortalidad: todas las variables se asociaron de manera positiva, con la mortalidad temprana por EVC. (5)

El Área bajo la curva (AUC, por sus siglas en ingles), de la puntuación PREMISE fue 89% (IC 95, 0.871-0.886). tampoco hubo evidencia de mala calibración, con la formula Hosmer- Lemeshow. (5)

## 2. Planteamiento del problema

En la evaluación de la enfermedad vascular cerebral isquémica consideramos al grado de déficit neurológico como el principal indicador de daño y por lo tanto del pronóstico a corto plazo de la enfermedad. Las escalas pronósticas más utilizadas han sido diseñadas para la evaluación clínica del paciente al llegar a urgencias (NIHSS, mRankin) (33), o al egreso hospitalario (mRankin, Barthel), para predecir el tamaño del infarto en los estudios de imagen tempranos por tomografía, **Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)** (34), o combinando datos clínicos y de imagen para el pronóstico posterior a trombólisis o trombectomía (DRAGON), (35). Las escalas pronósticas a corto plazo son escasas (PREMISE, ASTRA, THRIVE) e incluyen variables clínicas de uso común. Sin embargo, en años recientes se ha identificado a los trastornos del sueño antes y durante el infarto cerebral agudo, como un nuevo parámetro pronóstico, que incluso puede monitorizarse en forma rápida y económica con un equipo de apnea link.

Por lo anterior, consideramos práctico el uso de la escala PREMISE en la evaluación inicial de nuestros pacientes, conocer su aplicación pronóstica en morbi-mortalidad en nuestra población con infarto cerebral, y conocer su asociación con la frecuencia de los trastornos ventilatorios analizados con el equipo de apnea-link, en especial el índice apnea hipopnea y el índice de desaturación de oxígeno.

### 3. Justificación

El uso de la escala PREMISE en la evaluación inicial de nuestros pacientes, conocer su aplicación pronóstica en morbi-mortalidad en nuestra población con infarto cerebral, y conocer su asociación con la frecuencia de los trastornos ventilatorios analizados con el equipo de apnea-link, en especial la índice apnea hipopnea y el índice de desaturación de oxígeno. es una herramienta útil, práctica, barata, rápida predictora de mortalidad a corto plazo.

El estudio de la AOS en pacientes con EVC puede dificultarse por la necesidad de diferenciar las apneas centrales, que pueden estar presentes en estos eventos vasculares, y las guías más recientes sugieren el estudio de trastornos del sueño en aquellos pacientes que se sospechen, sin algún lineamiento o algoritmo establecido, además que las escalas convencionales como Epwort y STOP-BANG no han sido validadas para este grupo de pacientes, así como no pueden ser evaluados por dificultades técnicas propias de la enfermedad estudiada. (16, 27, 28)

La polisomnografía es el método Gold Standard para el diagnóstico de AOS, aunque es poco rentable para estudios epidemiológicos, debido a su alto costo. Una alternativa para realizarlos es la poligrafía, en específico la utilización del dispositivo Somnocheck Micro, el cual permite darnos un índice apnea-hipopnea certero. En un estudio comparativo entre la polisomnografía y el somnocheck no se encontraron diferencias en el índice apnea-hipopnea y la saturación de oxígeno medido entre los dos dispositivos. (17, 29, 31)



Uno de los otros problemas de la detección rutinaria de AOS y EVC es la mencionada apnea central, que es un factor de confusión para el estudio de los trastornos del sueño. El dispositivo Somnocheck Micro es capaz de evaluar y diferenciar mediante pletismografía de pulso las apneas centrales, lo cual lo convierte en una herramienta útil para la detección de los pacientes con AOS o con índice apnea-hipopnea elevado, sin tener el factor de confusión de la apnea central. (18,19)

Aunque la asociación de AOS y EVC está bien descrita, no existe una estadística a gran escala en nuestra población, en cuanto mortalidad temprana, debido a los altos costos de los estudios de gabinete para su detección. Carecemos de información sobre esta asociación entre mortalidad AOS-EVC agudo. Al contar con este dispositivo de bajo costo y fácil colocación e interpretación, se mejora y amplía el rendimiento diagnóstico de predicción de mortalidad.

## Capítulo III. Objetivos e hipótesis

### Objetivo principal

- Identificar la asociación entre el valor del **SCORE PREMISE** y el índice de **apnea-hipopnea medido por Somnochek**.

### Objetivos específicos

- Identificar la asociación entre el valor del **SCORE PREMISE** y el resto de **los parámetros identificados como trastornos relacionados a la apnea por el Somnocheck, como son el índice de desaturación, el tiempo de hipoxemia, los niveles bajos de saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca**.
- Validar la escala PREMISE en los términos de morbi-mortalidad de nuestra población, o con el grado de discapacidad clínica al momento del alta hospitalaria (revisado en el expediente clínico).
- Valorar si el añadir los parámetros de apnea del Somnochek a la escala PREMISE (PREMISE PLUS), mejora su asociación con morbi-mortalidad y/o gravedad clínica del infarto cerebral.

## **Hipótesis**

- **Hipótesis alterna:**
  - El SCORE PREMISE tendrá una asociación con la frecuencia de apnea-hipopnea identificada por el equipo de Somnochek.
  
- **Hipótesis nula:**
  - El SCORE PREMISE NO tendrá una asociación estadística con los parámetros de apnea-hipopnea identificada por el equipo de Somnochek

## Capítulo IV. Material y métodos

El tipo de diseño de investigación para este estudio fue de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo.

Se incluyeron pacientes que fueron hospitalizados entre los años 2017 y 2022(mayo del 2017 a abril del 2022) con diagnóstico de un infarto cerebral y que fueron estudiados en forma integral incluyendo el estudio del somnocheck.

Dichos pacientes debieron contar con evaluación por servicio de neurología con historia clínica, escala de NIHSS, estudio de neuroimagen (tomografía axial computada o resonancia cerebral serie stroke), además de electrocardiograma, holter de 24 horas y que se hayan evaluado con poligrafía somnocheck Micro durante el sueño, pacientes que estarán ubicados en el servicio de neurología del Hospital universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey Nuevo León.

Además de la ficha de identificación, analizaremos antecedentes personales del paciente, se recabó si tienen hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, cardiopatía isquémica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), infarto cerebral antiguo, arritmias cardiacas, hipotiroidismo, escala de Rankin modificada preinfarto.

Se tomaron del expediente datos como talla, peso, IMC, circunferencia del cuello.

Se recabaron laboratorios de internamiento iniciales como la hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, creatinina, glucosa, colesterol, LDL, HDL, pruebas de funcionamiento hepático. En el mismo expediente se recabó la información de la realización de ecocardiograma transtorácico, valorando FEVI, afección valvular, trombos intracavitarios, hipertrofia ventricular, dilatación auricular, foramen oval permeable. Se valorar ultrasonido Doppler carotideo verificando si tiene o no estenosis (el porcentaje de estenosis si la hay).

Se tomaron datos del carescreen (el cual es un programa de radiología) o del expediente clínico: describiendo el área afectada a nivel cerebral por medio de tac de cráneo simple o resonancia cerebral, esta información debe estar descrita en el expediente clínico.

En la hoja de registro somnocheck Micro, se vació la información del reporte automático del dispositivo a utilizar, tomando la variable a estudiar la cual es índice apnea-hipopnea (IAH), y el índice de alteración respiratoria, el cual es el equivalente al IAH.

Se tomaron los datos de los pacientes de la escala Epworth y cuestionario STOP-BANG (38,39,40,41), predictores de AOS.

Se incluyen aquellos pacientes con edad > 18 años con EVC isquémico, y que se encuentran entre los primeros 7 días de evolución, referidos en el expediente clínico.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que no cuenten con estudio de poligrafía.

La prevalencia de mortalidad en el hospital por EVC, va de 2 a 3 %. Se realizará análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas.

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión según corresponda para variables numéricas y continuas. El análisis entre grupos se realizó usando prueba de Chi cuadrada y T de Student para variables dicotómicas, prueba de Mann Whitney para variables paramétricas y prueba T de Student para variables numéricas continuas.

La prueba de normalidad se realizó con una prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizaron métodos de imputación múltiple para los datos perdidos del mRankin a los 30 y 90 días.

Se busco la asociación que había con el STOP BANG y EPWORTH, con el mRankin a los 30 y 90 días

Para valorar el rendimiento diagnóstico, se utilizaron curvas ROC (para ver cuál era el punto de corte, por medio del índice de Youden, en la escala PREMISE, escala mRankin a los 30 y 90 días).

Se realizo un análisis de regresión logística (entre la escala de EPWORTH y la escala de STOP BANG, contra el mRankin a los 30 y 90 días), para determinar el OR, y el numero entero del OR se adiciono al Score PREMISE.

Se utilizó SPSS 20.0 para el análisis estadístico.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Historia clínica completa en documento fuente.
- Pacientes que cuenten con Somnocheck Micro.
- Pacientes que completen de manera adecuada el score de mortalidad temprana.
- Pacientes que no hayan fallecido durante la prueba del Somnocheck Micro.
- Pacientes ingresados al servicio de neurología.
- Pacientes con diagnóstico de EVC ISQUEMICO AGUDO.
- Ambos géneros.
- Pacientes con estancia intrahospitalaria igual o menor a 7 días.
- con las variables indicadas en el Score PREMISE, índice apnea-hipopnea.
- Pacientes con expediente completo.
- Pacientes sin infecciones subyacentes al ingreso
- Pacientes igual o mayor de 18 años y menores o igual a 95 años
- Pacientes con saturación mayor a 90 % al ingreso
- Pacientes con IMC mayor a 18
- Pacientes derechohabientes de este hospital

- Pacientes que se les haya realizado somnocheck
- Pacientes sin diagnóstico de SAO previo al ingreso
- Pacientes sin antecedentes de epilepsia
- Pacientes con Hb >- 9
- Pacientes sin enfermedad renal crónica estadio 5 o con enfermedad renal con TFG mayor a 15 ml/min/1.73 m2
- Pacientes con TA >- 90/60

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico
- Pacientes que no cuenten con somnocheck
- Pacientes que no completen el score de mortalidad temprana.
- Pacientes con neumonía severa o con sepsis
- Pacientes mayores de 95 años.
- Pacientes con saturación menor a 90% al ingreso o que desde el ingreso hayan requerido intubación orotraqueal.
- Pacientes con IMC menor a 16 (desnutridos)
- Pacientes con neoplasia subyacente



- Pacientes de otro país
- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de SAO usuarios de CPAP
- Pacientes con antecedentes de epilepsia
- Pacientes con Hemoglobina menor a 9
- Pacientes con Plaquetas menor a 100,000
- Pacientes con cirrosis hepática estado CHILD Pugh B, C.
- Pacientes con ERC estadio 5 o  $\text{TFG} < 15 \text{ ml/min/ } 1.73 \text{ m}^2$  o que requieran diálisis.
- Pacientes con TA  $< 90/60$
- Pacientes que hayan recibido RCP al ingreso
- Pacientes COVID positivo al ingreso

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El cálculo de tamaño de muestra según el estudio primario original, que estudiaron a 77,000 pacientes. Nosotros calculamos el tamaño de muestra con el total de la población (N), con un nivel de confianza (seguridad, 1-Alfa) del 95%, y con precisión (d) del 3%, con una proporción del 5 %, ajustando el tamaño de muestras ajustado a pérdidas: con proporción esperada de pérdidas (R), del 15%, la muestra ajustada a las pérdidas es de 238, el tamaño de la muestra: 202.

Los resultados se presentarán con rangos intercuantiles o como números y porcentajes.

Las variables continuas se comparan entre los grupos que presentan índice apnea-hipopnea mayor a 15 y menor a 15. Las variables categóricas se comparan mediante prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Los datos recolectados se analizarán con programa estadístico IBM SPSS V.20.

### **Técnica de recolección de la información:**

- El tipo de diseño de investigación para este estudio será de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo.

- Se incluirán pacientes que fueron hospitalizados en enero de 2017 a abril del 2022, con diagnóstico de un infarto cerebral y que fueron estudiados en forma integral incluyendo el estudio del somnocheck.
- Dichos pacientes deberán contar con evaluación por servicio de neurología con historia clínica, escala de NIHSS, estudio de neuroimagen (tomografía axial computada o resonancia cerebral serie stroke), además de electrocardiograma, holter de 24 horas y que se hayan evaluado con poligrafía somnocheck Micro durante el sueño, pacientes que estarán ubicados en el servicio de neurología del Hospital universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey Nuevo León.
- Además de la ficha de identificación, analizaremos antecedentes personales del paciente, se recabará si tienen hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, cardiopatía isquémica, EPOC, infarto cerebral antiguo, arritmias cardiacas, hipotiroidismo, escala de Rankin modificada preinfarto. Todo esto debe estar plasmado en el expediente clínico.
- Se tomarán del expediente datos como talla, peso, IMC, circunferencia del cuello.
- Se recabarán laboratorios de internamiento iniciales como la hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, creatinina, glucosa, colesterol, LDL, HDL, pruebas de funcionamiento hepático. Proteína C reactiva. En el

mismo expediente se recabará la información de la realización de ecocardiograma

- **Técnica de recolección de la información:**
- Etapa I: Detectar a los pacientes con EVC isquémico agudo hospitalizados en el área de Neurología, aplicando criterios de selección. Estos datos se recabarán del expediente clínico.
- Etapa II: Recolección de datos clínicos y de laboratorio.
- Etapa III: Realización de Test SCORE PREMISE (estas variables serán recabadas del expediente clínico) Y valoración de los parámetros del SOMNOCHECK.
- Etapa IV: Análisis de la información, graficación y tabulación de resultados, análisis estadístico y conclusiones del estudio.

## Capítulo V. Resultados

Se incluyeron un total de 228 pacientes en el estudio, con una media de edad de  $61.1 \pm 13.6$  años. En la tabla 1 se reportan sus características demográficas y frecuencia de comorbilidades. La mayoría tenía un puntaje de Mallampati de 2 (94.3%). Las principales comorbilidades identificadas en la población fueron hipertensión arterial (59.8%) y diabetes mellitus (56.4%). El 30.9% tenía antecedente de alcoholismo, 36.4% de tabaquismo y 39.1% de uso de aspirina.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes.

| <b>Variable</b>               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| Edad (años)                   | 61.1 $\pm$ 13.6 |
| Peso (kg)                     | 76.4 $\pm$ 10.7 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )      | 29.2 $\pm$ 6    |
| Mallamati (n=210)             |                 |
| 2 puntos                      | 198 (94.3%)     |
| 3 puntos                      | 12 (5.7%)       |
| Diabetes mellitus (n=211)     | 119 (56.4%)     |
| Hipertensión arterial (n=209) | 125 (59.8%)     |
| Dislipidemia (n=208)          | 22 (10.6%)      |
| Cardiopatías (n=209)          | 19 (9.1%)       |
| EVC (n=203)                   | 27 (13.3%)      |
| Demencia (n=202)              | 4 (2%)          |
| Alcoholismo (n=188)           | 58 (30.9%)      |
| Tabaquismo (n=195)            | 71 (36.4%)      |
| Uso de aspirina (n=197)       | 77 (39.1%)      |
| Senderismo (n=198)            | 164 (82.8%)     |

Previo al ingreso, la mediana de puntaje de Rankin fue de 0. Al ingreso, la mediana de puntaje fue de 2. La saturación más baja fue menor a 85% en la mayoría (71.5%). Se identificó AOS por medio de un índice apnea-hiponea >15 puntos en 48.2% de los pacientes. El *oxygen desaturation index* (ODI) fue positivo en 46.5%. La mediana de puntaje de PREMISE fue de 5 (3-6) puntos. La mediana de puntajes en la escala de Epworth fue de 3 (2-4) y en la escala STOP BANG de 3 (2-4) puntos (tabla 2).

**Tabla 2.** Puntaje de Rankin, signos vitales, puntaje PREMISE e índices de SAOS.

| <b>Variable</b>                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| Puntaje Rankin                    | -           |
| Previo                            | 0 (0-0)     |
| Al ingreso                        | 3 (2-4)     |
| Saturación más baja (n=214)       | -           |
| >90%                              | 24 (11.2%)  |
| 85-90%                            | 37 (17.3%)  |
| <85%                              | 153 (71.5%) |
| Frecuencia cardíaca               | 71 ± 10     |
| AOS                               | 110 (48.2%) |
| Oxygen desaturation index (n=198) | -           |
| Negativo                          | 106 (53.5%) |
| Positivo                          | 92 (46.5%)  |
| Puntaje PREMISE                   | 5 (3-6)     |
| Escala de Epworth                 | 3 (2-4)     |
| STOP BANG                         | 3 (2-4)     |

La mediana de Rankin al egreso fue de 2 (1-3). La etiología mas frecuente asociada al EVC fue enfermedad de pequeño vaso (34.1%), seguida de aterosclerosis (32.8%). Al ingreso, la mayoría tenían un síntomas moderado a severo (69.9%); al egreso, fue leve en 47.2% y moderado a severo en 40.6%. La mortalidad durante el internamiento fue del 2.6%. Al mes, del total de la muestra, fallecieron 3.5% más pacientes. De manera adicional, a los 3 meses, falleció 0.4% del total. La mortalidad global a 3 meses fue del 6.5% (n=15) (tabla 3). Las causas de muerte fueron fibrilación auricular en 5 (2.2%), infarto agudo al miocardio en 3 (1.3%), neumonía en 5 (2.2%) y estatus epiléptico en 1(0.4%).

**Tabla 3.** Etiología del ictus, puntajes NIHSS al ingreso y egreso, y puntajes de Rankin al seguimiento y mortalidad.

| <b>Variable</b>                |             |
|--------------------------------|-------------|
| Puntaje Rankin                 | -           |
| Al egreso                      | 2 (1-3)     |
| A 30 días                      | 2 (1-3)     |
| A 90 días                      | 1 (0-2)     |
| Topografía                     |             |
| Arteria/tronco basilar         | 24 (10.5%)  |
| Arteria cerebelosa             | 4 (1.7%)    |
| Arteria cerebral anterior      | 15 (6.6%)   |
| Arteria cerebral media         | 117 (51.1%) |
| Arteria cerebral posterior     | 24 (10.5%)  |
| Otra                           | 17 (7.4%)   |
| No dato                        | 28 (12.2%)  |
| Etiología del ictus            |             |
| Aterosclerosis                 | 75 (32.8%)  |
| Cardioembólico                 | 36 (15.7%)  |
| Enfermedad de pequeño vaso     | 78 (34.1%)  |
| Otra etiología                 | 37 (16.2%)  |
| Etiología indeterminada        | 3 (1.3%)    |
| Puntaje NIHSS                  |             |
| Al ingreso                     |             |
| Leve (<5)                      | 45 (19.7%)  |
| Moderado a a severo (5-20)     | 160 (69.9%) |
| Severo (>20)                   | 7 (3.1%)    |
| No dato                        | 17 (7.4%)   |
| Al egreso                      |             |
| Leve (<5)                      | 108 (47.2%) |
| Moderado a a severo (5-20)     | 93 (40.6%)  |
| Severo (>20)                   | 4 (1.7%)    |
| No dato/fallecido              | 24 (10.5%)  |
| Falleció durante internamiento | 6 (2.6%)    |
| Falleció al mes                | 8 (3.5%)    |
| Falleció a los 2 meses         | 0 (0%)      |
| Falleció a los 3 meses         | 1 (0.4%)    |

No se encontró una asociación entre los puntajes de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la presencia o no de AOS (tabla 4).

**Tabla 4.** Asociación de puntaje de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la presencia de AOS.

| <b>Variable</b>   | <b>AOS</b> | <b>Sin AOS</b> | <b>P</b> |
|-------------------|------------|----------------|----------|
| Puntaje PREMISE   | 5 (3-6)    | 4 (3-6)        | 0.589    |
| Escala de Epworth | 3 (2-4)    | 3 (2-3)        | 0.706    |
| STOP BANG         | 3 (2-4)    | 3 (2-4)        | 0.254    |

Tampoco encontramos una asociación de los puntajes de estas escalas con la presencia de un ODI positivo (tabla 5).

**Tabla 5.** Asociación de puntaje de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la presencia de ODI positivo.

| <b>Variable</b>   | <b>ODI negativo</b> | <b>ODI positivo</b> | <b>P</b> |
|-------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Puntaje PREMISE   | 4 (3-6)             | 5 (3-6)             | 0.468    |
| Escala de Epworth | 2 (2-3)             | 3 (2-3)             | 0.474    |
| STOP BANG         | 3 (2-4)             | 3 (3-4)             | 0.25     |



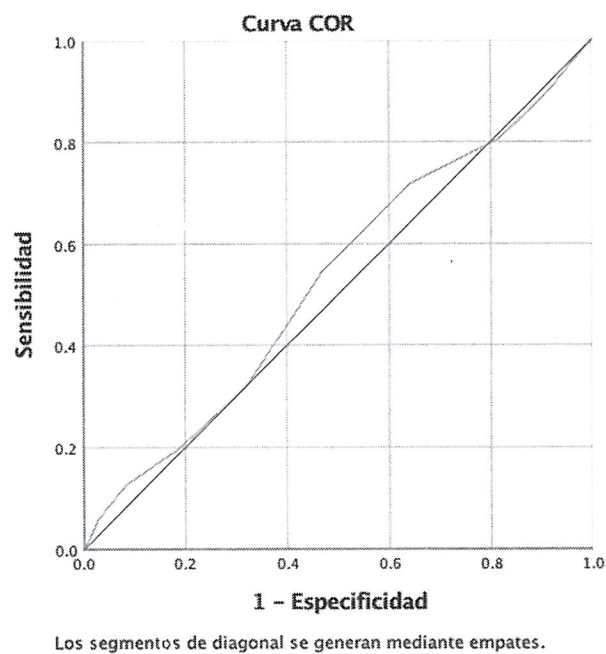
Los pacientes que fallecieron durante el internamiento tuvieron una mayor mediana de puntaje de PREMISE (6 vs. 4 puntos,  $P=0.036$ ). No encontramos una asociación de las escalas de Epworth ni STOP BANG con la mortalidad intrahospitalaria. AOS tampoco se asoció con mortalidad intrahospitalaria (tabla 6).

**Tabla 6.** Asociación de puntaje de PREMISE y escala de Epworth y STOP BANG con la mortalidad durante el internamiento.

| Variable          | Muerte durante internamiento<br>(7 días) |             | P     |
|-------------------|--|-------------|-------|
|                   | No                                       | Sí          |       |
| Puntaje PREMISE   | 4 (3-6)                                  | 6 (5-7.5)   | 0.036 |
| Escala de Epworth | 3 (2-3)                                  | 3.5 (2.7-4) | 0.106 |
| STOP BANG         | 3 (3-4)                                  | 4.5 (1.7-5) | 0.277 |
| AOS               | 92 (47.7%)                               | 3 (50%)     | .615  |

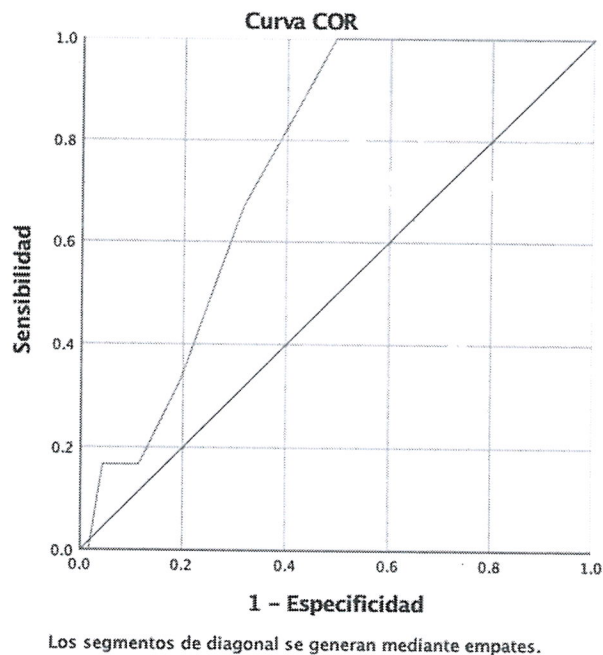
Tras realizar una curva ROC para valorar el rendimiento diagnóstico del puntaje PREMISE con la presencia o no de AOS, se obtuvo una curva que alcanzó un área bajo la curva de 0.529 (IC 95%, 0.451-0.607; P=0.472). Con esta curva, observamos que el puntaje PREMISE no es un buen indicador de AOS, por lo que no se continuó el análisis para obtener valores de corte de PREMISE asociados con la presencia de AOS (figura 1).

**Figura 1.** Curva ROC del rendimiento diagnóstico del puntaje PREMISE con la presencia de AOS.



Se realizó análisis por curvas ROC donde se buscó identificar el rendimiento diagnóstico del puntaje PREMISE con muerte durante el internamiento. En este análisis, se alcanzó un área bajo la curva de 0.749 (IC 95%, 0.628-0.87; P=0.038), demostrando ser un predictor aceptable para mortalidad (figura 2). Se encontró que un puntaje de 5 o más mostraba tener el mejor rendimiento diagnóstico para mortalidad durante el internamiento, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 50.5% (tabla 7).

**Figura 2.** Curva ROC del rendimiento diagnóstico del puntaje PREMISE con mortalidad durante el internamiento.



**Tabla 7.** Rendimiento diagnóstico de puntos de corte del puntaje de PREMISE con mortalidad durante el internamiento.

| <b>Punto de corte</b> | <b>Sensibilidad</b> | <b>Especificidad</b> | <b>Índice de Youden</b> |
|-----------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
| 1                     | 100.0%              | 2.2%                 | 0.022                   |
| 2                     | 100.0%              | 8.7%                 | 0.087                   |
| 3                     | 100.0%              | 17.9%                | 0.179                   |
| 4                     | 100.0%              | 32.1%                | 0.321                   |
| 5                     | 100.0%              | 50.5%                | 0.505*                  |
| 6                     | 66.7%               | 68.5%                | 0.352                   |
| 7                     | 33.3%               | 80.4%                | 0.137                   |
| 8                     | 16.7%               | 88.6%                | 0.053                   |
| 9                     | 16.7%               | 95.7%                | 0.124                   |
| 10                    | 0.0%                | 98.4%                | -0.016                  |
| 11                    | 0.0%                | 100.0%               | 0                       |

\*Índice de Youden más alto. Se considera como el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico.

Encontramos que el Rankin a 30 y 90 días se correlacionó de manera moderada y significativamente con el puntaje de Epworth ( $\rho = 0.341$ ,  $P < 0.001$ ;  $\rho = 0.299$ ,  $P < 0.001$ , respectivamente) y STOP BANG ( $\rho = 0.372$ ,  $P < 0.001$ ;  $\rho = 0.357$ ,  $P < 0.001$ , respectivamente). El puntaje de PREMISE se correlacionó significativamente bajo con el puntaje de Epworth ( $\rho = 0.152$ ,  $P = 0.03$ ) (tabla 8).

**Tabla 8.** Correlación entre puntajes de Rankin, PREMISE, Epworth y STOP BANG.

|                  |            | Rankin a 30 días | Rankin a 90 días | PREMISE | Epworth | STOP-BANG |
|------------------|------------|------------------|------------------|---------|---------|-----------|
| Rankin a 30 días | <b>rho</b> | -                | 0.843            | 0.060   | 0.341   | 0.372     |
|                  | <b>P</b>   | -                | <0.001           | 0.415   | <0.001  | <0.001    |
| Rankin a 90 días | <b>rho</b> | 0.843            | -                | 0.022   | 0.299   | 0.357     |
|                  | <b>P</b>   | <0.001           | -                | 0.769   | <0.001  | <0.001    |
| PREMISE          | <b>rho</b> | 0.060            | .022             | -       | 0.152   | 0.011     |
|                  | <b>P</b>   | 0.415            | 0.769            | -       | 0.030   | 0.876     |
| Epworth          | <b>rho</b> | 0.341            | 0.299            | 0.152   | -       | 0.609     |
|                  | <b>P</b>   | <0.001           | <0.001           | .030    | -       | <0.001    |
| STOP-BANG        | <b>rho</b> | 0.372            | 0.357            | 0.011   | 0.609   | -         |
|                  | <b>P</b>   | <0.001           | <0.001           | 0.876   | <0.001  | -         |

El análisis por medio de regresión logística mostró que el aumento de la puntuación del PREMISE SCORE se asocia con un peor pronóstico funcional (mRankin 3-6) a los 30 ( $p=0.015$ ,  $OR=1.185$ , 95% IC 1.033 – 1.360) y a los 90 días ( $p=0.016$ ,  $OR= 1.214$ , 95% IC 1.037 – 1.422). (tabla 9).

Se vio que al agregar Stop Bang al PREMISE SCORE se asocia con un peor pronóstico funcional (mRankin 3-6) al egreso ( $p<0.001$ ,  $OR=1.233$ , 95% IC 1.110 – 1.369), a los 30 ( $p<0.001$ ,  $OR=1.289$ , 95% IC 1.142 – 1.454) y a los 90 días ( $p=0.016$ ,  $OR= 1.277$ , 95% IC 1.129 – 1.422). (tabla 9).

Al agregar Epworth al PREMISE SCORE se asocia con un peor pronóstico funcional (mRankin 3-6) al egreso ( $p<0.001$ ,  $OR=1.180$ , 95% IC 1.084 – 1.286), a los 30 ( $p<0.001$ ,  $OR=1.205$ , 95% IC 1.102 – 1.318) y a los 90 días ( $p<0.001$ ,  $OR= 1.295$ , 95% IC 1.116 – 1.390) (tabla 9).

**Tabla 9.** Análisis de regresión logística del aumento de puntaje de PREMISE sólo y junto con puntajes de STOP BANG y de Epworth para un peor rendimiento funcional (mRankin 3-6).

| <b>Variable</b>                | <b>P</b> | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> |
|--------------------------------|----------|-----------|---------------|
| Aumento de PREMISE             | -        |           |               |
| mRankin al egreso              | 0.508    | 1.046     | 0.916-1.194   |
| mRankin a 30 días              | 0.015    | 1.185     | 1.033-1.36    |
| mRankin a 90 días              | 0.016    | 1.214     | 1.037-1.422   |
| Aumento de PREMISE y STOP BANG | -        |           |               |
| mRankin al egreso              | <0.001   | 1.233     | 1.11-1.369    |
| mRankin a 30 días              | <0.001   | 1.289     | 1.142-1.454   |
| mRankin a 90 días              | 0.016    | 1.277     | 1.129-1.422   |
| Aumento de PREMISE y Epworth   | -        |           |               |
| mRankin al egreso              | <0.001   | 1.18      | 1.084-1.286   |
| mRankin a 30 días              | <0.001   | 1.205     | 1.102-1.318   |
| mRankin a 90 días              | <0.001   | 1.295     | 1.116-1.39    |

Se llevó a cabo un análisis por regresión logística para identificar factores asociados con mal rendimiento funcional a 30 y 90 días. Encontramos que tanto a 30 como a 90 días, el aumento de la edad ( $p=0.01$ , OR 0.96 [IC 95% 0.94-0.99] y  $p=0.014$ , OR 0.96 [0.93-0.99], respectivamente), un aumento en el puntaje de Epworth ( $p<0.001$ , OR 1.61 [IC 95% 1.25-2.06] y  $p<0.001$ , OR 1.85 [1.37-2.51], respectivamente) y un aumento en el puntaje de STOP BANG ( $p<0.001$ , OR 1.85 [IC 95% 1.36-2.5] y  $p<0.001$ , OR 1.82 [1.29-2.55], respectivamente) fueron predictores de pobre rendimiento funcional (mRankin 3-6), en el análisis univariado. Asimismo, fírilación auricular se asoció con pobre rendimiento funcional a 30 días ( $p=0.038$ , OR 0.45 [IC 95% 0.21-0.96]) (tabla 10).

Tras la selección de estas variables junto con el puntaje de PREMISE, solo el puntaje STOP BANG fue predictor independiente de pobre rendimiento funcional a 30 días ( $p=0.018$ , OR 1.52 [IC 95% 1.07-2.17]), pero no a 90 días ( $p=0.144$ ). El resto de las variables no se asociaron con pobre rendimiento funcional en el análisis multivariado (tabla 11).



**Tabla 10.** Análisis de regresión logística univariado para identificación de factores asociados con pobre rendimiento funcional a 30 y 90 días.

| Variable                   | mRankin a 30 días |             |       | mRankin a 90 días |             |             |       |                  |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------|-------------------|-------------|-------------|-------|------------------|
|                            | mRankin 0-2       | mRankin 3-6 | P     | OR (IC 95%)       | mRankin 0-2 | mRankin 3-6 | P     | OR (IC 95%)      |
| Edad                       | -                 | -           | 0.01  | 0.96 (0.94-0.99)  | -           | -           | 0.014 | 0.96 (0.93-0.99) |
| IMC                        | -                 | -           | 0.244 | 0.94 (0.86-1.03)  | -           | -           | 0.866 | 0.99 (0.91-1.08) |
| Diabetes mellitus          | 73 (54.5%)        | 32 (50.8%)  | 0.629 | 1.15 (0.63-2.11)  | 83 (53.2%)  | 22 (56.4%)  | 0.72  | 0.87 (0.43-1.78) |
| Hipertensión arterial      | 85 (63.4%)        | 38 (60.3%)  | 0.674 | 1.14 (0.61-2.11)  | 100 (64.1%) | 22 (56.4%)  | 0.375 | 1.38 (0.67-2.81) |
| Dislipidemia               | 15 (11.2%)        | 6 (9.7%)    | 0.75  | 1.17 (0.43-3.19)  | 17 (10.9%)  | 4 (10.5%)   | 0.606 | 1.04 (0.32-3.29) |
| Enfermedad cardíaca        | 13 (9.7%)         | 5 (7.9%)    | 0.688 | 1.24 (0.42-3.66)  | 14 (9%)     | 3 (7.7%)    | 0.547 | 1.18 (0.32-4.33) |
| Demencia                   | 2 (1.6%)          | 1 (1.8%)    | 0.676 | 0.90 (0.08-10.15) | 2 (1.4%)    | 1 (3%)      | 0.462 | 0.44 (0.03-5.08) |
| Alcoholismo                | 39 (32.5%)        | 17 (31.5%)  | 0.894 | 1.04 (0.52-2.08)  | 47 (33.8%)  | 8 (24.2%)   | 0.289 | 1.59 (0.66-3.81) |
| Tabaquismo                 | 45 (37.2%)        | 25 (45.5%)  | 0.299 | 0.71 (0.37-1.35)  | 54 (38.6%)  | 15 (44.1%)  | 0.553 | 0.79 (0.37-1.69) |
| AOS                        | 73 (54.5%)        | 31 (49.2%)  | 0.489 | 1.23 (0.67-2.25)  | 84 (35.8%)  | 19 (48.7%)  | 0.566 | 1.22 (0.60-2.47) |
| Fibrilación auricular      | 18 (13.4%)        | 16 (25.4%)  | 0.038 | 0.45 (0.21-0.96)  | 23 (14.7%)  | 9 (23.1%)   | 0.209 | 0.57 (0.24-1.37) |
| NIHSS >5 puntos al ingreso | 99 (80.5%)        | 46 (79.3%)  | 0.853 | 1.07 (0.49-2.33)  | 116 (80.6%) | 28 (77.8%)  | 0.709 | 1.18 (0.48-2.87) |

|                           |             |            |        |                  |             |            |        |                  |
|---------------------------|-------------|------------|--------|------------------|-------------|------------|--------|------------------|
| NIHSS >5 puntos al egreso | 59 (49.2%)  | 25 (45.5%) | 0.648  | 1.16 (0.61-2.20) | 66 (47.5%)  | 17 (48.6%) | 0.908  | 0.95 (0.45-2.01) |
| Sedentarismo              | 112 (84.2%) | 51 (81%)   | 0.569  | 0.79 (0.36-1.74) | 130 (83.9%) | 31 (79.5%) | 0.515  | 0.74 (0.30-1.81) |
| ODI positivo              | 57 (47.5%)  | 21 (44.7%) | 0.743  | 0.89 (0.45-1.75) | 66 (47.5%)  | 11 (40.7%) | 0.52   | 0.76 (0.32-1.75) |
| Epworth                   | -           | -          | <0.001 | 1.61 (1.25-2.06) | -           | -          | <0.001 | 1.85 (1.37-2.51) |
| STOP BANG                 | -           | -          | <0.001 | 1.85 (1.36-2.5)  | -           | -          | 0.001  | 1.82 (1.29-2.55) |

\*Las variables cuantitativas (edad, IMC, puntaje Epworth y STOP BANG) por su naturaleza no se reportan frecuencias y porcentajes. No se reporta tampoco como variable numérica debido a que las pruebas comparativas numéricas (t de Student, Mann-Whitney) son distintas a las que se llevan a cabo en un análisis de regresión logística, por lo que el valor de P univariado no corresponderá a la comparación. En la regresión logística, estas variables se interpretan como "el aumento de x variable aumenta x riesgo de mRankin 3-6 puntos.

\*\*Todos los riesgos se calcularon para un mal rendimiento funcional (mRankin 3-6) como desenlace de estudio.

**Tabla 11.** Análisis de regresión logística multivariado (de variables significativas en el análisis univariado) para identificación de factores independientes asociados con pobre rendimiento funcional a 30 y 90 días.

| Variable              | mRankin a 30 días |                  | mRankin a 90 días |                  |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
|                       | P                 | OR (IC 95%)      | P                 | OR (IC 95%)      |
| Edad                  | 0.138             | 1.02 (0.99-1.05) | 0.289             | 1.01 (0.98-1.05) |
| PREMISE               | 0.253             | 1.09 (0.93-1.27) | 0.658             | 1.04 (0.87-1.24) |
| Epworth               | 0.461             | 1.12 (0.82-1.53) | 0.06              | 1.42 (0.98-2.07) |
| STOP BANG             | 0.016             | 1.54 (1.08-2.19) | 0.144             | 1.36 (0.89-2.07) |
| Fibrilación auricular | 0.128             | 0.50 (0.20-1.22) | -                 | -                |

## Capítulo VI. Discusión

El EVC es una causa importante de mortalidad y una de las principales causas de discapacidad entre los adultos, lo que genera problemas económicos y sociales considerables. El medio más efectivo para disminuir la carga relacionada con el accidente cerebrovascular es reducir la incidencia de EVC recurrentes y por primera vez (42).

Por lo tanto, el reconocimiento y tratamiento de los factores de riesgo modificables son de particular importancia. Además de los factores de riesgo modificables bien conocidos, como la hipertensión, la diabetes mellitus, las enfermedades cardíacas, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y el hipercolesterolemia (42), y el AOS está emergiendo como un factor de riesgo importante (43).

El AOS, caracterizado por episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño que conducen a una hipoxemia significativa, es un trastorno prevalente particularmente entre hombres de mediana edad, aunque su existencia en mujeres es cada vez más reconocida.

Los estudios epidemiológicos estiman que del 2 al 5% de la población cumple con los criterios mínimos de diagnóstico (44,45).

El AOS se caracteriza por períodos de interrupción de la respiración (apnea) y períodos de reducción de la respiración (hipopnea). Ambos tipos de eventos tienen una fisiopatología similar y generalmente se consideran iguales con respecto a su impacto en los pacientes. Existen varios métodos para cuantificar la gravedad del trastorno, como medir el número de apneas e hipopneas por hora de sueño (el índice de apnea-hipopnea, AHI), la gravedad de la desaturación de oxígeno durante el sueño o la gravedad de las más comunes. síntoma asociado, somnolencia diurna (44,46).

El AOS también se asocia con un mayor riesgo de EVC y otras enfermedades cardiovasculares. Existen varios mecanismos que contribuyen al aumento del riesgo de EVC y otras enfermedades cardiovasculares, como el aumento de la actividad simpática, la disfunción endotelial, los niveles elevados de fibrinógeno, el aumento de la activación plaquetaria in vivo durante el sueño, la alteración de la agregabilidad plaquetaria in vitro, la hipercoagulabilidad y la disminución de la sangre cerebral. flujo en pacientes con apnea del sueño (47-52). El aumento del grosor de la pared carotídea observado en pacientes con apnea del sueño severa también puede aumentar el riesgo de EVC(53).

Por lo tanto, el tratamiento de la AOS es importante ya que podría prevenir estas consecuencias de la enfermedad. Sin embargo, se requieren evaluar

indicadores que permitan identificar de mejor manera al paciente que puede sufrir AOS, dentro de un contexto de un EVC.

Por ello, el objetivo de nuestro trabajo fue identificar la asociación entre el valor del SCORE PREMISE y el índice de apnea-hipopnea medido por Somnochek.

En nuestro trabajo, incluimos a 228 pacientes con EVC isquémico agudo en el estudio, con una media de edad de 61.1 años, con una mediana de Rankin de 2 al ingreso. La saturación más baja fue menor a 85% en la mayoría (71.5%). Se identificó AOS en 48.2% y 46.5% tuvieron un ODI positivo. La mediana de puntajes en la escala de Epworth fue de 3 y en la escala STOP BANG de 3. Además, la mediana de puntaje de PREMISE fue de 5 puntos.

Al egreso, los pacientes presentaron una mediana de Rankin de 2, y la mortalidad durante el internamiento fue de 2.6%. A un seguimiento de 3 meses, la mortalidad fue del 6.5%.

Con respecto al puntaje PREMISE, no encontramos que este se asociara con diferentes puntajes entre pacientes con y sin AOS, ni entre pacientes que presentaron un ODI positivo o negativo. Sin embargo, como esperado un puntaje de PREMISE elevado se asoció con mortalidad intrahospitalaria.

Con nuestros datos, no pudimos demostrar que el puntaje PREMISE tuviera un buen rendimiento asociado con AOS, pero si con mortalidad, donde un puntaje de 5 presentó una sensibilidad del 100%, pero menor especificidad, del 50.5%.

Se observó que al realizar el score PREMISE a 30 y 90 días, el tener un score elevado se asociaba a peor pronóstico funcional ( mRankin 3-6), a los 30 y 90 días, por lo que sería un buen score, para predecir morbilidad funcional, a largo plazo.

Al añadir STOP BANG y Epworth, al score PREMISE, se evidenció: que el tener mayor puntaje se asociaba a mayor morbilidad funcional, al egreso, 30 y 90 días. Recordando que tanto la escala de Epworth y STOP BANG, son para screening de probables pacientes con AOS. De hecho, tras identificar factores asociados con mal rendimiento funcional a 30 y 90 días, encontramos que el puntaje de STOP BANG fue el único predictor independiente asociado con pobre rendimiento funcional (mRANKIN 3-6) a 30 días. Por lo tanto, estos deberían realizarse a todo paciente que entre a sala de neurología con EVC aguda.

De acuerdo con el estudio de validación externa del puntaje de PREMISE en el registro de stroke de Atenas, se encontró que la mortalidad aumentó con el aumento de la puntuación PREMISE de 0.1% en pacientes con una puntuación de 0-4 al 28.2% en pacientes con una puntuación  $\geq 10$ . El riesgo de muerte fue más

de 6 veces mayor en pacientes con una puntuación PREMISE de  $\geq 10$  en comparación con pacientes con 0-4 puntos (54). En nuestro estudio, el corte encontrado que más se asocia con mortalidad fue 5 puntos, lo cual puede ser algo similar a la manera en que estos autores calibraron el puntaje de mortalidad.

Sin embargo, también hay que considerar que los hallazgos de nuestro estudio podrían deberse a la baja cantidad de pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria, lo que limitó la precisión de los resultados. Una limitante de nuestros hallazgos es que puede existir un sesgo de reporte por parte de los pacientes con respecto a las escalas de Epworth y STOP BANG, lo cuál resultó en que estas escalas no se relacionaran con la presencia de AOS por índice apnea-hiponea  $>15$ , lo cual debe considerarse para futuros estudios. Al menos en nuestros resultados, la identificación de AOS fue establecida de una manera más objetiva por medio del índice apnea-hipopnea, por lo cual se permitió evaluar nuestra hipótesis.



## Capítulo VII. Conclusión

En nuestro estudio, el puntaje PREMISE no se asoció con diferentes puntajes entre pacientes con y sin AOS, ni entre pacientes que presentaron un ODI positivo o negativo, ni fue un buen predictor de AOS.

Sin embargo, el puntaje de PREMISE se asoció con la identificación de pacientes con pobre rendimiento funcional a 30 y 90 días, de forma aislada y junto con los puntajes de STOP BANG y Epworth. Un aumento en el puntaje de STOP BANG fue el único predictor independiente asociado con pobre rendimiento funcional (mRANKIN 3-6) a 30 días.

Como esperado un puntaje de PREMISE elevado se asoció con mortalidad intrahospitalaria.

## Capítulo VIII. Referencias

- 1.- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245–254. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61953-4
- 2.- Mozaffarian D, Benjamin E, et al. Heart disease and Stroke Statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4):e29-e322.
- 3.- [WWW.Gob.mx/salud/prensa/415/](http://WWW.Gob.mx/salud/prensa/415/) 29/oct/2018
- 4.- Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network; Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123:739–749. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353
- 5.- Thomas Gattringer, MD, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke Score-Based Approach . (*Stroke*. 2019;50:349-356. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022863.)
- 6.- Bogna A. Drozdowska Et al. Thinking About the Future: A Review of Prognostic Scales Used in Acute Stroke. *Front Neurol*. 2019; 10: 274. doi: 10.3389/fneur.2019.00274.
- 7.- G Ntaios et al. An integer- based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology*. 2012.

- 8.- Gustavo Saposnik, et al. IScore: A risk score to predict death early after hospitalization for and acute Ischemic Stroke. *Circulation*. 2011.
- 9.- Chun Shing Kwok. Et al. The SOAR Stroke Score Predicts Inpatient and 7-Day Mortality in Acute Stroke. *Stroke*. 2013;44:2010–2012
- 10.- <https://www.mdcalc.com/modified-soar-score-stroke>
- 11.- Yaggi K, Concato J, Kernan W, Lichtman J, Brass L, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(19):2034-41.
- 12.-Mohsenin V. sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32(6): 1271-8.
- 13.-Basseti C, Aldrich MS, chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*. 1996; 47(5): 1167-73.
- 14.- Yaranov DM, Smyrlis A, Usatali N, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115(4): 461-5.
- 15.- Davis AP, Billings ME, Longstreth WT Jr, Khot SP. Early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea after stroke: Are we neglecting a modifiable stroke risk factor?. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(3):192-201. doi:10.1212/CPJ.0b013e318296f274.
- 16.- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7): 2160-236.

- 17.- Bilgin C, Erkorkmaz U, Ucar M, Akin N, Nalbant A, Annakkaya A. Use of a portable monitoring device ( somnocheck Micro) for the investigation and diagnosis of obstructive sleep apnea in comparison with polysomnography. *Pak J Med Sci* 2016;32(2): 471-5-
- 18.- Sommermeyer D, Zou D, Grote L, Hedner J. Detection of sleep disordered breathing and its central/obstructive character using nasal cannula and finger pulse oximeter. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):527-533. Published 2012 Oct 15. doi:10.5664/jcsm.2148
- 19.- Randerath WJ, Trembl M, Priegnitz C, Stieglitz S, Haggmeyer L, Morgenstern C. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep*. 2013 Mar 1;36(3):363-8. doi: 10.5665/sleep.2450.
- 20.- George Ntaios, et al.
- 21.- Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1407-16.
- 22.- Valham F, Moee T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):955-60.
- 23.- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15;182(2):269-77
- 24.- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nuñez N, Caballero-Martinez I, Catalan-Serra P, Almeida-Gonzalez CV. Role of sleep apnea and

continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1544-50.

25.- Culebras A. Sleep apnea and stroke in young women: the many faces of the disorder. *Sleep Med.* 2014 Apr;15(4):377-8.

26.- Hasan F, Gordon C, Wu D, Huang HC, Yuliana LT, Susatia B, Marta OFD, Chiu HY. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2021 Jan;52(2):655-663.

27.- Boulos MI, Wan A, Im J, Elias S, Frankul F, Atalla M, Black SE, Basile VS, Sundaram A, Hopyan JJ, Boyle K, Gladstone DJ, Murray BJ, Swartz RH. Identifying obstructive sleep apnea after stroke/TIA: evaluating four simple screening tools. *Sleep Med.* 2016 May;21:133-9.

28.- Katzan IL, Thompson NR, Uchino K, Foldvary-Schaefer N. A screening tool for obstructive sleep apnea in cerebrovascular patients. *Sleep Med.* 2016 May;21:70-6.

29.- Mediano, O., González Mangado, N., Montserrat, J. M., Alonso-Álvarez, M. L., Almendros, I., Alonso-Fernández, A., ... Cano-Pumarega, I. (2021). Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Archivos de Bronconeumología.*

30.- Trimmel K, Eder HG, Böck M, Stefanic-Kejik A, Klösch G, Seidel S. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2021 May 1; 17(5): 917-924

- 31.- Lee, J. H., Park, C. S., & Song, J. W. (2020). Obstructive sleep apnea in patients with interstitial lung disease: Prevalence and predictive factors. *PLoS one*, 15(10), e0239963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239963>
- 32.- Paciaroni M, Caso V, Agnelli G: The Concept of Ischemic Penumbra in Acute Stroke and Therapeutic Opportunities. *Eur Neurol* 2009;61:321-330.
- 33.- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2220-6.
- 34.- Pexman JH, Barber PA, Hill MD et-al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22 (8): 1534-42.
- 35.- Daniel Strbian, MD, PhD, David J. Seiffge, et. al. Validation of the DRAGON Score in 12 Stroke Centers in Anterior and Posterior Circulation. *Stroke* AHA.113.002033Published online before print August 8, 2013.
- 36.- H P Adams Jr, B H Bendixen, L J Kappelle, J Biller Et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
- 37.- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L, R, Donnan G, A, Wolf M, E, Hennerici M, G: The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013;36:1-5.
- 38.- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14 (6): 540-5.
- 39.- Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine* 2007 April 26, 356 (17): 1751-8

- 40.- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
- 41.- Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2012;108(5):768-75.
- 42.- Harvey RL, Roth EJ, Yu D. Rehabilitation in stroke syndromes. In: Braddom RL, editor. *Physical Medicine & Rehabilitation*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007, p. 1175-12.
- 43.- Malhotra A, White DP. Obstructive Sleep Apnoea. *The Lancet*. 2002;360:237-45.
- 44.- Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000, p. 869-78.
- 45.- Sepici V, Tosun A, Köktürk O. Obstructive sleep apnea syndrome as an uncommon cause of fibromyalgia: a case report. *Rheumatol Int*. 2007;28:69-71.
- 46.- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-35.
- 47.- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1313-16.

- 48.- Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2039-42.
- 49.- Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2002; 69:229-34.
- 50.- Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2000;16: 648-52.
- 51.- Guardiola JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, Wilson MA, Fletcher EC. Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2001;2: 517-23.
- 52.- Parra O. Sleep-disordered breathing and stroke: Is there a rationale for treatment? *Eur Respir J.* 2001;18:619-22.
- 53.- Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002;33:1782-85.
54. Ntaios G, Georgiopoulos G, Koroboki E, Vemmos K. External Validation of the PREMISE Score in the Athens Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1806-9.



## Capítulo IX. Anexos

### Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación

## **Anexo 2. Aprobación del Comité de Investigación**

## Capítulo XI. Resumen autobiográfico

