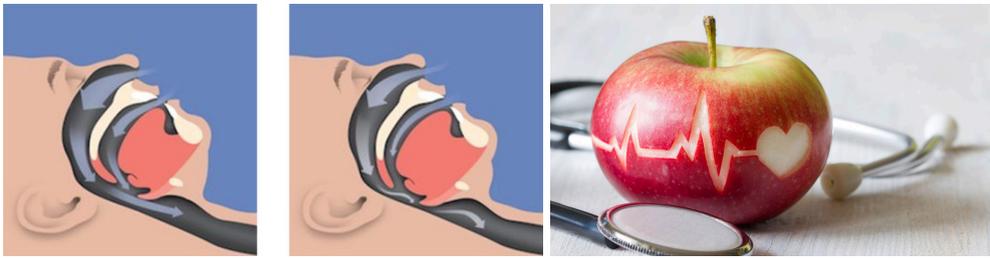


LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS DE OBESIDAD
COMO EXPLICACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LA APNEA
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL RESISTENTE



RESUMEN:

Este trabajo de investigación se encuentra enmarcado en el estudio SARAH (Evaluación de eventos cardiovasculares a largo plazo en pacientes con apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial resistente, con y sin tratamiento con CPAP.). El objetivo principal de este trabajo es evaluar y explicar la relación entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión arterial resistente mediante el estudio de variables antropométricas de obesidad (índice de masa corporal, perímetro de cuello, cintura y cadera). El análisis de los datos se ha realizado mediante el programa estadístico R, a través del cual se han generado tablas y representaciones gráficas de los resultados. Concluimos que, en pacientes con hipertensión resistente, la presencia y la severidad de la apnea obstructiva del sueño se asocia con un incremento de los parámetros antropométricos de obesidad.

ABSTRACT:

This research work is framed in the SARAH study (Evaluation of long-term cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea and resistant arterial hypertension, with and without CPAP treatment). The main objective of this study is to evaluate and explain the relationship between obstructive sleep apnea and resistant arterial hypertension by studying anthropometric variables of obesity (body mass index, neck, waist, and hip circumference). The analysis of the data has been performed through the statistical program R, which has enabled to generate tables and graphical representations of the results. We conclude that, in patients with resistant hypertension, the presence and severity of obstructive sleep apnea is associated with an increase in the anthropometric parameters of obesity.

ÍNDICE:

MOTIVACIÓN PERSONAL:	4
CONTEXTUALIZACIÓN	5
Salud del sueño:	5
Trastornos del sueño:	7
Apnea del sueño:	8
Definición:	8
Prevalencia:	9
Factores de riesgo:	10
Manifestaciones clínicas:	11
Diagnóstico:	11
Tratamiento:	13
Consecuencias en la salud:	14
Hipertensión arterial:	14
Definición:	14
Diagnóstico:	15
Tratamiento:	15
Hipertensión arterial resistente:	16
Definición:	16
Prevalencia:	16
Relación entre la hipertensión arterial resistente y la AOS:	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	17
Pregunta de investigación:	17
Hipótesis:	18
Objetivos:	18
METODOLOGÍA	18
Diseño del estudio SARAH y población de estudio:	18
Criterios de inclusión:	18
Criterios de exclusión:	19
Aspectos éticos:	19
Recogida de datos:	20
Variables de estudio:	20
Análisis de datos:	21
RESULTADOS	25
Descripción de la población:	25
Comparativa 1: grupo No AOS vs grupo AOS:	26
Comparativa 2: grupo No AOS vs AOS leve vs AOS moderado vs AOS severo:	27
Representación gráfica de la relación entre la AOS y las medidas de obesidad:	28
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	30
EVALUACIÓN DEL ESTUDIO	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA:	34

MOTIVACIÓN PERSONAL:

La vida nos suele parecer más interesante y llevadera cuando la vivimos en base a un objetivo final. Eso ocurre en muchos ámbitos diferentes, puede relacionarse con lo más personal y sentimental de nosotros mismos, pero también aparecer en ámbitos muy distintos como el académico. Todas las decisiones que tomamos y acciones que realizamos se ven influenciadas por ese objetivo. Esa necesidad de llegar a nuestro fin lo más rápido, pero también eficazmente posible, nos puede acabar jugando malas pasadas. Lo deseamos tanto que nuestra atención se acaba desviando, nos desconcentramos y no acabamos disfrutando de los aprendizajes que se están llevando a cabo en ese preciso momento.

Para evitar este tipo de situaciones es clave una buena metodología, pero también un buen acompañamiento a la hora de realizar el trabajo. Es por estas mismas razones que he decidido llevar a cabo esta monografía, con este tema específico y contando con la crucial ayuda de mis tutoras pero también todo el proyecto Itinera de la UdL (Universitat de Lleida) y el IRB de Lleida (Institut de Recerca Biomédica) que me ha brindado una gran cantidad de información, especialmente sobre su proyecto SARAH.

Para mí, ese objetivo final del que hablaba anteriormente sería poder llegar a dedicarme a la investigación. Para conseguirlo es primordial estudiar una carrera que me permita adquirir todos los conocimientos necesarios para, finalmente, acabar viviendo lo que actualmente son meras ideas y pensamientos. Personalmente, la carrera ideal para hacerlo realidad sería la de ciencias biomédicas.

Por lo tanto, escogí mi tema de la monografía teniendo muy en cuenta que este se pudiera relacionar con la investigación, que, consecuentemente, me interesase y que tuviera las herramientas y ayudas necesarias para llevarlo a cabo. El proyecto Itinera me permitió cumplir todos esos objetivos.

Por otra parte, el aspecto que más me llamó la atención fue el poder llegar a ser capaz de explicar, una vez finalizado el trabajo, la estrecha relación entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión arterial resistente. Dos enfermedades muy distintas entre ellas pero que tienen como factor común la gran cantidad de gente a la que afectan. Poder describir qué es lo que crea esta relación y cuáles son las características de las personas que las padecen me pareció de un gran interés.

CONTEXTUALIZACIÓN

Salud del sueño:

La mayoría de la población ve el sueño como una actividad rutinaria, algo que hacemos de manera inconsciente, y a lo que no le damos mucha importancia. No solemos relacionarlo con nuestra salud general ni tenerlo en cuenta cuando ésta presenta algún tipo de problema. Pero la realidad es muy diferente, "el sueño es un período de inconsciencia durante el cual el cerebro permanece sumamente activo."¹ Este período es esencial para nuestra salud, todo lo sucedido durante el sueño tiene un gran impacto en la forma en la que nos sentimos una vez despiertos. "El dormir mantiene todos los aspectos del cuerpo de una forma u otra: el equilibrio energético y molecular, así como también la función intelectual, el estado de alerta y el humor"², explica el Dr. Merrill Mitler, experto en sueño y neurocientífico del NIH (National Institute of Health).

La actividad cerebral que se produce durante el período de sueño se separa en cuatro fases, cada una de ellas es importante para poder contar con una buena salud del sueño. Estas se podrían dividir a su vez entre sueño REM y sueño no REM, este último incluye las tres primeras fases. El sueño REM recibe su nombre por el movimiento que realizan los ojos durante esta fase (*Rapid Eye Movements*). Esta fase sirve sobre todo para consolidar la memoria, retener u olvidar información. Es el momento en el que aparecen los sueños, así como las pesadillas. En cambio, durante el sueño no REM nuestro cuerpo puede descansar físicamente.

¹ National Institute of Child Health and Human Development: *Sueño: Información sobre el estado*. 9/7/2018. Extraído de <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/sleep/informacion#:~:text=El%20sue%C3%B1o%20es%20un%20per%C3%ADodo,a%20mantenerse%20saludables%20y%20a%20rejuvenecer>. (Consultado en fecha de 4/7/2023)

² National Institutes of Health: *Los beneficios de dormir*. Abril de 2013. Extraído de <https://salud.nih.gov/recursos-de-salud/nih-noticias-de-salud/los-beneficios-de-dormir#:~:text=Durante%20la%20noche%2C%20la%20frecuencia,energ%C3%ADa%20que%20hace%20el%20cuerpo>. (Consultado en fecha de 4/7/2023)

Las fases no REM son las siguientes:

- Fase I (etapa de adormecimiento): Esta es una fase de transición, en la que pasamos de un estado de vigilia a uno en el que empezamos a adormecernos. Representa los 10 primeros minutos del sueño.
- Fase II (etapa de sueño ligero): En esta fase tanto nuestra respiración como nuestro ritmo cardiaco se van ralentizando. Ocupa aproximadamente un 50% de cada ciclo del sueño y combina etapas de gran actividad cerebral con otras de menor intensidad.
- Fase III (etapa de sueño profundo o de sueño delta): Ocupa un 20% de cada ciclo del sueño y es la etapa más importante de todas, ya que va a determinar la calidad de nuestro descanso. Tanto nuestro ritmo respiratorio como nuestra presión arterial se encuentran a niveles muy bajos.

Encontramos una gran variedad de beneficios que acaban teniendo como causa común una salud del sueño adecuada. Estos no son solo físicos, sino que también se pueden relacionar con nuestra salud mental.

En lo que respecta a los primeros (los beneficios físicos), gran parte de los organismos del cuerpo humano se ven afectados. El sueño ayuda a reparar los vasos sanguíneos y el corazón y juega un papel importante en conseguir un crecimiento y desarrollo favorable y saludable. Pero también es clave en los procedimientos relacionados con hormonas como la insulina, aumentando la cantidad de azúcar en nuestro cuerpo si nuestro sueño no es adecuado. También permite mantener un equilibrio entre hormonas como la grelina y la leptina (hormonas que hacen sentir hambre y saciedad, respectivamente).

En cuanto al segundo tipo de beneficios (los relacionados con la salud mental), se podría decir, de forma general, que la falta de sueño afecta a nuestro humor y a nuestra eficiencia una vez estamos despiertos. Esto es causado porque, como explicado anteriormente, durante el sueño el cerebro se encuentra en funcionamiento, preparándose para el día siguiente. Si no se produce ese procedimiento nuestro nivel de atención, aprendizaje y bienestar general se verá reducido.

En resumen, un sueño no saludable aumenta el riesgo de padecer problemas de salud, estos problemas son conocidos como *trastornos del sueño*.

Trastornos del sueño:

Los trastornos del sueño no son considerados como una patología grave, pero si son los causantes de serias complicaciones de la vida diaria de la persona que los padece. El origen de estos problemas puede ser diverso, “en ocasiones, aparecen como efecto de otras enfermedades y otras, constituyen factores de riesgo que favorecen la aparición de otras patologías.”³ Los trastornos más frecuentes son los siguientes:

- Insomnio: El insomnio es la dificultad para conciliar el sueño o que este no sea reparador, acompañado por la insatisfacción de la persona que lo padece con la cantidad y/o calidad de su sueño. Conlleva somnolencia durante el día y “se puede relacionar con trastornos de ansiedad o depresión.”⁴
- Narcolepsia: Es una enfermedad neurológica poco común en la que de forma repentina y aleatoria se producen ataques de sueño que, en algunas ocasiones, se ven acompañados por cataplexia (pérdida súbita del tono muscular durante la vigilia).
- Hipersomnias: Una dificultad excesiva para mantenerse despierto durante el día, “aumentando hasta un 25% el sueño habitual”.
- Terrores nocturnos: Son episodios en los que se vive un despertar muy brusco en el cual la persona que los padece siente miedo intenso y suele gritar. Se relaciona con traumas y trastornos de ansiedad. Puede llevar a un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y respiratoria.

³ Clínica Universidad de Navarra: *¿Qué son los trastornos del sueño?*. Extraído de <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/trastornos-sueno> (Consultado en fecha de 8/7/2023)

⁴ Marta Mozas Alonso: *Los 6 trastornos del sueño más comunes*. 4/4/2022. Extraído de <https://institutoclaritas.com/los-6-trastornos-del-sueno-mas-comunes-y-estrategias-para-dormir-mejor/> (Consultado en fecha de 17/7/2023)

- Apnea obstructiva del sueño: Se produce por la obstrucción de la faringe durante el sueño, que no permite pasar el aire causando que la persona afectada cese de respirar durante un cierto tiempo.

Como he mencionado en el apartado de motivación personal, he tenido la oportunidad de crear esta monografía a partir de un trabajo de investigación del IRB de Lleida, a través del proyecto Itinera de la UdL. De los trastornos explicados, el trabajo se focaliza en la AOS (Apnea Obstructiva del Sueño) y, a continuación, entraré más en detalle en qué es, su impacto en nuestra salud y su relación con otra patología como es la hipertensión resistente.

Apnea del sueño:

Definición:

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno frecuente que se produce por un cese de la respiración mientras se duerme. Éste puede ser completo, dando lugar a una apnea, o parcial, dando lugar a una hipopnea. Las apneas e hipopneas que tienen lugar de forma repetida durante la noche se producen por el cierre u oclusión de la vía respiratoria superior (fosas nasales, boca, faringe y laringe), a causa de la relajación de los músculos de la parte posterior de la garganta (Figura 1). Esta relajación dificulta o impide el paso del aire hacia los pulmones, por lo que los niveles de oxígeno en sangre disminuyen drásticamente mientras que aumentan los de dióxido de carbono. Este cambio en los gases arteriales alerta al cerebro, que provoca un breve despertar, llamado *arousal*, para poder reabrir las vías respiratorias. Cuando se produce el despertar, se suele emitir un fuerte ronquido o ruido. En la gran mayoría de casos, la persona afectada por AOS no será consciente de haber tenido una perturbación de su respiración durante el sueño.

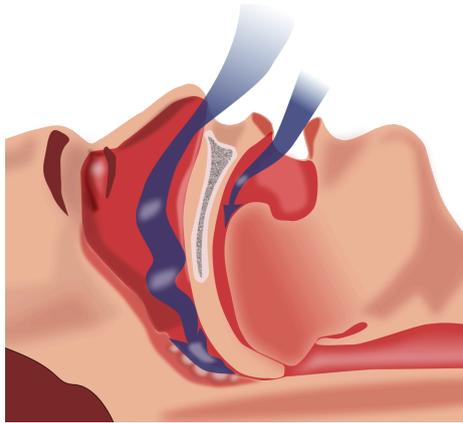


Figura 1. Definición de la AOS. ⁵

Estos episodios obstructivos pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos, y se pueden repetir hasta 30 veces o más en una hora de sueño. Son estos valores los que nos permiten determinar la gravedad de la AOS, a través del índice de apnea-hipopnea (IAH), que nos permite saber cuántas apneas e hipopneas se producen a lo largo de una hora de sueño. Si son menos de 5 eventos por hora se considera que no hay AOS, entre 5 y 14,9 se valora a un nivel leve de AOS, entre 15 y 29,9 el nivel es moderado, y a partir de 30 o más apneas-hipopneas por hora se considera una AOS grave.

Prevalencia:

Según la Asociación Española del Sueño “en España hay más de cinco millones de personas que tienen AOS (Figura 2)”.⁶ La prevalencia mundial también es considerablemente elevada, teniendo en cuenta que un 80% de los casos de AOS no están diagnosticados.

La prevalencia actual de la AOS en la población de mediana edad es de 24-26% en hombres y de 17-28% en mujeres⁷. Estos datos nos muestran que la AOS se debe considerar, actualmente, como un trastorno común a nivel mundial y que por lo tanto supone un peligro para la salud humana.

⁵ Wikipedia: Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. 8/1/2023. Extraído de: https://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_apnea-hipopnea_durante_el_sue%C3%B1o (Consultado en fecha de 17/7/2023)

⁶ Asociación Española de Enfermos del Sueño: *Síndrome de Apnea*. 2022. Extraído de <https://asenarco.es/el-sueno/trastornos-del-sueno/sindrome-de-apnea/> (Consultado en fecha de 18/7/2023)

⁷ Sapiña-Beltrán, E., Torres, G., Martínez-Alonso, M., Sánchez-de-la-Torre, M., Franch, M., Bravo, C., Masa, J. F., Felez, M., Fortuna-Gutiérrez, A. M., Abad, J., García-Río, F., Drager, L. F., Lee Chi-Hang, R., Martínez-García, M. Á., Barbé, F., & Dalmasas, M. (2018). Rationale and Methodology of the SARAH Trial: Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Archivos de bronconeumología*, 54(10), 518–523. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.002>

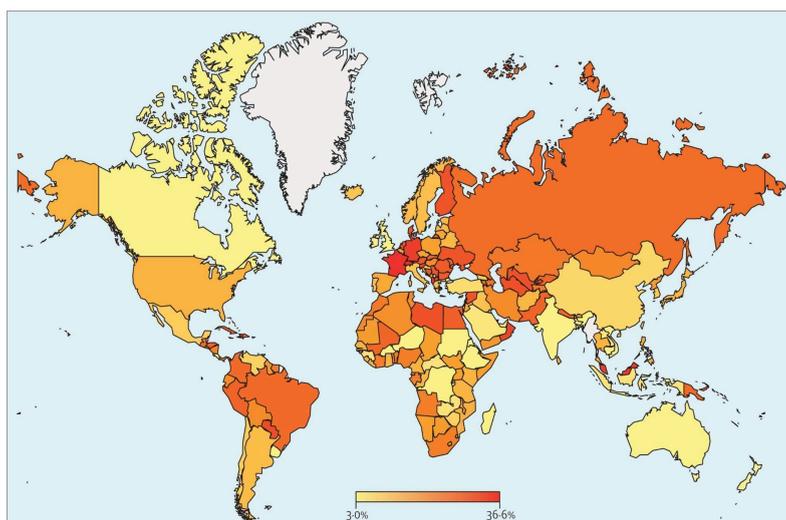


Figura 2. Prevalencia mundial de la AOS

Factores de riesgo:

Cualquier persona puede llegar a padecer AOS, pero, como en la mayoría de las enfermedades, hay condiciones que aumentan esta probabilidad. Hay factores que podemos modificar, como los hábitos tóxicos o no saludables, pero hay otros factores que son intrínsecos de cada persona, como los componentes genéticos.

Los principales factores de riesgo de la AOS son los siguientes:

- Edad: Con el paso del tiempo, la forma en la que nuestro cerebro controla nuestra respiración durante el sueño cambia. Además, es probable que se acumule tejido adiposo en la garganta y lengua por lo que, en general, el riesgo de padecer AOS aumenta con la edad.
- Antecedentes familiares y genéticos: Que algún familiar padezca AOS hace que sea más probable tenerlo también.
- Hábitos del estilo de vida: “Los fumadores tienen tres veces más posibilidades de presentar apnea obstructiva del sueño que las personas que nunca fumaron.”⁸ Fumar aumenta la inflamación en las vías respiratorias superiores. Otras sustancias como el alcohol, sedantes o tranquilizantes pueden afectar al funcionamiento de los músculos involucrados en la respiración.

⁸ Mayo Clinic: *Apnea del sueño*. 6/4/2023. Extraído de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631> (Consultado en fecha de 18/7/2023)

- Sexo: La AOS es mucho más común en la población masculina, suelen desarrollarla en su forma más grave y a una edad más temprana que las mujeres.
- Obesidad: Es una de las causas principales de la AOS. La gran cantidad de depósitos de grasa en el cuello dificulta el total funcionamiento de las vías respiratorias superiores.
- Insuficiencia cardíaca o renal: Puede crear una acumulación de líquido en el cuello, bloqueando las vías respiratorias superiores.

Manifestaciones clínicas:

La sintomatología de la AOS se puede separar en dos grupos. Por un lado, los síntomas diurnos, entre los que los más frecuentes son la somnolencia diurna excesiva, una dificultad para concentrarse, una sensación de extremo cansancio, cefalea matutina e incluso puede llevar a la depresión. Por otra parte, se encuentran los síntomas nocturnos, de los cuales los más comunes son los ronquidos y apneas observadas, asfixias e insomnio.

Diagnóstico:

Aunque los factores de riesgo juntamente a los síntomas del paciente nos pueden indicar o sugerir que éste podría padecer AOS, no nos dan la certeza suficiente para realizar un diagnóstico preciso. Para diagnosticar la AOS, el método más frecuente y eficaz es la polisomnografía (Figura 3). Se trata de un estudio del sueño que nos permite observar y analizar distintas funciones corporales durante las horas de sueño. Este procedimiento también nos permite descubrir si el paciente presenta alguna anomalía en las fases y ciclos del sueño, en qué momento se produce y por qué. La polisomnografía se realiza durante la noche, en una habitación adaptada especialmente para este estudio, en una unidad del sueño. Se le colocan al paciente electrodos en el mentón, el cuero cabelludo, los párpados y también en el pecho y en las extremidades para poder controlar las frecuencias cardíaca y respiratoria. Además, a partir de los datos obtenidos mediante los sensores conectados a estos electrodos, también conseguimos información sobre los movimientos o las posibles apneas que padezca el paciente durante la noche. A partir de la polisomnografía registramos las ondas cerebrales (electroencefalograma), el tiempo que se tarda en entrar en la fase REM, la frecuencia de apneas e hipopneas, y también, como se ha mencionado anteriormente, la frecuencia cardíaca y respiratoria. Todos estos datos nos permitirán saber si el paciente padece un trastorno del sueño y de cuál se trata.



Figura 3. Polisomnografía⁹

Por otra parte, existe otro método simplificado comúnmente utilizado para diagnosticar la AOS: la poligrafía respiratoria (Figura 4). Este estudio del sueño nos permite obtener datos similares a los de la polisomnografía, pero sin la necesidad de desplazar el paciente a una unidad del sueño en la que tenga que pasar la noche, sino que la puede realizar el paciente de forma independiente y desde su propio domicilio. La diferencia principal con respecto a la polisomnografía es que no se registra la actividad cerebral, en cambio, sí se controlan las variables cardiorrespiratorias. Para poder realizar esta prueba, el paciente deberá recoger el dispositivo de la clínica u hospital, allí también se le indicará la forma correcta de uso para obtener los resultados correctos. El dispositivo cuenta con dos cinturones que rodean el tórax, uno para controlar los movimientos torácicos y otro los abdominales. También tiene una cánula en la nariz y un sensor cerca de la boca que nos permiten saber si el paciente deja de respirar durante la noche, y durante cuánto tiempo. Finalmente, hay un pulsioxímetro que nos indica la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca del paciente.



Figura 4. Poligrafía respiratoria¹⁰

⁹ IStock: *Polisomnografía*. Extraído de: <https://www.istockphoto.com/es/fotos/polisomnograf%C3%ADa> (Consultado en fecha de 19/7/2023)

¹⁰ Instituto Peruano de Neurociencias: *Poligrafía respiratoria*. Extraído de: <https://ipn.pe/servicios/poligrafia-respiratoria/> (Consultado en fecha de 19/7/2023)

Tratamiento:

Los pacientes con una AOS leve podrían basar su tratamiento en cambiar sus hábitos de vida para que estos sean más sanos. Evitando sustancias como el alcohol o tratamientos que relajan el sistema nervioso central como sedantes y relajantes musculares¹¹, perder peso y dormir en posición de decúbito lateral. Por otra parte, los casos de pacientes con una AOS moderada o grave necesitan un tratamiento más intenso y a largo plazo.

Una posibilidad de tratamiento sería la colocación de un DAM (Dispositivo de Avance Mandibular). Se trata de una férula, adaptada a la boca del paciente, que tiene como objetivo mantener la mandíbula de este en una posición que abra la vía aérea, facilitando el paso del aire e impidiendo el colapso respiratorio. Aun así, el principal tratamiento recomendado, y también el más común, es la presión positiva continua en la vía respiratoria o CPAP. Este tratamiento consiste en el uso de la máquina de CPAP, que introduce aire a presión en las vías respiratorias, evitando de esta forma que se cierren y se produzca una apnea (Figura 5). Esta máquina está formada por tres partes, la primera es la máscara que cubre la nariz o la boca y la nariz, luego se encuentra el tubo a través del cual pasa el aire a presión y, finalmente, el motor encargado de generar y enviar el aire por el tubo hasta llegar al paciente. La CPAP es un tratamiento efectivo que mejora la calidad de vida de aquellos que la usan, creando mejoras en el sueño de forma general, disminución o desaparición de los ronquidos y reducción de la somnolencia diurna.¹²



Figura 5. Tratamiento CPAP¹³

¹¹ Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cardiovasculares: *Apnea del sueño*. 3/10/2022. Extraído de <https://espanol.ninds.nih.gov/es/trastornos/apnea-del-sueno> (Consultado en fecha de 19/7/2023)

¹² National Heart, Lung and Blood Institute: *CPAP*. 24/3/2022. Extraído de <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/cpap> (Consultado en fecha de 19/7/2023)

¹³ A domicilio salud: *Un estudio informará sobre los casos de apnea del sueño en Argentina*. Extraído de: <https://adomiciliosalud.com/un-estudio-informara-sobre-los-casos-de-apnea-del-sueno-en-argentina/> (Consultado en fecha de 19/7/2023)

Consecuencias en la salud:

Como se ha ido constatando a lo largo de la introducción, la AOS es una enfermedad grave. Conlleva una serie de consecuencias, si no es tratada, que pueden llegar a poner en peligro la vida de la persona que la padece. El no cumplir un sueño reparador aumenta la somnolencia y la fatiga diurna por lo que los accidentes automovilísticos o en el lugar de trabajo son más frecuentes. A esta situación se le añade una predisposición a la irritabilidad, al mal humor e, incluso, a la depresión.

De la misma forma que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar AOS, la apnea dificulta la pérdida de peso y, por lo tanto, predispone al desarrollo de la obesidad. La AOS favorece la aparición de una variedad de enfermedades cardíacas como la arteriosclerosis, arritmias y un incremento de la mortalidad cardiovascular. Se sigue el mismo patrón con las enfermedades neurológicas, siendo los pacientes con esta enfermedad más propensos a padecer un ictus o enfermedades neurodegenerativas. Además, como mencionado en apartados anteriores, la AOS causa un descenso en los niveles de oxígeno en sangre. Consecuentemente, aumenta la presión arterial y se sobrecarga el sistema cardiovascular, aumentando el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.

A continuación, entraremos más en detalle en la hipertensión arterial, su tipología, su prevalencia y su relación con la AOS.

Hipertensión arterial:

Nuestro corazón bombea sangre a través de las arterias, el movimiento de la sangre crea una fuerza contra las paredes de las arterias y esa fuerza es la que medimos y conocemos como presión arterial. La hipertensión arterial, como lo indica su propio nombre, es un aumento de esta presión. Como consecuencia de una variedad de patologías, la capacidad de las arterias para mantener los valores de presión correctos se ve alterada. Eso provoca que el corazón lata más deprisa y/o más fuerte, aumentando la presión.

Se considera como hipertensión una presión arterial que se encuentre por encima de 140/90 mmHg.¹⁴ Padecer diabetes, obesidad, ser fumador o los antecedentes familiares son

¹⁴ Organización Panamericana de la Salud: *Hipertensión*. 2023. Extraído de <https://www.paho.org/es/temas/hipertension#:~:text=La%20presi%C3%B3n%20arterial%20alta%20igual,para%20muertes%20por%20enfermedades%20cardiovasculares>. (Consultado en fecha de 20/7/2023)

algunos ejemplos de los factores de riesgo que aumentan las probabilidades de llegar a estos niveles de presión arterial.

En lo que respecta a los métodos utilizados para medir la presión arterial, el más recurrente es el manguito. Este dispositivo se coloca alrededor del brazo y se infla presionando la arteria y permitiendo leer la presión arterial. Este procedimiento se realiza en la consulta, y generalmente se obtienen los valores de presión arterial a partir de la media de dos repeticiones consecutivas. Sin embargo, en algunas ocasiones el manguito no es totalmente fiable, ya que algunos pacientes pueden padecer lo que se conoce como síndrome de la bata blanca, los nervios que presentan algunos pacientes a la hora de ir al médico pueden llevar a que su presión arterial se vea alterada y sea, en ese instante concreto, más alta de lo que es realmente. Por este motivo, es más recomendable utilizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Esta prueba nos permite medir la presión arterial fuera del contexto médico-hospitalario, durante las 24 horas del día en las que el paciente sigue su rutina diaria¹⁵, siendo los resultados mucho más precisos y fiables. La MAPA está programada para inflar el manguito cada 20 minutos durante el día (de las 8h a las 22h) y cada hora durante la noche (de las 22h a las 8h).

El tratamiento de la hipertensión arterial consiste en la administración de fármacos antihipertensivos. En algunos casos un solo fármaco no es suficiente. Si un paciente requiere la toma de 3 o más fármacos antihipertensivos para controlar su presión arterial, se considera que sufre hipertensión arterial resistente.

Hipertensión arterial resistente:

Definición:

Este tipo de hipertensión se considera como el más grave y difícil de tratar, ya que su propia definición se basa en su resistencia a los fármacos antihipertensivos. Se trata de hipertensión arterial resistente cuando el paciente no consigue llegar al objetivo de una presión arterial < 140/90 mmHg, a pesar de ser tratado con la combinación de los tres fármacos antihipertensivos principales y haber realizado cambios en su estilo de vida.

¹⁵ Clínica Universidad de Navarra: *Monitorización ambulatoria de la presión arterial*. Extraído de <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/monitorizacion-ambulatoria-presion-arterial> (Consultado en fecha de 28/7/2023)

También se consideran como pacientes de hipertensión arterial resistente aquellos que consigan llegar al objetivo de presión arterial pero únicamente con ≥ 4 fármacos antihipertensivos.

Es clave para las personas afectadas por esta enfermedad cuidar sus hábitos diarios por lo que se suele recomendar la disminución de la ingesta de sal (4 a 6 gramos al día), una dieta equilibrada y rica en frutas y verduras y en la que se elimine o reduzca significativamente el consumo de alcohol. También es crucial realizar ejercicio aeróbico diario que ayude a combatir la obesidad.

Existen diferentes perfiles de los pacientes con esta enfermedad, pero las mujeres, los afroamericanos y gente que padece obesidad y diabetes tienen más tendencia a sufrir hipertensión arterial resistente.

Prevalencia:

Es complicado conseguir su prevalencia pero de forma general esta enfermedad afecta alrededor del 12% de la población. Por ejemplo, encontramos en datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* una prevalencia de 12,3%. Además, entre un 10% y un 20% de los individuos hipertensos también padece hipertensión arterial resistente.¹⁶

La hipertensión arterial resistente se encuentra estrechamente relacionada con la AOS. Encontramos que hasta un 83% de los pacientes con hipertensión arterial resistente también padece AOS, indicando una clara relación entre estas dos enfermedades.¹⁷

Relación entre la hipertensión arterial resistente y la AOS:

Como se ha ido mostrando a lo largo de la introducción, existe una relación entre la hipertensión arterial resistente y la AOS. Una gran proporción de los pacientes que padecen una de estas enfermedades, también se ven afectados por la otra. Aun así, siguen existiendo muchas incógnitas en cuanto al porqué de esta relación. Un posible vínculo entre la AOS y la hipertensión arterial resistente podría ser la obesidad. Esta se define como un estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general

¹⁶Brant, L. C. C., Passaglia, L. G., Pinto-Filho, M. M., de Castilho, F. M., Ribeiro, A. L. P., & Nascimento, B. R. (2022). The Burden of Resistant Hypertension Across the World. *Current hypertension reports*, 24(3), 55–66. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01173-w>

¹⁷ Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica: *La Apnea del Sueño puede causar Hipertensión Arterial*. 2023. Extraído de

<https://www.neumomadrid.org/la-apnea-del-sueno-puede-causar-hipertension-arterial/#:~:text=Estas%20dos%20enfermedades%20est%C3%A1n%20muy%20n%C3%BAmero%20alcanza%20el%2083%25>. (Consultado en fecha de 1/8/2023)

de grasa en el cuerpo.¹⁸ La obesidad se define como un estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.¹⁹ Es uno de los factores de riesgo más relevantes para desarrollar ambas enfermedades. Por lo tanto, una posible conexión entre estas dos patologías podría estar vinculada a la obesidad. Sin embargo, no se conoce por completo la relación que tiene la obesidad con la AOS en el contexto de pacientes con HTA resistente. Este estudio trata de dar respuesta a esa pregunta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Pregunta de investigación:

En pacientes con hipertensión arterial resistente, ¿está relacionada la presencia y la severidad de la AOS (Apnea Obstructiva del Sueño) con un incremento de los parámetros antropométricos de obesidad (índice de masa corporal, perímetro de cuello, cintura y cadera)?

Hipótesis:

En pacientes con hipertensión resistente, la presencia y la severidad de la AOS se asocia con un incremento de los parámetros antropométricos de obesidad (índice de masa corporal, perímetro de cuello, cintura y cadera).

Objetivos:

Evaluar, en pacientes con hipertensión resistente, si la presencia y la severidad de la AOS se asocia con un incremento de los parámetros antropométricos de obesidad (índice de masa corporal, perímetro de cuello, cintura y cadera).

¹⁸ Organización Mundial de la Salud: *Obesidad y sobrepeso*. 9/6/2021. Extraído de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado en fecha de 2/12/2023)

¹⁹ Organización Mundial de la Salud: *Obesidad y sobrepeso*. 9/6/2021. Extraído de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado en fecha de 2/12/2023)

METODOLOGÍA

Diseño del estudio SARAH y población de estudio:

Este trabajo se enmarca en el estudio SARAH (Evaluación de eventos cardiovasculares a largo plazo en pacientes con Apnea Obstruktiva del Sueño e Hipertensión Arterial Resistente, con y sin tratamiento con CPAP). Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en el que se incluyen los pacientes con hipertensión arterial resistente que acudan a consulta en alguno de los centros involucrados en el proyecto. Los centros son los siguientes: Hospital Arnau de Vilanova – Santa Maria (Lleida), Hospital La Fe (Valencia), Hospital de Araba (Vitoria), Hospital Parc Taulí (Sabadell), Hospital La Paz (Madrid) y Hospital de Guadalajara (Guadalajara).

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con hipertensión arterial resistente de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana del Corazón (AHA). Estos criterios son los siguientes:
 - Pacientes con una presión arterial media de 24 horas en la MAPA que permanece a niveles superiores de 130/180 mmHg a pesar de ser tratado con tres fármacos antihipertensivos.
 - Pacientes que solo consiguen llegar a una presión arterial controlada tras ser tratados con 4 o más fármacos antihipertensivos.
- Los pacientes deben tener entre 18 y 75 años.
- Los pacientes deben firmar el consentimiento para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Sufrir hipertensión arterial secundaria a otras causas, como las endocrinológicas.
- Cualquier proceso o situación que limite la esperanza de vida a menos de un año, como por ejemplo una neoplasia activa.

- Tener AOS que haya sido diagnosticada previamente y se encuentre en tratamiento en el momento de la inclusión al estudio.

La AOS no se tiene en cuenta como criterio de inclusión o exclusión ya que es una de las variables que se analizan en el estudio.

Aspectos éticos:

En el proceso metodológico de todo estudio es fundamental tener en cuenta los aspectos éticos con los que este puede llegar a intervenir. En el caso de este estudio se han abordado los siguientes:

- Se ha informado a cada uno de los participantes en el estudio de la naturaleza y propósito de este. Los pacientes han firmado un consentimiento informado para participar en el estudio (Ver documento de Consentimiento Informado en el apartado Anexos).
- Los derechos de los pacientes están protegidos, en todo momento, por la declaración de Helsinki.
- Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Arnau de Vilanova, que es el centro coordinador del estudio.
- Todos los datos relativos al estudio están almacenados en una base de datos con acceso restringido y protegido por una clave de acceso que sólo conoce el Dr. Ferran Barbé (Investigador Principal).

Recogida de datos:

En el estudio SARA, se recogen numerosas variables y datos de los pacientes. Estas variables se agrupan en las siguientes categorías:

- Variables sociodemográficas y antropométricas: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia del cuello, cadera y cintura, etc.
- Historia clínica: hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y alcohol, presencia de otras enfermedades diagnosticadas como diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, etc.

- Variables relacionadas con la presión arterial: fecha de diagnóstico de hipertensión resistente, valores de presión arterial obtenidos con manguito en la consulta, valores de presión arterial obtenidos con la MAPA de 24 horas, tipo de tratamiento antihipertensivo, número de fármacos administrados, etc.
- Variables relacionadas con la AOS: síntomas, fecha de diagnóstico de la AOS, tipo de dispositivo diagnóstico, IAH, y otras variables para evaluar la severidad de la AOS.
- Pruebas analíticas de rutina: colesterol, glucosa, insulina, sodio, potasio, calcio, triglicéridos, etc.

Variables de estudio:

Variables independientes: parámetros para diagnosticar y evaluar la severidad de la AOS

- IAH: Como mencionado anteriormente, el índice de apnea-hipopnea o IAH nos permite saber cuántos de eventos respiratorios se producen de media a lo largo de una hora de sueño. Este dato se obtiene a través de una prueba de sueño, que puede ser polisomnografía o poligrafía respiratoria. En el estudio SARAH, el IAH se obtiene a partir de una poligrafía respiratoria.

Variables dependientes: parámetros para evaluar la severidad de la obesidad

- IMC: El índice de masa corporal o IMC es una medida de obesidad que se calcula como el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de su estatura en metros. Estos datos se consiguen en la primera consulta médica que se le realiza al paciente. El peso de los pacientes se evalúa mediante una báscula convencional, y la altura mediante un instrumento de medida de altura estándar. Sus unidades son kg/m^2 . La incerteza de la medida se estima en ± 100 g para el peso y ± 1 cm para la altura.
- Circunferencia del cuello: Se mide el perímetro del cuello en la primera consulta médica que se le realiza al paciente, usando una cinta métrica convencional. Sus unidades son cm. La incerteza de la medida se estima en ± 1 cm.
- Circunferencia de la cadera: Se mide el perímetro de la cadera en la primera consulta médica que se le realiza al paciente, usando una cinta métrica

convencional. Sus unidades son cm. La incerteza de la medida se estima en ± 0.3 cm.

- Circunferencia de la cintura: Se mide el perímetro de la cintura en la primera consulta médica que se le realiza al paciente, usando una cinta métrica convencional. Sus unidades son cm. La incerteza de la medida se estima en ± 0.3 cm.

Variables controladas: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Análisis de datos:

El análisis de los datos de este estudio ha sido realizado a través del programa estadístico R. El programa es usado en los proyectos de investigación del IRB y es por este motivo que he podido acceder y trabajar con este programa. R me ha permitido realizar un análisis riguroso y preciso y, por lo tanto, obtener unos resultados minuciosos que aportan veracidad a este estudio.

A continuación, se detalla el procedimiento seguido para analizar los datos:

- Lectura de los paquetes estadísticos:

R incluye paquetes estadísticos que cuentan con funciones, datos y código específicos. Para poder usarlos, se deben añadir a la sesión que está siendo utilizada para que el programa los lea y analice los datos de la forma en la que se lo indican los paquetes. En este caso, se han utilizado los que se pueden observar en la imagen que encontramos a continuación.

```
library(Hmisc)
library(dplyr)
library(compareGroups)
library(ggplot2)
```

- Lectura de los datos:

A continuación, presentamos al programa R los datos con los que queremos trabajar para que los pueda leer. En este caso son los del proyecto SARAH.

```
#Read Data
data=read.csv('SARAH_DATA_2023-08-11_0958.csv')

#Setting Factors(will create new variable for factors)
#Setting Hmisc::labels
```

- Identificación de las variables de interés:

De todas las variables incluidas en el estudio SARA, indicamos las que queremos tener en cuenta para este estudio estadístico. Siendo estas la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el IAH, el IMC y las circunferencias de cuello, cintura y cadera de los pacientes.

```
vars<-c("ana_age","ana_sex", "ana_ant_smoker","res_ahi",  
        "ana_ant_bmi", "ana_ant_waist","ana_ant_hip","ana_ant_neck")
```

- Análisis estadístico de los datos:

El análisis de los datos se divide en dos etapas. En primer lugar, se estudia la relación entre los parámetros antropométricos de obesidad y la presencia de AOS. Este análisis da lugar a la comparativa 1. En segundo lugar, se estudia la relación entre los parámetros antropométricos de obesidad y la severidad de la AOS. Este análisis da lugar a la comparativa 2.

1. Categorías de diagnóstico de AOS

- Creación de los grupos de estudio: No AOS y AOS:

Separamos a los pacientes con relación a su diagnóstico de AOS. Le indicamos al programa el valor de IAH a partir del cual se considera que se padece la enfermedad. Los pacientes con IAH <5 eventos/h se categorizan como "No AOS" y los pacientes IAH ≥5 eventos/h se categorizan como "AOS".

```
inicial$res_ahi_cat[inicial$res_ahi<5]<-"No AOS"  
inicial$res_ahi_cat[inicial$res_ahi>=5]<-"AOS"
```

- Comparativa 1. No AOS vs. AOS:

Creamos una tabla que compara las variables antropométricas seleccionadas anteriormente en los grupos creado en el paso anterior (No AOS y AOS).

```
res1<-compareGroups(res_ahi_cat ~ .,data=inicial[,c("res_ahi_cat", vars)],method=NA)  
taula1<-createTable(res1,show.n = TRUE)  
taula1
```

2. Categorías de severidad de la AOS

- Creación de los grupos de estudio: No AOS, AOS leve, moderado y grave:

Separamos a los pacientes con relación a la severidad de la AOS. Para ello se le indica al programa los valores de IAH que crearan las diferentes categorías. IAH <5 eventos/h se categorizan como “No AOS”, $5 < \text{IAH} \leq 15$ eventos/h se categoriza como “AOS leve”, $15 < \text{IAH} \leq 30$ eventos/h se categoriza como “AOS moderado” y, finalmente, IAH ≥ 30 eventos/h se categoriza como “AOS grave”.

```
inicial$severitat[inicial$res_ahi<5]<-"No AOS"  
inicial$severitat[inicial$res_ahi>=5 & inicial$res_ahi<15]<-"AOS Leve"  
inicial$severitat[inicial$res_ahi>=15 & inicial$res_ahi<30]<-"AOS Moderado"  
inicial$severitat[inicial$res_ahi>=30]<-"AOS grave"
```

- Comparativa 2. No AOS vs. AOS leve vs. AOS moderado vs. AOS severo

Creamos una tabla que compara las variables antropométricas seleccionadas anteriormente en los grupos creados en el paso anterior (No AOS, AOS leve, AOS moderado y AOS severo).

```
res2<-compareGroups(severitat ~ .,data=inicial[,c("severitat", vars)],method=NA)  
taula2<-createTable(res2,show.n = TRUE, show.p.trend = TRUE)  
taula2
```

3. Representación gráfica de la relación entre la AOS y las medidas antropométricas de obesidad

Creamos cuatro gráficas para evaluar gráficamente la relación entre la AOS y las cuatro medidas antropométricas de obesidad. Las distintas variables antropométricas aparecen en el eje Y, mientras que en el eje X siempre se encontrará el IAH (eventos/h). Se le pide al programa incluir el título de cada variable en su gráfica correspondiente y sus unidades de medida, además de indicar el color de la gráfica y que este sea el mismo para todas.

```

#IMC
g1<-ggplot(inicial, aes(res_ahi, ana_ant_bmi)) +
  geom_point() +
  geom_smooth(method=lm, color="green4") +
  scale_x_continuous("IAH (eventos/h)") +
  scale_y_continuous("IMC (kg/m3)") +
  ggtitle("IMC")

#Perímetro de la cintura
set.seed(1993)
g2<-ggplot(inicial, aes(res_ahi, ana_ant_waist)) +
  geom_jitter(width=0.05) +
  geom_smooth(method=lm, color="green4") +
  scale_x_continuous("IAH (eventos/h)") +
  scale_y_continuous("Perímetro de la cintura (cm)") +
  ggtitle("Perímetro de la cintura")

#Perímetro de la cadera
g3<-ggplot(inicial, aes(res_ahi, ana_ant_hip)) +
  geom_point() +
  geom_smooth(method=lm, color="green4")+
  scale_x_continuous("IAH (eventos/h)") +
  scale_y_continuous("Perímetro de la cadera (cm)") +
  ggtitle("Perímetro de la cadera")

#Perímetro del cuello
g4<-ggplot(inicial, aes(res_ahi, ana_ant_neck)) +
  geom_point() +
  geom_smooth(method=lm, color="green4") +
  scale_x_continuous("IAH (eventos/h)") +
  scale_y_continuous("Perímetro del cuello (cm)") +
  ggtitle("Perímetro del cuello")

gridExtra::grid.arrange (g1, g2, g3, g4, nrow=2)

```

- Tipos de variables y test estadísticos aplicados:

Las variables cualitativas (no numéricas), como el sexo y los hábitos tabáquicos del paciente, se expresan a través del número de casos y su respectivo porcentaje. Las variables cuantitativas (numéricas), como la edad y los parámetros antropométricos, se pueden expresar en forma de media (desviación estándar), en el caso de que la variable siga una distribución normal, o mediana [percentil 25; percentil 75], en el caso de que la variable siga una distribución no normal. La mediana nos indica que el resultado mostrado se encuentra exactamente en la mitad (mediana) de todos los datos obtenidos, 50% de los pacientes tienen un resultado más elevado y el otro 50% menor.

Para realizar el análisis estadístico de los datos, se utiliza una prueba estadística diferente para cada variable en función de su tipología y distribución. Utilizamos chi-squared test para variables cualitativas. En cuanto a las variables cuantitativas, primero se evalúa si las variables siguen una distribución normal o no, mediante el Shapiro-Wilk test. Después, para el análisis estadístico de las variables cuantitativas, utilizamos t-test para aquellas que siguen una distribución normal, y un test no paramétrico equivalente para aquellas que no siguen una distribución normal.

En la comparativa 1, la tabla incluye el p-valor. El p-valor es un parámetro estadístico que indica la probabilidad de que la diferencia observada entre los grupos sea debida al

azar. Siempre que el p-valor sea < 0.05 se considerará que la diferencia observada es real y no fruto del azar.

En la comparativa 2, la tabla incluye el p-for-trend. En esta comparativa la distribución de los grupos es importante, ya que indica la severidad de la enfermedad. El p-for-trend es un parámetro estadístico que indica la probabilidad de que la diferencia observada entre los grupos siga una tendencia lineal. Se considerará que lo es siempre que el p-for-trend sea < 0.05 .

RESULTADOS

Descripción de la población:

Este estudio se basa en los datos obtenidos de 576 participantes que padecen hipertensión arterial resistente, incluidos en el estudio SARA. Como se puede observar en la tabla 1 hay 84 pacientes que no padecen AOS, mientras que los 492 restantes sí se ven afectados por la enfermedad. Los datos mostrados en esta tabla nos aportan información sobre la población participante en el estudio, pero también nos muestra unas primeras diferencias entre los participantes con y sin AOS.

En cuanto a la edad de los participantes, sí existe una diferencia entre los dos grupos, siendo la mediana del grupo AOS superior y, por lo tanto, contando este grupo con pacientes de mayor edad. En lo que respecta al sexo, hay un mayor porcentaje de hombres en el estudio independientemente del grupo, pero en el caso de los pacientes con AOS podemos ver cómo hay una diferencia mayor entre hombres y mujeres, con un 71,5% siendo participantes masculinos. No encontramos diferencias entre grupos en el hábito tabáquico, ya que observando el p-valor podemos ver como la diferencia entre los dos grupos no es significativa.

Finalmente, encontramos el IAH, este es el parámetro que determina la diferencia principal entre los dos grupos. En el grupo no AOS encontramos unos valores que corresponden a valores en los que no se considera que el paciente padece de AOS pero, en cambio, en el caso del grupo AOS la mediana nos aporta un valor que se clasificaría en el grupo de AOS moderado.

	No AOS N=84	AOS N=492	p-valor
Edad (años)	62.0 [52.0;68.2]	64.0 [57.0;69.0]	0.029
Sexo			<0.001
Hombre	43 (51.2%)	352 (71.5%)	
Mujer	41 (48.8%)	140 (28.5%)	
Hábito tabáquico			0.458
Nunca fumador	40 (48.2%)	223 (45.9%)	
Exfumador	14 (16.9%)	63 (13.0%)	
Fumador activo	29 (34.9%)	200 (41.2%)	
IAH (eventos/h)	2.75 [1.85;4.10]	19.5 [11.1;35.9]	<0.001

Tabla 1. Características de la población en función del diagnóstico de AOS. Los resultados se muestran en forma de número (%) para variables cualitativas y mediana [percentil 25; percentil 75] para variables cuantitativas. Definición de los grupos de estudio: IAH <5 eventos/h: "No AOS"; IAH ≥5 eventos/h: "AOS". Definición de abreviaturas: AOS: apnea obstructiva del sueño; IAH: índice de apnea-hipopnea.

Comparativa 1: grupo No AOS vs grupo AOS:

La tabla 2 nos permite comparar las variables antropométricas entre los grupos de diagnóstico de AOS. Podemos observar que el p-valor de todas las variables es menor de 0,05 por lo que podemos tomar como reales las diferencias entre los dos grupos. En todas las variables antropométricas encontramos un valor superior en el caso del grupo de los pacientes con AOS. Esto deja como evidencia que los pacientes con AOS cuentan con unas variables antropométricas más elevadas que aquellos que no padecen la enfermedad.

	No AOS N=84	AOS N=492	p-valor
IMC (kg/m ³)	29.1 [26.6;32.3]	31.8 [28.9;35.0]	<0.001
Perímetro cintura (cm)	99.5 [92.2;107]	107 [100;115]	<0.001
Perímetro cadera (cm)	105 [101;112]	108 [102;115]	0.028
Perímetro cuello (cm)	38.5 [36.0;42.0]	41.0 [38.0;44.0]	<0.001

Tabla 2. Comparativa de las variables antropométricas entre los grupos no AOS y AOS. Los resultados se muestran en forma de mediana [percentil 25; percentil 75], dado que son variables cuantitativas que siguen una distribución no normal. Definición de los grupos de estudio: IAH <5 eventos/h: “No AOS”; IAH ≥5 eventos/h: “AOS”. Definición de abreviaturas: AOS: apnea obstructiva del sueño; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal.

Comparativa 2: grupo No AOS vs AOS leve vs AOS moderado vs AOS severo:

La tabla 3 nos permite comparar las variables antropométricas entre los grupos de severidad de AOS. Esta tabla nos permite saber si los resultados obtenidos en el apartado anterior y la tendencia que estos muestran continúa cuando se separa la AOS en sus diferentes categorías de severidad.

La mayoría de los pacientes se encuentran en la categoría de AOS leve (193 pacientes), pero aún así encontramos una gran cantidad de pacientes que sufren de AOS severo (158 pacientes) o moderado (141 pacientes).

En todas las variables antropométricas se observa un aumento de los valores a medida que aumenta la severidad de AOS. Además, si nos fijamos en el p-for-trend, en cada una de las variables se encuentra por debajo de 0,05, por lo que podemos considerar que estas aumentan de forma lineal juntamente a la severidad de la enfermedad.

	No AOS N=84	AOS Leve N=193	AOS Moderado N=141	AOS Severo N=158	p-for-trend
IMC	29.1 [26.6;32.3]	30.9 [27.7;33.7]	31.5 [28.7;34.4]	33.8 [30.5;37.3]	<0.001
Perímetro cintura (cm)	99.5 [92.2;107]	105 [98.0;113]	106 [99.0;114]	112 [104;121]	<0.001
Perímetro cadera (cm)	105 [101;112]	106 [102;112]	107 [100;113]	110 [104;118]	<0.001
Perímetro cuello (cm)	38.5 [36.0;42.0]	40.0 [37.0;43.0]	41.0 [39.0;44.0]	43.0 [40.9;45.0]	<0.001

Tabla 3. Comparativa de las variables antropométricas entre los grupos No AOS, AOS leve, AOS moderado y AOS severo. Los resultados se muestran en forma de mediana [percentil 25; percentil 75], dado que son variables cuantitativas que siguen una distribución no normal. Definición de los grupos de estudio: IAH <5 eventos/h: “No AOS”; 5<IAH≤15 eventos/h: “AOS Leve”; 15<IAH≤30 eventos/h: “AOS Moderado”; IAH ≥30 eventos/h: “AOS Severo”. Definición de abreviaturas: AOS: apnea obstructiva del sueño; IMC: índice de masa corporal.

Representación gráfica de la relación entre la AOS y las medidas de obesidad:

La representación de los resultados a través de las gráficas permite ver de forma más directa y clara los resultados expresados anteriormente en tablas. Hemos creado una gráfica para cada una de las variables antropométricas, que se encuentran en el eje Y, y el IAH que se encuentra en el eje X, mostrando la severidad de la AOS.

En todas las gráficas encontramos una correlación positiva que confirma la información extraída de las tablas. El aumento de las variables antropométricas se ve linealmente relacionado con el aumento de la severidad de la AOS, cuanto más grave la AOS más elevados son los valores de las variables antropométricas de obesidad.

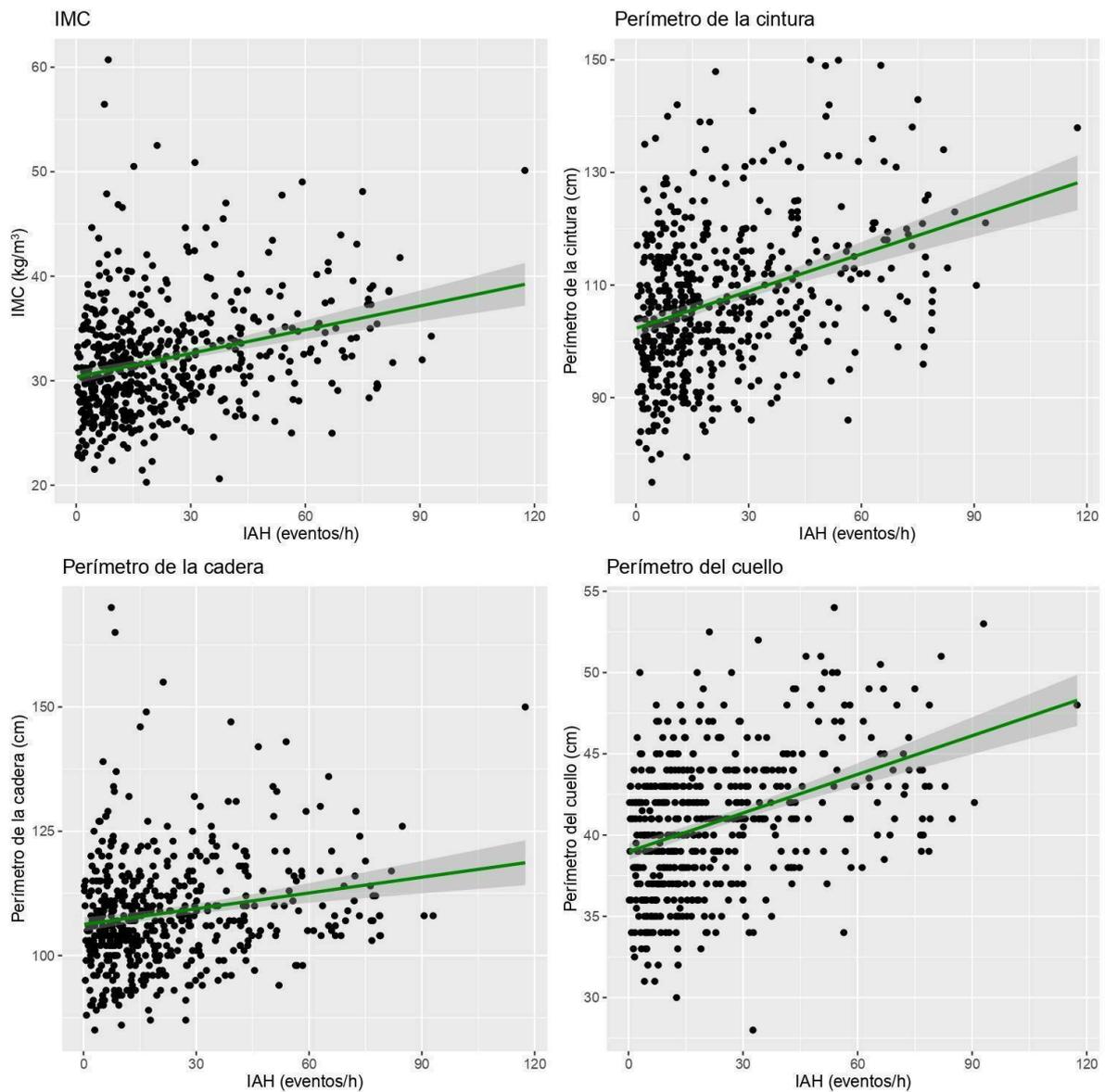


Figura 6. Representación gráfica de la relación entre la AOS y las medidas de obesidad. El eje x representa el IAH (variable independiente), y el eje y muestra los distintos parámetros antropométricos de obesidad (variables dependientes). Definición de abreviaturas: IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los datos expuestos en los apartados anteriores muestran una tendencia clara que nos permite confirmar nuestra hipótesis. Cabe recordar que la hipótesis formulada presupone una correlación entre el aumento de la severidad de la AOS y el de las variables antropométricas de obesidad. Para empezar, a través de la comparativa 1 podemos observar que hay una clara diferencia entre los grupos de pacientes que padecen de AOS y los que no. Contando los primeros con unas variables antropométricas de obesidad (índice de masa corporal, perímetro de cuello, cintura y cadera) considerablemente más elevadas. Además, la comparativa 2 así como también las representaciones gráficas nos permiten constatar que, en pacientes con hipertensión arterial resistente, existe la presencia y la severidad de la AOS están relacionadas con el aumento de las medidas antropométricas de obesidad.

Estudios anteriores relacionan las variables antropométricas con una de las dos enfermedades estudiadas²⁰ (HTA resistente o AOS). Otras, estudian la relación entre estas dos teniendo en cuenta otras variables diferentes de las mencionadas.²¹ En cambio, pocos estudios mencionan ambas enfermedades y su relación a través de las variables antropométricas de obesidad.

Como se ha mencionado en apartados anteriores, la obesidad es uno de los factores de riesgo principales en la AOS, ya que una mayor cantidad de grasa en el cuello dificulta el funcionamiento de las vías respiratorias. Pero este no es el único valor de la obesidad que se relaciona con la presencia de AOS. Al contrario, todas las variables antropométricas de la obesidad tienen un gran efecto en la enfermedad. Un aumento del perímetro abdominal debido al exceso de grasa puede comprimir la pared torácica del paciente y, por lo tanto, reducir su capacidad pulmonar y aumentar las posibilidades de que se produzca el colapso de las vías respiratorias superiores. También se relacionan a través del IMC, considerándose que un aumento de peso del 10% se asocia con un aumento de seis veces en el riesgo de AOS.²²

²⁰ Oliveras, A., & de la Sierra, A. (2014). Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *Journal of human hypertension*, 28(4), 213–217. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.77>

²¹ Prabhakar, N. R., Peng, Y. J., & Nanduri, J. (2020). Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*, 130(10), 5042–5051. <https://doi.org/10.1172/JCI137560>

²² Obymed: *La obesidad y su relación con la apnea del sueño*. 17/3/2021. Extraído de: <https://www.obymed.es/la-obesidad-y-su-relacion-con-la-apnea-del-sueno/> (Consultado en fecha de 14/9/2023)

En la HTA, la obesidad también es considerada como un factor de riesgo, ya que se ha estimado que el 60-70% de la HTA en adultos es debida a la adiposidad.²³ Además, existe una relación lineal directa entre la obesidad y la presión arterial: a medida que aumenta el peso, aumenta la presión arterial.

Estos datos dejan en evidencia que unos valores elevados de las variables antropométricas de obesidad, como son los de la mayoría de las participantes del estudio, suponen un grave riesgo para la salud de estos.

Teniendo en cuenta que todos los participantes del estudio ya padecen de HTA resistente, una enfermedad grave y difícil de tratar, es significativo que la gran mayoría de ellos (492 de 576) padezcan también de AOS. Además, podemos observar en la tabla 1 que los valores de IAH de los participantes con AOS se encuentran de media en la franja de AOS moderado, por lo que padecen de la enfermedad con una severidad considerable.

La tabla 3 muestra que más de la mitad de los participantes del estudio padece de AOS moderado o severo. Esto conlleva un aumento de la severidad de su HTA resistente y de los valores de sus variables antropométricas. Consecuentemente, sus problemas de salud se verán agravados.

Los resultados obtenidos del análisis de los datos del proyecto SARAH son un reflejo de la sociedad actual y del rol de la alimentación en ésta. En efecto, existe una tendencia actual de comer comida rápida, poco sana y siguiendo horarios de comidas muy irregulares Según la OMS en 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas.²⁴

Todos estos factores pueden ser debidos al ritmo frenético de la sociedad de hoy en día, una sociedad en la que hemos empezado a poner otros aspectos de nuestra vida, como sería el trabajo, por delante de la alimentación, olvidando que esta es fundamental para el correcto funcionamiento de nuestro organismo. La obesidad aumenta los riesgos de desarrollar otras enfermedades, pero además agrava las que ya se padecen.

²³ Archivos de Cardiología de México: *Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad*. 1/2/2017. Extraído de: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-avance-fisiopatologia-hipertension-arterial-secundaria-obesidad-S1405994017300101#:~:text=En%20las%20C3%BAltimas%20d%C3%A9cadas%20los.es%20debida%20a%20la%20adiposidad>. (Consultado en fecha de 14/9/2023)

²⁴ Organización Mundial de la Salud: *Obesidad y sobrepeso*. 9/6/2021. Extraído de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado en fecha de 15/9/2023)

Los resultados del estudio confirman el sobrepeso como vínculo entre la AOS y la HTA resistente. Por ello, es crucial aplicar medidas para optimizar la pérdida de peso en estos pacientes, y mejorar su salud de forma general. Hay distintos pasos a seguir para bajar de peso, comenzando por la dieta, que debería contar con una consumición de frutas y verduras diarias, además de la reducción de alimentos ricos en grasas y azúcares. También es clave realizar actividad física diariamente y eliminar el consumo de tabaco y alcohol.²⁵ Por último, y haciendo referencia a la introducción del estudio, los resultados muestran la importancia del sueño y el impacto que puede llegar a tener en nuestra salud, confirmando así que es un aspecto de nuestra rutina al cual debemos prestar más atención.

EVALUACIÓN DEL ESTUDIO

Como he mencionado a lo largo de este estudio, he tenido la oportunidad de trabajar de forma directa con el Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida. Esto me ha permitido contar con datos rigurosos procedentes de un estudio realizado anteriormente por los investigadores/as del IRB, pero también recibir apoyo metodológico por parte de algunos de ellos. Esta colaboración es una de las principales fortalezas de mi trabajo, ya que le aportan veracidad.

Por otra parte, es innegable que mi falta de conocimientos previos en el programa estadístico R me dificultó la posibilidad de realizar un análisis estadístico en más profundidad y mi independencia a la hora de utilizar el programa.

A largo plazo, los pacientes que han participado en el estudio podrán volver a ser analizados para así comprobar el efecto que supone en ellos el tratamiento de la CPAP, esta continuación del trabajo es la que se encuentra en el estudio SARAH.

²⁵ Clínica Londres: *Cómo prevenir la obesidad: hábitos y consejos*. 27/10/2021. Extraído de: <https://www.clinicalondres.es/blog/nutricion/como-prevenir-la-obesidad-habitos-y-consejos.html> (Consultado en fecha de 16/9/2023)

CONCLUSIONES

La hipótesis de este trabajo ha podido ser comprobada a lo largo del mismo. Concluimos que, en pacientes con hipertensión arterial resistente, la presencia y la severidad de la AOS se asocia con un incremento de los parámetros antropométricos de obesidad (índice de masa corporal, perímetro de cuello, cintura y cadera). El aumento de la severidad de la AOS supone un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y neurodegenerativas, padecer un ictus o incluso aumentar las posibilidades de mortalidad cardiovascular. Por consiguiente, es fundamental implementar programas para optimizar la pérdida de peso en los pacientes con AOS e hipertensión arterial resistente, a través de buenos hábitos de dieta y entrenamiento físico para poder evitar un aumento en la severidad de ambas enfermedades, y la probabilidad de desarrollar otras patologías.

Para concluir este trabajo me gustaría aportar mis pensamientos sobre la realización de este estudio y lo que este me ha aportado. Para comenzar, es evidente la gran cantidad de conocimientos que he adquirido sobre las dos enfermedades tratadas, de las cuales previamente tenía muy poca información. Además, y lo que más me ha marcado, es la gran satisfacción sentida a lo largo de todo el procedimiento de realización del trabajo. Poder tener un contacto directo con el mundo de la investigación ha confirmado mi interés por esta área de la ciencia y me ha despertado una mayor curiosidad por las carreras universitarias que me podrían llevar a trabajar en este ámbito.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- A domicilio salud: *Un estudio informará sobre los casos de apnea del sueño en Argentina*. Extraído de: <https://adomiciliosalud.com/un-estudio-informara-sobre-los-casos-de-apnea-del-sueno-en-argentina/> (Consultado en fecha de 19/7/2023)
- 2- Asociación Española de Enfermos del Sueño: *Síndrome de Apnea*. 2022. Extraído de <https://asencarco.es/el-sueno/trastornos-del-sueno/sindrome-de-apnea/> (Consultado en fecha de 18/7/2023)
- 3- Archivos de Cardiología de México: *Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad*. 1/2/2017. Extraído de: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-avance-fisiopatologia-hipertension-arterial-secundaria-obesidad-S1405994017300101#:~:text=En%20las%20C3%BAltimas%20d%C3%A9cadas%20los.es%20debida%20a%20la%20adiposidad.> (Consultado en fecha de 14/9/2023)
- 4- Brant, L. C. C., Passaglia, L. G., Pinto-Filho, M. M., de Castilho, F. M., Ribeiro, A. L. P., & Nascimento, B. R. (2022). The Burden of Resistant Hypertension Across the World. *Current hypertension reports*, 24(3), 55–66. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01173-w>
- 5- Clínica Londres: *Cómo prevenir la obesidad: hábitos y consejos*. 27/10/2021. Extraído de: <https://www.clinicalondres.es/blog/nutricion/como-prevenir-la-obesidad-habitos-y-consejos.html> (Consultado en fecha de 16/9/2023)
- 6- Clínica Universidad de Navarra: *Monitorización ambulatoria de la presión arterial*. Extraído de <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/monitorizacion-ambulatoria-presion-arterial> (Consultado en fecha de 28/7/2023)
- 7- Clínica Universidad de Navarra: *¿Qué son los trastornos del sueño?*. Extraído de <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/trastornos-sueno> (Consultado en fecha de 8/7/2023)
- 8- CuerpoMente: *Hipertensión arterial: tratamiento dietético para bajar la tensión*. 19/10/2022. Extraído de: https://www.cuerpomente.com/salud-natural/hipertension-arterial-tratamiento-dietetico_10570 (Consultado en fecha de 10/11/2023)
- 9- Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cardiovasculares: *Apnea del sueño*. 3/10/2022. Extraído de <https://espanol.ninds.nih.gov/es/trastornos/apnea-del-sueno> (Consultado en fecha de 19/7/2023)
- 10- Instituto Peruano de Neurociencias: *Poligrafía respiratoria*. Extraído de: <https://ipn.pe/servicios/poligrafia-respiratoria/> (Consultado en fecha de 19/7/2023)
- 11- IStock: *Polisomnografía*. Extraído de: <https://www.istockphoto.com/es/fotos/polisomnograf%C3%ADa> (Consultado en fecha de 19/7/2023)
- 12- Marta Mozas Alonso: *Los 6 trastornos del sueño más comunes*. 4/4/2022. Extraído de <https://institutoclaritas.com/los-6-trastornos-del-sueno-mas-comunes-y-estrategias-para-dormir-mejor/> (Consultado en fecha de 17/7/2023)
- 13- Mayo Clinic: *Apnea del sueño*. 6/4/2023. Extraído de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631> (Consultado en fecha de 18/7/2023)

- 14- National Heart, Lung and Blood Institute: *CPAP*. 24/3/2022. Extraído de <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/cpap> (Consultado en fecha de 19/7/2023)
- 15- National Institute of Child Health and Human Development: *Sueño: Información sobre el estado*. 9/7/2018. Extraído de <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/sleep/informacion#:~:text=El%20sue%C3%B1o%20es%20un%20per%C3%ADodo.a%20mantenerse%20saludables%20y%20a%20rejuvenecer>. (Consultado en fecha de 4/7/2023)
- 16- National Institutes of Health: *Los beneficios de dormir*. Abril de 2013. Extraído de <https://salud.nih.gov/recursos-de-salud/nih-noticias-de-salud/los-beneficios-de-dormir#:~:text=Durante%20la%20noche%2C%20la%20frecuencia.energ%C3%ADa%20que%20hace%20el%20cuerpo>. (Consultado en fecha de 4/7/2023)
- 17- Obymed: *La obesidad y su relación con la apnea del sueño*. 17/3/2021. Extraído de: <https://www.obymed.es/la-obesidad-y-su-relacion-con-la-apnea-del-sueno/> (Consultado en fecha de 14/9/2023)
- 18- Oliveras, A., & de la Sierra, A. (2014). Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *Journal of human hypertension*, 28(4), 213–217. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.77>
- 19- Organización Mundial de la Salud: *Obesidad y sobrepeso*. 9/6/2021. Extraído de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado en fecha de 15/9/2023)
- 20- Organización Mundial de la Salud: *Obesidad y sobrepeso*. 9/6/2021. Extraído de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado en fecha de 2/12/2023)
- 21- Organización Panamericana de la Salud: *Hipertensión*. 2023. Extraído de <https://www.paho.org/es/temas/hipertension#:~:text=La%20presi%C3%B3n%20arterial%20alta%20igual.para%20muertes%20por%20enfermedades%20cardiovasculares>. (Consultado en fecha de 20/7/2023)
- 22- Prabhakar, N. R., Peng, Y. J., & Nanduri, J. (2020). Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*, 130(10), 5042–5051. <https://doi.org/10.1172/JCI137560>
- 23- Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna: *Obesidad e hipertensión arterial y su relación con la pérdida de peso*. 3/2023. Extraído de: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932023000100087#:~:text=Los%20registros%20epidemiol%C3%B3gicos%20han%20demostrado.peso%2C%20aumenta%20la%20presi%C3%B3n%20arterial. (Consultado en fecha de 14/9/2023)
- 24- Sapiña-Beltrán, E., Torres, G., Martínez-Alonso, M., Sánchez-de-la-Torre, M., Franch, M., Bravo, C., Masa, J. F., Felez, M., Fortuna-Gutierrez, A. M., Abad, J., García-Río, F., Drager, L. F., Lee Chi-Hang, R., Martínez-García, M. Á., Barbé, F., & Dalmasas, M. (2018). Rationale and Methodology of the SARAH Trial: Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Archivos de bronconeumología*, 54(10), 518–523. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.002>

25- Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica: *La Apnea del Sueño puede causar Hipertensión Arterial*. 2023. Extraído de <https://www.neumomadrid.org/la-apnea-del-sueno-puede-causar-hipertension-arterial/#:~:text=Estas%20dos%20enfermedades%20est%C3%A1n%20muy%20n%C3%BAmero%20alcanza%20el%2083%25>. (Consultado en fecha de 1/8/2023)

26- Soledad López: *Hipertensión resistente: qué es, tipos y tratamientos*. 17/5/2021. Extraído de https://www.sabervivirtv.com/cardiologia/hipertension-resistente-que-es-tipos-tratamiento_4436 (Consultado en fecha de 21/7/2023)

27- Wikipedia: *Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño*. 8/1/2023. Extraído de: https://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_apnea-hipopnea_durante_el_sue%C3%B1o (Consultado en fecha de 17/7/2023)

28- YoElijoCuidarme: *Ronquido y apnea obstructiva del sueño: relación, causas y tratamientos*. 20/10/2021. Extraído de: <https://yoelijocuidarme.es/2021/10/20/ronquido-y-apnea/> (Consultado en fecha de 10/11/2023)

ANEXOS:

Consentimiento informado del estudio SARAH:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Evolución cardiovascular a largo plazo en pacientes con Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño e Hipertensión Arterial Resistente, con y sin tratamiento con CPAP. Estudio observacional prospectivo. Estudio SARAH”

La hipertensión arterial resistente se define como la presencia de presión arterial alta a pesar de tratamiento con 3 fármacos a dosis plenas, siendo uno de ellos un diurético, o el requerimiento de 4 o más fármacos para un correcto control de las cifras tensionales. Esta enfermedad afecta hasta un 30% del total de la población hipertensa y estos pacientes suelen presentar más complicaciones cardiovasculares (infartos cardíacos o cerebrales y más problemas circulatorios, renales, etc).

Por otra parte, múltiples estudios clínicos han revelado que la principal causa de hipertensión resistente es el síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS), estando presente en más del 80% de los pacientes con apneas del sueño. El SAHS es una enfermedad que se caracteriza por episodios repetidos de cierre de la vía aérea superior que ocasionan paradas respiratorias repetidas. Los síntomas más frecuentes son los ronquidos entrecortados y las pausas respiratorias detectadas por el/la compañero/a, y con frecuencia, el cansancio y la somnolencia diurna. Por lo tanto, es muy importante conocer si las personas que, como usted, tienen hipertensión resistente, también padecen apnea del sueño.

Se le ofrece la posibilidad de participar en este estudio del que formarán parte pacientes que, como usted, padecen hipertensión arterial resistente. El objetivo principal del estudio es conocer si diagnosticar y tratar la apnea del sueño en hipertensos resistentes, mejora el control de la tensión arterial y el pronóstico a nivel cardiovascular.

Este estudio se realizará en diversos hospitales en España siendo el investigador principal el Dr. Ferran Barbé. El equipo médico que dirigirá y llevará a cabo el estudio tiene amplia experiencia en estudios de este tipo.

Su participación en el estudio, en el caso de que acepte, consistirá en acceder a completar la información clínica recogida habitualmente en sus visitas de control e incorporarla en una base de datos. Además se le realizará un estudio de sueño con el objetivo de evaluar si usted padece apnea del sueño. Por último, se le propondrá la extracción de una analítica de sangre, que se congelará para determinaciones posteriores relacionadas con la línea de investigación de apnea del sueño. Tanto en la custodia como conservación de las muestras sanguíneas, se seguirán las leyes establecidas al respecto. Se garantiza que se preservará la confidencialidad. Su participación en el estudio no entraña ningún riesgo para usted. Como

probables efectos adversos de la obtención de la muestra de sangre está presentar dolor local en el momento de la extracción o presentar un hematoma leve y transitorio en dicha localización. La realización del estudio de sueño no presenta efectos adversos

1

Antes de aceptar participar en el estudio debe conocer que usted no tiene ninguna obligación de participar y que es totalmente voluntario. Si decidiera no hacerlo, esto no afectará a su cuidado médico ni a las decisiones sobre su tratamiento. Su doctor le responderá a todas aquellas preguntas que se le planteen. La participación en este estudio permitirá ampliar el conocimiento en el ámbito de su patología permitiendo desarrollar acciones de tratamiento específicas para usted.

Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital, El Comité de Ética y Ensayos Clínicos, la dirección del hospital y el Fondo sanitario de la Seguridad Social. Si Ud. tiene alguna duda o problema, no dude en ponerse en contacto con la Unidad del Sueño llamando al teléfono 973-727222 extensión 1683.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la Ley 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales y el Reglamento Europeo (UE) 2016 / 679 del 25 de mayo de 2018 Protección de Datos de Carácter Personal.

Responsable: Instituto DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DE LLEIDA

Finalidad: Realización del estudio e investigación citado en el presente consentimiento. **Legitimación:** La base jurídica del tratamiento se basa en las muestras biológicas obtenidas en el presente ensayo de acuerdo con la ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Conservación: Los datos proporcionados se conservarán mientras se mantenga en vigor el estudio o durante los años necesarios para cumplir con las obligaciones legales

Destinatarios: Si hiciéramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas como contratos u otros mecanismos para las autoridades de protección de datos.

Derechos: Acceder, rectificar y suprimir los datos, así como otros derechos, como se explica en la información adicional. Puede dirigirse al investigador principal del estudio al email febarbe.lleida.ics@gencat.cat

Información adicional: Puede consultar la información adicional y detallada sobre Protección de Datos en nuestra página web: <http://www.irbllleida.org/en/legal-notice/> o al teléfono 973702201 y email info@irbllleida.cat

El Dr/Dra me ha proporcionado una copia de este consentimiento informado.

Se me ha dado la oportunidad de preguntar sobre cualquier cuestión relacionada con el estudio. Me ha sido explicado que puedo decidir no participar en el estudio, sin que ello repercuta en el seguimiento de mi enfermedad ni en el tratamiento médico.

He leído y comprendido todo lo que se me ha explicado, y consiento participar en el estudio bajo mi responsabilidad:

Firma del paciente Fecha

Nombre del paciente

Firma del investigador Fecha

Nombre del investigador

Datos del proyecto SARAH:

Paciente (anonimizado)	Edad (años)	Sexo (0=Hombre 1=Mujer)	Hábito tabáquico (0=Nunca 1=Exfumador 2=Activo)	IAH (eventos/h)	IMC (kg/m3)	Perímetro cintura (cm)	Perímetro cadera (cm)	Perímetro cuello (cm)
1	52	0	1	61,5	33,05	47	112	
2	67	0	2	28,4	25,52	41	95,5	94
3	66	0	2	23,3	28,54	43	114	107
4	65	0	0	12,5	28,73	35	94	99
5	53	0	1	3,2	30,2	40	97	102
6	67	1	2	6,8	36,51	40	115	120
7	67	0	2	15,4	32,85	44	117	108
8	51	0	0	4,3	25,44	41	75	105
9	64	1	0	15,1	50,51	38	125	146
10	66	1	2	2,1	34,96	35,5	127	113
11	64	0	0	25,5	31,09	44	110	114
12	64	0	2	0,5	23,02	41	91	95
13	63	0	0	56,8	28,2	39	95	98
14	61	0	2	9,5	28,89	42	104	92
15	58	0	0	66,8	37,64	49	118	108
16	42	1	0	4,6	33,21		99	115
17	69	0	2	14,2	32,08	47	111	108
18	66	1	2	17,8	24,04	42	85	87
19	69	0	2	3,4	31,2	44	107	115
20	56	0	2	1	27,94	42	104	105
21	59	0	2	13	32,66	45	108	110
22	58	0	0	14,5	30,78	43	109	108
23	66	1	0	14,3	35,44	44	114	115
24	60	1	0	1,3	26,99	33	84	102
25	67	0	0	4,9	29,07	43	100	103

26	57	1	0	13	29,62	37	90	109
27	58	0	2	7,6	26,98	37	100	102
28	65	0	1	7,3	36,83	48	126	122
29	46	0	2	58,1	34,72	41	113	116
30	70	0	0	23,8	39,32	46	131	123
31	70	1	0	13	29,05	32	93	101
32	72	1	0	36	24,61	36	89	99
33	57	0	2	12	33,69	40	109	110
34	46	1	1	13,3	35,84	35	112	115
35	75	0	2	2,3	26,63	39	100	102
36	71	1	0	11,9	31,63	36	97	116,5
37	61	1	0	4,2	24,25	31	79	97
38	62	1	0	4,4	38,14	39	118	127
39	60	0	2	4,6	30,19	42	99	105
40	67	0	2	43,8	36,74	49	131	116
41	68	0	2	14,8	33,38	46	122	99
42	51	0	1	20,5	24,67	37	88	93
43	59	0	2	9,6	28,93	43	96	106
44	70	0	2	26,8	30,4	43	115	109
45	67	1	1	34,3	33,76	42	110	120
46	66	0	0	13,2	31,81	44	110	105
47	66	0	0	13	26,29	41	104	103,5
48	62	0	2	7,3	37,72	45	113	111
49	67	0	2		27,26	41	101	98
50	55	0	1	11,2	31,1	45	110	103
51	67	0	2	36,3	38,11	44	115	117
52	67	0	0	28,1	31,53	44	114	117
53	71	0	2	22,1	27,51	41	105	104
54	79	0	2	43,7	26,71	42	101	102
55	59	0	1	54,7	35,16	50	124	113
56	37	1	0	8,4	60,71	43	140	165

57	74	0	2	63,2	31,91	43	121	104
58	72	0	2	7,1	27,36	43	109	104
59	64	0	0	14,4	31,68	40	111	103
60	65	0	2	27,6	27,44	41	97	98
61	71	0	0	10,4	29,27	39	102	104
62	73	1	0	4,8	36,74	35	104	111
63	66	0	2	18,2	33,31	42	125	105
64	66	0	0	25,5	29,35	41	102	108
65	75	1	0	13,8	26,67	36	89	98
66	67	0	2	32,7	30,84	41	101	97
67	63	0	2	10,4	29,07	41	105	106
68	58	0	0	18,6	38,76	44	121	123
69	73	0	0	19,2	36,58	42	121	116
70	66	1	0	30	34,61	36	112	121
71	66	0	2	6,2	33,16	44	103	100
72	72	0	0	18,9	28,26	48	103	105
73	68	0	2	21,2	52,51	52,5	148	155
74	53	0	0	5,6	32,36	41,5	113	112
75	66	0	1	52	26,11	37	93	94
76	61	0	2	19,1	33,16	41	102	107
77	66	0	1	14,3	30,68	44	98	100
78	48	0	0	0,5	32,61	43	108	115
79	74	0	0	6	24,98	36	92	93
80	66	0	0	9,1	31,76	38	101	104
81	75	1	0	3,4	34,94	36	105	117
82	52	1	1	4,9	28,36	35	107	108
83	61	0	2	43,1	40,22	45	125	118
84	36	1	0	0,4	33,25	39	104	110
85	75	0	0	4,1	29,23	36	106	104
86	47	0	2	9,4	27,41	38	94	93
87	57	0	2	43,3	35,02	41	110	110

88	62	1	0	7,8	27,64	32	84	95
89	64	1	0	13,2	29,35	37	102	108
90	75	0	2	35,8	33,35	41	117	110
91	67	0	2	14,2	29,02	38	100	110
92	72	0	0	10	29,04			
93	51	0	2	6,3	29,92	40	109	99
94	67	0	0	41,7	32,99	43	111	102
95	62	0	1	57,2	29,75	41	111	109
96	68	1	2	8,2	34,16	38	103	110
97	66	0	1	21,6	32,85	44	114	105
98	54	0	2	20,6	32,61	46	100	112
99	55	0	2	73,5	43,07	44	138	124
100	63	1	0	5,9	43,64	43	111	128
101	70	1	0	35,2	39,79	43	123	120
102	64	0	2	29,3	36,34	47	120	115
103	67	0	2	29,6	35,94	42	111	110
104	40	1	1	2,8	37,03	42	117	125
105	64	0	2	24,2	34,89	46	108	106
106	67	0	2	22,1	33,22	47	102	102
107	73	0	2	1,5	31,25	44	98	103
108	70	0	1	18,5	42,06	47	134	118
109	68	0	2	43,2	31,74	44	102	99
110	55	1	1	4,2				
111	61	0	2	20,2	29,94	40	94	97
112	68	1	0	44,8	38,67	38	99	104
113	63	0	1	45,5	30,44	43	105	97
114	60	1	2	29,5	42,33	41	113	132
115	59	0	1	5,1	26,5	40	102	92
116	67	0	2	26,3	34,73	44	112	105
117	65	0	2	11,8	35,63	46	105	105
118	74	0	2	8,1	27,77	41	93	98

119	65	0	1	14,7	26,13	46	107	99
120	62	1	1	7,9	40,38	41	110	124
121	66	0	2	12,4	34,63	43	107	103
122	67	0	1	13,6	40,51	48	114	111
123	67	0	0	27,9	30,12	39	97	94
124	74	0	0	78,8	35,44	48	107	108
125	73	1	0	26,2	32,67	36	89	108
126	51	0	2	15,4	26,59	41	88	95
127	59	0	0	18,7	31,67	43	100	102
128	64	0	0	19,3	31,27	41	103	99
129	49	1	1	9,1	33,21	39	102	103
130	58	0	2	49,8	32,37	47	103	106
131	70	1	0	26,8	33,79	37	104	114
132	74	1	0	14,5	40,45	40	103	121
133	57	0	2	13,7	34,82	48	111	107
134	73	1	0	4,5	26,05	36	98	90
135	73	0	2	16	29,75	42	107	94
136	71	0	2	39,3	27,02	44	94	96
137	63	0	2	12,2	36	44	117	116
138	68	1	0	22,3	38,6	40	107	118
139	63	0	0	58,3	28,07	38	98	98
140	70	0	1		31,74	44	103	101
141	65	0	0	0,6	28,91	43	99	103
142	72	0	2	3	28,19	38	96	106
143	53	0	2	27,4	30,24	41	98	98
144	75	0	2	12,2	32,28	42	106	105
145	71	0	0	35,8	30,86	44	104	95
146	74	0	2	77	38,8	44	115	107
147	75	1	0	7,4	28,93	35	101	104
148	58	0	2	6,3	35,52	40	114	116
149	74	0	0	31,2	32,47	42	107	100

150	71	0	1		30,12	41	113	91
151	65	0	2	10	31,3	42	115	103
152	58	1	0	5,1	28,4	34	103	106
153	55	0	2	1,5	34,9	42	109	112
154	71	0	2	5,9	33,49	43	115	104
155	66	0	2		33,06	46	108	100
156	71	1	0		41,73	40	115	133
157	74	0	2	11	42,39	44	142	115
158	75	0	2	1,9	28,53	41	97	100
159	50	0	0	43,8	30,41	39	107	103
160	74	0	0	39,9	31,08	43	109	101
161	69	1	0	14,5	25	38	101	102
162	66	0	2	22,3	35,51	44	111	126
163	63	1	1	11	46,85	40	113	122
164	52	0	1	3,1	38,34	45	118	117
165	55	0	2	69,3	43,95	44	131	114
166	65	0	2	14,1	35,03	42	110	115
167	71	0	0	13,8	25,52	38	93	93
168	69	0	0	28,4	34,75	44	120	115
169	68	1	0	13,1	26,18	35	94,5	103
170	61	0	1	11,6	30,86	45	112	101
171	59	0	2	12,5	25,39	39	91	93
172	55	0	0	69,7	32,88	41	99	107
173	68	1	1	7,1	27,24	36	99	100
174	74	0	2	4,3	31,58	40	108	109
175	68	0	2	12	31,52	43	110	110
176	65	1	1	41,8	31,28	38	100	106
177	65	0	0	2,6	35,44	43	119	106
178	73	0	2	8	32,96	39	107	107
179	75	1	0	31,6	28,73	34	99	94
180	70	0	2	31,2	28,86	38	108	96

181	71	0	0	13,7	28,69	39	94	103
182	60	0	0	30,7	31,22	43	92	102
183	64	0	2	28,7	29,59	41	108	99
184	68	0	1	76,3	37,29	44	121	114
185	65	0	1	61,2	32,7	38	106	105
186	74	1	0	2	30,82	42	106	108
187	74	0	2	21	34,95	47	116	97
188	70	1	0	6	41,21	39	123	128
189	43	0	2	31	42,44	44	132	120
190	73	0						
191	62	0		12,7	30,49	45	106	95
192	64	0	0	31,1	50,88	46	141	130
193	70	0	0	3,1	39,2	42	125	107
194	58	0		10,9				
195	63	1	0	38,5	45,5	40	107	131
196	74	0		50,9				
197	68	1	1	0,8	23,62	34	82	88
198	73	1	2	21,9	26,06	35	88	96
199	65	0	0	12,1	33,22	38	110	104
200		0		16,8				
201	46	0	0	7,1	31,41	39	103	103
202	69	1	0	4,5	25,56	33	84	102
203	68	1	0	3,6	26,85	36	95	96
204	57	0	1	27,2	28	40	93	91
205	72	0	0	51,1	30,21	39	100	104
206	70	0	0	24,1	29,9	37	107	93
207	71	0	1	11,6	29,35	39	96	93
208	48	0	0	51,4	34,73	45	107	105
209	73	1	0	46,6	36,1	39	109	104
210	63	1	2	4,2	29,1	35	94	104
211	66	1	0	12,5	32,38	35	99	103

212	67	0	2	65,2	37,45	42	111	106
213	73	1	0	18	34,65	36	98	106
214	64	1	0	10,7	34,24	34	102	108
215	71	1	0	8,4	28,05	35	91	91
216	70	1	0	6	35,14	35	117	115
217	68	1	1		28,77	34	91	100
218	45	0	0	76,5	37,81	40	96	107
219	64	1	0	14,8	38,3	37	105	116
220	34	0	2	8,2	26	37,5	86	93
221	68	0	0	5,3	27,69	40	89	90
222	67	0	2	29,8	29,24	42	100	95
223	66	1	0	3,1	30,71	37	96	101
224	74	1	0	9	34,25	37	102	113
225	74	0	2	16,5	33,65	44	108	100
226	55	0	2	2,2	33,43	40	101	103
227	63	0	2	1,9	27,95	37,5	88	90
228	70	1	0	6	32,77	35	98	102
229	71	1	0	19,9	30,92	36	92	102
230	57	0	0	8,2	26	37	96	92
231	66	0	2	4,8	25,73	36	87	98
232	62	1	0	3	35,64	41	101	85
233	61	0	0	59,2	49,02	43	132	129
234	70	1	0	3,2	30,76	34	88	108
235	62	0	2	30,6	36,01	41	116	102
236	70	0	2	19,5	27,38	39	99	92
237	58	0	1	16,9	38,19	45	107	110
238	69	0	2	37,7	33,88	44	92	96
239	70	0	2	27,2	27,97	37	88	87
240	66	1	0	6,1	40,06	41	113	110
241	70	0	1	1,7	27,19	38	92	93
242	74	0	0	23,5	39,66	46	120	100

243	36	0	0	18,8	36,51	43	120	123
244	59	1	1	6,3	35,34	36	109	114
245	69	1	0	32,6	36,15	28	93	106
246	56	1	2	2,7	27,59	35	81	96
247	75	1	0	5,2	36,36	37	94	109
248	64	0	1	43,2	33,57	49	120	112
249	73	1	0	29	42,83	40	131	125
250	66	0	0	66	40,51	45	118	105
251	60	0	1	24	37,81	46	128	120
252	47	0	1	13,1	39,8	40	122	114
253	63	0	2	3,6	28,26	41,5	103	100
254	73	0	0	77,2	37,29	40	112	112
255	48	1	0	8,2	42,06	39,5	128	133
256	75	0	2	8,2	28,52	42	96	100
257	63	0	2	34,2	35,94	41	112	123
258	62	1	1		24	34	84	94
259	75	1	0	10,2	27,55	36	106	105
260	61	1	0	3,4	25,94	33	84	89
261	67	1	0	22,9	29,25	34	106	111
262	58	1	2	2,5	31,22	38	102	110
263	70	1	0	72,5	39,56	43	119	129
264	71	1	0	12,9	29,37	33	97,7	107
265	42	1	0	7	35,27	36	105	118
266	62	0	0	2	28,14	39,5	97,5	101,5
267	74	1	0	6,5	31,6	37,5	98	115
268	64	1	0	7,4	56,45	36	128	170
269	62	0	1	12,4	23,88	41	98	98
270	52	0	1	17	31,59	42	107	106
271	65	1	1	2	26,23	38	96	98
272	62	1	0		31,12	37	97	109
273	56	1	2	0,2	31,25	36	100	114

274	55	0	0	43	34,48	44	123	121
275	52	1	1	4,8	21,52	33	85	107
276	69	0	0	24	34,89	41	116	113
277	50	0	2	78,8	29,71	43	105	104
278	55	1	0	32,7	29,44	34	93	119
279	75	1	0	22,9	25,79	39	96	109
280	72	0	2	53,4	38,11	50	117	110
281	64	0	2	12,9	26,18		100	96
282	78	1	2	14,2	33,77	35	101	112
283	69	0	1	11,1	31,23			
284	63	0	2	65	33,57			
285	73	1	0	16,7	29,65	37	115	109
286	75	0	2	41,5	33,81	48	122	107
287	64	0	2	36,2	31,08	46	112	107
288	53	0	2	7,9	31,4	47	109	105
289	57	0	1	8,9	30,94	42	108	103
290	67	0	2	93	34,26	53	121	108
291	63	0	0	27	34,38	50	110	110
292	71	1	0	42,8	27,26	37	94	107
293	59	1	0	12,1	46,57	39	120	132
294	55	0	1	58	36,42	48	115	117
295	42	0	0	11,2	40,58		123	
296	54	0	2	48,1	32,39		116	
297	73	0	2	81,9	38,52			
298	61	1	2	25,2	29,05			
299	67	0	0	12,1				
300	77	1	0	47	26,45			
301	61	0	2	42,2	38,47			
302	72	1	1	15,5				
303	48	0	2	73				
304	73	0	2	29	30,48	47	120	117

305	53	0	2	33	34,43	44	125	109
306	59	0	0	24	33,47	39	113	112
307	64	0	0	75	48,1	49	143	119
308	59	0	2	63	40,16	49	136	130
309	62	0	2	18	34,61	50	119	109
310	61	1	0	77	35	41	125	112
311	63	1	0	6,5	38,35	40	119	129
312	61	0	2	17	26,82	45	95	96
313	69	0	0	5	26,51	40	102	91
314	51	0	2	68	35,02	43	113	117
315	67	0	0	9	28,05	46	100	100
316	65	0	1	10	33,43	44	119	112
317	70	0	2	25	29,42	48	105	101
318	58	0	2	34	44,64	52	132	126
319	63	0	2	29	30,37	47	116	101
320	59	1	2	30	25,16	37	101	101
321	67	1	2	67	24,98	38,5	105	104
322	62	0	2	56	31,86	46	116	116
323	47	0	1	72	34,03	45	120	111
324	66	0	0	66	41,32	50,5	132	121
325	52	0	0	28	35,3	44	119	112
326	58	1	0	38	33,8	40,5	105	113
327	69	0	2	67	29,76	45	119,5	106
328	56	0	2	43	32,56	44	122	117
329	46	0	1	8	30,47	41	106	102
330	64	1	0	40	33,3	39	105	107
331	72	0	2	38	28,08	38	110	106
332	66	0	0	9,4	22,35	37	88	90
333	56	0	2	20	25,7	40	96	99
334	50	1	0	17,7	30,48	43	100	114
335	59	0	2	8	30,36	41	109	

336	59	0	2	34	34,56	46	103	106
337	59	1	0	20,3	28,05	34	86	109
338	63	0	0	19	29,3	44	99	100
339	63	0	2	20,3	24,57	42	95	100
340	65	1	2	9,3	30,27	37	102	112
341	69	0	1	17,3	21,44	39	91	89
342	71	1	0		21,76	37	78	89
343	67	0	0	12	27,11	40	108	107
344	46	0	1	1,1	28,07	41	110	105
345	66	0	1	2,3	23,12	38	88	90
346	71	1	0	19,5	33,39	38	106	112
347	71	0	2	1,5	22,6			
348	72	0	2	8,4	26,52	40	107	100
349	68	1	2	8,5	27,01	34	92	104
350	61	0	0	6,8	31,38	43	111	106
351	67	0	0	21,7	29,41	44	100	96
352	53	0		40,6	37,56	44	132	131
353	67	0	2	18,4	20,28	36	84	96
354	57	0	2	63	35,09	43,5	120	117
355	60	0	2	36,3	43,04		134	
356	69	0	2	13	27,86	37	91	94
357	74	1	0	24,4	33,79	35	102	115
358	55	0	2	13	26,69	41	104	102
359	63	0	2	9,5	24,63	43	103	102
360	66	0	2	23,2	30,45	39	102	109
361	68	1	0	11	32,95	35	99	110
362	65	0	0	79	29,51	41	109	104
363	54	0	0	31	33,99		97	
364	70	0	0	22,4	27,07	38,5	99	100
365	60	1	0	2,3	36,23		115	
366	48	0	1	5	33,21	43	114	123

367	41	0	2	4,3	28,81		97	
368	75	0	2	14	29,73			
369	69	0	2	0,3	29,42	42	117	113
370	69	0	0	16,7	26,93	43,5	103	104,5
371	66	0	0	8	33,21	40	114	109
372	57	0	2	30,1	29,73	40,5	107	111
373	63	0	0	7	32,04	42	121	115
374	61	1	0	7	26,93		89	
375	44	1	0	4			93	113
376	56	0	2	26				
377	56	0	1	24	25,88			
378	64	0	2	6	28,01		106	
379	53	0	0	9	24,54	43	106	107
380	53	0	2	53			103	
381	71	0	2	53				
382	58	0	0	6				
383	44	1	0	0,5	22,85			
384	64	0	1	9			94	
385	66	0	2	23	31,47		103	
386	66	0	0	6,6				
387	60	0	2	9			114	
388	69	0	2	17	28,07	40		
389	38	0	1	10				
390	67	0	2	14,6				
391	68	1	0	26				
392	53	0	0	5				
393	65	0	2	46			114	
394	67	0	2	28	31,75	43	106	107
395	66	0	2	29				
396	57	0	2	32	30,34			
397	74	1	0	20,5	26,99			

398	67	0	1	9	30,21			
399	73	0	2	1	32,26			
400	54	0	0	7				
401	67	0		2				
402	43	0	1	3	26,8			
403	45	0	1	35,4	36,42	44	114	122
404	70	0	2	30	29,63	40	104	113
405	51	0	0	78,7	29,27	39	102	108
406	52	0	2	21,2	32,72	41	110	104
407	50	0	0	47,7	35,67	48	118	113
408	74	0	2	35,9	30,58			
409	72	1	0	56,4	25	34	86	98
410	49	1	0	12,5	26,68	34	92	107
411	54	1	2	20,6	27,3	34	95	107
412	70	1	0	16,7	32,47	39	102	113
413	66	0	0	33,1	30,49	41	107	110
414	55	0	2	72,2	32,36	42,5	107	116
415	48	0	0	2	28,74	42	99	99
416	54	0						
417	59	1	0	84,8	41,78	41	123	126
418	38	0	2	7	33,03	43	113	115
419	71	0	2	31	33,8	42	112	113
420	81	1	0	16,5	25,34	35	90	95
421	75	0	0	40,5	34,07	45	113	122
422	61	0	0	54,6	33,13	44	112	117
423	68	0	2	90,6	32	42	110	108
424	51	0	1	7,6	24,17	39	89	97
425	54	0	0	37,3	31,2	42	109	99
426	44	0	1	3,5	27,05	42	100	109
427	62	0	0	42,7	28,02	42	101	101
428	48	0	0	50,8	32,79	42	115	110

429	55	0	1	26,2	28,62	41	105	107
430	54	0	1	28	29,77	45	100	108
431	61	0	0	81,9	38,63	51	134	117
432	66	0	0	17,5	29,3	38	100	98
433	70	0	2	73,4	34,12	46	117	108
434	55	0	2	22,2	33,81	41	111	112
435	63	0	2	59,6	32,53	43	112	105
436	57	1	1	26,2	33,18	39	106	107
437	67	0	2	76,7	28,36	39	99	103
438	42	0	2	41,7	26,59	45	103	102
439	66	0	0	54	39,11	47	133	121
440	62	0	0	77,7	39,09	43	126	112
441	64	0	2	28	31,13	45	105	106
442	60	1	2	17,9	37,21	41	118	115
443	62	0	2	55,7	30,83	47	113	111
444	35	1	2	4,1	44,65	40	119	127
445	51	0	0	117,5	50,12	48	138	150
446	37	1	0	8	47,88	41	129	134
447	73	0	2	15,4	25,25	41	106	103
448	65	0	2	28,2	30,48	42	108	106
449	64	1	0	15,7	32,61	38	102	112
450	71	0	1	12,7	32,4	43	115	108
451	62	0	2	12	25,56	38	90	100
452	62	0	2	68,5	29,06	40	104	104
453	71	1	2	6,6	34,39	37	99	118
454	64	0	2	63,6	35,5	46	121	110
455	61	0	2	12,5	26,26	37	101	103
456	74	0	0	35,5	29,39	41	114	104
457	73	0	0	23,6	32,33	43	102	112
458	65	0	2	41,4	36,78	45	123	118
459	54	0	0	29,4	32,12	43	108	108

460	67	0	2	50,9	36,09	45	133	121
461	70	0	2	2,3	29,68	46	135	118
462	71	0	2	10,3	32,29	47	116	111
463	60	0	2	28,5	28,22	37	108	106
464	65	0	2	10,3	36,66	47	121	116
465	57	0	0	19,6	36,34	49	139	121
466	70	0	2	9,3	26,99			
467	64	0	2	2,3	25,98	37	95	107
468	47	0	0	8,8	29,06	39	109	96
469	45	0	0	28,4	33,02	41	116	115
470	63	0	2	51,4	43,44	50	142	133
471	64	0	2	14,2	27	42		102
472	70	0	0	15,9	36,74	43	115	111
473	72	0	2	56,6	35,04	48	117	115
474	69	1	0	5,9	27,78	35	95	105
475	66	0	2	18,4	32,72	40	113	110
476	66	0	1	10,3	28,91	40	107	105
477	74	1	0	8,3	26,06	35	98	102
478	55	0	1	9,3	31,24	42	124	112
479	41	0	0	23,2	27,76	41	98	101
480	65	0	2	38,8	28,26	43	116	107
481	69	1	0	19,9	22,27	35	90	96
482	67	0	0		32,01	41	121	106
483	67	0	1	70,3	32,25	48	108	109
484	61	1	0	28,6	44,64	42	129	120
485	62	0	2	5,6	30,47	39	85	91
486	73	1	0	39,2	47	41	135	147
487	65	0	0	14,4	29,93	42	104	102
488	75	0	2	2,7	26,58	42	101	103
489	51	0	1	25,5	28,39	38	99	103
490	71	1	0	7,7	29,3	42	109	106

491	68	1	0	7,4	32,89	39	109	123
492	66	0	2	35,1	28,91	41	101	103
493	57	0	0	44	29,76	41	104	105
494	62	1	2	4,4	26,3	34	95	104
495	39	1	1	17,1	37,35	38	111	122
496	55	0	2	47,1	28,74	41	108	105
497	67	0	0	7,4	34,2	47	112	110
498	70	1	0	20	41,02			
499	59	0	2	16	30,49	43	91	96
500	71	0	0	6	24,92	37	98	96
501	70	0	1	2,6	23,83	39	90	91
502	56	0	2	14,3	31,24			
503	54	1	0	5,6	22,86	34	88	110
504	58	1	1	16,7	29,01	36	90	149
505	74	0		42,5	35,09	38	119	110
506	64	0	0		22,48			
507	54	0	1	15,5	32,79	42	111	109
508	63	0	1	14,2	29,39	40	101	110
509	67	1	0	10,2	28,6	43	123	118
510	72	0	1	11,2	34,95	44	127	122
511	66	0	0	5,9	33,31	41	121	117
512	67	0	2	19	31,38	41	119	101
513	68	0	2	8,3	29,38	45	115	111
514	55	1	0	14,2	33,32	43	107	104
515	46	0	1	18	39,84			
516	50	0	2	10,1	25,44	36	90	86
517	65	0	2	53,9	47,76	54	150	143
518	66	0	2	20,3	29,77	41	129	110
519	39	0	1	46,5	35,94	51	150	142
520	63	0	2	17,1	34,09	40	139	127
521	59	0	2	65,2	34,61	40	149	136

522	75	1	0	5,2	34,38	39	136	139
523	54	0	0	26,2	32,29	42	113	109
524	56	0	2	31,3	32,83	43	120	114
525	64	0	2	12,6	27,19	30	89	92
526	74	0	2	26,3	26,27	42	112	108
527	75	0	2	5,4	30,43	44	114	109
528	54	0	0	3	33,66	50	110	104
529	51	0	2	50,4	42,28	51	149	134
530	71	0	0	10,7	31,8	45	117	113
531	70	0	0	15,3	33,13	40	130	116
532	75	0	2	50,6	38,54	49	140	128
533	72	1	0	42,7	33,68	38	112	121
534	66	1	2	27,6	34,38	44	118	116
535	71	1	0	43,4	32,05	38	98	120
536	49	1	0	11,5	31,12	37	100	105
537	69	1	0	22,3	35,56	39	107	119
538	37	0	0	16	28,98			
539	55	1	0	13,5	23,55	35,5	79,5	
540	60	0	0	3,5	27,58	45	109	
541	64	0	0	37,5	20,62	35	90	
542	60	0	0		28,16	47	98	
543	64	1	0		31,33	40	107	
544	49	0	0	53,8	32,32	43	106	
545	70	0	0	82,9	31,73	43	113	
546	57	1	0	15,6	31,48	41	107	
547	57	1	0	19	34,83	33	100	113
548	63	1	0	5,1	28,41	32	95	108
549	54	1	2	15,4	31,35	36	106	109
550	65	0	0	0,7	25,07	36	99	99
551	55	1	0	7,5	31,56	37	91	109
552	60	1	0	9,8	32,47	34	98	106

553	53	0	0	11,1	31,06	39	113	115
554	56	1	0	3,9	29,57	38	100	107
555	63	0	0	30,1	28,56	41	105	109
556	46	1	0	7,4	36,69	45	120	108
557	58	1	0	1,7	25,52	34	91	101
558	51	1	0	2,4	29,86	38	104	115
559	64	0	0	16,7	25,4	36	89	104
560	59	0	2	42,7	31,16	41	106	108
561	57	1	0	4,4	29,71	34	92	115
562	46	0	0	10,2	25,81	36	92	92
563	46	1	0	7,9	38,43	40	120	123
564	53	1	0	21,4	32,35	38	111	106
565	57	1	0	10,9	31,93	38	117	112
566	39	0	0	4,2	34,87	43	108	115
567	50	1	0	14,3	36,34	40	114	112
568	57	0	2	45,5	31,35	45	105	110
569	45	1	0	6,3	30,28	34	101	111
570	38	1	0	1,6	30,29	38	92	105
571	63	0	2	14,9	34,72	46	112	117
572	42	1	0	4	36,86	40	115	121
573	39	1	0	1,3	28,73	38	92	106
574	57	1	0	8,1	30,18	37	100	100
575	50	1	0	2	35,32	36	114	120
576	55	1	2	15,3	32,72	35	108	122
577	59	1	2	17,7	28,67	39	102	103
578	65	1	0	35,1	35,54	41	113	110
579	65	0	2	10,9	29,62	43	104	104
580	60	1	0	30,7	28,12	35	86	101
581	64	1	0	6,5	23,56	34	80	96
582	41	1	0	6,8	25,77	35	97	99
583	60	1	0	22,9	31,69	37	99	107

584	65	1	0	4,9	29,4	34	103	120
585	64	0	2	10,1	26,54	38	102	104
586	40	0	0	42,2	38,57	42	125	118
587	53	1	2	1,6	24,25	32,5	89	103
588	42	1	0	10,6	33,35	37	105	121
589	48	1	0	34,3	39,92	41	103	124
590	55	1	0	6,9	25,54	31	87	102
591	61	1	0	8,7	39,76	37	115	137