TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



Calidad del sueño en pacientes con enfermedad del Alzheimer y su impacto en la progresión clínica.

Nombre del alumno: Rania Ahmed Mohamed

Nombre del tutor clínico: Dr. Marcos Llanero

Servicio del tutor: Neurología

Nombre del tutor metodológico: Rocío Queipo Matas

Hospital Universitario Ruber Juan Bravo Madrid

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Llanero, mi tutor clínico, por haber aceptado realizar este proyecto con su servicio de Neurología. Gracias por ser un gran docente y ejemplo para los estudiantes de medicina. Me has hecho ver lo bonita que es esta carrera y el por qué empecé en ella.

A mis padres, ***Dris y Erhimo****, por haber confiado en mí y haberme dado la oportunidad de cumplir mi sueño fuera de casa y por haber visto cada lagrima y sufrimiento que he pasado y siempre ayudarme a jamás rendirme. Vuestras fuerzas y vuestra bondad como padres han hecho que incluso en mis peores momentos siempre tenga la fuerza para continuar y no darme por vencida. Gracias a vosotros me habéis construido como una mujer fuerte, pero sobre todo libre.*

*A mi hermano****, Nadel,*** *mi gran compañero de vida, por darme siempre apoyo emocional para nunca rendirme, porque incluso cuando yo dudaba de mí misma, él siempre creyó en mí a ciegas. Hay una frase que define muy bien nuestra relación como hermanos y es que "cabalgamos juntos y moriremos juntos". Unidos somos la mejor definición de que "detrás de cada mujer con éxito hay un gran hombre, y ese eres tú". He tenido momentos en mi vida en los que he sentido que no era suficiente para este camino y gracias a él pude seguir adelante. Hay una frase que a él le encanta decirme que es "El éxito no va de la mano de nadie sino de la disciplina que tengas contigo mismo" pero lo que él no sabe es que mi éxito si va de su mano y es lo mejor que me ha pasado en la vida. A pesar de haber caminado sobre espinas todos estos años, ha merecido la pena cada año de sufrimiento por ver lo orgulloso que estas hoy de mí. Puedo decir con honor que este camino es nuestro, no solo mío.*

*A mis hermanas****, Hayat, Soraya, Sara y Naira****, por ser mi mayor ejemplo de mujeres luchadoras e independientes, que siempre han confiado en mí y por haberme soportado en mis peores y mejores versiones durante esta carrera. Gracias por estar ahí mientras crecía, mientras aprendía, mientras esa niña se transformaba en la mujer que soy hoy. Gracias por haber sido mi paraguas en la tormenta que ha supuesto este camino.*

A mi sobrino, ***Muhammad****, gracias a ti me di cuenta de que amar a alguien no es tenerlo a tu lado, es verte obligada a dejarlo marchar incluso cuando más lo necesitas. Espero que desde el cielo estes muy orgulloso de mi y que cuan sea el tiempo de vida que me quede sigas iluminando siempre mi camino desde arriba. Gracias a ti, descubrí mi pasión por querer ayudar a los demás a través de este precioso camino que es la medicina.*

*A mis tías****, Farida y Hadull****, vuestras pérdidas no quedan en vano. Sois una de mis fuentes de inspiración para seguir ayudando siempre a las personas que más lo necesitan.*

Por último, a mi querida Ceuta, porque de pequeñas ciudades también salen grandes personas.

INDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVES 1

2. INTRODUCCIÓN 3

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 7

4 METODOLOGÍA 8

4.1 DISEÑO 8

4.2 ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO 8

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 8

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 8

4.5 CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL 9

4.6 VARIABLES 9

4.7 RECOGIDA DE DATOS 10

4.8 ANÁLISIS ESTADISTICO 11

5 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES 13

6 RESULTADOS 14

7 DISCUSIÓN 22

8 CONCLUSIONES 27

9 BIBLIOGRAFÍA 28

10 ANEXOS 30

I. Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA 30

II. Resolución positiva del CEIm o Comisión 31

III. Tabla de variables 32

IV. ESCALA PSQI (Índice de Pittsburgh). 34

V. MINI-MENTAL TEST (Severidad del deterioro cognitivo). 35

VI. ESCALA QoL-AD 36

VII. ESCALA DE KATZ (Grado de autonomía) 36

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVES

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO PRINCIPAL: La enfermedad del Alzheimer es una de las principales causas de demencia a nivel mundial y representa un importante problema sanitario, social y económico, cuya prevalencia continua en aumento como consecuencia del envejecimiento poblacional. Con todo ello, este tipo de pacientes presentan con frecuencia alteraciones del sueño, las cuales se han relacionado con una peor calidad de vida y una evolución clínica más desfavorable. En los últimos años, la evidencia sugiere que los trastornos del sueño no acompañan a la enfermedad, sino también podrían influir en la progresión de esta, al favorecerse procesos neuropatológicos como la acumulación de beta-amiloide y proteína tau.

El objetivo principal de este estudio es analizar la asociación entre la calidad del sueño, evaluada mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) y el grado de deterioro cognitivo, mediante el Mini- Mental State Examination (MMSE), en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

METODOLOGÍA: Se diseñó un estudio observacional, analítico y transversal en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. Se incluyeron 97 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer con evaluación de la calidad del sueño y deterioro cognitivo. La calidad del sueño se evaluó mediante el PSQI, clasificando a los pacientes según tengan un sueño reparador o deficiente, mientras que el deterioro cognitivo se categorizó según la puntuación del MMSE. Asimismo, se recogieron variables clínicas y sociodemográficas, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, el grado de autonomía funcional, la calidad de vida, el genotipo APOE y la presencia de alteraciones estructurales en la resonancia magnética cerebral. El análisis estadístico incluyó análisis descriptivo, bivariado y multivariado, con el objetivo de identificar asociaciones independientes entre la calidad del sueño y la progresión clínica de la enfermedad.

RESULTADOS: No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la calidad del sueño y el deterioro cognitivo cuando este se analizó de forma categórica. Sin embargo, el análisis con variables continuas mostró una asociación significativa entre peor calidad del sueño y menor puntuación en el MMSE. Además, la calidad del sueño se asoció significativamente con el índice de apnea-hipopnea, el grado de autonomía y la presencia del genotipo APOE.

CONCLUSIONES: La calidad del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer parece estar influida por múltiples factores clínicos y funcionales, especialmente los trastornos respiratorios del sueño, más que por el deterioro cognitivo en sí mismo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad del Alzheimer, Trastornos del sueño, Calidad de vida.

ABSTRACT AND KEY WORDS

BACKGROUND AND OBJETIVE: Alzheimer's disease is one of the leading causes of dementia worldwide and represents a significant health, social, and economic problem, whose prevalence continues to rise because of population aging. Consequently, these patients frequently experience sleep disturbances, which have been linked to a poorer quality of life and a more unfavorable clinical course. In recent years, evidence suggests that sleep disorders not only accompany the disease but may also influence its progression by promoting neuropathological processes such as the accumulation of beta-amyloid and tau protein.

The main objective of this study is to analyze the association between sleep quality, assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the degree of cognitive impairment, measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE), in patients with Alzheimer's disease.

METHODS: An observational analytical and cross-sectional study was designed in patients diagnosed with Alzheimer`s disease. 97 patients with a diagnosis of Alzheimer`s disease with available PSQI and MMSE assessment were included. Sleep quality was assessed using the PSQI, classifying patients as having restorative or poor sleep, while cognitive impairment was categorized according to the MMSE score. Clinical and sociodemographic variables, the presence of neuropsychiatric symptoms, the degree of functional autonomy, perceived quality of life, APOE genotype, and the presence of structural abnormalities on brain magnetic resonance imaging were also collected. Statistical analysis included descriptive, bivariate, and multivariate analysis, with the aim of identifying independent associations between sleep quality and clinical disease progression.

RESULTS: No statistically significant association was found between sleep quality and cognitive impairment when MMSE was analyzed categorically. However, continuous analysis showed a significant association between worse sleep quality and lower MMSE score. Sleep quality was also significantly associated with apnea-hypopnea index, functional autonomy, and APOE status.

CONCLUSIONS: Sleep quality in patients with Alzheimer’s disease appears to be influenced by multiple clinical and functional factors, especially sleep-disordered breathing, rather than by cognitive impairment itself.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, Sleep disorders, Quality of life.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer constituye la causa más frecuente de demencia en el mundo y representa un desafío sanitario y social de gran magnitud. Es una patología neurodegenerativa progresiva caracterizada por el deterioro cognitivo, en especial de la memoria reciente, y asociada a pérdida sináptica, muerte neuronal y atrofia cortical, con hallazgos típicos como la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau alterada(1). El impacto del Alzheimer aumenta con el envejecimiento poblacional: actualmente más de 55 millones de personas viven con demencia en el mundo y se estima que esta cifra se triplique para 2050. (2)

En España, la prevalencia de demencia en mayores de 65 años es cercana al 7%, siendo el Alzheimer la principal causa. (3) Este escenario supone no solo una enorme carga clínica, sino también social y económica, debido a los costes sanitarios, la dependencia funcional y la sobrecarga de los cuidadores.

En este contexto, el estudio de los trastornos del sueño adquiere especial relevancia. Se ha demostrado que las alteraciones del sueño no son únicamente una consecuencia de la enfermedad, sino que pueden preceder a los síntomas cognitivos e incluso favorecer su aparición(4).La disminución del sueño profundo (fase no-REM) y la fragmentación del descanso se asocian con mayor acumulación cerebral de beta-amiloide y proteína tau, lo que acelera la progresión neuropatológica y precipita los déficits de memoria(5). De hecho, algunos autores destacan que se establece un círculo vicioso: la alteración del sueño favorece el depósito de amiloide y, a su vez, la acumulación de amiloide empeora la calidad del sueño, potenciando la evolución de la enfermedad(6). De este modo, el sueño de mala calidad se considera un factor de riesgo modificable, con implicaciones tanto en la prevención como en el pronóstico del Alzheimer(7).

Asimismo, se han investigado posibles intervenciones, como la administración de melatonina, hormona clave en la regulación del ciclo sueño-vigilia. En pacientes con Alzheimer leve o moderado, el uso de melatonina se ha relacionado con una reducción de la latencia del sueño profundo y con una mejora de la arquitectura del descanso(8). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la neurodegeneración, persisten mecanismos

que permiten modular la calidad del sueño e influir positivamente en la evolución clínica(9).

En los últimos años, la investigación experimental ha permitido comprender mejor los mecanismos mediante los cuales el sueño influye en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Varios estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que el sueño profundo facilita la eliminación de metabolitos neurotóxicos mediante la activación del sistema glinfático, procedente de la glía. El autor Xie et al. demostró en su estudio que durante el sueño se incrementa el espacio intersticial cerebral, favoreciendo la depuración de beta-amiloide, mientras que la privación de sueño reduce significativamente este proceso, promoviendo su acumulación cerebral (10).

De forma complementaria, existe otro estudio donde se observó que la producción de beta-amiloide está directamente regulada por el ciclo sueño-vigilia, aumentando durante los periodos de vigilia prolongada y disminuyendo durante el sueño, especialmente en fases no-REM (11). Estos hallazgos sugieren que la restricción crónica del sueño podría contribuir al desarrollo de patología amiloide incluso en etapas preclínicas de la enfermedad.

La proteína tau también parece estar modulada por el sueño. Se demostró que la privación de sueño se asocia con un aumento agudo de los niveles de tau en el líquido cefalorraquídeo tanto en modelos animales como en humanos, lo que sugiere que el sueño cumple un papel fundamental en la regulación de esta proteína neurotóxica (12). Este fenómeno podría explicar la relación observada entre la fragmentación del sueño y la progresión clínica más rápida del Alzheimer.

Los estudios en población humana han reforzado estas observaciones fisiopatológicas. En el estudio de Ju et al. describieron que una peor calidad del sueño se asocia con biomarcadores preclínicos para el Alzheimer en individuos sanos a nivel cognitivo, lo que apoye la hipótesis de que las alteraciones del sueño preceden al deterioro cognitivo manifiesto (13). De manera similar, el autor Spira observó que una menor duración del sueño se relaciona con una mayor carga cerebral de beta-amiloide medida a través de técnicas de neuroimagen, incluso en sujetos sin diagnóstico de demencia (14).

La fragmentación del sueño ha emergido como un factor particularmente relevante. En el estudio de Lim se demostró que una mayor interrupción del descanso nocturno se asocia con un incremento significativo del riesgo de desarrollar enfermedad del Alzheimer y con un deterioro cognitivo más acelerado en el seguimiento longitudinal del estudio(15). Estos resultados sugieren que no solo la cantidad, sino también la continuidad y calidad del sueño influyen en la neurodegeneración.

Estudios de neuroimagen han profundizado en esta relación, donde se evidenciaron que la reducción del sueño no-REM se asocia con una mayor carga de proteína tau en fases tempranas de la enfermedad(16), mientras que otros autores como Winer propusieron el sueño como un posible biomarcador no invasivo de carga amiloide y tau cerebral(17). Mas recientemente, las investigaciones han demostrado que determinados marcadores del sueño se relacionan con adelgazamiento cortical y deterioro estructural, incluso de forma independiente de la presencia de beta-amiloide, lo que sugiere mecanismos patológicos parcialmente autónomos (18,19).

Desde el punto de vista terapéutico, el sueño representa una diana potencialmente modificable. La melatonina ha sido una de las intervenciones más estudiadas en pacientes con demencia. Ensayos clínicos han demostrado que su administración puede mejorar la eficiencia del sueño, reducir la latencia y normalizar parcialmente el ritmo circadiano en pacientes con enfermedad del Alzheimer leve o moderada (20,21). Sin embargo, otros estudios no han encontrado beneficios significativos sobre la agitación o la cognición global, lo que sugiere una respuesta heterogénea y dependiente del estadio de la enfermedad (22).

A pesar de ello, la evidencia acumulada indica que la mejora de la calidad del sueño podría tener un impacto positivo en la evolución clínica del Alzheimer, contribuyendo a retrasar el deterioro cognitivo, reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores.

En definitiva, analizar la relación entre sueño y Alzheimer no solo contribuye a cubrir un vacío de conocimiento relevante, sino que también se alinea con el objetivo de desarrollo sostenible de Salud y Bienestar. Mejorar la calidad del sueño en personas con Alzheimer puede tener un impacto directo en la reducción del deterioro cognitivo, en la prevención de complicaciones y en el retraso de la progresión clínica de la enfermedad. Esto, a su vez, favorece un aumento de la autonomía funcional, reduce la sobrecarga de los cuidadores y contribuye a disminuir los costes sanitarios asociados a hospitalizaciones y cuidados prolongados. Además, al tratarse de un factor de riesgo potencialmente modificable, el abordaje del sueño ofrece una vía accesible y equitativa para mejorar la calidad de vida de los pacientes, independientemente de su contexto socioeconómico.

La investigación sobre la relación entre sueño y Alzheimer contribuye directamente a los **Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)**, en particular al **ODS 3: Salud y Bienestar**, al promover estrategias que mejoren la calidad de vida, retrasen el deterioro funcional y disminuyan la carga de cuidados. Asimismo, al tratarse de un factor modificable y accesible, su abordaje favorece la equidad en salud y se alinea con el **ODS 10: Reducción de las Desigualdades**, garantizando intervenciones aplicables independientemente del nivel socioeconómico.

En consecuencia, el objetivo de este estudio es analizar la relación entre la calidad del sueño y la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer, evaluando su posible papel como factor de riesgo modificable relacionado con el deterioro cognitivo y el bienestar global de los pacientes.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro estudio fue que una peor calidad del sueño, medida mediante el índice PSQI, se asociaría con un mayor grado de deterioro cognitivo, evaluado mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE), en pacientes con enfermedad de Alzheimer (23).

3.2 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio fue determinar si existía asociación entre la calidad del sueño, medida mediante el índice PSQI (sueño reparador vs deficiente), y el grado de deterioro cognitivo, evaluado con el MMSE (sin deterioro, leve, moderado, grave) en pacientes con Alzheimer del Hospital universitario Ruber Juan Bravo de Madrid entre los años 2024 y 2025.

3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la frecuencia de alteración de la calidad del sueño en pacientes con Alzheimer
2. Determinar si existe asociación entre la calidad del sueño mediante el índice PSQI, y:
    a) La presencia de síntomas neuropsiquiátricos (agitación, depresión, ansiedad, alucinaciones).
    b) La calidad de vida percibida por el paciente o cuidador (escala QoL-AD).
    c) El grado de autonomía en las actividades de la vida diaria (escala Katz)
    d) La presencia del genotipo APOE.
    e) La presencia de alteraciones en la Resonancia magnética cerebral (atrofia hipocampal o temporal medial) en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

4 METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se optó por un diseño del estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo y transversal.

4.2 ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los datos empleados pertenecen a aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer que contaban con una evaluación estandarizada de la calidad del sueño, mediante el índice PSQI, así como el MMSE, atendidos en el servicio de Neurología del Hospital universitario Ruber Juan Bravo Madrid durante el periodo comprendido entre los años 2024 y 2025.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad del Alzheimer en fase leve o moderada (criterios NINCDS-ADRDA)
- Edad >60 años
- Cuenta con un cuidador/familiar que aporte información sobre el sueño y la conducta del paciente.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de otras demencias (frontotemporal, vascular, cuerpos de Lewy, etc.)
- Trastornos psiquiátricos graves no controlados (psicosis, depresión mayor activa).
- Enfermedades neurológicas concomitantes que afecten a la cognición o sueño (Ej.: Parkinson avanzado, epilepsia no controlada)
- Trastornos del sueño primarios graves no tratados clínicamente descompensados.
- Uso crónico de medicación sedante.

4.5 CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Basado en el dato estadístico proporcionado en la hipótesis del estudio, mediante el empleo de la prueba de chi-cuadrado para detectar una asociación entre la calidad del sueño (PSQI) y el grado de deterioro cognitivo (MMSE), categorizados según puntos de corte clínicos. Se asumió un tamaño del efecto pequeño (w = 0.2), un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, se estimó que el tamaño muestral mínimo necesario sería de 196 pacientes. (24)

No obstante, debido al carácter retrospectivo del estudio y los criterios de inclusión y exclusión, el número final de pacientes incluidos en el estudio fue de 97 pacientes.

4.6 VARIABLES

Con el objetivo de completar el presente estudio, se recogieron las variables descritas a continuación que permitieron extraer los datos para el análisis estadístico.

El análisis del objetivo principal se compuso de 2 variables: la “Calidad del sueño”, tanto como variable cuantitativa continua (puntuación total de 0 a 21) como variable cualitativa dicotómica que recoge si el sueño del paciente ha sido reparador (<5 puntos) o deficiente (≥5 puntos) durante un periodo de seguimiento de 1 año; y la “Severidad del deterioro cognitivo”, variable cuantitativa continua que mide a través de la puntuación total del MMSE como variable continua y, adicionalmente, como variable cualitativa ordinal, clasificándolo en sin deterioro (≥24puntos), leve (20-23 puntos), moderado (10-19 puntos) o grave (<10 puntos).

De este modo, estimamos la cantidad de pacientes que tenían deterioro cognitivo y alteraciones del sueño.

Prosiguiendo con las variables secundarias se incluyen: el “índice de apneas-hipopneas”, una variable cuantitativa continua medida como el número promedio de apneas e hipopneas que ocurren durante las horas de sueño del paciente obtenidas por polisomnografía, siendo <5 puntos lo normal, entre 5-14 puntos leve, 15-29 puntos moderado y >30 puntos apnea grave.

Para la presencia de “sintomatología neuropsiquiátrica”, variable cualitativa dicotómica, la medimos según si había presencia o no de síntomas como agitación o alucinaciones. Por otro lado, se incluyó la variable cuantitativa continua de “calidad de vida percibida en la enfermedad del Alzheimer”, según la escala de Qol-AD, preguntando a los cuidadores o familiares el estado de ánimo el paciente, el estado físico, las actividades cotidianas y recreativas, la capacidad de toma de decisiones, así como la satisfacción con la vida.

En cuanto a la variable cualitativa ordinal de “Grado de autonomía”, según la escala de Katz, recogimos si el paciente era independiente (6 puntos), dependiente moderado (4 puntos) y dependiente grave (2 puntos o menos). Además, para caracterizar la presencia o no de herencia del Alzheimer, incluimos la variable “genotipo APOE”, variable cualitativa dicotómica nominal, según si estaba presente o no en el análisis genético.

Por último, la inclusión de alteraciones en la neuroimagen nos obligó a incluir la variable cualitativa dicotómica nominal de “RMN cerebral alterada”, en la cual observamos si había presencia de atrofia del hipocampo o de los lóbulos temporales mediales, zonas más frecuentes de asentamiento del Alzheimer.

4.7 RECOGIDA DE DATOS

Los datos se recogieron mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos, bajo supervisión del tutor. Dichos datos sirvieron para la creación de una primera base de datos que posteriormente fue pseudominizada para el uso del estudiante, mediante la cual se realizó el análisis estadístico, quedando la original encriptada y custodiada por el tutor clínico. La base de datos no identificada fue la empleada para la realización del análisis estadístico, únicamente con fines académicos y de investigación, garantizando la seguridad y confidencialidad de lo que se recoge en ella. La base de datos fue sometida a controles de seguridad informáticos del Hospital Ruber Juan Bravo de Madrid y no fue incluida en dispositivos móviles externos ni difundida fuera del ámbito investigador.

4.8 ANÁLISIS ESTADISTICO

La metodología estadística utilizada para responder a los objetivos del estudio se compone de la siguiente estructura:

ANALISIS DESCRIPTIVO

Las variables cuantitativas (edad, PSQI, MMSE, QOL-AD y AHÍ) se describieron mediante la media y desviación estándar si presentaron distribución normal, y mediante mediana y rango intercuartílico en caso contrario.

La normalidad de las distribuciones de evaluó mediante la prueba de Shapiro- Wilk.

Las variables cualitativas (sexo, presencia de síntomas neuropsiquiátricos, genotipo APOE, alteraciones en RMN cerebral y categorías de deterioro cognitivo) se presentaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

ANALISIS BIVARIADO

Respecto al objetivo principal:

Para analizar la asociación entre la calidad del sueño, categorizada según el índice PSQI (sueño reparador vs sueño deficiente), y el grado de deterioro cognitivo, clasificado mediante el MMSE (sin deterioro, leve, moderado y grave), se empleó la prueba de Chi-cuadrado. En aquellos casos en los que alguna celda presentó frecuencias esperadas inferiores a 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Asimismo, para comparar puntuaciones continuas del MMSE entre los grupos de calidad del sueño, se empleó la T de student para muestras independientes en caso de distribución normal, y la U- de Mann- Whitney en caso de distribución no normal.

La relación entre la calidad del sueño (PSQI) y el deterioro cognitivo (MMSE) se analizó principalmente considerando ambas variables como cuantitativas continuas, mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de los datos. Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión lineal simple para evaluar la asociación entre ambas variables, considerando la puntuación del MMSE como variable independiente y el PSQI como variable dependiente. De forma complementaria, ambas variables fueron categorizadas según puntos de corte clínicos (PSQI: sueño reparador vs deficiente; MMSE: sin deterioro, leve, moderado, grave), analizándose su asociación

mediante la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para comparar las puntuaciones continuas del MMSE entre los grupos de calidad del sueño, se utilizó la t de Student para muestras independientes en caso de distribución normal, y la U de Mann-Whitney en caso contrario.

Respecto a los objetivos secundarios:

Para evaluar la asociación entre la calidad del sueño (PSQI) y el resto de las variables se utilizó la prueba de chi cuadrado y Fisher para las variables de presencia de síntomas neuropsiquiátricos, grado de autonomía (Katz), genotipo APOE y alteraciones en RMN cerebral. Mientras que para las variables de Calidad de vida (QOL-AD) e índice de apneas- hipoapneas (AHÍ) se utilizó el T de student y U- de Mann- Whitney.

Además, se estudió la correlación entre la puntuación total del PSQI y las variables cuantitativas (MMSE, QOL-AD y AHI) mediante los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de las variables.

ANALISIS MULTIVARIADO

Con el fin de evaluar de forma ajustada los factores clínicos asociados a la calidad del sueño, se empleó un modelo de regresión lineal múltiple, utilizando la puntuación del PSQI como variable dependiente. Se incluyeron como variables independientes aquellas que presentaron asociación en el análisis bivariado o que se consideraron clínicamente relevantes, entre ellas la puntuación del MMSE, el índice de apnea-hipopnea, la edad, el sexo, la calidad de vida, los síntomas neuropsiquiátricos, el grado de autonomía, la presencia del genotipo APOE y las alteraciones en la resonancia magnética cerebral.

Se incluyeron en el modelo aquellas variables que presentaban un valor de $p < 0,10$ en el análisis bivariado, así como aquellas consideradas clínicamente relevantes como posibles factores de confusión.

Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$. Se realizó un análisis de valores perdidos, especificando el método de manejo aplicado (análisis por casos completos u otra estrategia, según la magnitud y el patrón de los datos faltantes).

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software Jamovi.

5 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

El protocolo obtuvo la aprobación del Comité de Ética Fundación Jiménez Díaz, con código TFG017-26_HRJB. Se solicitó al comité la exención del consentimiento informado a los pacientes de la población a estudio dado el carácter observacional y retrospectivo de este.

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a las siguientes legislaciones de la UE sobre datos personales:

- El Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, sobre la protección de las personas físicas en relación con el tratamiento de datos personales y la libre circulación de los mismos.
- La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, junto con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, que regula los derechos y deberes en materia de información y documentación clínica.
- La Ley 14/2007, de 3 de julio, sobre Investigación Biomédica.
- La ley 41/2002, del 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Todos los integrantes del equipo investigador asumieron el compromiso de mantener estricta confidencialidad sobre cualquier información a la que tengan acceso durante el estudio, especialmente aquella de carácter personal. Esta información no copió, utilizó para fines distintos a los estipulados en el protocolo, ni se compartió con terceros, incluso en lo referente a su conservación. Este compromiso de confidencialidad se mantuvo vigente incluso tras la finalización del periodo autorizado para el acceso a los datos.

6 RESULTADOS

6.1 Diagrama de flujo de la población:

Inicialmente, la muestra del estudio estuvo formada por 196 pacientes potencialmente elegibles, que acudieron a consulta de Neurología entre los años 2024 y 2025 en seguimiento por demencia, de los cuales 99 pacientes fueron excluidos tras la aplicación de los criterios de selección establecidos. Las principales causas de exclusión fueron la edad menor a 60 años, de los cuales excluyeron a 35 pacientes; la existencia de otras demencias en los pacientes (Demencia de cuerpos de Lewy). Por último, se excluyeron a 20 pacientes que presentaban enfermedades neurológicas concomitantes.

Finalmente, la muestra para analizar se compuso por 97 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión, formándose así la población de estudio sobre la que se realizaron los análisis correspondientes.

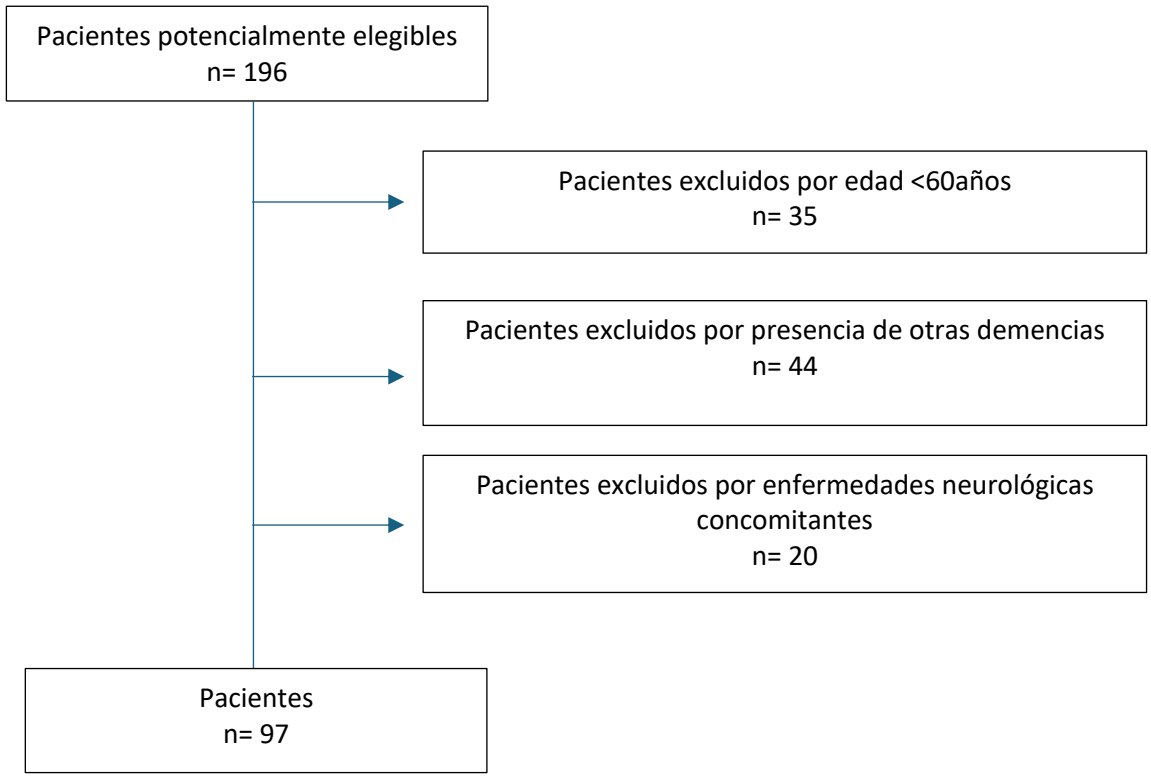


Figura 1. Diagrama de Población

6.2 Características sociodemográficas y clínicas:

La muestra estuvo compuesta por un total de 97 pacientes. En relación con las variables sociodemográficas, el 49,5% eran varones (n=48) y el 50,5% mujeres (n=49). La edad media fue de 75,2 ± 7,39 años, con un rango entre 61 y 91 años.

En cuanto a las variables clínicas, la puntuación media del índice de calidad del sueño (PSQI) fue de 7,01 ± 4,01 (rango: 0-16). La mayoría de los pacientes presentó sueño deficiente, observándose esta categoría en 72 de los 97 participantes (74,2%).

La puntuación media del Mini-mental State Examination (MMSE) fue de 22,7 ± 4,11, con valores comprendidos entre 7 y 30. El índice de apnea-hipoapnea (AHÍ) presentó una media de 15,1 ± 11,1 (rango: 3-45).

El 28,9% de los pacientes (n= 28) presentaron síntomas neuropsiquiátricos. La puntuación media de la escala de calidad de vida (QOL-AD) fue de 30,8 ± 5,63 (rango: 18-42). El grado de autonomía, medido mediante la escala de Katz, mostró una media de 4,84 ± 1,59 (rango: 1-6).

En relación con otras variables, el 14,4% de los pacientes (n=14) presentaron el genotipo APOE, y el 83,5% (n=81) mostraron alteraciones en la resonancia magnética cerebral.

***Tabla 1**. Características sociodemográficas y clínicas*

	Muestra total N=97	Min-Máx
Sociodemográficas		
Sexo		
Varón n (%).	48 (49,5%)	
Mujer n (%)	49 (50,5%)	
Edad (Media ± DE).	75,2 ± 7,39	61-91
Clínicas		
Calidad del sueño (Media ± DE)	7,01 ± 4,01	0-16
Deterioro cognitivo (Media ± DE)	22,7 ± 4,11	7-30
Apneas (Media ± DE)	15,1 ± 11,1	3-45
Síntomas neuropsiquiátricos n (%)	28 (28,9%)	
Calidad de vida (Media ± DE)	30,8 ± 5,63	18-42
Grado de autonomía (Media ± DE)	4,84 ± 1,59	1-6
Otros		
Genotipo APOE n (%)	14 (14,4%)	
RMN cerebral n (%)	81 (83,5%)	

**RMN: Resonancia magnética*

**DE: Desviación Estándar*

6.3 Análisis Bivariado de las variables clínicas y demográficas según la calidad del sueño

En el análisis bivariado según la calidad del sueño (PSQI), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo entre los grupos de sueño deficiente y reparador (p=0,770). La edad media fue de 75,1 ± 7,43 años en el grupo con sueño deficiente y de 75,8 ± 7,40 años en el grupo con sueño reparador, sin diferencias significativas (p=0,667).

El índice de apnea-hipopnea (AHI) mostró una media de 17,8 ± 11,6 en el grupo con sueño deficiente y de 7,56 ± 3,70 en el grupo con sueño reparador, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,001).

La presencia de síntomas neuropsiquiátricos fue del 29,2% en el grupo con sueño deficiente y del 28% en el grupo con sueño reparador, sin diferencias significativas (p=0,912).

La puntuación media de la calidad de vida (QOL-AD) fue de 30,5 ± 5,68 en el grupo con sueño deficiente y de 31,6 ± 5,51 en el grupo con sueño reparador, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,404).

El grado de autonomía medido mediante la escala de Katz presentó una media de 4,51 ± 1,70 en el grupo con sueño deficiente y de 5,76 ± 0,663 en el grupo con sueño reparador, observándose diferencias estadísticamente significativas (p=0,001).

En cuanto al genotipo APOE, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,017).

Por último, no se observaron diferencias significativas en la presencia de alteraciones en la resonancia magnética cerebral entre ambos grupos (p=0,938).

Tabla 2. Análisis bivariado de las variables clínicas y demográficas según la calidad del sueño

Variable:	**Calidad del sueño (PSQI)**		
	Deficiente	Reparador	p-valor
Sexo [n(%)]			
Mujer	37 (51,4%)	12 (48%)	0,770
Varón	35 (48,6%)	13 (52%)	
Edad (Media ± DE).	75,1 ± 7,43	75,8 ±7,40	0,667
Apneas (AHÍ) (Media ± DE)	17,8 ± 11,6	7,56 ± 3,70	0,001
Síntomas neuropsiquiátricos [n(%)]			
No	51(70,8%)	18 (72%)	0,912
Si	21 (29.2%)	7 (28%)	
Calidad de vida (QOL-AD) (Media ± DE)	30,5 ± 5,68	31,6 ± 5,51	0,404
Grado de autonomía (Katz) (Media ±DE)	4,51 ± 1,70	5,76 ± 0,663	0,001
Genotipo APOE [n(%)]			
No	58 (80,6%)	25 (100%)	0,017
Si	14 (19,4%)	0 (0%)	
RMN cerebral [n(%)]			
Atrofia	60 (83,3%)	21 (84%)	0,938
Normal	12 (16,7%)	4 (16%)	

**RMN: Resonancia magnética*

**DE: Desviación Estándar*

6.4 Análisis bivariado de la Calidad del sueño y Deterioro cognitivo

En el análisis de la asociación entre la calidad del sueño (PSQI) y el grado de deterioro cognitivo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,358).

En el grupo con sueño deficiente, el 1,4% de los participantes presentó deterioro cognitivo grave, el 15,3% moderado, el 40,3% leve y el 43,1% no presentó deterioro cognitivo.

En el grupo con sueño reparador, el 4% presentó deterioro cognitivo grave, el 8% moderado, el 28% leve y el 60% no presentó deterioro cognitivo.

Tabla 3. Distribución del grado de deterioro cognitivo según la calidad del sueño (PSQI)

Variable:	**Calidad del sueño (PSQI)**		
	Deficiente	Reparador	p-valor
Deterioro cognitivo [n(%)]			
3 (Grave)	1 (1,4%)	1 (4%)	0,358
2 (Moderado)	11 (15,3%)	2 (8%)	
1 (Leve)	29 (40,3%)	7 (28%)	
0 (Sin deterioro)	31 (43,1%)	15 (60%)	

Correlación y regresión lineal entre calidad del sueño y función cognitiva

Se observó una correlación negativa moderada entre la calidad del sueño, medida mediante el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), y la función cognitiva, evaluada con el Mini-Mental State Examination (MMSE), con un coeficiente de correlación r = −0,367 y un coeficiente de determinación R^2 = 0,135, lo que indica que aproximadamente el 13,5 % de la variabilidad en la calidad del sueño se asocia con la función cognitiva.

Tabla 4. Correlación entre la calidad del sueño (PSQI) y la función cognitiva (MMSE)

Variables	**Coeficiente de correlación (r)**	**Coeficiente de determinación (R^2)**
PSQI – MMSE	−0,367	0,135

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (mayor puntuación indica peor calidad del sueño).
MMSE: Mini-Mental State Examination (mayor puntuación indica mejor función cognitiva).
EE: error estándar.
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

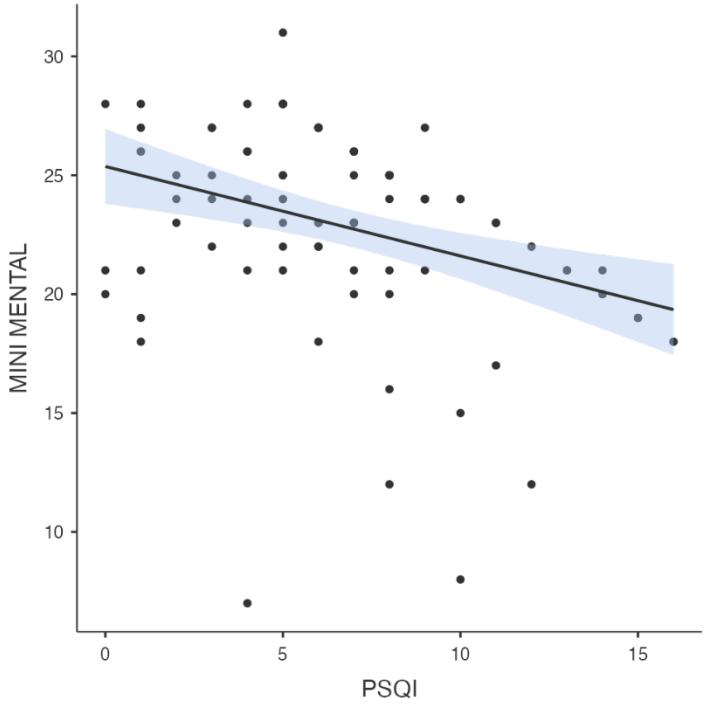
El modelo de regresión lineal simple mostró una asociación estadísticamente significativa e inversa entre la función cognitiva y la calidad del sueño. La puntuación en el MMSE se asoció con una disminución de 0,36 puntos en el PSQI por cada punto de incremento cognitivo (β = −0,359; p < 0,001), confirmando que una mejor función cognitiva se relaciona con una mejor calidad del sueño.

Tabla 5. Modelo de regresión lineal simple entre PSQI y MMSE

Predictor	β (estimador)	EE	t	p	β estandarizado	IC 95 % inferior	IC 95 % superior
Constante	15.164	2,15	7.05	<.001			
MMSE	-0.359	0.0932	-3.85	<.001	-0.367	-0.557	-0.178

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (mayor puntuación indica peor calidad del sueño).
MMSE: Mini-Mental State Examination.
EE: error estándar.
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Figura 2. Diagrama de dispersión con línea de regresión entre PSQI y MMSE



6.5 Análisis Multivariante mediante regresión lineal de la calidad del sueño (PSQI)

En el modelo multivariante final se incluyeron las variables consideradas clínicamente relevantes y aquellas con asociación en el análisis previo. Tras el ajuste, el índice de apnea-hipopnea mantuvo una asociación significativa con la calidad del sueño, mientras que la puntuación del MMSE no mostró una asociación estadísticamente significativa.

En el modelo de regresión lineal con la calidad del sueño (PSQI) como variable dependiente, el modelo presentó un coeficiente de correlación de R=0,857 y un coeficiente de determinación R^2=0,734.

En el análisis de varianza (ANOVA), el índice de apnea-hipopnea (AHI) mostró una asociación estadísticamente significativa (F=211,42; p<0,001), mientras que la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE) no mostró asociación significativa (F=1,57; p=0,213).

En cuanto a los coeficientes del modelo, el AHI presentó un coeficiente β de 0,3216 ± 0,0221 (p<0,001), con un intervalo de confianza al 95% entre 0,7705 y 1,014. Por su parte, el MMSE presentó un coeficiente β de 0,0752 ± 0,0599 (p=0,213), con un intervalo de confianza al 95% entre -0,0449 y 0,199.

Tabla 6. Análisis de varianza (ANOVA) del modelo de regresión lineal para la asociación entre índice apnea-hipoanea (AHÍ), la puntuación del MMSE y la calidad del sueño (PSQI).

	Suma de Cuadrados	df	Media Cuadrática	F	p
Apnea (AHÍ)	923.91	1	923.91	211.42	<.001
MMSE	6.88	1	6.88	1.57	0.213
Residuos	410.77	94	4.37		

Nota. Suma de cuadrados tipo 3

*MMSE: Mini mental state examination

Tabla 7. Coeficientes del modelo de regresión lineal para la predicción del PSQI a partir del AHÍ y MMSE

						Intervalo de Confianza al 95%	
Predictor	Estimador	EE	t	p	Estimador Estándar	Más bajo	Superior
Constante	0.4352	1.5703	0.277	.782			
Apnea (AHÍ)	0.3216	0.0221	14.540	<.001	0.8924	0.7705	1.014
MMSE	0.0752	0.0599	1.255	.213	0.0770	-0.0449	0.199

*MMSE: mini mental state examination

7 DISCUSIÓN

7.1 Respuesta al problema planteado

El presente estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre la calidad del sueño y el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en seguimiento en consultas de Neurología.

Los resultados obtenidos muestran que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la calidad del sueño y el grado de deterioro cognitivo cuando este se analizó de forma categórica. Sin embargo, el análisis con variables continuas mostró una asociación significativa entre peor calidad del sueño y menor puntuación en el MMSE. Además, sí se identificaron asociaciones significativas entre la calidad del sueño y otras variables clínicas relevantes, especialmente el índice de apnea-hipopnea y el grado de autonomía funcional.

Además, el análisis multivariante evidenció que el AHI se comporta como un predictor independiente de la calidad del sueño, mientras que el deterioro cognitivo no mostró una asociación significativa tras el ajuste por variables de confusión. Estos hallazgos sugieren que, en esta población, la calidad del sueño podría estar más influida por factores fisiológicos y funcionales que por el deterioro cognitivo en sí mismo.

Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que la significación observada en el análisis continuo no se mantuvo tras el ajuste multivariante, lo que sugiere la influencia de factores de confusión.

7.2 Confirmación de la hipótesis

La hipótesis inicial planteaba que una peor calidad del sueño se asociaría con un mayor grado de deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, los resultados obtenidos no permiten confirmar completamente esta hipótesis. En el análisis bivariado mediante variables categóricas no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la calidad del sueño y el deterioro cognitivo. No obstante, cuando ambas variables se analizaron como variables continuas, sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre peor calidad del sueño y menor puntuación en el MMSE. Aunque el principal objetivo se planteó utilizando variables categorizadas, el análisis con variables continuas permitió detectar asociaciones con mayor sensibilidad estadística, evitando la perdida de información

derivada de la categorización. La discrepancia entre el análisis categórico y continuo podría explicarse por la pérdida de información al categorizar variables continuas.

No obstante, sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre la calidad del sueño y el índice de apnea-hipopnea, así como con el grado de autonomía, lo que sugiere que la calidad del sueño en estos pacientes podría estar influida por factores clínicos intermedios, especialmente los trastornos respiratorios del sueño y la funcionalidad del paciente. Estos hallazgos refuerzan la naturaleza multifactorial de las alteraciones del sueño en la enfermedad de Alzheimer.

7.3 Comparación con otros estudios del objetivo principal

Los hallazgos del presente estudio son parcialmente concordantes con la literatura existente. Diversos trabajos han descrito una asociación entre la alteración de la calidad del sueño y el deterioro cognitivo, especialmente en población anciana, sugiriendo que el sueño desempeña un papel clave en los procesos de consolidación de la memoria y en la eliminación de metabolitos neurotóxicos (beta-amiloide y proteína tau) a nivel cerebral.(14,25)

Sin embargo, en nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la calidad del sueño y el grado de deterioro cognitivo, lo que coincide con investigaciones recientes que plantean que esta relación podría no ser directa, sino estar mediada por factores intermedios clínicos y fisiopatológicos.(25)

En este sentido, el índice de apnea-hipopnea (AHI) mostró una asociación significativa con la calidad del sueño, lo cual es consistente con estudios previos que destacan el impacto de los trastornos respiratorios del sueño en la fragmentación del sueño y en la disminución de su calidad.(26) Además, se ha descrito que la hipoxia intermitente y la activación inflamatoria asociadas a las apneas obstructivas del sueño pueden contribuir al deterioro cognitivo de forma indirecta, afectando a la función neuronal y a la perfusión cerebral.(27)

Por otro lado, el grado de autonomía también mostró diferencias significativas entre grupos, lo que sugiere que la funcionalidad del paciente podría desempeñar un papel relevante en la calidad del sueño. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que la calidad del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer es un fenómeno multifactorial, en el que intervienen tanto factores fisiológicos como clínicos.

En conjunto, estos resultados sugieren que la calidad del sueño podría estar más condicionada por variables clínicas como los trastornos respiratorios y la funcionalidad que por el deterioro cognitivo en sí mismo, lo cual podría explicar la ausencia de asociación directa observada en este estudio.

7.4 Resumen de los principales resultados y comparación con otros estudios

En el presente estudio, no se observaron diferencias significativas entre la calidad del sueño y el grado de deterioro cognitivo, lo que sugiere que la relación entre ambas variables podría no ser directa en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fases leves o moderadas.

Sin embargo, sí se identificaron asociaciones significativas entre la calidad del sueño y el índice de apnea-hipopnea, así como con el grado de autonomía funcional, lo que pone de manifiesto la relevancia de factores clínicos adicionales en la alteración del sueño en esta población.

Estos resultados son parcialmente concordantes con estudios previos que señalan que la calidad del sueño puede influir en la fisiopatología del Alzheimer, aunque no siempre se observa una correlación directa con el deterioro cognitivo en estudios clínicos transversales. Asimismo, la evidencia existente respalda el papel de los trastornos respiratorios del sueño como determinantes clave en la fragmentación del sueño y en la disminución de su calidad, lo cual podría contribuir de forma indirecta al deterioro cognitivo.

En este sentido, nuestros hallazgos refuerzan la idea de que el sueño en pacientes con Alzheimer es un fenómeno multifactorial, en el que intervienen tanto mecanismos neurodegenerativos como factores clínicos y funcionales.

7.5 Limitaciones y fortalezas del estudio

Entre las principales limitaciones del estudio destaca el tamaño muestral reducido (n=97), inferior al estimado inicialmente, lo que puede haber limitado la potencia estadística para detectar asociaciones significativas, especialmente en el análisis del objetivo principal.

Asimismo, el diseño transversal impide establecer relaciones causales entre las variables analizadas, permitiendo únicamente identificar asociaciones.

Otra limitación relevante es el posible sesgo de selección, al tratarse de pacientes en seguimiento en una consulta especializada de Neurología, lo que podría limitar la generalización de los resultados a la población general.

Por otro lado, el uso de cuestionarios clínicos como el PSQI y el MMSE, aunque validados, puede introducir cierto grado de subjetividad o variabilidad en la medición.

Entre las fortalezas del estudio destaca la evaluación integral de los pacientes, incluyendo variables clínicas, funcionales, neuropsiquiátricas y de neuroimagen. Asimismo, el empleo de análisis multivariante permitió identificar asociaciones independientes y controlar posibles factores de confusión, aportando mayor robustez a los resultados.

Además, la categorización de variables continuas como el MMSE y el PSQI puede haber reducido la sensibilidad del análisis para detectar asociaciones, favoreciendo discrepancias entre los análisis categóricos y continuos.

7.6 Sesgos y estrategias para minimizarlos

El estudio puede estar sujeto a varios tipos de sesgo. En primer lugar, el sesgo de selección, derivado de la inclusión de pacientes procedentes de un único centro hospitalario. En segundo lugar, el sesgo de información, relacionado con la recogida de datos a partir de las historias y escalas clínicas.

Para minimizar estos sesgos, se establecieron criterios de inclusión y exclusión claramente definidos y se utilizaron instrumentos validados para la evaluación de las variables principales. Además, la pseudonimización de los datos garantizó la confidencialidad y redujo posibles errores en la gestión de la información.

7.7 Aportación principal del estudio

La principal aportación de este estudio radica en evidenciar que la calidad del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer no se asocia de forma directa con el deterioro cognitivo, sino que parece estar más influida por factores clínicos como los trastornos respiratorios del sueño y el grado de autonomía funcional.

Este hallazgo aporta una visión más compleja de la relación entre sueño y Alzheimer, destacando la necesidad de una valoración multidimensional del paciente.

7.8 Objetivo sostenible

Este estudio se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (Salud y Bienestar), al contribuir al conocimiento de factores modificables que pueden influir en la evolución clínica del Alzheimer.

La identificación de alteraciones del sueño como potencial diana terapéutica puede favorecer intervenciones dirigidas a mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir la dependencia funcional y disminuir la carga sobre los sistemas sanitarios.

7.9 Implicaciones para futuras investigaciones y práctica clínica

Desde el punto de vista clínico, los resultados sugieren la importancia de evaluar de forma sistemática la calidad del sueño y los trastornos respiratorios en pacientes con Alzheimer. La detección y tratamiento precoz de las apneas del sueño podría mejorar la calidad del descanso y potencialmente influir en la evolución clínica.

En cuanto a futuras investigaciones, sería recomendable realizar estudios longitudinales con mayor tamaño muestral que permitan analizar la evolución temporal de estas variables y establecer relaciones causales.

7.10 Dificultades encontradas

Durante el desarrollo del estudio, se identificaron dificultades relacionadas con la disponibilidad de datos completos en las historias clínicas, así como con la heterogeneidad de la muestra. Asimismo, el tamaño muestral limitado supuso una restricción para alcanzar la potencia estadística inicialmente prevista.

8 CONCLUSIONES

En el presente estudio no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la calidad del sueño y el grado de deterioro cognitivo cuando este se analizó de forma categórica mediante el MMSE. Aunque en el análisis con variables continuas se identificó una relación estadísticamente significativa entre peor calidad del sueño y menor puntuación cognitiva, dicha asociación fue débil y no se mantuvo tras el ajuste por variables clínicas en el análisis multivariante.

La calidad del sueño se encontró alterada en una elevada proporción de los pacientes en la muestra estudiada, lo que confirma la alta frecuencia de trastornos del sueño en esta población.

No se encontraron asociaciones significativas entre la calidad del sueño y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, ni con la calidad de vida percibida, ni con la presencia de alteraciones estructurales en la resonancia magnética cerebral.

Por el contrario, se observó una asociación significativa entre la calidad del sueño y el grado de autonomía funcional, evidenciando que los pacientes con peor calidad del sueño presentan mayor dependencia en las actividades de la vida diaria.

Asimismo, se identificó una asociación estadísticamente significativa entre la calidad del sueño y la presencia del genotipo APOE en el análisis bivariado, si bien este hallazgo debe interpretarse con cautela al no mantenerse en el análisis multivariante.

El índice de apnea-hipopnea se asoció de forma independiente con la calidad del sueño, lo que sugiere que los trastornos respiratorios del sueño podrían desempeñar un papel relevante en su deterioro.

En conjunto, los resultados indican que la calidad del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer es un fenómeno multifactorial, influido principalmente por factores clínicos y funcionales más que por el deterioro cognitivo en sí mismo. Se requieren estudios longitudinales con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos y establecer posibles relaciones causales.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 28 de enero de 2010;362(4):329-44. doi:10.1056/NEJMra0909142

2. World Health Organization. Dementia Fact Sheet [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

3. Alzheimer Europe. Prevalence of dementia in Europe 2023 [Internet]. Disponible en: https://www.alzheimer-europe.org

4. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. Science. 25 de noviembre de 2016;354(6315):1004-8. doi:10.1126/science.aah4968

5. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. Nat Rev Neurol. 2014;10(2):115-119. doi:10.1038/nrneurol.2013.269

6. Busche MA, Kekuš M, Förstl H. Wie Schlaf und Alzheimer-Krankheit zusammenhängen: Insomnie, Amnesie und Amyloid. Nervenarzt. marzo de 2017;88(3):215-21. doi:10.1007/s00115-016-0122-0

7. Nesse RM, Finch CE, Nunn CL. Does selection for short sleep duration explain human vulnerability to Alzheimer's disease? Evol Med Public Health. 1 de enero de 2017;2017(1):39-46. doi:10.1093/emph/eow035

8. Cruz-Aguilar MA, Ramírez-Salado I, Hernández-González M, Guevara MA, Del Río JM. Melatonin effects on EEG activity during non-rapid eye movement sleep in mild-to-moderate Alzheimer´s disease: a pilot study. Int J Neurosci. 3 de junio de 2021;131(6):580-90. doi:10.1080/00207454.2020.1750392

9. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, et al. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. doi:10.3233/ADR-170019

10. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. Science. 18 de octubre de 2013;342(6156):373-7. doi:10.1126/science.1241224

11. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-β Dynamics Are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle. Science. 13 de noviembre de 2009;326(5955):1005-7. doi:10.1126/science.1180962

12. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. Science. 22 de febrero de 2019;363(6429):880-4. doi:10.1126/science.aav2546

13. Ju YS, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2334

14. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Self-reported Sleep and β-Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. JAMA Neurol. 21 de octubre de 2013. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258

15. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. Sleep. 1 de julio de 2013;36(7):1027-32. doi:10.5665/sleep.2802

16. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, Zaza AM, et al. Reduced non–rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. Sci Transl Med. 9 de enero de 2019;11(474):eaau6550. doi:10.1126/scitranslmed.aau6550

17. Winer JR, Mander BA, Helfrich RF, Maass A, Harrison TM, Baker SL, et al. Sleep as a Potential Biomarker of Tau and β-Amyloid Burden in the Human Brain. J Neurosci. 7 de agosto de 2019;39(32):6315-24. doi:10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019

18. Stankeviciute L, Chhatwal JP, Levin R, Pinilla V, Schultz AP, Redline S, et al. Amyloid beta–independent sleep markers associated with early regional tau burden and cortical thinning. Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit. julio de 2024;16(3):e12616. doi:10.1002/dad2.12616

19. Kim RT, Zhou L, Li Y, Krieger AC, Nordvig AS, Butler T, et al. Impaired sleep is associated with tau deposition on 18F-flortaucipir PET and accelerated cognitive decline, accounting for medications that affect sleep. J Neurol Sci. marzo de 2024;458:122927. doi:10.1016/j.jns.2024.122927

20. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A Multicenter, Placebo-controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease. Sleep. octubre de 2003;26(7):893-901. doi:10.1093/sleep/26.7.893

21. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. Int J Geriatr Psychiatry. diciembre de 2002;17(12):1120-7. doi:10.1002/gps.760

22. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Melatonin Fails to Improve Sleep or Agitation in Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Institutionalized Patients With Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry. febrero de 2009;17(2):166-9. doi:10.1097/JGP.0b013e318187de18

23. Jirong Yao, Jun Wang, Li Zhao. Association between sleep quality and dementia among long-lived elderly. Vol. 24. 2012;24(6):555-61. doi:10.1007/s11357-012-9382-5

24. Amin S, Yoon D, Naveen R, El-Magharbel Y, Vincent A, Chien JCY, et al. Divergent effects of sleep efficiency and sleep medication on episodic memory in mid to late life. Front Sleep. 12 de enero de 2026;4:1691035. doi:10.3389/frsle.2025.1691035

25. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. agosto de 2018;40:4-16. doi:10.1016/j.smrv.2017.06.010

26. Seda G, Han TS. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Performance. Sleep Med Clin. marzo de 2020;15(1):77-85. doi:10.1016/j.jsmc.2019.10.001

27. Zimmerman ME, Aloia MS. Sleep-disordered breathing and cognition in older adults. Curr Neurol Neurosci Rep. octubre de 2012;12(5):537-46. doi:10.1007/s11910-012-0298-z PubMed PMID: 22752614; PubMed Central PMCID: PMC3697017.

10 ANEXOS

I. Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA

Yo, ___RANIA AHMED MOHAMED_____, estudiante del Grado en ____MEDICINA_____, y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: "CALIDAD DEL SUEÑO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER Y SU IMPACTO EN LA PROGRESIÓN CLÍNICA", declaro que:

1. **Uso no permitido:**
   - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
   - El diseño metodológico, la recogida y análisis de los datos, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

2. **Uso permitido:**
   - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
     - Mejora de la redacción y claridad del texto.
     - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.

3. **Responsabilidad académica:**
   - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.
   - Garantizo que las ideas, aquí presentadas reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a __1__ de ___MAYO___ de 2026.

Firma del/de la estudiante: _____

II. Resolución positiva del CEIm o Comisión

TFG017-26_HRJB

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Calidad del sueño y deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer".
Documentos con versiones:
PROTOCOLO Versión, febrero de 2026
Investigador Principal: MARCOS LLANERO LUQUE; ROCÍO QUEIPO MATAS;
Servicio: Neurología
Centro: Hospital Universitario Ruber Juan Bravo
Estudiante:

- RANIA AHMED MOHAMED. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid

Presidenta del CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

III. Tabla de variables

VARIABLE PRINCIPAL	CLASIFICACIÓN	CATEGORÍAS O UNIDADES	ACLARACIONES NECESARIAS
Calidad del sueño	Cuantitativa continua	0-21	Se mide con el PSQI (índice de Pittsburgh). Siendo <5 puntos sueño reparador y >5 puntos sueño deficiente.
Severidad del deterioro cognitivo	Cuantitativa continua	0-30	A través de Mini - Mental Test se mide la orientación temporal, espacial, la atención, el cálculo, la memoria inmediata, memoria de evocación y el lenguaje. Entre 24-30 puntos es lo normal, 20-23 deterioro cognitivo leve, 10-19 puntos deterioro moderado y <10 grave.
VARIABLES SECUNDARIAS			
Variables Clínicas			
	CLASIFICACIÓN	**CATEGORÍAS O UNIDADES**	**ACLARACIONES NECESARIAS**
AHÍ (Apnea-hipopneas)	Cuantitativa continua	0-99	Es el numero promedio de apneas e hipopneas que ocurren por hora de sueño obtenido por polisomnografía. Menos de 5 puntos es lo normal. entre 5-14 es leve, 15-29 es moderada y > 30 es grave.
Síntomas neuropsiquiátricos	Cualitativa dicotómica	SI/NO	Presencia de agitación, ansiedad y alucinaciones, etc.
Calidad de vida percibida en enfermedad del Alzheimer	Cuantitativa continua	13-52	Escala de QoL-AD. Se miden 13 ítems entre ellos: el estado físico general, el estado emocional, estado de ánimo, relaciones familiares, con amigos, capacidad de divertirse, actividades

			cotidianas y recreativas, memoria, salud, autoimagen, capacidad de tomar decisiones y satisfacción con la vida.
Grado de autonomía	Cualitativa ordinal	0-6	Medidos por la Escala Katz. Siendo 6 puntos independiente total, 4 puntos dependencia moderada y 2 puntos o menos dependencia severa
Genotipo APOE	Cualitativa dicotómica nominal	SI/NO	Se mide a través de un análisis genético.
RMN cerebral alterada	Cualitativa dicotómica nominal	SI/NO	Presencia de atrofia del hipocampo o de los lóbulos temporales mediales.
Variables Sociodemográficas			
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	
Sexo	Cualitativa independiente	Varón/Mujer	

IV. ESCALA PSQI (Índice de Pittsburgh).

Las siguientes cuestiones hacen referencia a sus hábitos de sueño sólo durante el último mes. Sus respuestas deben reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes. Por favor conteste a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solía acostarse por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) le ha costado quedarse dormido después de acostarse por las noches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real ha mantenido por las noches? (puede ser diferente del numero de horas que estuvo acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, seleccionar la respuesta más adecuada a su situación. Por favor conteste todas las preguntas.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de....?

(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(c) tener que ir al baño

(d) no poder respirar adecuadamente

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(e) tos o ronquidos

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(f) sensación de frío

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

V. MINI-MENTAL TEST (Severidad del deterioro cognitivo).

FRESENIUS KABI
caring for life

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

NOMBRE:
FECHA:
ESTUDIOS/PROFESIÓN: F. NACIMIENTO: VARÓN / MUJER
OBSERVACIONES: N.Hª: EDAD:

¿En qué año estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué estación?	0 - 1		
¿En qué día(fecha)?	0 - 1		
¿En qué mes?	0 - 1		
¿En qué día de la semana?	0 - 1		

¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0 - 1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0 - 1		
¿En qué provincia estamos?	0 - 1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0 - 1		

Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas basta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. **Peseta** 0-1 **Caballo** 0-1 **Manzana** 0-1 (**Balón** 0-1 **Bandera** 0-1 **Arbol** 0-1)	Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	

Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustraciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. **30** 0-1 **27** 0-1 **24** 0-1 **21** 0-1 **18** 0-1 **O** 0-1 **D** 0-1 **N** 0-1 **U** 0-1 **M** 0-1	ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)	

Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente **Peseta** 0-1 **Caballo** 0-1 **Manzana** 0-1 (**Balón** 0-1 **Bandera** 0-1 **Arbol** 0-1)	RECUERDO diferido(Máx.3)	

· **DENOMINACIÓN.** Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. **Lápiz** 0-1 **Reloj** 0-1 . · **REPETICIÓN.** Pedirle que repita la frase: "ni si, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 · **ÓRDENES.** Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". **Coje con mano** 0-1 **Dobla por mitad** 0-1 **Pone en suelo** 0-1 · **LECTURA.** Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 · **ESCRITURA.** Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 · **COPIA.** Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)	

Puntuaciones de referencia	27 ó más= normal 24 ó menos = sospecha patológica 12-24= deterioro 9-12 = demencia	Puntuación TOTAL: (Máx.30puntos)	

VI. ESCALA QoL-AD

Quality of Life in Alzheimer's Disease cont'd **QOL-AD**

UWMC/ADPR/QOL
Aging and Dementia: Quality of Life in AD
Quality of Life: AD
(Family Version)

ID Number □□□□□□ Assessment Number □□ Interview Date □□ □□ □□ (Month Day Year)

Score (for clinician's use only)

Instructions: Please rate your relative's current situation, as you see it. Circle your responses.

1. Physical health	Poor	Fair	Good	Excellent	
2. Energy	Poor	Fair	Good	Excellent	
3. Mood	Poor	Fair	Good	Excellent	
4. Living situation	Poor	Fair	Good	Excellent	
5. Memory	Poor	Fair	Good	Excellent	
6. Family	Poor	Fair	Good	Excellent	
7. Marriage	Poor	Fair	Good	Excellent	
8. Friends	Poor	Fair	Good	Excellent	
9. Self as a whole	Poor	Fair	Good	Excellent	
10. Ability to do chores around the house	Poor	Fair	Good	Excellent	
11. Ability to do things for fun	Poor	Fair	Good	Excellent	
12. Money	Poor	Fair	Good	Excellent	
13. Life as a whole	Poor	Fair	Good	Excellent	

Comments:

Total

VII. ESCALA DE KATZ (Grado de autonomía)

Índice de Katz (actividades básicas de la vida diaria)

1. Baño
   - Independiente: Se baña enteramente solo, o bien requiere ayuda únicamente en alguna zona concreta (p. ej., espalda).
   - Dependiente: Necesita ayuda para lavarse en más de una zona del cuerpo, o bien para entrar o salir de la bañera o ducha.
2. Vestido
   - Independiente: Coge la ropa y se la pone él solo, puede abrocharse (se excluye atarse los zapatos o ponerse las medias).
   - Dependiente: No se viste por sí mismo, o permanece parcialmente vestido.
3. Uso del WC
   - Independiente: Va al WC solo, se arregla la ropa, se limpia él solo.
   - Dependiente: Precisa ayuda para ir al WC y/o para limpiarse.
4. Movilidad
   - Independiente: Se levanta y se acuesta de la cama él solo, se levanta y se sienta de una silla él solo, se desplaza solo.
   - Dependiente: Necesita ayuda para levantarse y/o acostarse, de la cama y/o de la silla. Necesita ayuda para desplazarse o no se desplaza.
5. Continencia
   - Independiente: Control completo de la micción y defecación.
   - Dependiente: Incontinencia parcial o total de la micción o defecación.
6. Alimentación
   - Independiente: Come solo, lleva alimento solo desde el plato a la boca (se excluye cortar los alimentos).
   - Dependiente: Necesita ayuda para comer, no come solo o requiere alimentación enteral.

A: Independiente para todas las funciones.
B: Independiente para todas menos una cualquiera.
C: Independiente para todas menos baño y otra cualquiera.
D: Independiente para todas menos baño, vestido y otra cualquiera.
E: Independiente para todas menos baño, vestido, uso WC y otra cualquiera.
F: Independiente para todas menos baño, vestido, uso WC, movilidad y otra cualquiera.
G: Dependiente en todas las funciones.