

***El tratamiento adecuado en pacientes con  
SAHS (Síndrome de Apnea Hipoapnea del  
Sueño) que sufren un ictus, ¿protege de  
reinfartos cerebrales durante el año siguiente  
al ictus?***

**Trabajo fin de máster.**  
**Máster de Inicio a la Investigación en Medicina**  
**Facultad de Medicina**  
**Universidad de Zaragoza**  
**2012**

**Autora:** Teresa Calvo Iglesias

**Director:** Francisco Conget López  
**Departamento de Medicina,**  
**Psiquiatría y Dermatología**

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis agradecimientos a Francisco Conget López, por su gran ayuda con la supervisión del trabajo como director del mismo, a Encarnación Rubio por su esfuerzo extra académico, a Joaquín Costán Galicia por su apoyo y dedicación al desarrollo inicial de este estudio, y por supuesto a Isabel Gutierrez Cía , por su buena voluntad, su paciencia, sus horas de sueño perdidas, y por todo lo que he aprendido y sigo aprendiendo de ella como, profesional y como persona.

# ÍNDICE

<u>Contenidos</u>	<u>Páginas</u>
<b>1. Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Introducción</b>	
<b>2.1. Ictus.....</b>	<b>5-7</b>
<b>2.2. Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño (SAHS).....</b>	<b>8-10</b>
<b>2.3. SAHS como factor de riesgo de ictus.....</b>	<b>11-14</b>
<b>2.4. Justificación del estudio.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Hipótesis.....</b>	<b>15</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Metodología.</b>	
<b>5.1. Selección de la muestra.....</b>	<b>16</b>
<b>5.2. Criterios de inclusión.....</b>	<b>16</b>
<b>5.3. Criterios de exclusión.....</b>	<b>16</b>
<b>5.4. Variables registradas.....</b>	<b>17-19</b>
<b>5.5 Análisis estadístico.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Resultados</b>	
<b>6.1 Estadística descriptiva.....</b>	<b>21</b>
<b>6.2 Estadística analítica.....</b>	<b>22-24</b>
<b>7. Limitaciones.....</b>	<b>25</b>
<b>8. Discusión.....</b>	<b>26-29</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>30</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>31-38</b>

## **RESÚMEN**

**Introducción:** El ictus representa la tercera causa de muerte y la primera causa de invalidez en adultos. Los Trastornos Respiratorios durante el Sueño y, concretamente, el Síndrome de Apnea Hipoapnea del Sueño (SAHS) esta emergiendo como uno de los mas importantes factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular en general, y para el ictus en particular.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es valorar si el uso correcto de CPAP disminuye la tasa de reinfartos cerebrales durante el primer año tras sufrir un ictus.

### **Metodología:**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de ictus que ingresaron entre el 1 de Enero de 2008 y el 30 de Marzo de 2011 y que tenían entre los diagnósticos secundarios SAHS (Síndrome de Apnea Hipoapnea del Sueño) en tratamiento con CPAP. Se observó la tasa de reinfarto durante el primer año tras el ictus. Se registraron además las variables clásicas en relación con el riesgo de ictus.

El método estadístico utilizado han sido tablas cruzadas de contingencia para el análisis proporcional, junto con el uso de la “chi-cuadrado”.

### **Resultados y conclusiones**

En nuestro estudio, la tasa de reinfarto cerebral tras un ictus en pacientes con SAHS en el primer año tras el ictus, fue del 13,4 %.

Del total de la muestra, un 19,6 % (N= 19) estaban tratados correctamente con CPAP, siendo la tasa de reinfarto cerebral durante el primer año en este grupo del 0%, mientras que la tasa de reinfartos entre los no tratados correctamente con CPAP fue del 16.6 % (N=13).

Parece existir una mayor tasa de reinfartos en mayores de 80 años y en alcohólicos, siendo estos últimos, los menos cumplidores.

Este estudio nos sugiere que el uso adecuado de CPAP, en pacientes que sufren un ictus y padecen SAHS, disminuye la tasa de reinfartos cerebrales durante el primer año tras sufrir un ictus. Para consolidar firmemente estos resultados, sería interesante realizar estudios prospectivos e investigar estrategias de mejorar el cumplimiento del CPAP.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Ictus**

La enfermedad cerebrovascular aguda o ictus está causada por un trastorno en la circulación cerebral que ocasiona una alteración, transitoria o definitiva, del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Esto produce signos clínicos de trastornos focales de la función cerebral, que se desarrollan rápidamente, con síntomas que duran 24 horas o más o que llevan a la muerte, sin otra causa aparente que un origen vascular<sup>1</sup>.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los ictus representan la tercera causa de muerte en el mundo occidental tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, siendo la octava causa de años potenciales de vida perdidos en el varón y la quinta en la mujer<sup>2,3</sup>. También es la primera causa de discapacidad física en las personas adultas y la segunda de demencia<sup>4</sup>.

Anualmente 15 millones de personas en el mundo sufren un ictus; de éstas, 5 millones mueren y otros 5 millones sufren una discapacidad permanente como consecuencia, lo cual repercute de forma muy significativa en las familias y la comunidad.

Además, el ictus, como causa más importante que es de morbilidad y discapacidad a largo plazo en Europa, supone una tremenda carga económica.

Según los datos del estudio piloto Iberoictus realizado en 2009<sup>5</sup>, la prevalencia del ictus en España se ha estimado en 7% de la población urbana mayor de 65 años, mientras que su incidencia es de 128 por 100.000 habitantes en la población general. Las tasas se multiplican por 10 en la población mayor de 75 años de edad. Además, entre un 5 y un 11% de la población mayor de 65 años refiere antecedentes clínicos de ictus.<sup>6</sup>

A pesar de la ligera disminución de un 2% que se está observando en los últimos años, las enfermedades cerebrovasculares agudas o ictus

representan la segunda causa de defunción en el estado español y la primera causa de invalidez<sup>5</sup>.

Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), existen dos grupos de factores de riesgo para ictus<sup>7,8,9</sup>: 1) No modificables: edad, sexo, raza, grupos étnicos, y constitución genética; y 2) Modificables, que son: hipertensión arterial, enfermedad cardiaca, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaco, consumo excesivo de alcohol e inactividad física .

Actualmente sé están estudiando otros factores de riesgo como son: La elevación de la homocisteína en sangre, influencia de las fracciones de las lipoproteínas, estados de hipercoagulabilidad (anticuerpos antifosfolípidos, factor V, proteína C, y deficiencias de la proteína S).<sup>10</sup>

El ictus es responsable de hasta el 3-4% del gasto sanitario total en España y el resto de países con rentas elevadas y que puede llegar al 6%, distribuyéndose el 79% de los costes sanitarios directos en el primer año tras el ictus, concentrados mayoritariamente en costes hospitalarios, el 42%, siendo la rehabilitación el 29% y los cuidados ambulatorios el 8%<sup>11</sup>. Según estudios realizados, estos gastos se concentran sobre todo en los primeros 3-6 meses. El coste del ictus el primer año tras el evento se estima entre 20.000 y 30.000 euros<sup>12</sup> con la excepción del trabajo de Carod Artal y col<sup>13</sup>, con una estimación de 5.338 euros.

La recurrencia tras un ictus es un elemento clave en el estudio de la enfermedad cerebrovascular y aporta información sobre la eficacia de las medidas de prevención secundaria adoptadas tras el evento. Los factores que más influyen en la recurrencia son la edad avanzada, la diabetes mellitus y el ictus hemorrágico, habiéndose estimado un riesgo de ictus recurrente cercano al 22,5% en los primeros 5 años<sup>14</sup>, aunque es más frecuente en el primer año (8-10%)<sup>15,16</sup>

El ictus, al igual que el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita, se produce con mayor frecuencia durante las primeras horas de la mañana. Es destacable un meta-análisis de 31 publicaciones que acumulan datos

observados en 11.816 pacientes, que mostraba un incremento del 49% de todos los subtipos de ictus (isquémico, hemorrágico y AIT) en el período comprendido entre las 6 de la mañana y el mediodía. En concreto, encontraron un incremento del riesgo del 55% para los ictus isquémicos, un 50% para los AIT y un 34% para los ictus hemorrágicos. Estas observaciones sugieren que este periodo del final del sueño y las primeras horas de la mañana podría representar una fase especialmente vulnerable para padecer un ictus isquémico<sup>17</sup>, así como la posible relación entre la patología del sueño con la incidencia del ictus.

## **Síndrome de Apnea-Hipoapnea del sueño (SAHS)**

El Síndrome de Apnea- Hipoapnea del Sueño (SAHS), es un trastorno que se produce por compresión de las vías aéreas superiores durante las horas de sueño, lo que genera una hipoxemia nocturna, cuyos efectos fisiológicos se traducen en el sujeto que lo padece, como: ronquido, apneas nocturnas observadas y somnolencia diurna excesiva por sueño poco reparador.

Las consecuencias del SAHS son múltiples y van desde un incremento de la somnolencia diurna, con la repercusión que esto pueda tener sobre la calidad de vida de los pacientes, hasta consecuencias más graves, derivadas de los accidentes que estos pacientes sufren a consecuencia de quedarse dormidos<sup>18,19</sup>.

Por otra parte los trabajos existentes sugieren que el síndrome de apnea obstructiva del sueño se asocia a un exceso en la morbimortalidad cardiovascular y respiratoria, como han puesto de manifiesto Partinen y Guilleminault<sup>20</sup>, Suzuki y col<sup>21</sup> o Peker y coll<sup>22, 17</sup>.

La prevalencia de la enfermedad en España, oscila globalmente entre el 2 y el 4%.<sup>23</sup>

Entre el 3 y el 6% de la población padece un SAHS sintomático.<sup>24</sup> A su vez, algunos de los factores de riesgo del SAHS son muy prevalentes en nuestra población, obesidad, edad avanzada y tabaquismo... Según todos los estudios realizados hasta la fecha, es más frecuente en varones obesos de mediana edad<sup>23</sup>. De tal manera que se considera la edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal, como los factores de riesgo más importante para desarrollar esta enfermedad<sup>24</sup>.

Hay que puntualizar, que la somnolencia diurna excesiva es muy prevalentes en la población general y aunque sabemos que SAHS y somnolencia diurna son elementos concurrentes, pero no necesariamente asociados<sup>24</sup>, es posible que el SAHS esté infradiagnosticado. Si tenemos en cuenta que la roncopatía crónica es el síntoma con mayor sensibilidad para diagnóstico de SAHS y que roncan el 40% de los varones y el 20% de las mujeres de la

población general<sup>4</sup>, incluso teniendo en cuenta que la presencia de roncopatía crónica como síntoma único no es suficiente para el diagnóstico de SAHS, todo parece apuntar a que el SAHS es una patología más prevalente de lo que a primera vista puede parecer. La complejidad en el diagnóstico dificulta el conocimiento de su prevalencia, que se ha estimado en el 4% para los varones y el 2% para las mujeres en edad la boral<sup>25,26</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la realización de una polisomnografía convencional (PSG), dado que la historia clínica no es suficiente para establecer o excluir el diagnóstico de SAHS.

La gravedad del SAHS se clasifica según el índice de Epworth <sup>27</sup>, que es una escala de somnolencia subjetiva, considerándose alterada una puntuación mayor ó igual a 12, y el Índice de Apnea –Hipoapnea (IAH) que se obtiene mediante estudios de polisomnografía nocturna <sup>28,29,30</sup>. Éste índice determina el número de episodios de apneas y/ó hipoapneas por hora de sueño.

Se clasifican en varios tipos de trastornos respiratorios: Apnea obstructiva, hipoapnea obstructiva ,apnea central y apnea mixta , considerando la más grave la apnea central.<sup>5</sup>

No hay un límite claro para confirmar el diagnóstico de SAHS con el IAH. Aunque se considera que un IAH > 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirma el diagnóstico, hay que tener en cuenta la variabilidad entre edad y sexos.<sup>31</sup>

De esta manera, se clasifica como SAHS leve un IAH entre 5- 15, moderado entre 15-30 y grave mayor de 30. La indicación tratamiento específico con ventilación mecánica no invasiva, tipo CPAP nasal (Nasal Continuous Positive Airway pressure), se considera en SAHS moderado-grave.<sup>31</sup>

Hay evidencia de que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios con respecto a los diagnosticados y tratados.<sup>31</sup>

Dos trabajos recientes realizados en España, obtienen resultados en el mismo sentido.

El primero es el de Martí y col<sup>1</sup>, que en un estudio retrospectivo en el que se incluye a 465 pacientes con SAHS demuestran, una mortalidad cardiovascular superior en los pacientes con SAHS no tratados. El segundo, publicado en Lancet, es el estudio observacional de Marín y col <sup>17</sup>, en el que se demuestra un incremento del riesgo relativo (RR) de 2,87 para episodios cardiovasculares con resultado de muerte y un RR de 3,27 para episodios cardiovasculares no fatales, al comparar a los pacientes diagnosticados de SAHS no tratados con CPAP con los tratados. El mismo estudio muestra un incremento del riesgo de mortalidad a partir de un IAH de 30.

En cuanto al tratamiento de esta patología, la introducción de la CPAP nasal constituye un hito importante en la mejoría de la calidad de vida de estos enfermos, ya que consigue un control adecuado de los síntomas en la mayoría de los casos.<sup>32</sup>

Además las evidencias son bastante concluyentes cuando se trata de la influencia del tratamiento con CPAP de comorbilidades asociadas y potenciadas por el SAHS, especialmente en el caso de la HTA y menos para otras manifestaciones cardiovasculares. Se ha demostrado que la CPAP nasal es capaz de reducir las cifras de presión arterial en hipertensos y también de mejorar la fracción de eyección ventricular en pacientes con ICC.<sup>31</sup>

## **El SAHS como factor de riesgo del ictus**

Actualmente, según criterios de la Sociedad Española de Aparato Respiratorio 2010 (SEPAR 2010), el riesgo relativo de sufrir un ictus en pacientes con SAHS oscila entre 1,6 y 4,3 veces más que en la población general<sup>31</sup>.

Un estudio reciente, realizado por Muñoz y col<sup>32</sup> demostraron que el SAHS es el evento respiratorio específico relacionado con el ictus en mayores de 70 años, de forma independiente al resto de los factores de riesgo cardiovasculares de ictus. Además esto sugiere que el SAHS podría ser un marcador de infartos cerebrales silentes.

Los pacientes post ictus tienen una prevalencia alta de apnea del sueño, en torno al 70 %, y la recuperación óptima e incluso la supervivencia pueden verse afectadas por su presencia. La apnea del sueño reduce la motivación y disminuye la capacidad cognitiva, al tiempo que aumenta el riesgo de ictus secundario y muerte.<sup>34,35</sup>

Todos los trabajos realizados hasta ahora obtienen resultados que apuntan en el mismo sentido: demuestran una prevalencia elevada de los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en los pacientes que han presentado un ictus, muy superior a la de los controles sin ictus, del orden de un 70 frente a un 18%<sup>10</sup>.

Estas cifras son superiores a lo esperable para grupos de edad similar, aunque siempre se deben considerar en el contexto de una prevalencia superior de los TRS en sujetos mayores de 65 años<sup>33</sup>.

En esta línea se realizó un estudio<sup>32</sup> en el que se incluyó a 161 pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) a los que se practicó una poligrafía respiratoria en fase aguda y, al cabo de 3 meses, en fase estable del ictus; se constató una elevada frecuencia de TRS, como ya mostraban otros estudios, del orden del 72% de pacientes con un IAH > 10 y del 28% con un IAH > 30.

Se demostró también una frecuencia inusitada de fenómenos centrales (apnea central y respiración de Cheyne-Stokes), sin que se pudieran establecer relaciones con la topografía del ictus. Además se observó una

disminución significativa del IAH en fase estable, fundamentalmente a expensas de una reducción de los episodios centrales y de la respiración de Cheyne-Stokes.

Esto permitió conjeturar que en el ictus se observan 2 tipos de TRS: unos obstrutivos, invariables en la mayoría de los casos, que probablemente preceden al ictus y constituyen un factor de riesgo, y otros centrales, que serían secundarios al ictus, como hace pensar el hecho de su disminución en fase estable.<sup>32</sup>

A pesar de estos datos, existen pocos estudios epidemiológicos que apoyen de forma concluyente la relación entre ictus y SAHS. Michael Arzt y col<sup>36</sup>, realizaron el primer estudio prospectivo que proporciona evidencia de que los trastornos respiratorios del sueño precede al ictus y que puede contribuir al desarrollo del mismo.

Es más, también observaron, que sujetos con un IAH mayor ó igual a 20, incrementaba el riesgo de ictus (OR 4.33; IC 95% , 1.32–14.24; p < 0.02) comparado con otros sujetos sin SAHS (IAH menor de 5), tras ajustar factores de confusión. En un análisis prospectivo, se observó que los sujetos con IAH igual ó mayor a 20, se relacionaba con incremento de riesgo de sufrir el primer evento de ictus al cabo de 4 años (OR 4.31; IC 95%, 1.31–14.15; p <0.02).

Estudios posteriores, como el Sleep Heart Health Study<sup>36</sup>, muestran un RR para la aparición de ictus de 1,58 en sujetos con un IAH > 11.

Posteriormente, Yaggi y col<sup>37</sup>, en otro estudio de seguimiento de una cohorte de 10<sup>22</sup> pacientes durante una media de 3,4 años, también seleccionados de una Unidad de Sueño, observaron cómo la presencia de un SAHS de cualquier severidad (IAH>5) eleva el riesgo de padecer un evento combinado de ictus o muerte de cualquier causa en casi dos veces con respecto al grupo no SAHS (OR1,97; IC 95% 1,12-3,48). Este grupo llama la atención también sobre la existencia de una relación dosis efecto significativa, esto es, a mayor IAH, mayor es el riesgo de sufrir el evento,

cumpliendo así con otro de los principios de causalidad de un factor de riesgo.

Existen estudios retrospectivos, tipo caso-control y transversales, que observan un mayor riesgo de tener ictus en pacientes roncadores, con independencia del resto de factores de riesgo clásicos para el ictus<sup>38,39,40</sup>.

A la luz de la evidencia que relaciona el ictus y el SAHS cabe preguntarse si el tratamiento con CPAP, que tan eficaz se ha mostrado para mejorar la sintomatología del SAHS, resultaría asimismo eficaz para prevenir la aparición del ictus o su recurrencia en el caso de haber sufrido un primer episodio.

Según Diomedi y col<sup>41</sup>, en pacientes con SAHS, la reserva cerebral vascular se encuentra disminuida, probablemente por una desensibilización de los receptores de CO<sub>2</sub> y pH. En su estudio demostraron cómo la disminución en los parámetros Doppler de reactividad vascular cerebral a la hipercapnia se corregían con el tratamiento de la apnea con CPAP, sugiriendo más un empeoramiento funcional en los mecanismos hemodinámicos cerebrales que la presencia de cambios estructurales permanentes.

Otro trabajo insiste en estos hallazgos, mostrando cómo en pacientes con SAHS, la disminución de la capacidad de reserva vascular cerebral se mantiene durante el día, aunque siempre es peor por la mañana<sup>10</sup>, coincidiendo con la fase REM del sueño.

La fase de sueño REM, es la más larga y es la que coincide con las primeras horas de la madrugada, siendo el mismo periodo de mayor riesgo de ictus en su ritmo circadiano. En este periodo, la tensión arterial aumenta, la sangre se vuelve más viscosa por aumento de la agregación plaquetaria, y aumenta el tono del sistema nervioso simpático elevando la concentración de catecolaminas en sangre periférica. Todos estos fenómenos, se incrementan en el paciente con SAHS.

Por otra parte, en esta fase, también se elevan proteínas solubles en plasma como la CD 40 ligando y la P-selectina en plasma, las cuales están

relacionadas con infartos cerebrales silentes. Existen estudios donde se evaluaron las concentraciones de dichas proteínas en sangre periférica en dos grupos de sujetos con SAHS , unos tratados con CPAP y otros no tratados. El resultado fue que en los pacientes tratados con CPAP, estos niveles eran mucho menores que en el grupo sin CPAP.<sup>6</sup>

Marín y col<sup>17</sup>, observaron cómo aquellos pacientes con un SAHS severo no tratados con CPAP tuvieron una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares fatales (riesgo combinado de muerte por infarto agudo de miocardio, o ictus) (OR 2,87, IC al 95% 1,17–7,51) y de eventos no fatales (IAM no fatal, necesidad de cirugía o angioplastia coronaria e ictus no fatal) (OR 3,17, IC al 95% 1,12–7,51) frente a aquéllos que al inicio del seguimiento presentaban un SAHS leve a moderado o sólo eran roncadores. Es más, se vio cómo esta terapia con CPAP, reducía de forma significativa el riesgo de padecer un evento.

Por tanto, hay evidencias de que el SAHS puede incrementar el riesgo de ictus isquémico, y que el tratamiento adecuado con CPAP, puede disminuir la mortalidad y la recurrencia del mismo.

## **JUSTIFICACIÓN**

A la luz de la revisión bibliográfica realizada y de la evidencia disponible, parece que el SAHS es un factor determinante en la aparición tanto del ictus como del reinfarto. Por tanto parece razonable suponer que el adecuado tratamiento del SAHS puede redundar en una mejor evolución de los pacientes que han sufrido un ictus, en términos de reinfarto.

Este trabajo pretende ser una primera aproximación a la influencia que el adecuado tratamiento del SAHS puede tener sobre la recurrencia del ictus.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis de este estudio es que el uso adecuado con CPAP, en pacientes con diagnóstico de SAHS que han sufrido un ictus, es eficaz para disminuir la incidencia de nuevos eventos cerebrovasculares.

## **OBJETIVOS**

El objetivo primario de este estudio es valorar la asociación entre el uso correcto de CPAP y la tasa de reinfartos cerebrales durante el primer año tras sufrir un ictus.

Como objetivo secundario se valorará la prevalencia de los factores de riesgo de ictus en la población con SAHS que presenta ictus.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el servicio de Neumología del Hospital Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, de referencia para una población de 700.000 habitantes.

### **Selección de la muestra**

Se revisaron informes de alta de 120 pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, con diagnóstico principal de ictus hemorrágico, isquémico ó AIT, y que tenían entre los diagnósticos secundarios SAHS.

Las fechas de inclusión de los pacientes fueron entre el 1 de Enero de 2008 y el 30 de Marzo de 2011.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes ingresados en el servicio de Neurología del HCU durante el periodo de estudio con diagnóstico principal de ictus hemorrágico, isquémico ó AIT y diagnósticos secundario de SAHS moderado-grave.

Para valorar la gravedad del SAHS se tuvo en cuenta el IAH que se obtuvo mediante estudios de polisomnografía nocturna. Se considera SAHS leve un IAH menor de 15, moderado entre 15-30 y grave mayor de 30. La indicación de uso de CPAP, se considera en SAHS moderado-grave.

### **Criterio de exclusión**

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes que fallecen durante el periodo de estudio.

Paciente a los que no se ha hecho seguimiento en nuestro centro.

Pacientes que no cumplian criterios de tratamiento con CPAP.

## **Variables registradas**

Adequado cumplimiento del tratamiento con CPAP, y variables que según la revisión bibliográfica, están en relación con el riesgo de ictus, y que pueden estar presentes en el SAHS: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitas, AIT, arritmias, , cardiopatías, antecedentes familiares de ictus, tabaco, sedentarismo, estado protrombótico, alcohol, obesidad, arteripatía carotídea, sexo y edad.

Se revisó en la página web de Carburos Apmedical Direct las horas de tratamiento con CPAP, mirando las horas de uso, estimando una media de 4h/noche como criterio de buen cumplidor.

Por otra parte, se definen a continuación el resto de las variables:

### Hipertensión Arterial (HTA)<sup>42</sup>

Se clasifican como hipertensos aquellos pacientes que cumplan una de las siguientes condiciones: a) presión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mm Hg. Se recoge la cifra media de las visitas del año anterior; b) diagnóstico previo de HTA en la historia y/o tratamiento antihipertensivo previo durante al menos 6 meses anterior a la recogida de datos.

### Hipercolesterolemia<sup>43</sup>

a) Colesterol total en sangre  $\geq 250$  mg/dl y/o colesterol LDL  $\geq 190$  mg/dl; b) diagnóstico previo de hipercolesterolemia en la historia y/o tratamiento hipolipemiante previo durante al menos 6 meses anterior a la recogida de datos.

### Diabetes Mellitus<sup>44</sup>

Glucemia (ayunas) en sangre  $\geq 126$  mg/dl en al menos dos ocasiones; b) diagnóstico previo de diabetes mellitus en la historia y/o tratamiento con fármacos hipoglucemiantes previo durante al menos 6 meses anterior a la recogida de datos.

### Accidente Isquémico Transitorio (AIT)<sup>45</sup>

Aquellos pacientes que tuvieron un episodio compatible con breves episodios de pérdida focal de la función cerebral con una duración menor de 24 horas y que no dejan ningún déficit persistente.

### Fibrilación auricular<sup>46</sup>

Se diagnostica mediante electrocardiograma. Se define como la ausencia de ondas "p" antes del complejo "QRS" , que son sustituidas por ondas "f" a lo largo de todo el ciclo cardiaco.

### Cardiopatía isquémica

Diagnóstico previo de cardiopatía isquémica en la historia.

### Antecedentes familiares de ictus

Presencia documentada en la historia clínica de antecedentes familiares de enfermedad cerebral vascular.

### Consumo de tabaco<sup>47</sup>

Fumador: aquel que en el momento del ictus fumaba al menos un cigarrillo/día.

### Sedentarismo<sup>47,48</sup>

Menos 30 a 60 minutos de actividad moderada como caminar, bicicleta u otra actividad aeróbica menos de 3 ó 4 veces por semana.

### Estado protrombótico<sup>47</sup>

Utilizar anticonceptivos orales con alta dosis de estrógenos, trombofilias hereditarias, síndrome antifosfolípido, neoplasia activa ó pasada, foramen oval permeable y shunt izquierda-derecha.

### Alcoholismo<sup>47</sup>

Más de más de 60 g/d (>5 unidades) al día.

Obesidad <sup>48</sup>

Índice de masa corporal (IMC) mayor de 30.

Arteriopatía carotídea

Oclusión parcial ó total de una ó ambas arterias carótidas valoradas con eco-doppler, presentes antes del ictus ó determinado posteriormente.

Sexo

Cualquier sexo.

Edad

Mayores de 18 años

Teniendo en cuenta el historial médico de cada sujeto, se determinó cuál fue la tasa de reinfarto durante el primer año tras el ictus, teniendo en cuenta si tenían tratamiento adecuado con CPAP o no.

### **Análisis estadístico:**

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa SPSS.S 17.0.

Estadística descriptiva: Se calculó el porcentaje y distribución de las frecuencias en las variables cualitativas.Para las variables cualitativas, se utilizaron los métodos de tendencia central (media, mediana y moda).

Estadística analítica: se utilizó la prueba de “chi-cuadrado “ para la comparación de proporciones, considerándose como un valor de probabilidad  $p < 0,05$  para considerar las diferencias como estadísticamente significativas.

## **RESULTADOS**

### **Estadística descriptiva:**

Se revisaron 120 historias clínicas, de las cuáles finalmente se obtuvo una muestra de 97 pacientes, cuya distribución por sexos era de 30 % mujeres y 70 % varones.

Los factores de riesgo relacionados con el ictus se expresan en la tabla 1.

Tabla 1: Factores de riesgo de ictus

<b>Factor de riesgo de ictus</b>	<b>% (N)</b>
Alcoholismo	39,2 % (38)
HTA	77,3 % (75)
Arritmia	36,1 %(35)
Dislipemia	76,3 %(74)
Obesidad	69,1 %(67)
Sedentarismo	81,4 % (79)
Tabaco	55,7 %(54)
Estado protrombótico	44,3 %( 43)
Sexo masculino	70,1 % (68)
Diabetes Mellitus	44,3 % (43)
Arteriopatía carotídea	14,4 % ( 14)
Antecedentes familiares	10,3 % (10)
Cardiopatía	46,4 %(45)

Entre todos los sujetos de la muestra, la proporción de pacientes correctamente tratados con CPAP, ha sido de 19,6 % (N=19).

La tasa de reinfarto al año de seguimiento fue del 13,4 %.

### **Estadística analítica:**

Relación entre los factores de riesgo y la tasa de reinfarto: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre ninguno de los factores de riesgo y la tasa de reinfarto. Si bien, parece existir una mayor tasa de reinfartos, en los pacientes mayores de 80 años (Tabla 2) y entre los pacientes alcohólicos (Tabla 3).

Tabla 2: Relación de reinfarto con edad.

	EDAD		Total
	< 80	> 80	
NO presenta reinfarto	52	12	64
Presenta reinfarto	6	3	9
Total	58	15	73

Tabla 3: Relación de reinfarto en pacientes alcohólicos.

	ALCOHOL		Total
	NO	SI	
NO presenta reinfarto	54	30	84
Presenta reinfarto	5	8	13
Total	59	38	97

Relación entre los factores de riesgo y cumplimiento de tratamiento: se estudió el cumplimiento del tratamiento en relación a la edad y a determinados factores de riesgo como el alcoholismo, el tabaquismo y la obesidad. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, respecto a un menor cumplimiento del tratamiento en los pacientes alcohólicos (Tablas 4-6).

Tabla 4: Relación tratamiento adecuado en alcohólicos.

	ALCOHOL		Total	p = 0,05
	NO	SI		
No_cumple_tratamiento	43	35	78	
Cumple tratamiento	16	3	19	
Total	59	38	97	

Tabla 5: Relación tratamiento adecuado y tabaquismo.

	TABACO		Total
	NO	SI	
No_cumple_tratamiento	35	43	78
Cumple tratamiento	8	11	19
Total	43	54	97

Tabla 6: Relación tratamiento adecuado y obesidad.

	OBESIDAD		Total
	NO	SI	
No_cumple_tratamiento	22	56	78
Cumple tratamiento	8	11	19
Total	30	67	97

Relación entre el cumplimiento del tratamiento y la tasa de reinfarto: La tasa de reinfarto en los no tratados correctamente fue del 16,6 % (N= 13), mientras que la tasa de reinfarto en los tratados correctamente fue del 0 % (Tabla 7), con una p estadísticamente significativa.

Tabla 7: Tasa de reinfarto cereral y tratamiento adecuado.

	Tratamiento adecuado con CPAP		Total	$p = 0,05$
	NO	SI		
NO presenta reinfarto	65	19	84	
Presenta reinfarto	13	0	13	
Total	78	19	97	

## **LIMITACIONES**

Las principales limitaciones de este estudio son:

La muestra ha sido seleccionada a partir de las bases de datos clínico administrativas, por lo que puede existir un sesgo de selección, ya que sólo se han incluido aquellos pacientes en los que ictus figuraba como diagnóstico primario.

Los datos se han obtenido de forma retrospectiva a partir de la información registrada en la historia clínica, lo que puede dar lugar a un sesgo de información, sobre todo en lo referente a la presencia de factores de riesgo.

Es una muestra pequeña, lo que puede afectar a la validez externa del estudio, por lo que sería deseable ampliar la muestra en una segunda fase del estudio.

## **DISCUSIÓN**

Entre los resultados obtenidos de este estudio, se observa que los factores de riesgo más asociados al desarrollo de ictus en nuestra muestra, son sedentarismo, HTA y dislipemia. Estos factores de riesgo, son modificables, y son muy prevalentes en los pacientes con SAHS. Por tanto, se deben tener en cuenta realizar una buena anamnesis, ante la prevención primaria de ambas patologías, así como en la evolución de las mismas.

Realizando una revisión bibliográfica <sup>16,32, 37</sup>, destaca la HTA como el factor de riesgo más importante, después de la edad, para el ictus tanto isquémico como hemorrágico.

La edad es el principal factor de riesgo no modifiable para el ictus <sup>33</sup>. La incidencia de ictus se duplica aproximadamente cada 10 años a partir de los 55 años<sup>49</sup>.

La población hipertensa tiene asociados con mayor frecuencia otros factores de riesgo vascular, como el exceso de peso, el sedentarismo o el consumo excesivo de alcohol <sup>50</sup>.

El riesgo de ictus es entre tres y cinco veces superior entre los pacientes con HTA <sup>51</sup>.

Todos estos factores de riesgo, pueden estar incrementados en el SAHS.

De hecho, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de SAHS son la edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal <sup>31</sup>.

Por otra parte, no todos los pacientes con SAHS desarrollan enfermedad cardiovascular <sup>32</sup>. Estos pacientes, parecen presentar cierta predisposición genética <sup>52</sup>. Esto se ha demostrado de forma concluyente para la relación entre SAHS e HTA <sup>15, 53</sup> en pacientes SAHS que han tenido un ictus.

El efecto del CPAP en el descenso de la tensión arterial, es lo que más beneficia para reducir el riesgo de reinfartos cerebrovasculares. La

disminución de 5 mmHg durante 5 años supone reducir el 48% de los ictus y el 14% de las cardiopatías isquémicas. Y a los 10 años: reducir el 31% de los ictus y el 21% de las cardiopatías isquémicas<sup>1</sup>.

La obesidad es de origen multifactorial, con un componente de predisposición genética y la influencia de factores ambientales. Se trata de una alteración de carácter crónico que comporta un aumento de la morbimortalidad y a menudo se presenta asociada a los principales factores de riesgo vascular como HTA, diabetes o dislipemia<sup>54</sup>.

La obesidad se considera asociada a un aumento de la morbimortalidad vascular y con la mortalidad total.

Existe una extensa bibliografía que muestra una asociación entre el IMC y el incremento del riesgo de padecer un ictus isquémico o hemorrágico<sup>55-60</sup>.

No obstante, hay otros estudios que no muestran esta relación<sup>61,62</sup>.

En el paciente SAHS, es muy frecuente el síndrome de hipoventilación – obesidad, siendo el tratamiento del sobrepeso difícil en estos pacientes. El tratamiento inicial con CPAP, disminuiría el riesgo cardiovascular de estos pacientes, mientras se intentan medidas para bajar de peso.

El tratamiento específico de todos los factores de riesgo de ictus coexistentes en un paciente que ha tenido un ictus y asocia SAHS, es muy importante para evitar mayor deterioro cardiovascular, así como recurrencias de ictus. Pero tras revisar la bibliografía existente hasta hoy, se puede considerar el tratamiento con CPAP, uno de los mejores brazos de prevención en recurrencias de ictus, puesto que mejora de forma global, la mayoría de las alteraciones cardiovasculares relacionadas con el ictus<sup>16,32</sup>, disminuye o normaliza algunos parámetros procoagulantes y hemodinámicos, facilita el control de la HTA, y reduce la recurrencia de FA, entre otros. También, se ha comprobado que el tratamiento precoz del SAHS con CPAP en pacientes que han sufrido un ictus, optimiza los efectos beneficiosos de la rehabilitación e incrementa la sensación de bienestar<sup>63</sup>, a los 10 días del inicio del tratamiento. También reduce alguna de las complicaciones post-isquémicas,

como es la depresión<sup>64</sup>, tras 28 días de tratamiento.

Sin embargo, queda por demostrar en un ensayo clínico controlado que este tratamiento reduzca el riesgo de sufrir un ictus.

Por otra parte, se han publicado estudios con resultados negativos sobre el uso del CPAP <sup>23</sup>, que plantean problemas de tolerancia, especialmente en el caso de pacientes con apneas predominantemente centrales.

Diversos estudios realizados<sup>33,62</sup>, observan la población anciana, es donde más eventos de apneas centrales se producen <sup>33</sup>.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes menos cumplidores, fueron los que consumidores de alcohol. En este tipo de pacientes puede haber asociado un componente de apnea central, lo que explicaría más el incumplimiento del tratamiento.

La hipótesis de este estudio es que el uso adecuado de CPAP en pacientes con diagnóstico de SAHS que han sufrido un ictus, es eficaz para disminuir la incidencia de nuevos eventos cerebrovasculares, no es concluyente debido a carácter retrospectivo del mismo, y a la escasa muestra. Pero nos sugiere que existe eficacia del CPAP en la prevención de recurrencias de ictus.

En cuanto al objetivo principal de este estudio, de valorar la asociación entre el uso correcto de CPAP y la tasa de reinfartos cerebrales durante el primer año tras sufrir un ictus, se cumple en nuestra muestra, ya que ningún paciente tratado correctamente con CPAP había sufrido recurrencias de ictus.

El objetivo secundario, de valorar la prevalencia de los factores de riesgo de ictus en la población con SAHS que presenta ictus, ha sido determinante en nuestra muestra, para el sedentarismo, la HTA y la dislipemia. Estas comorbilidades son muy prevalentes en los pacientes que han tenido un ictus, por lo que la anamnesis es un elemento fundamental para asociar ambas patologías.

A la vista de todo lo anteriormente dicho, sería interesante realizar estudios prospectivos y con tamaño muestral mayor, para corroborar la eficacia del uso del CPAP en las recurrencias de infartos cerebrales, en pacientes que han sufrido un ictus y presentan SAHS, así como diseñar estudios futuros que determinasen estrategias de mejor adaptación al CPAP en pacientes con apneas centrales, puesto que sería el grupo más vulnerable a tener recurrencias de ictus. Además parece que sería razonable incluir la detección de un posible SAHS subyacente en la anamnesis de todo paciente que haya padecido un ictus, y referirlo a una Unidad de Sueño para su diagnóstico y tratamiento precoz.

## **CONCLUSIONES**

1. El uso adecuado con CPAP en la muestra de pacientes estudiados, que sufren un ictus y padecen SAHS, disminuye la tasa de reinfartos cerebrales durante el primer año tras sufrir un ictus.
2. Los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia con la aparición de ictus en los pacientes con SAHS son la HTA, la dislipemia y el sedentarismo
3. La incidencia de recurrencia de ictus durante el primer año en nuestro grupo de pacientes es superior a la encontrada en la población general
4. Se evidencia un muy bajo cumplimiento del tratamiento con CPAP, situación que se acentúa en el grupo de paciente alcohólicos
5. A la vista de los resultados obtenidos sería interesante profundizar en el estudio de la relación entre el adecuado tratamiento del SAHS y el mejor pronóstico de los pacientes con ictus, de cara a implementar acciones destinadas a mejorar la adhesión al tratamiento con CPAP.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pérez Sempere A. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular. En: Castillo J, Álvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J. Manual de Enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science Editores 1999.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349: 1269-76.
3. Heart disease and stroke statistics-2005 update. Dallas: American Heart Association, 2005.
4. Medrano MJ, López G, Barrado MJ, Pollán M, Almazán J. Effect of age, birth cohort and period of death on cerebrovascular mortality in Spain, 1952-1991. Stroke 1997; 28: 40-44
5. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernández-Pérez C, Gabriel-Sánchez R, Barberà G, Abilleira S. Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Rev Neurol 2009;48:61-65.
6. Eric Dyken M, Bin Im K. Obstructive Sleep Apnea and Stroke. Chest 2009;136;1668-1677.
7. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280-299.
8. Gil de Castro R, Gil-Nunez AC. Factores de riesgo del ictus isquémico. I. Factores de riesgo convencionales. Rev Neurol 2000; 31: 314-323.

9. Tejada J, Maestre J, Larracoechea J , Gállego J. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guías para el tratamiento y prevención del ictus.Guía de actuación clínica en el ataque isquémico transitorio. San Lorenzo del Escorial. 2002.
10. Muñoz R, Ramos C. Síndrome de apnea –hipoapnea del sueño e ictus. Volúmen 30. Suplemento1. 2007. [Consultado el 19 de Julio de 2012]. Disponible\_en:[www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol30/sup1/suple8a.html](http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol30/sup1/suple8a.html).
11. Spieler JF, Lanoe JL, Amarenco P. Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17(2-3): 134-42.
12. Ekman M. Economic evidence in stroke: a review. *Eur J Health Econ.* 2004; (Suppl 1): S74-83.
- 13.. Carod FJ, Egido JA, González JL, Varela de Seijas E. Coste directo de la enfermedad cerebrovascular en el primer año de seguimiento. *Rev Neurol.* 1999; 28: 1123-30.
14. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/ transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16 Suppl 1:14-9.
15. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 1998;29:2491-500.

16. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Marzo\_de\_2009. [Consultado\_el\_23\_de\_Julio\_de\_2012]. Disponible en:[http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc\\_prev\\_ictus\\_aatrm-08.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_prev_ictus_aatrm-08.pdf)
17. Marín J, Carrizo S, Vicente E, Agustín A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
18. Gislason T, Almquist M, Erikson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men. An epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 571-576.
19. Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J, Cooperative Group Burgos Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-85.
20. Partinen M, Guilleminault CH. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27-32.
21. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalise hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545-549.
22. Peker Y, Hedner J, Johanson A, Bende M. Reduced hospitalización with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997; 20: 645-653.

23. Pérez Sempere A. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular. En: Castillo J, Álvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J. Manual de Enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science Editores 1999.
24. Medrano MJ, López G, Barrado MJ, Pollán M, Almazán J. Effect of age, birth cohort and period of death on cerebrovascular mortality in Spain, 1952-1991. *Stroke* 1997; 28: 40-44
25. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
26. Durán J, Esnaola S, Rubio R et al. Obstructive sleep apnea in the general population. *Eur Resp J* 1998; 12 (Supl 128): 376.
27. Marín JM y col. Diagnóstico y tratamiento de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Recomendaciones SEPAR.
28. American Thoracic Society. Indications Am Rev Respir Dis. 1989; 139: 559-68.
29. Barbé F et al. Diagnóstico del síndrome. Arch de Bronconeumol. 1995; 31:9:460-2.
30. Grupo de consenso sobre el SAHS. Arch de Bronconeumol. 2005; 41 Supl 4
31. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García M.A, Marín J.M, Ferrer A, Corral J, Masaf, OlgaParra JF, Alonso-Álvarez ML y Terán-Santos J. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*.2011;47(3):143–156

32. Parra-Ordaz O. "HOT TOPICS" 2005 en Neumología. Riesgo cardiovascular en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño Arch Bronconeumol. 2005;41(5):30-5.
33. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G, Barbe F. Central sleep apnea and risk of stroke in the elderly. Acta Neurol Scand DOI:10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x.
34. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med 2000;161: 375-80.
35. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. Stroke 1996; 27: 401-7.
36. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med 2005;172: 1447-51.
37. Yaggi KH, Concato J, Kernan W, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005; 353: 2034-2041.
38. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. Lancet 1985;2:1325-6.
39. Neau J, Meurice J, Paquereau J, Chavagnat J, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain inarction. Acta Neurol Scand 1995; 92:63-8

40. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross sectional results of Sleep Heart Health
41. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. Neurology 1998; 51: 1051-1056
42. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-2446.
43. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
44. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. (Position Statement). Diabetes Care 2003; 26 (1): S33-50.
45. Dávalos A. Ataques isquémicos transitorios. En: Castillo J, Álvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J. Manual de Enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science Editores 1999.
46. Sanz Romero GA. Arritmias cardiacas. En: Medicina Interna. Farreras P, Rozman Ceditores. Barcelona: Mosby-Doyma 1995.
47. Programa de actividades preventivas y promoción de la salud. Guía de prevención cardiovascular. Madrid: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria 2003.

48. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care*. 1998;21(1):S1-S89.
49. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362:1211-24.
50. Gorelick PB. Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology*. 1997;16:163-73.
51. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension; analysis based on 11 major randomized trials. *Blood Press*. 2001;10:190-2.)
52. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4:583-602.
53. Revisión del Síndrome de apnea del sueño: soluciones a corto plazo y riesgo cerebrovascular a largo plazo. *REV NEUROL* 2006; 42 (1): 34-41
54. McGee DL, Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005;15(2):87-97.
55. Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodríguez BL, Burchfield CM, Ross GW, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25(12):2370-6.
56. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke*. 2004;35:2764-9.

57. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002;162:2557-62
58. Milionis HJ, Goudevenos J, Seferiadis K, Elisaf MS. Associations between body mass index and risks in elderly patients with a first-ever acute ischemic stroke [letter]. *Arch Intern Med.* 2003;163:980.
59. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke.* 2004;35:831-6.
60. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA.* 1997;277:1539-45
61. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke.* 1990;21:701-6.
62. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women: a 14-year follow-up of the Finmark Study. *Circulation.* 1996;94:2877-82.
63. Wessendorf T, Wang Y, Thilmann A, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18: 623-629.
64. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson F, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Resp J* 2001; 18: 630-634.