



## **LA APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL TOTAL DE CIRCULACIÓN ANTERIOR**

**Autores:** Marbelys Guevara Rodríguez<sup>1</sup>, Arlán Machado Rojas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Neurología, Servicio de Neurología, Hospital Provincial Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba. Email: marbelysguevara91@gmail.com

<sup>2</sup> Especialista de Segundo Grado en Fisiología normal y patológica, Departamento de Fisiología, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara, Cuba.

### **Resumen**

Introducción: Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño son frecuentes y se asocian a un pronóstico desfavorable en pacientes con ictus isquémico. Objetivo: Estimar la posible relación entre la apnea-hipopnea del sueño durante la fase aguda del ictus y el pronóstico clínico, vital y funcional de pacientes con infarto cerebral total de circulación anterior. Materiales y métodos: Se realizó el registro polisomnográfico de 35 pacientes adultos con infarto cerebral total de circulación anterior, durante las primeras 72 horas de inicio de los síntomas. El pronóstico global y sus tres categorías se evaluaron utilizando las escalas de NIHSS, Barthel y Ranquin. El método de regresión logística se utilizó para determinar si el índice de apnea-hipopnea del sueño (IAH) constituye un predictor pronóstico independiente. Resultados: El 83,33% (10/12) de los pacientes apneicos severos y ninguno de los que presentaron un IAH normal, fallecieron ( $\chi^2=13,24$ ;  $p=0,003$ ). El IAH se correlacionó positivamente con las puntuaciones alcanzadas en la escala de NIHSS ( $r=0,405$ ;  $p=0,016$ ), Ranquin ( $r=0,546$ ;  $p=0,016$ ), y de manera negativa con el índice de Barthel ( $r=-0,526$ ;  $p=0,021$ ). El incremento de una unidad en el valor del IAH multiplicó en 1,13 el riesgo de evolucionar desfavorablemente ( $OR=1,13$ ). Conclusiones: La apnea-hipopnea del sueño durante la fase aguda del infarto cerebral total de circulación anterior constituye un factor independiente de mal pronóstico.

**Palabras clave:** infarto cerebral total de circulación anterior, apnea-hipopnea del sueño, polisomnografía, pronóstico.

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico tras un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico continúa siendo desfavorable, más aún en aquellas oclusiones de grandes vasos, quienes son responsables de tres quintas partes de la dependencia y más de nueve décimas de la mortalidad atribuidas al infarto cerebral <sup>(1)</sup>.

Establecer el pronóstico de pacientes en fase aguda del ictus isquémico puede ser un complejo ejercicio de estimación ya que intervienen varias e interrelacionadas variables que deben ser consideradas.

En este sentido el establecimiento de una relación definitiva entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS) y los eventos cerebrovasculares agudos, es motivo de análisis en varias investigaciones. Aunque se ha demostrado que la apnea del sueño se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de infarto cerebral, también la apnea del sueño no tratada puede contribuir al deterioro neurológico agudo, subagudo y a largo plazo en pacientes con ictus isquémico <sup>(2)</sup>.

Los mecanismos patogénicos implicados en dicho fenómeno incluyen: aumento del estrés oxidativo, desregulación metabólica, aumento de la activación simpática, hipercoagulabilidad, aumento de la agregación plaquetaria, y disfunción endotelial vascular <sup>(3-12)</sup>.

Dos grandes estudios transversales, el Sleep Heart Health Study y el Wisconsin Sleep Cohort Study encontraron asociación entre los TRRS y el ACV, revelando que por cada unidad que aumenta el índice de apnea-hipopnea (IAH) el riesgo de ACV se incrementa en un 6% <sup>(13,14)</sup>. La American Heart Association, desde 2014, recomienda la detección de apnea obstructiva del sueño (AOS) para la prevención del ictus y sugiere que el tratamiento podría ser razonable <sup>(15)</sup>.

Varios autores consideran que los TRRS representan un factor pronóstico independiente asociado con un desenlace fatal después de un episodio de apoplejía <sup>(16-18)</sup>.

En 1996, Good et al. <sup>(19)</sup> ya aseveraban que la desaturación de la oxihemoglobina arterial (SaO<sub>2</sub>) se correlacionaba con una menor capacidad funcional medida por el índice de Barthel (IB) al alta y a los 3 y 12 meses del ictus. En 2003, se divulga que los pacientes con apnea del sueño y ACV tenían menor capacidad funcional en comparación con los pacientes sin apnea del sueño, y también tenían períodos más largos de hospitalización y rehabilitación <sup>(20)</sup>. Un año después Parra et al. <sup>(21)</sup>

publicaron que el IAH>30 es un factor independiente de peor supervivencia, argumentando que después de un primer ACV por cada una unidad adicional de IAH, aumentaba en un 5% el riesgo de mortalidad. En 2010 Mansukhani et al. <sup>(22)</sup> coinciden en que el diagnóstico previo de apnea-hipopnea del sueño (AHS) es un predictor independiente de un peor resultado funcional tras un ictus, asociándose a puntuaciones 1,2 puntos más altas en la escala modificada de Ranquin (mRS) al alta hospitalaria.

Teniendo en cuenta que la identificación de factores pronóstico en los pacientes con ictus puede dotar de herramientas útiles para la planificación de estrategias terapéuticas durante la fase aguda y la rehabilitación, y considerando las evidencias anteriormente objetadas, pretendemos con el presente estudio: 1) estimar la posible relación entre la AHS durante la fase aguda del ictus y el pronóstico clínico, vital y funcional de los pacientes con infarto cerebral total de circulación anterior (ITCA), ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Arnaldo Milián Castro durante el periodo de marzo del 2017 hasta marzo 2018, y 2) proponer un modelo explicativo del pronóstico global en los pacientes con ITCA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Población

Se realizó un estudio descriptivo observacional, y diseño longitudinal en pacientes con el diagnóstico de ITCA, que fueron ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Arnaldo Milián Castro durante el período de marzo de 2017 a marzo de 2018. Para establecer dicho diagnóstico se tomaron como referencia los criterios clínicos de extensión y localización señalados por el *Oxfordshire community stroke Project* <sup>(23)</sup>, con confirmación mediante tomografía axial computarizada.

La población estuvo constituida por 62 pacientes, incluyendo quienes tenían un tiempo de inicio de los síntomas  $\leq 72$  h y habían otorgado el consentimiento informado para participar en el estudio. Los criterios de selección tuvieron en cuenta la ausencia de lo siguiente: 1) ACV isquémico vertebrobasilar, 2) ictus isquémico y/o hemorrágico previos, 3) puntuación en la mRS premórbida  $\geq 3$  puntos, 4) lesiones cerebrales estructurales confirmadas por los medios imageneológicos (tumor cerebral, abscesos cerebrales, HIP, hematomas subdurales, hidrocefalia), 5) pacientes con un tiempo de sueño registrado menor de 120 min. A través de un muestreo simple aleatorizado se seleccionaron 35 pacientes.

## B. Variables y procedimientos

Los pacientes fueron caracterizados según variables clínicas y demográficas y variables cardiorrespiratorias. El IAH se determinó en las primeras 72 h del ictus. La severidad del déficit neurológico se evaluó mediante la escala de *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Posteriormente a los 3 meses del infarto se evaluaron la dependencia en las actividades de la vida diaria y el nivel de incapacidad de los sobrevivientes utilizando el IB y la mRS, respectivamente.

*Variables clínicas y demográficas:* edad, sexo, color de la piel, antecedentes patológicos personales.

*Variables cardiorrespiratorias:* promedio de frecuencia cardíaca, promedio de presión arterial media, el tiempo transcurrido durante el sueño con una saturación de la hemoglobina menor de 90% (T90), y el IAH, el cual se obtuvo mediante un registro polisomnográfico continuo de ocho horas, realizado en las primeras 72 h del ictus a través de un dispositivo de poligrafía de tipo SOMNOmedics GmbH-Am Sonnenstuhl 63-D-97236 Randersacker. El IAH se categorizó de la siguiente forma: normal ( $<5$ ), ligero (IAH=5-14), moderado (IAH=15-29) y severo (IAH $\geq$ 30).

*Variables relacionadas con el pronóstico:*

*Pronóstico vital:* (fallecido: sí/no).

*Pronóstico clínico:* muy grave ( $\geq 3$  complicaciones y NIHSS  $\geq 20$ ); grave ( $<2$  complicaciones y NIHSS $<20$ ).

*Pronóstico funcional:* Bueno: IB $\geq 60$  y mRS $\leq 3$  a los 3 meses del infarto. Aceptable: IB=21-59 y mRS=4 a los 3 meses del infarto. Malo: IB $\leq 20$  y mRS=5 a los 3 meses del infarto.

*Pronóstico global:* La variable pronóstico global fue discretizada de la siguiente manera: (favorable y no favorable). Los pacientes fallecidos serán ubicados independientemente en el grupo pronóstico no favorable. *Favorable:* Pacientes que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:  $\leq 2$  complicaciones, NIHSS $<20$ , IB $>20$  y mRS $\leq 4$  a los 3 meses del infarto. *No favorable:* Pacientes que cumplan los siguientes cuatro criterios:  $\geq 3$  complicaciones, NIHSS  $\geq 20$ , IB $\leq 20$ , mRS=5 a los 3 meses del infarto.

## C. Análisis estadístico de la información

Los datos cualitativos se analizaron mediante el test de independencia basado en la distribución chi cuadrado. Se determinó la significación exacta o por el método de Monte Carlo cuando no se cumplía la premisa de la prueba de que menos del

25% de las celdas tenían frecuencias esperadas menores que cinco. Para comparar las medias de una variable correspondientes a dos grupos independientes se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. Se determinaron el coeficiente de correlación lineal de Pearson y el coeficiente de Spearman. Para la elaboración del modelo pronóstico se utilizó el método de regresión logística binaria multivariada. Extensivo para todos los test se tiene que de acuerdo al valor de la significación (p) correspondiente al estadígrafo de las pruebas de hipótesis usadas se consideró el resultado como: *muy significativo*: si p es  $< 0,01$ ; *significativo*: si p es  $\geq$  que  $0,01$  y menor que  $0,05$ ; *no significativo*: si p es  $\geq$  que  $0,05$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 35 pacientes con ITCA, 17 mujeres (48,6%) y 18 hombres (51,4%), con una edad media de  $74,3 \pm 8,2$  años. La prevalencia de la AHS fue de un 80% (28/35), de ellos el 17,1% (6/35) eran apneicos ligeros, el 28,6% (10/35) moderados y el 34,3% (12/35) severos.

Figura 1. Pronóstico vital según Índice de apnea-hipopnea (n=35).

El 45,7% (16/35) de los pacientes estudiados fallecieron. El porcentaje de pacientes fallecidos (pronóstico vital) se incrementó significativamente a medida que aumentaba el IAH, de modo que el 83,33% (10/12) de los pacientes apneicos severos ( $IAH \geq 30$ ) y ninguno de los que presentaron un IAH normal (0/7), fallecieron ( $X^2 = 13,24$ ;  $p = 0,003$ ) (Fig. 1).

En 100,00% de los pacientes apneicos severos y ninguno de los que presentaron un IAH normal, tuvieron un pronóstico global no favorable. En consecuencia, la probabilidad de que los pacientes con ITCA evolucionaran desfavorablemente fue mayor en quienes el IAH era superior ( $X^2 = 19,55$ ;  $p = 0,000$ ).

Una revisión sistemática de la literatura realizada por Birkbak et al. <sup>(18)</sup>, exhibe resultados similares a los alcanzados en el presente estudio, siendo el IAH un predictor de resultados adversos graves después del ACV isquémico en términos de mortalidad, recuperación neurológica y duración de la hospitalización.

El aumento de la mortalidad en pacientes apneicos graves con infarto cerebral parte de la mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, infecciosas y tromboembólicas en dichos individuos, sustentadas en mecanismos

fisiopatológicos como la hiperactividad nerviosa simpática, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial (Fig.2).

Figura.2 Principales complicaciones presentadas por los pacientes con ITCA  
(n=35)

El aumento del tono simpático durante los episodios de apnea/hipopnea y por tanto la vasoconstricción provocada por las catecolaminas circulantes, producen modificaciones en el flujo microvascular, cuyo resultado final es una prolongación de las distancias de difusión del oxígeno, lo cual provoca áreas de hipoxia tisular en los sitios de tejido más vulnerables<sup>(24)</sup>.

En el estudio de Varadharaj et al.<sup>(25)</sup>, utilizando biopsia de glúteo en 19 pacientes con AHS, demostraron desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintetasa y reducción de su cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), resultando en sobreproducción de agentes reactivos de oxígeno, lo cual conlleva a la disfunción endotelial en pacientes con AHS. Los episodios de apnea ocasionan hipercapnia y desaturaciones repetitivas de oxígeno en el tejido isquémico cerebral, lo cual agrava la hipoperfusión en el área cerebral lesionada mediante un mecanismo de robo de flujo sanguíneo desde el área isquémica a las áreas no isquémicas<sup>(26)</sup>.

El 45,7% (16/35) de la serie sufrieron  $\geq 3$  complicaciones durante el ingreso. El IAH mostró diferencias significativas entre los pacientes con  $\leq 2$  complicaciones, y los que presentaron una suma de  $\geq 3$  ( $X 2 = 10,18$ ;  $p=0,015$ ), de forma tal que el 75% (9/12) de los pacientes apneicos severos tuvieron  $\geq 3$  complicaciones, mientras que ninguno de los apneicos leves presentaron esta cifra (Fig. 3).

Figura 3. Número de complicaciones según Índice de apnea-hipopnea (n=35).

Resultados similares obtuvieron Hermann et al.<sup>(27)</sup> cuya literatura brinda datos suficientes para establecer la AHS como un predictor negativo de los resultados después de un ACV isquémico en términos de mortalidad y riesgo de complicaciones. La hipoxemia intermitente y el aumento del tono simpático provocado por la AHS, ocasiona un incremento de la resistencia a la insulina y por tanto elevación de los niveles de glucemia<sup>(28)</sup>. El aumento de la actividad adrenérgica, la disfunción del sistema renina-angiotensina, la disfunción endotelial, la hipoxemia y la interrupción del sueño explican la mayor incidencia y

prevalencia de HTA nocturna en pacientes con AHS y el riesgo incrementado de arritmias cardíacas y muerte súbita <sup>(29)</sup>.

La investigación realizada por Palamarchuk et al. <sup>(30)</sup> en pacientes con infarto cerebral demostró que los eventos apneicos se asocian a reducción de la barorrespuesta durante el sueño y aumento general de la PA sistólica y diastólica, con un descenso disminuido o una elevación de la presión arterial nocturna durante los primeros 3 días después del inicio del ACV.

Por otra parte, la AHS está fuertemente implicada en los mecanismos que median la aterosclerosis, la hiperviscosidad sanguínea y la hipercoagulabilidad, lo cual aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos como la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar <sup>(31)</sup>.

El 85,7% (30/35) de los pacientes presentaron un déficit neurológico grave (NIHSS $\geq$ 20). Se demostró una correlación significativa y positiva, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, entre el déficit neurológico medido a partir de la escala de NIHSS y el IAH durante el sueño ( $r=0,405$ ;  $p=0,016$ ).

El IAH se correlacionó significativamente, esta vez de manera negativa, con las puntuaciones alcanzadas en el IB ( $r=-0,526$ ;  $p=0,021$ ), y de manera positiva con la mRS ( $r=0,546$ ;  $p=0,016$ ), de modo que el incremento del IAH se asoció a un mayor nivel de dependencia en las actividades básicas de la vida diaria y mayor grado de incapacidad a los 3 meses del ictus (Tabla 1).

Tabla 1. Medición de la asociación entre el IAH y las escalas de déficit neurológico (NIHSS) y de funcionalidad (Barthel y Ranquin).

Variables	Estadígrafo	Significación (p)
Índice de Apnea-Hipopnea		
NIHSS	0,405 <sup>a</sup>	0,016
Índice de Barthel	-0,526 <sup>a</sup>	0,021
Escala modificada de Ranquin	0,546 <sup>b</sup>	0,016

a: Coeficiente de correlación de Pearson  
b: Coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados similares obtuvieron Sherbakov et al. <sup>(32)</sup> quienes demostraron en 101 pacientes con ACV isquémico agudo que los pacientes con AHS tenían mayor volumen de infarto y un déficit neurológico más severo según NIHSS. Según Ifergane et al. <sup>(33)</sup> la escala de déficit neurológico aumenta en 12,5% en el grupo de pacientes con AHS en comparación con 17,6% en pacientes sin AHS.

El aumento en la gravedad del déficit neurológico en pacientes apneicos graves con infarto cerebral puede ser explicado por el resquebrajamiento del mecanismo de autorregulación del flujo cerebral ocasionado por el trastorno respiratorio, esto

trae consigo una progresión de la necrobiosis hacia las áreas de penumbra isquémica, facilitado por una persistencia de la estenoclusión arterial y fallo de la circulación colateral y del mecanismo de autorregulación cerebral, el cual es esencial para mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado ante los cambios en la hemodinamia sistémica y así evitar la hipoperfusión o hiperperfusión dañina del tejido cerebral. Dicho mecanismo está especialmente afectado en los pacientes apneicos, donde los estudios con Doppler transcraneal han revelado un incremento del índice de pulsatibilidad y una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral al final de la diástole, ambos relacionados con una disminución de la compliance cerebrovascular <sup>(34)</sup>.

Figura 4. Dimensiones del pronóstico global según Índice de Apnea-Hipopnea (n=35). Para la dimensión pronóstico funcional la n=19 (pacientes sobrevivientes a los 3 meses del ictus).

El análisis de la relación entre cada una de las dimensiones que forman parte del pronóstico global y el IAH demostró que en los pacientes apneicos severos la probabilidad de morir ( $X^2=13,24$ ;  $p=0,003$ ), presentar pronóstico clínico muy grave ( $X^2=10,18$ ;  $p=0,015$ ), y/o pronóstico funcional malo a los 3 meses del infarto ( $X^2=5,63$ ;  $p=0,015$ ) fue significativamente superior (Fig.4).

El ictus se sitúa como la tercera causa de discapacidad a nivel mundial. En el presente estudio, de los pacientes que sobrevivieron a los 3 meses del ictus el 47,4% (9/19) evolucionaron a un grado de dependencia severo ( $IB \leq 20$ ) y el 100,0% (19/19) a un nivel de incapacidad moderado o mayor ( $mRS \geq 3$ ). Los mecanismos que pudieran explicar la influencia negativa de la AHS en la recuperación funcional de los pacientes con infarto cerebral incluyen: aumento de la fatiga y somnolencia diurna excesiva, depresión, cefalea matinal, y problemas de concentración y de memoria, todos ellos elementos que forman parte del cortejo sintomático de la AHS, y que obviamente repercuten negativamente en las terapias de rehabilitación <sup>(35)</sup>.

Tabla 2. Resultados del análisis de regresión logística correspondiente al modelo explicativo del pronóstico global

Variables	B	E.T.	Wald	gl.	p	OR	I.C. 95,0% para OR	
							Inferior	Superior
IAH	0,122	0,061	3,951	1	0,047	1,130	1,002	1,274
TAM	0,045	0,042	1,192	1	0,275	0,956	0,881	1,037
Edad	0,024	0,055	0,180	1	0,671	1,024	0,918	1,141
T90	0,051	0,035	2,158	1	0,142	1,052	0,983	1,127

---

Significación: Prueba de Omnibus=0,000; Test de Hosmer y Lemeshow=0,971; R<sup>2</sup> de Nagelkerke=0,672; Sensibilidad=78,9%; Especificidad=81,3%; Porcentaje de clasificación correcta=80,0%

Ecuación de modelo de regresión logística binaria:

$$Prob(desfavorable) = \frac{1}{1 + e^{-(0,122IAH - 0,045TAMp + 0,024Edad + 0,051T90)}}$$

---

El análisis de regresión logística demostró que el IAH es un factor asociado de manera independiente al pronóstico global no favorable (Wald=3,95; p=0,047), de forma tal que el incremento de una unidad en el valor del IAH multiplica en 1,13 el riesgo de un resultado no favorable en los pacientes con ITCA (OR=1,13), con un nivel de sensibilidad de 78,9% y especificidad de 81,3%. Los datos se ajustaron al modelo logístico (p del test de Hosmer y Lemeshow=0,971) (Tabla 2). Para evaluar la eficacia del modelo como clasificador se elaboró la curva ROC siendo el área bajo la misma superior a 0,90, de manera muy significativa p=0,000).

## CONCLUSIONES

La AHS incrementa la probabilidad de morir dentro de los 3 meses después del ITCA, se relaciona a mayor déficit neurológico y mayor número de complicaciones durante la fase aguda del ictus y conlleva a un mayor grado de incapacidad y nivel de dependencia en las actividades de la vida diaria a los tres meses del ictus.

## REFERENCIAS

1. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Nov 30 [citado 4 Ene 2018];8:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715197/pdf/fneur-08-00651.pdf>
2. Parra O, Arboix A. Stroke and sleep-disordered breathing: A relationship under construction. *World J Clin Cases* [Internet]. 2016 Feb [citado 8 Mar 2018];4(2):33-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4733474/>
3. Tosur Z, Green D, De Chavez PJ, Knutson KL, Goldberger JJ, Zee P. The association between sleep characteristics and prothrombotic markers in a

population-based sample: Chicago area sleep study. *Sleep Med* [Internet]. 2014 Aug [citado 5 Mar 2018]; 15(8):973–978. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924657>

**4.** Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F1, Gu C, Yu Y, Wei Y. Impact obstructive sleep apnea síndrome on endotelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 Nov [citado 5 Mar 2018]; 4(11):e002454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26567373>

**5.** Zeng, F, Wang X, Hu W, Wang L. Association of adiponectin level and obstructive sleep apnea prevalence in obese subjects. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Aug [citado 2 Feb 2018]; 96(32): e7784. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556243/>

**6.** Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Aug [citado 5 Abr 2018]; 62:569–576. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770180>

**7.** Emin M, Wang G, Castagna F, Rodriguez López J, Wahab R, Wang J. Increased internalization of complement inhibitor CD59 may contribute to endotelial inflammation in obstructive sleep apnea. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 Jan [citado 8 Mar 2018]; 8(320): 320ra1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738794>

**8.** Zychowski KE, Sanchez B, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF, Polotsky VY. Serum from obstructive sleep apnea patients induces inflammatory responses in coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Nov [citado 7 Abr 2018]; 254: 59–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693879>

**9.** Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Micro RNAs expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Aug [citado 2 Feb 2018]; 96(34):e7917. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834917>

**10.** Jia L, Fan J, Cui W, Liu S, Lau WB, Ma X. Endothelial Cell-Derived Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypoxia Syndrome and Coronary Artery Disease Increase Aortic Endothelial Cell Dysfunction. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2017 [citado 4 Mar 2018]; 43(6):2562-2570. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130961>

- 11.** Gammoudi N, Cheikh RB, Saafi MA, Sakly G, Dogui M. Cardiac autonomic control in the obstructive sleep apnea. *Libyan J Med* [Internet]. 2015 [citado 4 Mar 2018]; 10(1):26989. Disponible en: <https://doi.org/10.3402/ljm.v10.26989>.
- 12.** Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2014 [citado 4 Mar 2018]; 16(9):476. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-014-0476-2>
- 13.** 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* [Internet]. 2005 [citado 2 Ene 2018]; 172(11):1447–1451. doi: 10.1164/rccm.200505-702OC
- 14.** Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 [citado 2 Ene 2018];182(2):269–277. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1746OC>
- 15.** Meschia JF, Bushnell Ch, Boden-Albala B, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2014 [citado 2 Ene 2018]; 45:3754–832. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>
- 16.** Hyunkyung J, Min Kyun S, Minsoo J, Sungju J. Clinical Characteristics of Sleep-Disordered Breathing in Subacute Phase of Stroke. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2017 Aug [citado 2 Ene 2018]; 41(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28971039>
- 17.** Seong Hwan A, Jin Ho K, Dong Uk K, In Seong Ch, Hyun Jin L, Hoo Won K. Interaction between Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol* [Internet]. 2013 Jan [citado 3 May 2017]; 9(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346154>.
- 18.** Birkbak J, Clark AJ, Naja Hulvej Rod. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2014 [citado 13 Oct 2017]; 10(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://jcs.m.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=29285>
- 19.** Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* [Internet]. 01 Feb 1996

[citado 13 Oct 2017];27(2):252–259. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.27.2.252>

**20.** Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*. 2003;26(3):293–297. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086686>

**21.** Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2004 [citado 13 Oct 2017]; 24:267–272. Disponible en:  
<https://www.10.1183/09031936.04.00061503>

**22.** Mansukhani MP, Bellolio MF, Kolla BP, Enduri S, Somers VK, Stead LG. Worse outcome after stroke in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2011 Sep-Oct [citado 13 Oct 2017];20(5):401-5. Disponible en:  
<https://www.10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.011>. Epub 2010 Jul 24.

**23.** Sung SF, Chen SC, Lin HJ, Chen CH, Tseng MC, Wu CS, et al. Oxfordshire community stroke project classification improves prediction of post-thrombolysis symptomatic intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol* [Internet]. 2014 Mar [citado 3 Ene 2017]; 14:39. Disponible en:  
<https://www.nhcbl.nlm.nih.gov/pubmed/24581034>

**24.** Rusek L, Svobodova K, Olson LJ, Ludka O, Cundrle JR. Increased microcirculatory heterogeneity in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One* [Internet]. 2017 Sep [citado 7 marz 2018];12(9): e0184291. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863183>

**25.** Varadharaj S, Porter K, Pleister A, Wannemacher J, Sow A, Jarjoura D, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase uncoupling: a novel pathway in OSA induced vascular endothelial dysfunction *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2015 Feb [citado 8 May 2018];207:40-7. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534145>

**26.** Alexandrov AV, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AW. Reversed Robin Hood syndrome in acute ischemic stroke patients. *Stroke* [Internet]. 2007 Nov [citado 4 Mar 2018 ];38(11):3045–3048. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916768>

**27.** Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep – wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology* [Internet]. 2016 Sep

27; [citado 10 May 2018];87(13): 1407–1416. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488603>

**28.** Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA, implications for comorbidities. *Chest* [Internet]. 2015 Jan [citado 4 Abr 2018]; 147(1): 266–274. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560865>

**29.** Steinhorst AP, Goncalves SC, Oliveira AT, Massierer D, Gus M, Fuchs SC. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath* [Internet]. 2014 May [citado 8 Abr 2018];18(2):397–401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092449>

**30.** Palamarchuk I, Kimpinski K, Lippert C, Hachinski V. Nocturnal Deterioration after Ischemic Stroke and Autonomic Dysfunction: Hypothesis and Implications. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013 [citado 4 May 2018];36:454-461. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296873>

**31.** Toraldo DM, De Nuccio F, De Benedetto M, Scoditti E. Obstructive sleep apnoea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2015 Apr [citado 6 May 2018]; 35(2): 69–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443563/>

**32.** Sherbakov N, Sandek A, Ebner N, Valentova M, Nave AH, Jankowska EA, et al. Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke: a mechanistic link to peripheral endothelial dysfunction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Sep [citado 9 Jun 2018];6(9): e006010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893762>

**33.** Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame, Tal A, et al. Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke. A Role for Systemic Inflammation. *Stroke* [Internet]. 2016 May [citado 9 May 2018];47:1207-1212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073238>

**34.** Ramos AR, Cabral D, Lee DJ, Sacco RL, Rundek T. Cerebrovascular pulsatility in patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* [Internet]. 2013 May [citado 7 Ene 2018];17(2):723–726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773271>

**35.** Birbak J, Clark AJ, Hulvej Rod N. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin*

Sleep Med [Internet]. 2014 Jan [citado 29 Abr 2018]; 10(1):103–108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/244>