

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la relación entre la apnea-hipopnea del sueño y el infarto cerebral

Pathophysiological mechanisms involved in the relationship between sleep apnea-hypopnea and cerebral infarction

Marbelys Guevara Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8860-3479>

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Servicio de Neurología. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: marbelysguevara91@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir los mecanismos fisiopatológicos en la relación entre la apnea-hipopnea del sueño y el infarto cerebral.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline entre 2014 y 2019, mediante los términos *ischemic stroke prognosis* o *outcome*; *sleep apnea* o *sleep disordered breathing* o *apnea-hipopnea index*, y *pathophysiology mechanistic* o *endothelial dysfunction* o *inflammation*. Fueron encontrados 41 artículos originales, 5 metaanálisis y 4 revisiones sistemáticas.

Resultados: Por cada unidad que aumente el índice de apnea-hipopnea, el riesgo de infarto cerebral se incrementa en un 6 %. Los episodios de apnea agravan la hipoperfusión en el área cerebral lesionada mediante un mecanismo de robo de flujo sanguíneo. Después de un primer accidente cerebrovascular, por cada una unidad adicional de índice de apnea-hipopnea, aumenta en un 5 % el riesgo de mortalidad. La escala NIHSS aumenta en 17,6 % en el grupo de pacientes apneicos con infarto cerebral en comparación con 12,5 % en pacientes no apneicos. La apnea del sueño severa se asocia independientemente a puntuaciones en la escala de Ranquin ≥ 2 a los 6 meses del ictus (OR: 9,7; 95 % CI: 1,3-73,8; p= 0,03).

Conclusiones: Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la relación entre la apnea-hipopnea del sueño y el infarto cerebral fueron la hipoxemia e hipercapnia intermitente, la descarga catecolaminérgica, la disfunción autonómica, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la inflamación sistémica. Por dicha razón, la apnea del sueño favorece el desarrollo de factores de riesgo vascular y predice resultados adversos después de un ictus isquémico en términos de mortalidad, severidad del déficit neurológico, complicaciones y recuperación funcional.

Palabras clave: apnea-hipopnea del sueño; infarto cerebral; mecanismos fisiopatológicos.

ABSTRACT

Objective: To describe the pathophysiological mechanisms in the relationship between sleep apnea-hypopnea and cerebral infarction.

Evidence acquisition: A bibliographic search in Medline database was carried out, using the terms ischemic stroke prognosis or outcome; sleep apnea or sleep disordered breathing or apnea-hypopnea index, and pathophysiology mechanistic or endothelial dysfunction or inflammation. Forty-one original articles, 5 meta-analyzes and 4 systematic reviews, covering the topic from 2014 to 2019, were found.

Results: For each unit that increases the apnea-hypopnea index, the risk of cerebral infarction increases by 6%. Apnea episodes aggravate hypoperfusion in the injured brain area through a weak blood flow mechanism. After a first stroke, for each additional unit apnea-hypopnea index, the risk of mortality increases by 5%. The NIHSS scale increases by 17.6% in the group of apneic patients with cerebral infarction compared to 12.5% in non-apneic patients. Severe sleep apnea is self-sufficiently associated with Ranquin scale scores ≥ 2 6 months after stroke (OR: 9.7; 95% CI: 1.3-73.8; $p = 0.03$).

Conclusions: The main pathophysiological mechanisms involved in the relationship between sleep apnea-hypopnea and cerebral infarction were intermittent hypoxemia and hypercapnia, catecholaminergic discharge, autonomic dysfunction, oxidative stress, endothelial dysfunction, and systemic inflammation. Therefore, sleep apnea favors the development of vascular risk factors and predicts adverse outcomes after an ischemic stroke in terms of mortality, severity of the neurological deficit, complications, and functional recovery.

Keywords: sleep apnea-hypopnea; cerebral stroke; pathophysiological mechanisms.

Recibido: 13/05/2019

Aprobado: 24/10/2019

Introducción

El ictus isquémico o infarto cerebral es el conjunto de manifestaciones que aparecen como consecuencia de la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a una determinada región encefálica, lo cual determina un déficit neurológico focal, expresión de una necrosis hística.⁽¹⁾

Como promedio, cada tres minutos y 45 segundos, alguien muere debido a un ictus y se estima que para el año 2030 el número de muertes globales por enfermedad cerebrovascular (ACV) podría aumentar en aproximadamente un 50 % en comparación con el año 2012.⁽²⁾

En América Latina y el Caribe, en un metaanálisis reciente, donde se incluyeron 101 estudios comunitarios, la prevalencia bruta combinada de los sobrevivientes de ACV fue la más alta, y aumentó 14,3 % anualmente en los países de bajos ingresos.⁽³⁾

En Cuba las enfermedades cerebrovasculares ocupan desde hace más de cuatro décadas la tercera posición como causa directa de muerte. Son, además, la causa más frecuente de hospitalización por enfermedad neurológica, la primera causa de discapacidad crónica del adulto, la cuarta de años potencialmente perdidos, y la segunda de demencia.⁽⁴⁾ En el año 2015 se reportaron un total de 9276 fallecidos por enfermedades cerebrovasculares, de las cuales 3511 fueron de etiología isquémica.⁽⁵⁾

La asociación entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS) y el riesgo cerebrovascular ha sido el foco de atención en los últimos años. La apnea-hipopnea del sueño (AHS) se han relacionado con todo el espectro de ACV, y se ha considerado un factor de riesgo emergente para el infarto cerebral.

No obstante, la relación entre la apnea del sueño y el ACV isquémico es una especie de historia que aún no ha terminado, y que como veremos, todavía está en construcción.

La apnea del sueño ha pasado de ser un factor de riesgo a convertirse en un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con infarto cerebral. Aunque los factores que determinan el pronóstico del ictus son disímiles y altamente variables, varios autores coinciden en que en los pacientes con ACV agudo y apnea del sueño, la mortalidad, el

déficit neurológico y la discapacidad funcional son superiores en comparación con los pacientes con ACV sin apnea del sueño.⁽⁶⁾

Desde 1996, *Good* y otros ya aseveraban que la desaturación de la oxihemoglobina arterial (SaO₂) se correlacionaba con una menor capacidad funcional medida por el índice de Barthel al alta, y a los 3 y 12 meses del ictus.⁽⁷⁾ En 2004, *Parra* y otros publicaron que el índice de apnea-hipopnea (IAH) >30 es un factor independiente de peor supervivencia; argumentaron que después de un primer ACV por cada una unidad adicional de IAH, aumentaba en un 5 % el riesgo de mortalidad.⁽⁸⁾

En 2010, *Mansukhani* y otros señalaron que el diagnóstico previo de la AHS es un predictor independiente de peor resultado funcional tras un ictus,⁽⁹⁾ y se asocia a puntuaciones 1,2 puntos más altas en la escala modificada de Ranquin (mRS) al alta hospitalaria.

En 2015, la terapia con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) en pacientes con infarto cerebral y apnea del sueño tuvo un incremento en la supervivencia a los cinco años y una disminución media en el puntaje de la escala de déficit neurológico de 0,38 puntos, en los primeros 30 días después de un ictus isquémico agudo.⁽¹⁰⁾

La historia de la relación entre AHS y ACV todavía no ha llegado a su fin. Para los escenarios actuales y futuros, los neumólogos y neurólogos, especialmente los que trabajan en unidades de ictus, deberían trabajar juntos para buscar el establecimiento de una relación definitiva entre los trastornos del sueño y los eventos cerebrovasculares agudos.

El siguiente estudio se ubica en una línea de investigación priorizada, ya que la dilucidación del impacto de la AHS en la incidencia y el pronóstico del infarto cerebral permite mejorar las estrategias primarias y secundarias de prevención del ACV, y contribuye a reducir la carga socioeconómica que ello genera a la sociedad y a la familia.

El objetivo de este trabajo es describir la relación entre la apnea-hipopnea del sueño y el infarto cerebral, y los mecanismos fisiopatológicos que justifican dicho nexo.

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre los estudios que relacionaran la apnea del sueño y el ACV isquémico publicados en la base de datos Medline entre 2014 y 2019. Se emplearon términos de búsqueda: *ischemic stroke prognosis* o *outcome*; *sleep apnea* o *sleep disordered breathing* o *apnea-hipopnea index*, y *pathophysiology mechanistic* o *endothelial dysfunction* o *inflammation*. Los términos se buscaron en la sección Título / Resumen o Palabras clave. Los criterios de selección comprendieron:

1) Polisomnografía (PSG): estudios que informaron un mínimo de una noche de PSG y que aportaron datos sobre la AHS; 2) Solo se incluyeron los estudios de PSG en pacientes con ACV isquémico [se excluyeron los estudios que presentaban solo datos de pacientes con ataque isquémico transitorio (ATI) o ictus hemorrágico]; 3) Idioma: escrito en inglés o español; 4) Tipo de estudio: artículos originales, metaanálisis e investigaciones sistémicas (se excluyeron comunicaciones, editoriales, cartas al editor, estudios de caso). Se agregaron estudios adicionales al examinar las listas de referencias de los documentos identificados. Los estudios no publicados no se incluyeron para centrarse en aquellos con la metodología de investigación más rigurosa sujeta a revisión por pares.

Los motores de búsqueda utilizados fueron: google Scholar, PUBMED, PUBMED Central (PMC), Scientific Electronic Library Online Regional (SciELO Regional), Scientific Electronic Library Online Public Health (SciELO Public Health), Scientific Electronic Library Online Cuba (SciELO Cuba), Medicina Latinoamericana y del Caribe (Medline Plus), WebMD, Medscape, National Library of Medicine (NLM), GoPubMed.

La búsqueda incluyó 41 artículos originales, 5 metaanálisis y 4 revisiones sistemáticas, publicados en los idiomas español e inglés entre 2013 y 2019. De ellos 9 estudios fueron sobre análisis conceptual y epidemiológico del infarto cerebral y la apnea del sueño; 14 sobre los efectos de la apnea del sueño en el pronóstico del infarto cerebral, y 27 sobre las consecuencias sistémicas de la apnea del sueño y sus mecanismos fisiopatológicos.

Apnea-hipopnea del sueño: aspectos básicos y terminología

La medicina de los trastornos del sueño es una especialidad clínica que aborda el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que sufren alteraciones del sueño nocturno, somnolencia diurna excesiva o cualquier otro problema relacionado con el sueño. La clasificación actual de los trastornos del sueño, publicada por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS) en 2005, incluye 77 trastornos del sueño, agrupados en ocho categorías principales. La segunda categoría está destinada a los trastornos respiratorios relacionados con el sueño.⁽¹¹⁾

Se considera hipopnea a todo evento respiratorio en adultos caracterizado por una disminución del flujo de aire por más de 10 segundos de duración, que ocasiona una desaturación de oxígeno mayor que un 3 % de la línea base previa al evento, o bien se asocia con una excitación cerebral. Una hipopnea obstructiva es aquella en la que la reducción del

flujo de aire se debe, fundamentalmente, al aumento de la resistencia de las vías respiratorias superiores, con el consecuente aumento del esfuerzo respiratorio, caracterizado por ronquido y paradoja toracoabdominal. Una hipopnea central es aquella en la que la reducción del flujo se debe, principalmente, a una reducción del esfuerzo ventilatorio.⁽¹²⁾

Un evento respiratorio en adultos se califica como apnea cuando se produce ausencia del flujo de aire de ≥ 10 segundos de duración. Se clasifica como apnea central cuando la interrupción del flujo de aire cursa con ausencia de esfuerzo respiratorio; apnea obstructiva cuando la ausencia de flujo de aire oronasal se asocia a persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio, y apnea mixta cuando un período inicial de apnea central es seguido por un período de apnea obstructiva.⁽¹²⁾

Según la AAMS, la apnea-hipopnea del sueño se confirma si el número de eventos ya sea apneas, hipopneas o despertares relacionados con eventos respiratorios es mayor a 15 eventos / hora en ausencia de síntomas asociados, o más de 5 / hora en un paciente (o testigo) que informa cualquiera de los siguientes síntomas: somnolencia diurna; sueño no reparador; fatiga; insomnio; despertarse conteniendo la respiración, jadeo o ahogo, o ronquidos durante el sueño.⁽¹²⁾

Según las normas de puntuación de la AASM, la apnea del sueño se clasifica de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico en apnea central / obstructiva / mixta, y, teniendo en cuenta la cantidad de eventos respiratorios (apneas y/o hipopneas) por cada hora de sueño o el índice de apnea-hipopnea (IAH), en apnea del sueño leve si $IAH \leq 5$, apnea del sueño moderada si IAH es de 5 a 30, y apnea del sueño grave si $IAH \geq 30$.⁽¹²⁾

Impacto de la apnea del sueño como factor de riesgo del infarto cerebral

Múltiples son los ejemplos de investigaciones que han demostrado que la AHS aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular. De hecho, los pacientes apneicos tienen una alta prevalencia de lesiones cerebrales silentes, principalmente con un patrón microangiopático como hiperintensidades periventriculares y lesiones subcorticales de sustancia blanca.⁽¹³⁾ Además, la AHS severa constituye un factor de riesgo independiente de aterosclerosis de vasos intracraneales. En pacientes con $IAH \geq 30$ se han observado estenosis del diámetro luminal superiores a 50 % en la angio-RMN cerebral.⁽¹⁴⁾

Young y otros en el año 2002 realizaron una investigación que tuvo un período de seguimiento de 4 años. Con ella demostraron que por cada unidad que aumenta el índice de apnea-hipopnea el riesgo de ACV se incrementa en un 6 %.⁽¹⁵⁾

La mayor susceptibilidad de sufrir un ictus isquémico en pacientes con AHS se explica por la mayor prevalencia de factores de riesgo vascular entre las personas apneicas.⁽¹⁶⁾

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) nocturna no diagnosticada en pacientes con AHS es alta y aumenta el riesgo de lesiones de órganos diana y complicaciones cardiovasculares fatales.⁽¹⁷⁾ En pacientes hipertensos, el IAH se asocia de forma independiente a disfunción sistólica y variaciones en la geometría ventricular izquierda como reducción del acortamiento fraccional de la pared media y la tensión longitudinal global, e incremento del índice de masa ventricular izquierdo y del grosor relativo de la pared posterior, respectivamente.⁽¹⁸⁾

Correa y otros demostraron en 86 pacientes obesos, aparentemente sanos, sometidos a monitoreo ambulatorio de la presión arterial y actigrafía doméstica para el diagnóstico de AHS, que los pacientes apneicos moderados/graves (IAH ≥ 15) tenían una presión arterial media más alta durante el monitoreo de 24 horas que los sujetos sin AHS y/o con AHS leve.⁽¹⁹⁾

La fibrilación auricular (FA), la arritmia cardíaca más frecuente en la población mundial, cuya prevalencia en los EE. UU. se estima alcanzará los 10 millones de personas afectadas para el año 2050, también ha sido relacionada con la apnea del sueño en varias investigaciones clínicas, retrospectivas y de corte transversal. Un estudio reciente publicado por *May* y otros demostró que la apnea central del sueño (ACS) y la respiración de Cheyne-Stokes, asociada a ACS, predicen significativamente la FA en pacientes mayores de 76 años, incluso, en ausencia de insuficiencia cardíaca.⁽²⁰⁾

La apnea-hipopnea del sueño pone en marcha tres mecanismos fisiopatológicos que potencian el sustrato arritmogénico de las aurículas para la generación, perpetuación y recurrencia de la FA. En primer lugar, la disfunción autonómica provocada por la hipoxia e hipercapnia intermitente crean zonas de excitabilidad heterogénea en los miocitos auriculares. La actividad vagal, durante el evento respiratorio, activa los receptores de acetilcolina M2, lo cual disminuye la corriente de calcio de tipo L (I CaL), y activa directamente la corriente de potasio dependiente de acetilcolina (I KACH), lo que conduce a un acortamiento heterogéneo del período refractario efectivo auricular, que predispone a la reentrada funcional. Paralelamente, hay una activación simpática posterior a los eventos respiratorios. La activación alfa-adrenérgica inhibe las corrientes transitorias de potasio

hacia el exterior (I a), mientras que la estimulación beta-adrenérgica (beta 1) aumenta la afluencia de calcio a través de los canales I CaL. El exceso de calcio es devuelto al espacio extracelular mediante el intercambiador de Na + / calcio (3:1), y produce una corriente catiónica hacia dentro que sienta las bases para la actividad desencadenada y las despolarizaciones tempranas de fase tres.⁽²¹⁾

En pacientes con AHS la probabilidad de presentar un infarto del miocardio es significativamente superior que en el resto de la población sana. Una revisión reciente de la literatura mostró que de 5067 pacientes con AHS, 644 (12,7 %) sufrieron infarto de miocardio o requirieron un procedimiento de revascularización, y 25,6 % de estos eventos cardiovasculares fueron fatales.⁽²²⁾

Igualmente, la apnea-hipopnea del sueño en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) es altamente prevalente. En un estudio reciente, donde 59 pacientes con EAP en estadio IIB-IV de Fontaine fueron sometidos a polisomnografía antes de realizar la angioplastia transluminal percutánea, se confirmó que 81,4 % de ellos padecía de AHS, se constató una correlación significativa entre el IAH y la severidad de la EAP.⁽²³⁾ La hiperviscosidad sanguínea, el polimorfismo genético en el gen del factor inhibidor del activador del plasminógeno tisular, el aumento en los niveles de los factores de la coagulación XIIa y VIIa, el factor de von Willebrand y las micropartículas derivadas de plaquetas ricas en proteínas protrombóticas constituyen posibles vías que predisponen a la hipercoagulabilidad y al desarrollo de eventos vasculares tromboembólicos en pacientes con AHS.⁽²⁴⁾

El aumento de la resistencia a la insulina se asocia con niveles altos de catecolaminas, de ahí que la diabetes mellitus tipo II (DM II) tenga una prevalencia alta en pacientes apneicos. *D'Aurea* y otros publicaron que la hemoglobina glucosilada, incluso, en niveles inferiores al rango diabético, se relaciona de forma independiente con la apnea obstructiva del sueño (AOS).⁽²⁵⁾

Aunque todavía no están claros los mecanismos fisiopatológicos que explican las consecuencias sistémicas de la AHS, casi todos apoyan la participación de la actividad nerviosa simpática, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial. *Varadharaj* y otros, utilizando biopsia de glúteo en 19 pacientes con AHS, demostraron desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintetasa y reducción de su cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), lo que resultó en una sobreproducción de agentes reactivos de oxígeno, que conllevó a la disfunción endotelial en pacientes con apnea-hipopnea del sueño.⁽²⁶⁾

Los pacientes con ACV agudo y IAH ≥ 15 presentan niveles más altos de factor de necrosis tumoral, interleucina-6 e inhibidor del activador del plasminógeno-1⁽²⁷⁾ y mayores niveles de micropartículas derivados de eritrocitos (CD235 + anexina V +), plaquetas (CD41 + anexina V +), leucocitos (CD45 + anexina V +) y principalmente derivadas del endotelio (CD144 + anexina V +).⁽²⁸⁾

Los índices de vasodilatación, la velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral y los niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa y hsCRP/CRP (proteína C reactiva altamente sensible/proteína C reactiva), utilizados como parámetros para evaluar la función endotelial, la resistencia arterial y la inflamación sistémica respectivamente, se relacionan significativamente con la AHS moderada a severa.⁽²⁹⁾

Además, en la apnea-hipopnea del sueño, la disminución de la adiponectina produce resistencia a la insulina, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima, disfunción endotelial e hipertrofia cardíaca patológica. Niveles bajos son inversamente proporcionales a los niveles de PCR en sangre, lo que sugiere su relación con la inflamación sistémica.⁽³⁰⁾

Otro mecanismo que potencia la inflamación endotelial en la AHS es la mayor internalización del CD59, un inhibidor del complemento que protege las células endoteliales de la lesión por el complejo de ataque de membrana (CAM).⁽³¹⁾

La apnea-hipopnea del sueño se asocia con bajos niveles séricos de l-selectina, encargada de inhibir la adhesión leucocitaria al endotelio, e incrementa la expresión de genes que codifican proteínas de adhesión proinflamatorias en las células endoteliales coronarias como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), interleucina 8 (IL-8) y selectina plaquetaria (P-selectin).⁽³²⁾

Impacto de la apnea-hipopnea del sueño como factor pronóstico del infarto cerebral

La prevalencia de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño en pacientes con infarto cerebral durante la fase aguda es variable entre los diferentes estudios revisados debido a que depende de varios factores como son: el tiempo después del ACV en que se realizó la polisomnografía, si se incluyen pacientes con ATI o no, los criterios de IAH utilizados para diagnosticar TRRS y si se usa polisomnografía nocturna completa o un dispositivo portátil simplificado para el diagnóstico.

Seong Hwan y otros determinaron una tasa de prevalencia de 63,1 %, para ello utilizaron el diagnóstico de un dispositivo portátil a los $6,3 \pm 2,2$ días después del inicio del ACV y excluyeron a los pacientes con ATI.⁽³³⁾ *Kepplinger* y otros, sin excluir a los pacientes con ATI y utilizando poligrafía cardiorrespiratoria durante la noche dentro de los 3 ± 2 días del inicio del síntoma, publicaron una prevalencia de 91,8 %.⁽³⁴⁾

En 2017, *Lisabeth* y otros determinaron que en los mexicanos los TRRS son 40 % más comunes que en los no hispanos, y afecta hasta dos tercios de los pacientes con isquemia cerebral aguda.⁽³⁵⁾

El índice de apnea-hipopnea predice resultados adversos graves después del ACV isquémico en términos de mortalidad, recuperación neurológica temprana, duración de la hospitalización y riesgo de eventos cerebrovasculares recurrentes,⁽⁶⁾ y se asocia a complicaciones graves como el infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas graves, hipertensión e hiperglicemia refractaria a tratamiento, eventos tromboembólicos, sepsis intrahospitalarias y muerte súbita.

Aunque la mayoría de los estudios coinciden en que los TRRS luego de un ACV constituyen un factor de mal pronóstico, los resultados son contradictorios. *Festic* y otros, por ejemplo, a pesar de encontrar una mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en los pacientes con apnea del sueño, estos tuvieron una lesión neurológica menos grave y una menor mortalidad hospitalaria, 1,0 % *versus* 5,6 % en pacientes sin apnea del sueño.⁽³⁶⁾ La explicación para este fenómeno se basa en la teoría del precondicionamiento isquémico, causado por la hipoxia intermitente crónica que conduce a un probable efecto neuroprotector y aumento de la neovascularización en pacientes con apnea-hipopnea del sueño.

No obstante, la mayoría de los estudios coinciden en que los episodios de apnea ocasionan hipercapnia y desaturaciones nocturnas 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 dado por la dilatación de los vasos en el área no isquémica y, por tanto, el desvío del flujo sanguíneo del área isquémica a las áreas no isquémicas.⁽³⁷⁾

Además, el aumento del tono simpático durante los episodios de apnea/hipopnea y 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 produce áreas de hipoxia tisular en los tejidos más vulnerables.⁽³⁸⁾

Dichos mecanismos explican por qué los pacientes con ACV isquémico agudo y AHS exhiben mayores volúmenes de infarto y mayor severidad del déficit neurológico. Según

Ifergane y otros, la escala de déficit neurológico aumenta en 17,6 % en el grupo de pacientes con AHS en comparación con 12,5 % en pacientes sin apnea-hipopnea del sueño.⁽²⁷⁾

Durante la fase aguda del infarto cerebral, la progresión de la necrobiosis hacia las áreas de penumbra isquémica es facilitada por la persistencia de la estenoclusión arterial, el fallo de la circulación colateral y el resquebrajamiento del mecanismo de autorregulación cerebral, que es esencial para mantener el 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, en quienes los estudios con Doppler Transcraneal han revelado un incremento del índice de pulsabilidad y una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral al final de la diástole, lo cual indica disminución de la *compliance* cerebrovascular.⁽³⁹⁾

En los pacientes apneicos graves la incidencia de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, infecciosas y tromboembólicas es mayor luego de un ACV.⁽⁴⁰⁾ La hipoxemia intermitente, el aumento del tono simpático, la disfunción del sistema renina-angiotensina, la disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad e hiperviscosidad sanguínea representan mecanismos fisiopatológicos que explican las consecuencias de la AHS como el incremento de la resistencia a la insulina y, por tanto, la elevación de los niveles de glicemia,⁽⁴¹⁾ la elevación de las cifras de tensión arterial nocturna,⁽⁴²⁾ el incremento del riesgo de eventos tromboembólicos⁽⁴³⁾ y, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el mayor riesgo de arritmias cardíacas y muerte súbita.⁽⁴⁴⁾

La apnea-hipopnea del sueño también se asocia con un peor resultado funcional a largo plazo luego de un infarto cerebral. Según *Camilo* y otros, los pacientes apneicos severos a los seis meses del ictus presentan puntuaciones mayores a dos en la mRS, independientemente de otros factores pronósticos (OR: 9,7; 95 % CI: 1,3-73,8; p= 0,03).⁽⁴⁵⁾ Resultados similares alcanzaron *Birkbak* y otros, al aseverar que los pacientes con AHS presentan peor estado neurológico, mayor riesgo de muerte y pobre resultado funcional con las terapias de rehabilitación comparado con los pacientes no apneicos.⁽⁶⁾

Los mecanismos que pudieran explicar este fenómeno 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. *Buratti* y otros aseguran que el deterioro cognitivo y los trastornos de memoria están comúnmente relacionados con AOS.⁽⁴⁶⁾ Recientemente, *Duffy* y otros demostraron en 24 adultos mayores sometidos a test psicométrico, polisomnografía nocturna y espectroscopía por resonancia

magnética, que el aumento de los niveles de GSH / Cr (glutación/creatina) en la corteza cingulada anterior se correlacionan significativamente con mayor IAH y con peor funcionamiento ejecutivo, lo que sugiere que el estrés oxidativo resultante de los eventos de apnea/hipopnea representa un factor de riesgo para la demencia.⁽⁴⁷⁾

La posibilidad de estimar el pronóstico de los pacientes con ictus puede dotar de herramientas útiles en diversos planos a los profesionales implicados en su manejo. En 2014, la *American Heart Association / American Stroke Association* (AHA/ASA) publicó pautas que, por primera vez, recomendaban realizar un estudio del sueño en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico o ATI debido a la altísima prevalencia de apnea del sueño en dicha población y a la solidez de la evidencia de que el tratamiento con CPAP mejora los resultados en la población general y reduce el riesgo de ACV recurrente.⁽⁴⁸⁾ Sin embargo, con demasiada frecuencia, el diagnóstico y, mucho menos, el tratamiento de la AHS en el ACV agudo es tenido en cuenta.

Esta revisión sentará las bases para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas encaminadas a reducir las consecuencias perjudiciales de la AHS en la evolución de los pacientes con infarto cerebral.

Conclusiones

Los mecanismos fisiopatológicos principales que relacionan la AHS y el infarto cerebral incluyen la hipoxemia y la hipercapnia intermitente, la descarga catecolaminérgica, la disfunción autonómica, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la inflamación sistémica, la activación del sistema renina-angiotensina, y la hipercoagulabilidad e hiperviscosidad de la sangre.

La apnea-hipopnea del sueño predice resultados adversos graves después del ACV isquémico en términos de mortalidad, severidad del déficit neurológico, incidencia de complicaciones médicas mortales, duración de la hospitalización, riesgo de eventos cerebrovasculares recurrentes, y recuperación funcional a largo plazo.

Por lo tanto, el perfeccionamiento en la investigación y el conocimiento sobre la AHS y sus terribles consecuencias sobre el pronóstico de los pacientes con infarto cerebral aportará herramientas que facilitarán potencialmente la toma de decisiones en relación con el tratamiento agudo, la planificación de tratamientos de soporte y rehabilitación, o la aplicación de medidas paliativas en aquellos pacientes que lo requieran.

Referencias bibliográficas

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul [citado: 05/12/2017];44:2064-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652265>
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM. Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 [citado: 03/01/2018];137(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
3. Ezejimofor MC, Chen YF, Kandala NB, Ezejimofor BC, Ezeabasili AC, Stranges S, et al. Stroke survivors in low- and middle-income countries: A meta-analysis of prevalence and secular trends. *J Neurol Sci*. 2016 May [citado: 12/12/2017];364:68-76. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(16\)30148-4/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30148-4/fulltext)
4. Buergo Zuaznabar MA, Fernández Concepción O, Coutín Marre G, Torres Vidal RM. Epidemiology of cerebrovascular disease in Cuba, 1970-2006. *MEDICC Rev*. 2008 Apr [citado: 05/01/2017];10:33-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483367>
5. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2015. La Habana: MINSAP; 2016 [citado: 08/10/2018]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf.
6. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med*. 2014 [citado: 13/10/2017];10(1). Disponible en: <http://jcsm.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=29285>
7. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996 [citado: 13/10/2017];27(2):252-9. Disponible en: <http://www.beachsleep.com/PDF/Stroke3.pdf>
8. 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*. 2004 [citado: 13/10/2017];24:267-72. Disponible en: <https://www.10.1183/09031936.04.00061503>

9. Mansukhani MP1, 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.* 2011 Sep-Oct [citado: 13/10/2017];20(5):401-5. Disponible en: <https://www.10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.011>
10. Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Katsanos AH, Barlinn K, Mikulik R, Lambadiari V, et al. Noninvasive ventilatory correction in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017 [citado: 03/05/2018];48(8). Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/48/8/2285.full.pdf?download=true>
11. Chokroverty S. Medicina de los trastornos del sueño. Aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas. En: Thorpy MJ. Clasificación de los trastornos del sueño I. 3^{ra}ed. España: Elsevier; 2011. p. 275-83.
12. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM. Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15 [citado: 03/05/2018];8(5). Disponible en: <https://www.10.5664/jcsm.2172>
13. Kepplinger J, Barlinn K, Boehme AK, Gerber J, Puetz V, Pallesen LP, et al. Association of sleep apnea with clinically silent microvascular brain tissue changes in acute cerebral ischemia. *J Neurol.* 2014 Feb [citado: 02/02/2018];261(2):343-9. Disponible en: <https://www.10.1007/s00415-013-7200-z>
14. Song TJ, Park JH, Choi KH, Kim JH, Choi Y, Chang Y. Is obstructive sleep apnea associated with the presence of intracranial cerebral atherosclerosis. *Sleep Breath.* 2017 Sep [citado: 06/04/2018];21(3):639-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168435>
15. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 [citado: 06/04/2018];162(8):893-900. Disponible en: <https://www.10.1001/archinte.162.8.893>
16. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013 [citado: 04/10/2017];169(3):207-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161531>
17. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesaniemi YA, Kahonen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J*

Hypertens. 2013 Jun [citado: 03/03/2018];31(6):1136-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466942>

18. Dobrowolski P, Klisiewicz A, Florczak E, Prejbisz A, Przemysław B, Śliwiński P, et al. Independent association of obstructive sleep apnea with left ventricular geometry and systolic function in resistant hypertension: the RESIST-POL study. Sleep Med. 2014 Nov [citado: 03/03/2018];15(11):1302-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260432>

19. Correa CM, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W. Twenty-four hour blood pressure in obese patients with moderate-to-severe obstructive Sleep Apnea. Arq Bras Cardiol. 2017 Oct [citado: 09/02/2018];109(4):313-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724552>

20. May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, et al. Central-sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older man. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Apr [citado: 08/04/2018];193(7):783-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595380>

21. Gottlieb DJ. Sleep apnea and the risk of atrial fibrillation recurrence: Structural or functional effects. J Am Heart Assoc. 2014 Feb [citado: 05/04/2018];3(1):e000654. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390147>

22. Porto F, Saho Sakamoto Y, Salles C. Association between obstructive sleep apnea and myocardial infarction: a systematic review. Arq Bras Cardiol. 2017 Apr [citado: 07/04/2018];108(4):361-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380133>

23. Schahab N, Sudan S, Schaefer C, Tiyerili V, Steinmetz M, Nickenig G, et al. Sleep apnoea is common in severe peripheral arterial disease. PLoS One. 2017 [citado: 08/04/2018];12(7):e0181733. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0181733>

24. 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 slepp study. Sleep Med. 2014 Aug [citado: 05/03/2018];15(8):973-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924657>

25. D'Aurea CVR, Cerazi BGA, Laurinavicius AG, Janovsky CCPS, Conceição RDO, Santos RD. Association of subclinical inflammation, glycated hemoglobin and risk for obstructive sleep apnea syndrome. Einstein (Sao Paulo). 2017 Apr-Jun [citado:

- 06/03/2018];15(2):136-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767909>
26. 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.* 2015 Feb [citado: 08/05/2018];207:40-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534145>
27. 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.* 2016 May [citado: 09/05/2018];47:1207-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073238>
28. 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. *Cell Physiol Biochem.* 2017 [citado: 04/03/2018];43(6):2562-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130961>
29. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. 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.* 2015 Nov [citado: 05/03/2018];4(11):e002454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26567373>
30. Zeng F, Wang X, Hu W, Wang L. Association of adiponectin level and obstructive sleep apnea prevalence in obese subjects. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug [citado: 02/02/2018];96(32):e7784. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556243/>
31. 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.* 2016 Jan [citado: 08/03/2018];8(320):320-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738794>
32. 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.* 2016 Nov [citado: 07/04/2018];254:59-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693879>
33. Seong Hwan A, Jin Ho K, Dong Uk K, In Seong C, Hyun Jin L, Hoo Won K. Interaction between Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol.* 2013 Jan [citado: 08/03/2018];9(1):9-13. Disponible en: <https://www.10.3988/jcn.2013.9.1.9>

34. Kepplinger J, Barlinn K, Albright KC, Schrempf W, Amelia K, Lars-Peder Pallesen B, et al. Early sleep apnea screening on a stroke unit is feasible in patients with acute cerebral ischemia. *J Neurol*. 2013 [citado: 08/03/2018];260(5):1343-50. Disponible en: <https://www.10.1007/s00415-012-6803-0>
35. Lisabeth LD, Sánchez BN, Chervin RD, Morgenstern LB, Zahuranec DB, Tower SD, et al. High prevalence of poststroke sleep-disordered breathing in Mexican Americans. *Sleep Med*. 2017 [citado: 08/03/2018];33:97-102. Disponible en: <https://www.10.1016/j.sleep.2016.01.010>
36. Festic N, Alejos D, Bansal V, Mooney L, Fredrickson PA, Castillo PR. Sleep Apnea in Patients Hospitalized With Acute Ischemic Stroke: Under recognition and Associated Clinical Outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jan 15 [citado: 06/04/2018];14(1):75-80. Disponible en: <https://www.10.5664/jcsm.6884>
37. Alexandrov AV, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AW. Reversed Robin Hood syndrome in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2007 Nov [citado: 04/03/2018];38(11):3045-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916768>
38. Rusek L, Svobodova K, Olson LJ, Ludka O, Cundrle JR. Increased microcirculatory heterogeneity in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2017 Sep [citado: 07/03/2018];12(9):e0184291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863183>
39. Ramos AR, Cabral D, Lee DJ, Sacco RL, Rundek T. Cerebrovascular pulsatility in patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2013 May [citado: 07/01/2018];17(2):723-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773271>
40. Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep - wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016 Sep 27 [citado: 10/05/2018];87(13):1407-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488603>
41. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA, implications for comorbidities. *Chest*. 2015 Jan [citado: 04/04/2018];147(1):266-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560865>
42. 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*. 2014 May [citado: 08/04/2018];18(2):397-401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092449>

43. 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* 2015 Apr [citado: 06/05/2017];35(2):69-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4443563/>
44. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing and arrhythmia in heart failure patients. *Sleep Med Clin*. 2017 Jun [citado: 09/02/2018];12(2):229-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477777>
45. Camilo MR, Sander HH, Eckeli AL. Sleep-disordered breathing among acute ischemic stroke patients in Brazil. *Sleep Med*. 2016 Mar [citado: 08/02/2018];19:8-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27198940>
46. Buratti L, Luzzi S, Petrelli C, Baldinelli S, Viticchi G, Provinciali L, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Emerging Risk Factor for Dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016 [citado: 10/05/2018];15(6):678-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189468>
47. Duffy SL, Lagopoulos J, Terpening Z, Lewis SJ, Grunstein R, Mowszowski L, et al. Association of anterior cingulate glutathione with sleep apnea in older adults at-risk for dementia. *Sleep*. 2016 [citado: 31/01/2018];39(4):899-906. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856906>
48. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 May 1 [citado: 04/10/2017];45:2160-236. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/early/2014/04/30/STR.0000000000000024.full.pdf?download=true>

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.