



## Relación entre arquitectura del sueño y pronóstico global en pacientes con infarto cerebral total de circulación anterior

### *Relationship between Sleep Architecture and Global Prognosis in Patients with Total Cerebral Infarction of Anterior Circulation*

MARBELYS GUEVARA RODRÍGUEZ, BETTSY BELL BOSCH RODRÍGUEZ, ARLÁN MACHADO ROJAS

#### Autoría:

Marbelys Guevara Rodríguez  
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.  
marbelysguevara91@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-8860-3479>

Betsy Bell Bosch Rodríguez  
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.  
bellboschrodriguez@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1362-2330>

Arlán Machado Rojas  
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba.  
arlanmr@infomed.sld.cu  
<https://orcid.org/0000-0001-8464-2737>

Autor para la correspondencia: Betsy Bell Bosch Rodríguez. Avenida Martha, entre calles 11 y 13, bloque 306, apartamento 17. Reparto Escambray, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50203. Número de teléfono: 54251996. Correo electrónico: bellboschrodriguez@gmail.com

Fecha recepción: 30/10/2022  
Fecha aceptación: 20/12/2022

Financiación: Este estudio no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Resumen

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos conforman un grupo de afecciones de la vasculatura cerebral resultante de la oclusión de un vaso suplementario del encéfalo. Definir el pronóstico de estos pacientes durante la fase aguda, es un complejo ejercicio de estimación, pues intervienen diversos e interrelacionados factores. El objetivo del presente trabajo consiste en estimar la posible relación entre la Arquitectura del Sueño y el pronóstico clínico, vital y funcional de pacientes con Infarto Cerebral Total de la Circulación Anterior (ITCA) durante la fase aguda. Se realizó un estudio analítico, longitudinal, en 35 pacientes adultos con ITCA, desde marzo 2017–marzo 2018. El pronóstico global y sus categorías se evaluaron utilizando las escalas de NIHSS, Índice de Barthel y Rankin modificada. De la estadística inferencial se aplicaron el test de independencia basado en la distribución Chi-cuadrado y la prueba t de Student. Se utilizó la regresión logística para determinar si la duración de la fase REM del sueño se comportaba como un predictor pronóstico independiente. Los resultados arrojaron que la disminución del tiempo transcurrido en la fase REM, se relacionó muy significativamente con mayor riesgo de muerte ( $t=-7.28$ ;  $p=0.000$ ); su duración se correlacionó negativamente con el grado de déficit neurológico ( $r=-0.529$ ;  $p=0.001$ ), y con el nivel de incapacidad medido por la mRS a los 3 meses del Ictus ( $r=-0.903$ ;  $p=0.000$ ), demostrándose además una relación muy significativa y directa con las puntuaciones del IB ( $r=0.868$ ;  $p=0.000$ ). La disminución de una unidad en la duración del sueño REM, multiplica en 2.29 la posibilidad del resultado no favorable en estos pacientes. Se concluyó que las alteraciones de la Arquitectura del Sueño, especialmente las que implican disminución de la fase REM, impactan negativamente en la evolución de pacientes con ITCA a corto y a largo plazo.

**Palabras clave:** Arquitectura del Sueño; Sueño REM; Infarto Cerebral Total de Circulación Anterior; Pronóstico Global.



Licencia: Este trabajo está sujeto a una licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons (CC BY 4.0).  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© 2023 Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez, Arlán Machado Rojas.

**Citación:** Guevara M., Bell B., Machado A. Relación entre arquitectura del sueño y pronóstico global en pacientes con infarto cerebral total de circulación anterior. *RevDisCliNeuro*. 2023; 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.14198/DCN.23825>



## Abstract

Ischemic strokes make up a group of disorders of the cerebral vasculature resulting from the occlusion of an extra vessel in the brain. Defining the prognosis of these patients during the acute phase is a complex estimation exercise, since various and interrelated factors are involved. The objective of this work is to estimate the possible relationship between Sleep Architecture and the clinical, vital and functional prognosis of patients with Total Cerebral Infarction of the Anterior Circulation (ITCA) during the acute phase. An analytical, longitudinal study was carried out in 35 adult patients with ITCA, from March 2017 to March 2018. The global prognosis and its categories were evaluated using the NIHSS scales, Barthel Index and modified Rankin. From inferential statistics, the independence test based on the Chi-square distribution and the Student's t-test were applied. Logistic regression was used to determine whether REM sleep duration behaved as an independent prognostic predictor. The results showed that the decrease in the time spent in the REM phase was very significantly related to a higher risk of death ( $t=-7.28$ ;  $p=0.000$ ); its duration was negatively correlated with the degree of neurological deficit ( $r=-0.529$ ;  $p=0.001$ ), and with the level of disability measured by the mRS 3 months after the stroke ( $r=-0.903$ ;  $p=0.000$ ), demonstrating in addition, a very significant and direct relationship with the BI scores ( $r=0.868$ ;  $p=0.000$ ). The decrease of one unit in the duration of REM sleep multiplies by 2.29 the possibility of an unfavorable result in these patients. It was concluded that the alterations of the Sleep Architecture, especially those that imply a decrease in the REM phase, have a negative impact on the evolution of patients with ITCA in the short and long term.

**Keywords:** Dream Architecture; REM sleep; Total Cerebral Infarction of Anterior Circulation; Global Prognosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares (ACVs) conforman un grupo de afecciones de la vasculatura cerebral resultante de la oclusión o ruptura de un vaso suplementario del encéfalo [1]. El término ictus, de origen latino, ilustra el carácter brusco de instauración del déficit neurológico debido a un grupo de ACVs, cuya forma predominante es el tipo isquémico [2].

Lo infartos totales de la circulación anterior (ITCA) por oclusión de grandes vasos, son responsables de tres quintas partes de dependencia y más

de nueve décimas de mortalidad después de un ictus isquémico agudo [3].

Definir el pronóstico de pacientes durante la fase aguda del infarto cerebral, es un complejo ejercicio de estimación, pues intervienen diversos e interrelacionados factores. De forma general, las variables predictivas más frecuentemente utilizadas en modelos pronósticos incluyen: edad, sexo, alteración de la conciencia, ITCA, hipertermia, neumonía, insuficiencia cardíaca, alimentación nasogástrica, comorbilidades al ingreso, puntaje de la

escala de Coma de Japón, puntaje del índice de Barthel (IB) y puntaje de la escala de Rankin modificada (mRS), puntuación en la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) al ingreso, presencia de síndrome metabólico y recurrencia del ictus [3].

Más recientemente se ha recurrido a variables relacionadas con el sueño, para predecir la evolución de los pacientes; de hecho, las perturbaciones de la Arquitectura del Sueño han sido consideradas un riesgo potencial para sobrevivientes de un ACV, ya que pueden afectar la recuperación y rehabilitación, la salud física y mental, así como los resultados funcionales y la calidad de vida en general de estos individuos [4].

La Arquitectura del Sueño está determinada por un patrón cíclico de fases que van desde la transición de la vigilia al sueño NREM (non-rapid eye movement), el cual incluye las fases N1, N2 y N3, y finalmente desde el sueño NREM al REM (rapid eye movement, denotado en polisomnografía con la letra R) [5-7].

La macroarquitectura del sueño a lo largo de la noche es bastante constante en cuanto al patrón de fases. El tiempo de sueño para una persona que duerme entre 7 u 8 horas es del 85-90% (eficiencia del sueño), y pueden tardar de 5 a 15 minutos en comenzar el sueño NREM (latencia del sueño), el cual ocupa el 75-80% del tiempo total de sueño (TTS). Generalmente inicia por la fase N1 que representa el 3-8%, se transforma en la fase N2 que constituye el 45-55% y continúa con la fase N3 que ocupa 15-20% del TTS, sucesivamente se produce la fase R (20-25% del TTS) que vuelve nuevamente a la fase N2 y N3 reiniciándose un nuevo ciclo [8,9]. De esta forma durante una noche de sueño se producen de 4 a 6 fases REM separadas por intervalos de 90 a 100 minutos; a medida que suceden los ciclos, las fases R se hacen más duraderas, al tiempo que aumenta el número de fases N2 y disminuyen las N3. El resultado final es que el primer tercio de la noche está ocupado en su mayor parte por la fase N3, y por la fase R durante su segunda mitad [8-10].

El sueño NREM, juega un rol fundamental en la conservación de energía y en la recuperación del Sistema Nervioso. Por su parte, la etapa REM participa en la activación cerebral periódica durante el sueño, en procesos recuperativos localizados, en la consolidación de la memoria y en la regulación emocional. El sueño, además, interviene en la regulación inmunológica, el proceso de reparación de ADN y remoción de desechos por el sistema linfático [6]. En este sentido, puede suponerse que, los pacientes infartados, con alteraciones de la Arquitectura del Sueño sobreañadidas, no evolucionarán favorablemente. Ante la insuficiencia de estudios

relacionados con esta temática, en la provincia de Villa Clara, Cuba, se propone como objetivo de la investigación: Estimar la posible relación entre la Arquitectura del Sueño durante la fase aguda del infarto cerebral y el pronóstico clínico, vital y funcional de los pacientes con ITCA, ingresados en la unidad de Ictus del Hospital Arnaldo Milián Castro durante el periodo de marzo del 2017 hasta marzo 2018.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### *Diseño de la Investigación y Participantes*

Estudio analítico, de diseño longitudinal, en 35 pacientes en edad adulta con el diagnóstico de ITCA, que fueron ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Arnaldo Milián Castro durante el período de marzo 2017-marzo 2018. Para establecer el diagnóstico se tomaron como referencia los criterios clínicos de extensión y localización señalados por el Oxfordshire Community Stroke Project [11], posteriormente confirmados mediante tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Los pacientes y/o familiares responsables firmaron el consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

El universo estuvo constituido por 62 pacientes; a través de un muestreo no probabilístico por criterios, se seleccionaron los 35 que conformaron la muestra.

### *Criterios de inclusión*

Pacientes con tiempo de inicio de los síntomas  $\leq$  72 horas y que habían otorgado el consentimiento informado para participar en el estudio. Otros criterios de inclusión consideraron la ausencia de: 1) ACV isquémico vertebrobasilar, 2) Ictus isquémico y/o hemorrágico previos, 3) puntuación en la mRS  $\geq$  3 puntos, 4) lesiones cerebrales estructurales confirmadas por los medios imageneológicos (tumor cerebral, abscesos cerebrales, hematoma intraparenquimatoso, hematomas subdurales, hidrocefalia), 4) incapacidad para obtener el consentimiento informado, 5) pacientes con un tiempo de sueño registrado menor de 120 minutos.

### *Variables y procedimientos*

Los pacientes fueron caracterizados inicialmente según variables epidemiológicas y clínicas: sexo; edad; antecedentes patológicos personales, entre

ellos Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus (DM), tabaquismo, alcoholismo, fibrilación auricular (FA), cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio; extensión de la lesión isquémica según TAC o RMN (Arteria Cerebral Media-M1 o Carótida Interna-Distal); lateralidad (izquierdo o derecho); subtipo etiológico (aterotrombótico, cardioembólico, indeterminado) y cantidad de complicaciones ( $\leq 2$  o  $\geq 3$ ).

Variables polisomnográfica (Arquitectura del Sueño):

- Duración de las fases de sueño N1, N2, N3 y REM, expresada en minutos.
- Eficiencia de sueño (ES: proporción entre el TTS y el tiempo total que permanece la persona en la cama, expresada en %).
- Número de transiciones entre las fases de sueño (SSCh, *sleep stage change*, de sus siglas en inglés): se refiere a la cantidad de transiciones entre las fases del sueño durante el tiempo en cama (TIB, *time in bed*, de sus siglas en inglés).
- Índice de transiciones entre las fases de sueño: SSCh (Index), *sleep stage change index*, de sus siglas en inglés (se refiere a la cantidad de transiciones entre las fases del sueño por hora de sueño. Número de despertares (W, *wake*, de sus siglas en inglés): se refiere al número de periodos de despertar durante el TIB.
- Índice de despertares: (W Index, *wake index*, de sus siglas en inglés): se refiere al número de periodos de despertar por hora de sueño.

El registro polisomnográfico continuo de ocho horas para la evaluación de la Arquitectura del Sueño se realizó a las 72 horas del Ictus, a través de un dispositivo de poligrafía de tipo SOMNOmedics GmbH-Am Sonnenstuhl 63-D-97236 Randersacker.

La severidad del déficit neurológico durante el ingreso se evaluó mediante la escala de 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. Dichas evaluaciones permitieron establecer 2 grupos pronósticos (pacientes con pronóstico favorable/no favorable)

Para definir la variable pronóstico global se tuvo en cuenta:

- Pronóstico vital: (fallecido: sí/no)
- Pronóstico clínico: muy grave ( $\geq 3$  complicaciones y NIHSS  $\geq 20$ ); grave ( $\leq 2$  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) y malo (IB  $\leq 20$  y mRS=5 a los 3 meses del infarto).

La variable pronóstico global fue categorizada en favorable y no favorable. Los pacientes fallecidos fueron 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.

### **Análisis estadístico de la información**

Los datos fueron procesados en SPSS versión 21. La información resultante se presentó en tablas y gráficos estadísticos en los que se muestran frecuencias absolutas y porcentajes, así como la media y la desviación estándar cuando las variables se medían en una escala cuantitativa. Los datos categóricos o cualitativos se analizaron mediante el Test de independencia basado en la Distribución Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). 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 con la condición de que los valores de la misma se distribuyen normalmente en cada uno de los grupos. En caso de que fallara el supuesto de la normalidad de los datos se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Se determinaron el coeficiente de correlación lineal de Pearson y el coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizó el método de regresión logística binaria multivariada para determinar cuál variable se comportaba como predictor independiente de pronóstico global desfavorable. Extensivo para todos los test, 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 menor que 0.01.
- Significativo: si *p* es mayor o igual que 0.01 y menor que 0.05.
- No significativo: si *p* es mayor o igual que 0.05.

### 3. RESULTADOS

De los 35 pacientes con ITCA, 17 eran mujeres (48.6%) y 18 hombres (51.4%), con una edad media de  $74.3 \pm 8.2$  años. Veintiséis padecían de HTA, en quince se constató el antecedente de FA, catorce sufrían de CI, y once de DM.

El 85.7% (30/35) eran infartos totales de la Arteria Cerebral Media y 14.3% (5/35) eran infartos de la arteria Carótida Interna Distal; en 19 pacientes (54.3%) el hemisferio afectado fue el derecho. El subtipo etiológico aterotrombótico se evidenció en el 51.4% (18/35) de la serie mientras que la etiología cardioembólica se demostró en el 31.4% (11/35).

La complicación sistémica que con más frecuencia sufrieron estos pacientes, durante la fase aguda del ictus, fue la bronconeumonía aspirativa presente en el 82.9% (29/35) del total. El 45.7% de los pacientes (16/35) tuvo tres o más complicaciones y en el 85.7% (30/35) el déficit neurológico fue grave (NIHSS  $\geq 20$ ).

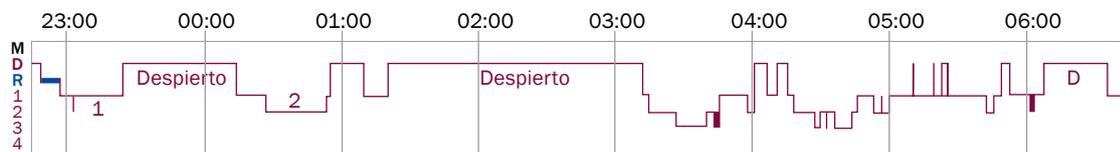
El 45.7% de la población estudiada (16/35) falleció; el 71.4% (25/35) evolucionó a un grado de dependencia severo ( $IB \leq 20$ ) y el 54.3% (19/35) a

un nivel de incapacidad moderado o mayor ( $mRS \geq 3$ ) a los 3 meses del ictus.

Finalmente el 54.3% de la serie (19/35) presentó un pronóstico global no favorable a los tres meses del infarto cerebral; de ellos, el 36.8% tenían edades comprendidas entre 60-75 años, y el 63.2% restante eran pacientes mayores de 75 años; predominaron en este grupo las mujeres (11/19) y los pacientes con padecimientos previos de HTA (13/19) y CI (10/19). De todas estas variables, solamente la edad tuvo un grado de asociación significativa con el pronóstico global ( $X^2=10.591$ ;  $p=0.014$ ).

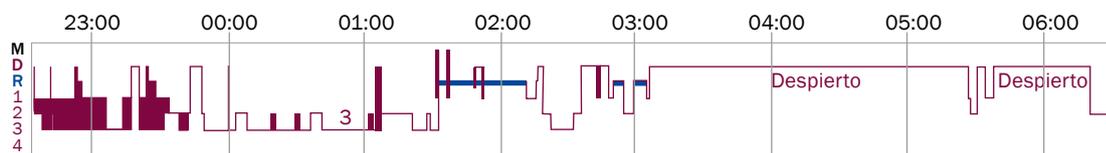
Las fases del sueño tuvieron una duración media  $\pm S$  de  $57.97 \pm 12.71$  min (N1);  $168.49 \pm 6.93$  min (N2);  $44.40 \pm 4.33$  min (N3) y  $33.80 \pm 7.03$  min (R). La ES media fue  $63.67 \pm 5.34\%$ . La cantidad media de transiciones entre las fases del sueño fue de  $61.65 \pm 27.75$  para un SSCh (Index) de  $18.94 \pm 8.72$ ; y el número medio de despertares fue de  $10.80 \pm 1.93$  para un W (Index) de  $3.27 \pm 0.667$ . Se muestran los hipnogramas representativos de dos pacientes con pronóstico global favorable (A) y no favorable (B).

Figura 1. Hipnograma representativo de paciente con pronóstico global favorable (A) y no favorable (B).



Tiempo registrado (Duración)	08:01:00	N2 (Duración)	01:10:00
Tiempo Total del Sueño (TTS)	04:13:00	N2 (Latencia)	00:18:00
Sueño eficiente (%)	52.6	N3 (Duración)	00:26:00
Despierto	03:48:00	N3 (Latencia)	04:42:30
N1 (Duración)	02:28:00	REM (Duración)	00:09:00
N1 (Latencia)	00:13:00	REM (Latencia)	00:03:00
Despertares (Índice)	11 (2.6)	Transiciones (Índice)	51 (12.9)

A



Tiempo registrado (Duración)	08:01:00	N2 (Duración)	01:06:30
Tiempo Total del Sueño (TTS)	04:24:30	N2 (Latencia)	00:01:00
Sueño eficiente (%)	55.0	N3 (Duración)	01:55:00
Despierto	03:35:30	N3 (Latencia)	00:05:30
N1 (Duración)	00:35:30	REM (Duración)	00:47:30
N1 (Latencia)	00:00:30	REM (Latencia)	00:21:30
Despertares (Índice)	16 (3.6)	Transiciones (Índice)	161 (42.5)

B

El pronóstico vital de los pacientes no se asoció significativamente al SSCh (Index) ni al W (Index) ( $p>0.05$ ). Tampoco mostró variación significativa la duración de las fases N1, N2, y N3 del sueño NREM entre los grupos de pacientes fallecidos y no fallecidos. No se comportó de la misma manera el sueño REM, cuya duración media  $\pm$  S en los pacientes fa-

llecidos fue significativamente inferior ( $27.88 \pm 5.03$  min) a la de los pacientes no fallecidos ( $38.79 \pm 3.84$  minutos), de forma tal que la disminución del tiempo por el que el paciente transcurre en la fase REM del sueño, se asocia muy significativamente a un mayor riesgo de muerte ( $t=-7.28$ ;  $p=0.000$ )

**Tabla 1.** Pronóstico vital según la Arquitectura del Sueño

Arquitectura del Sueño		Fallecidos (n=16)	No fallecidos (n=19)	Estadígrafo (p)
N1	Media $\pm$ S (min)	59.50 $\pm$ 14.31	56.68 $\pm$ 11.42	0.65 (0.522)
N2	Media $\pm$ S (min)	168.25 $\pm$ 7.33	168.68 $\pm$ 6.76	-0.18 (0.857)
N3	Media $\pm$ S (min)	44.69 $\pm$ 4.81	44.16 $\pm$ 3.99	0.36 (0.724)
REM	Media $\pm$ S (min)	27.88 $\pm$ 5.03	38.79 $\pm$ 3.84	-7.28 (0.000)
Eficiencia del Sueño	Media $\pm$ S (%)	63.43 $\pm$ 6.64	63.87 $\pm$ 4.12	-0.23 (0.819)
Índice de SSCh	Media $\pm$ S	18.52 $\pm$ 10.44	19.29 $\pm$ 7,25	-0.258 (0.798)
Índice de W	Media $\pm$ S	3.27 $\pm$ 0.756	3.27 $\pm$ 0.602	0.006 (0.995)

La duración de las fases N1, N2, y N3 del sueño NREM, la eficiencia de sueño, el número de SSCh y su índice, así como el número de W y su índice no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con 2 o menos complicaciones, y los que presentaron una suma de 3 o más complicaciones sistémicas durante el ingreso hospitalario ( $p>0.05$ ). Con respecto a la duración del sueño REM, las di-

ferencias si fueron significativas ( $t=2.63$ ;  $p=0.013$ ), de forma tal que la media  $\pm$  S del tiempo durante el cual el paciente transcurre en el sueño REM, fue de  $30.47 \pm 7.57$  minutos en los pacientes que tuvieron tres o más complicaciones sistémicas, en comparación con una duración de  $36.30 \pm 5.55$  minutos en los que presentaron 2 o menos complicaciones.

**Tabla 2.** Número de complicaciones sistémicas según la Arquitectura del Sueño.

Arquitectura del Sueño		Número de complicaciones		Estadígrafo (p)
		$\leq 2$ (n=20)	$\geq 3$ (n=15)	
N1	Media $\pm$ S (min)	58.85 $\pm$ 12.40	56.80 $\pm$ 13.44	0.47 (0.644)
N2	Media $\pm$ S (min)	169.55 $\pm$ 7.04	167.07 $\pm$ 6.74	1.05 (0.301)
N3	Media $\pm$ S (min)	45.40 $\pm$ 4.42	43.07 $\pm$ 3.95	1.62 (0.116)
REM	Media $\pm$ S (min)	36.30 $\pm$ 5.55	30.47 $\pm$ 7.57	2.63 (0.013)
Eficiencia del Sueño	Media $\pm$ S (%)	64.82 $\pm$ 5.24	62.13 $\pm$ 5.25	1.50 (0.142)
Índice de SSCh	Media $\pm$ S	19.06 $\pm$ 7.19	18.79 $\pm$ 10.51	0.089 (0.930)
Índice de W	Media $\pm$ S	3.23 $\pm$ 0.652	3.32 $\pm$ 0.701	-0.408 (0.686)

La duración de las fases N1, N2, y N3 del sueño NREM, la ES, el número de SSCh y su índice, así como el número de W y su índice tampoco presentaron una asociación significativa a través del coeficiente de correlación de Pearson con el grado de déficit neurológico medido a partir de la escala de

NIHSS. Resultados similares arrojó el análisis al correlacionar dichas variables con las puntuaciones alcanzadas en el IB y la mRS ( $p>0.05$ ).

Contrariamente, la duración del sueño REM se correlacionó significativamente y de manera negativa con el grado de déficit neurológico ( $r=-0.529$ ;

$p=0.001$ ), y con el nivel de incapacidad medido por la mSR a los 3 meses del Ictus ( $r=-0.903$ ;  $p=0.000$ ), de forma tal que la disminución del tiempo por el que el paciente transcurre en la fase R, se asocia muy significativamente con mayor gravedad del déficit neurológico (NIHSS) y con un mayor grado de incapacidad (mRS). El estudio del nivel de dependencia en las actividades básicas de la vida diaria, evaluado por el IB a los 3 meses del Ictus, en los pacientes sobrevivientes hasta ese momento, demostró igualmente que solo la duración de la fase REM, se correlacionó muy significativamente y de forma directa con las puntuaciones del IB ( $r=0.868$ ;  $p=0.000$ ), de modo que la disminución en la duración del sueño

REM se relaciona con puntuaciones más bajas, y por tanto un mayor grado de dependencia.

El análisis de la relación entre las demás dimensiones que forman parte del pronóstico global y la Arquitectura del Sueño, demostró que tanto el pronóstico clínico como el funcional se asociaron a la duración de la Fase REM ( $t=-2.828$ ;  $p=0.008$  y  $t=9.033$ ;  $p=0.000$  respectivamente) dado que la duración media  $\pm$  S de dicha fase difirió significativamente entre grupos independientes (graves:  $36.45 \pm 5.58$  min, muy graves:  $30.27 \pm 7.36$  min; pronóstico funcional bueno:  $44.67 \pm 1.52$  min, pronóstico funcional aceptable:  $40.43 \pm 2.07$  min, pronóstico funcional malo:  $35.56 \pm 1.51$  min).

**Tabla 3.** Duración Media de la Fase REM según dimensiones del pronóstico global

Dimensiones del Pronóstico Global	REM (min) Media $\pm$ S	Estadígrafo (p)
<b>Pronóstico Clínico (n)</b>		
Grave (n=20)	36.45 $\pm$ 5.58	2.828 <sup>a</sup> (0.008)
Muy Grave (n=25)	30.27 $\pm$ 7.36	
<b>Pronóstico funcional (n)</b>		
Bueno (n=12)	44.67 $\pm$ 1.52	9.033 <sup>a</sup> (0.000)
Aceptable (n=10)	40.43 $\pm$ 2.07	
Malo (n=13)	35.56 $\pm$ 1.51	
<sup>a</sup> Prueba t de Student para dos muestras independientes.		

La regresión logística en función de variables que habían ostentado asociación significativa en análisis previos, demostró que la duración de la fase REM es un factor independiente asociado al pronóstico glo-

bal en los pacientes con ITCA; de forma tal que la disminución de una unidad en la duración de esta fase, multiplica en 2.29 el riesgo del resultado no favorable en estos pacientes:  $OR=0.436$  ( $1/0.436=2.29$ ).

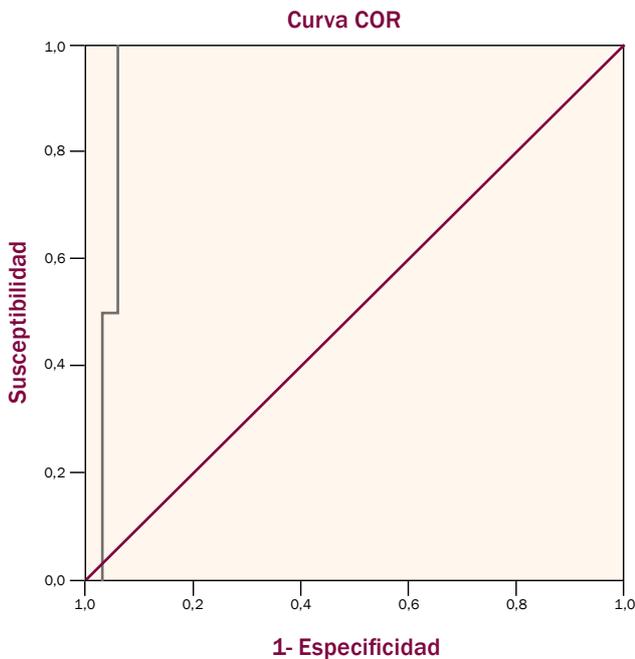
**Tabla 4.** Resultados del análisis de regresión logística binaria

Variables en la ecuación	B	E.T.	Wald	gl.	p	OR	I.C. 95.0% para OR	
							Inferior	Superior
Edad	0.609	1.395	0.191	1	0.662	1.839	0.120	28.296
REM	-0.831	0.364	5.222	1	0.022	0.436	0.214	0.888

**B:** Estimaciones de los coeficientes de las variables explicativas.  
**E.T:** Error estándar de las estimaciones de los coeficiente.  
**Wald:** Estadístico del test para verificar la significación de los coeficientes.  
**gl:** Grados de libertad.  
**OR:** Odds Ratios.  
 Significación: Prueba de Omnibus=0.000; Test de Hosmer y Lemeshow=0.972; R<sup>2</sup> de Nagelkerke=0.830 Porcentaje de clasificación correcta=91.4%

Como clasificador se elaboró la curva COR (Característica Operativa del Receptor), siendo el área bajo la misma superior a 0.90, de manera significativa  $p=0.033$ , indicando que el modelo es eficaz.

**Figura 2.** Curva COR correspondiente al modelo de regresión logística confeccionado. Área Bajo la Curva ABC=0.955;  $p=0.033$ .



## DISCUSIÓN

El sueño es un complejo proceso fisiológico, relacionado con la preservación de la homeostasis y la neuroplasticidad, regulado global y localmente por mecanismos tanto celulares como moleculares; uno de ellos es la oscilación y balance local y regional entre sustancias promotoras del sueño (citoquinas, ácido gamma-amino-butírico (GABA), prostaglandinas, adenosina, óxido nítrico, ATP extracelular, factor nuclear kappa B, sustancia P) en contraposición a otras promotoras de vigilia (acetilcolina, norepinefrina, hipocretina, glutamato, histamina). Las señales promotoras y moduladoras del despertar son recibidas tónicamente en el área frontal basal e hipotalámica lateral desde proyecciones del tronco-encéfalo (formación reticular, locus coeruleus, núcleos tubero mamilares), relevando desde allí en forma extensa hacia los circuitos tálamo-corticales.

Diversos estudios se han referido a los trastornos de la Arquitectura del Sueño como factor de riesgo para el desarrollo de ACVs [12,13], otros [14-16] afirman que estas alteraciones son frecuentes

después de un ictus isquémico, repercutiendo en un desenlace no favorable (fundamentalmente aquellas que implican ausencia o disminución de la fase REM).

Bassetti CLA y cols. [17] aluden que los Trastornos del Sueño más frecuentes en los pacientes con ictus isquémico agudo, son los respiratorios, asociándose con un mayor riesgo de recurrencias del infarto cerebral. Pace M y cols. [16] han analizado los cambios en la Arquitectura del Sueño después de un ACV, tanto en humanos como en roedores, y reportan que la latencia del sueño REM se comporta como predictor independiente del resultado del ACV a corto y largo plazo.

El pronóstico del infarto cerebral puede entenderse desde puntos de vista diferentes, y a la vez complementarios, que incluyen pronóstico vital, clínico y funcional. Desde el punto de vista vital, el ictus isquémico supone actualmente la segunda y tercera causa de muerte, a nivel mundial y en Cuba, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Anuario Estadístico de Salud, respectivamente [18,19].

En el presente estudio dichas cifras se incrementan, justificado por el hecho de que solo se estudiaron pacientes con ITCA, quienes en comparación con ictus menores, se asocian directamente con aumento de discapacidad, dependencia funcional, complicaciones neurológicas y médicas, y mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo.

Nuestro estudio demostró mayor tendencia a presentar pronóstico global desfavorable entre individuos mayores de 75 años de edad, del sexo femenino, y en quienes padecían de HTA y CI siendo la edad la única variable que tuvo un grado de asociación significativa con el pronóstico global.

En este sentido, la *American Heart Association* sugirió recientemente que las mujeres mayores de 75 años se ven más afectadas que los hombres de la misma edad [20]. El efecto del género sobre la calidad del sueño puede obedecer a factores hormonales. Los esteroides sexuales organizan los ciclos sueño-vigilia a través de su acción sobre el hipotálamo y el sistema orexina/hipocretina y sus receptores varían en dependencia de los niveles sanguíneos de estos [21,22]. Los motivos por los cuales la edad puede provocar diferencias en el pronóstico de estos pacientes, están dados por el aumento de comorbilidades y disminución asociada al envejecimiento, de procesos implicados en la neuroprotección como la angiogénesis, neuro-regeneración y neuro-plasticidad. En la tercera edad la

densidad sináptica disminuye *per se* y se mantiene el podado durante la fase del sueño NREM [23].

Williams Cooke C y cols. [15] sugieren que, además de la edad, los trastornos de la Arquitectura del Sueño también perturbarán estos procesos. En los pacientes con infarto cerebral, la fragmentación del sueño durante la rehabilitación, se asocia con una disminución de niveles posteriores de actividad diaria al momento del alta y 1 mes después.

El estudio de Facchin L y cols. [24] revela que la lesión por ACV induce un aumento dramático en el sueño NREM. Chen X y cols. [25] han propuesto que los pacientes con infarto de tálamo tienen un tiempo de sueño más prolongado; y una latencia de sueño y fase N2 del NREM más cortas en comparación con el grupo sin infarto talámico.

Otro estudio en 30 pacientes con infarto talámico demostró que la fase N1 de NREM fue más larga, mientras que las fases N2 y N3 fueron más cortas; en comparación con el grupo control. Además encontraron niveles plasmáticos de IL-17 en el grupo experimental principalmente en los pacientes que presentaban hipersomnia [26].

Nuestros resultados coinciden con otras investigaciones publicadas [27], en cuanto a la relación estadísticamente significativa entre la duración de la fase REM con la probabilidad de fallecer en los pacientes con ictus isquémico. Innegablemente, la fase REM tiene gran importancia en la recuperación de estos pacientes, tanto es así que ciertos estudios han demostrado en animales, que el aumento de su duración puede reducir el volumen del infarto cerebral [15].

Las alteraciones del sueño en estos pacientes son de causa multifactorial y se asocian con afectaciones del sistema inmunitario, disfunción anabólica, retardo de procesos regenerativos, desorganización neurofisiológica, disfunción cognitiva, delirio, e incremento de la estancia hospitalaria, que consecuentemente elevan la mortalidad [14].

Debe considerarse que el proceso inflamatorio en la fase aguda del ictus isquémico, está mediado por una serie de quimiocinas y patrones moleculares asociados a daños, liberados por la microglía, empeorando la injuria isquémica por medio del edema vasogénico y hemorragia [28,29], lo que sugiere que la mera respuesta inflamatoria promueve una profunda alteración del sueño.

La IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  actúan sobre las neuronas del área preóptica del hipotálamo y cerebro basal anterior, zonas implicadas en la regulación del sueño, por lo que una exposición continua a citoquinas y moléculas de inmunidad innata, reduce la

continuidad y profundidad del sueño induciéndose un patrón consistente en insomnio y excitación [28].

El pronóstico clínico es de especial interés en las fases aguda y subaguda del ACV isquémico, pues proporciona una medida objetiva de la situación del paciente, permitiendo monitorizar su evolución clínica y detectar deterioro del estado neurológico. La mRS es la principal herramienta para la valoración funcional tras un ictus, así como la NIHSS y el IB evalúan cuantitativamente el déficit neurológico y el grado de dependencia del sujeto, respectivamente, después del infarto cerebral.

En esta investigación, la disminución del tiempo transcurrido en la fase REM, se asoció muy significativamente con mayor gravedad del déficit neurológico (NIHSS) y mayor número de complicaciones durante la fase aguda del ictus, además se correlacionó significativamente con peores puntuaciones en la mRS y el IB a los 3 meses de ocurrido el infarto cerebral, lo que se tradujo en mayor nivel de incapacidad funcional de los pacientes y mayor grado de dependencia en las actividades básicas de la vida diaria.

Durante la fase aguda y subaguda del infarto cerebral aparecen complicaciones sistémicas, que también determinan una desfavorable evolución de los pacientes, en los que, no hay que olvidar que además de las lesiones propias, pueden emerger los Trastornos del Sueño por factores externos durante el ingreso como el ruido, luz, monitorización, ansiedad, depresión y/o complicaciones de la enfermedad, como alteraciones cardíacas, infecciones, crisis epilépticas, fiebre y la propia medicación [15,30].

Investigadores advierten que las infecciones afectan el pronóstico del ictus y aseguran que la neumonía (específicamente), es un factor de riesgo independiente de mortalidad a corto y largo plazo, así como de disminución de la capacidad funcional al egreso. El riesgo de aspiración se incrementa en estos pacientes por pérdida del reflejo de deglución y bajo nivel de conciencia, que comúnmente conduce a una serie de epifenómenos, como empeoramiento de los trastornos del lenguaje, deglución y de reflejos, sugiriendo el uso de sondas nasogástricas, aunque también puede conducir a depresión de la función cardiorrespiratoria y con ello a la neumonía aspirativa [31].

La bronconeumonía aspirativa fue la complicación sistémica de mayor incidencia en los pacientes de este estudio. Resulta oportuno destacar que en aquellos pacientes en los cuales la Arquitectura del Sueño se vio perturbada por disminución de la

duración de la fase REM, se habían detectado conjuntamente 3 o más complicaciones sistémicas.

El ictus, más allá de su letalidad, en Cuba, representa una de las principales causas de discapacidad crónica del adulto. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes que sobreviven, experimentan algún grado de discapacidad física o cognitiva [32].

La fase REM (considerada esencial para los fenómenos de neuroplasticidad) junto con los husos de sueño, reflejan la activación del sistema tálamo-cortical y desempeñan un papel fundamental en la consolidación de la memoria y de tareas motoras simples durante el sueño en individuos sanos [33-37].

Un estudio realizado en 2018 [17] muestra como uno de los hallazgos principales, la reducción significativa del sueño REM durante la fase aguda del ACV isquémico, observado tanto en humanos como en animales, relacionándola con un pronóstico desfavorable, puntualizando que los pacientes con infarto cerebral, pueden mejorar su rendimiento en tareas de aprendizaje, motor implícito y explícito después de un período de sueño, y la magnitud de la mejora está asociada con la cantidad de tiempo que pasan en la etapa REM.

En conclusión, el pronóstico global tras un ACV isquémico continúa siendo desfavorable, fundamentalmente en las oclusiones de grandes vasos. Las alteraciones de la Arquitectura del Sueño en estos pacientes, especialmente las que implican disminución de la fase REM, no solo impactan negativamente en el aprendizaje motor durante la rehabilitación, sino en el estado físico y cognitivo, dañando la consolidación de la memoria, y la salud psicológica, lo que compromete la recuperación funcional y el resultado de estos a corto y a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas N, Carbó Cisnero Y, León Guilart A. Factores de riesgo asociados a enfermedades cerebrovasculares en mujeres. *Revista Cubana de Medicina*, 2022; 61(1) e2542. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232022000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000100004&lng=es)
2. Latur Pérez E, García Barreto R, Quiroga Meriño L, Estrada Brizuela Y, Hernández Agüero M. Características de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica atendidos en el hospital militar de Camagüey. *Revista Electrónica* Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta, 2021;46(2). <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2674>
3. Guevara Rodríguez M. Principales factores pronósticos, clínicos y epidemiológicos en pacientes con infarto cerebral total de circulación anterior. *Medisur*, 2019;17(5):685-97. <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4256>
4. Fleming MK, Smejka T, Henderson Slater D, Chiu EG, Demeyere N, Johansen Berg H. Self-Reported and Objective Sleep Measures in Stroke Survivors With Incomplete Motor Recovery at the Chronic Stage. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(10):851-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442123/>
5. Acosta MT. Sueño, memoria y aprendizaje. *Medicina (B.Aires)*, 2019;79 (Suppl3):29-32. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802019000700008&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000700008&lng=es)
6. Fabres L, Moya P, Sueño: conceptos generales y su relación con la calidad de vida. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(5):527-34. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.09.001>
7. Benavides Endara P, Ramos Galarza C. Fundamentos Neurobiológicos Del Sueño. *Rev Ecuat Neurol*. 2019; 28(3):73-80. [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812019000300073&lng=es](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000300073&lng=es)
8. Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Atlas of clinical sleep medicine. *Diagnostic assessment methods in adults*. Saunders. 2014. 370-94.
9. Walczak TS, Chokroverty S. Electroencefalografía, electromiografía y electrooculografía: fundamentos y tecnología básica. En: Chokroverty S. *Medicina de los trastornos del sueño. Aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas*. 3ed. España: Elsevier; 2011. 157-81.
10. Carrillo Mora P, Ramírez Peris J, Magaña Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*. 2013;56(4):5-15. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422013000400002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000400002&lng=es)
11. 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* 2014;14:39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941257/>
12. Krittanawong C, Tunhasariwet A, Wang Z, Zhang H, Farrell AM, Chirapongsathorn S, et al. Association between short and long sleep durations

- and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Dec;8(8):762-770. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206050/>
13. Fan M, Sun D, Zhou T, Heianza Y, Lv J, Li L, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants. *Eur Heart J*. 2020 Mar 14;41(11):1182-1189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071844/>
  14. Carrillo Esper R, Carrillo Córdova DM, Carrillo Córdova CA, Bracho Olvera HR. Alteraciones del sueño en el enfermo grave. Un evento de gran repercusión y poco tomado en cuenta. *Med. interna Méx.* 2017;33(5):618-33. <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1558>
  15. Williams Cooke C, Watts E, Bonnett J, Alshehri M, Siengskun C. Association Between Sleep Duration and Functional Disability in Inpatient Stroke Rehabilitation: A Pilot Observational Study. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2021;3(3):100-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589700/b>
  16. Pace M, Camilo MR, Seiler A, Duss SB, Mathis J, Manconi M, et al. Rapid eye movements sleep as a predictor of functional outcome after stroke: a translational study. *Sleep*, 2018;41(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032306/>
  17. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1117-1136. <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/1901104>
  18. Sánchez Larsen Á, García García J, Ayo Martín O, Hernández Fernández F, Díaz Maroto I, Fernández Díaz E, et al. ¿Se ha producido un cambio en la etiología del ictus isquémico en las últimas décadas? Análisis y comparación de una base de datos de ictus actual frente a las históricas. *Neurología*. 2018;33(6):369-77. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.003>
  19. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: MINSAP. <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
  20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation* 2016;133(4):e38-360. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673558/>
  21. Model Z, Butler MP, LeSauter J, R. Silver Suprachiasmatic nucleus as the site of androgen action on circadian rhythms *Horm Behav*. 2015;73. pp.1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546904/>
  22. Bailey M, Silvera R. Sex differences in circadian timing systems: Implications for disease *Front Neuroendocrinol*. 2014;35. pp.111-39. <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Bailey+M%2C+Silvera+R.+Sex+differences+in+circadian+timing+systems%3A+Implications+for+disease+Front+Neuroendocrinol.2014%3B35. pp.111-39>
  23. Cruz T, García L, Álvarez MA, Manzanero AL. Calidad del sueño y déficit de memoria en el envejecimiento sano, *Neurología*. 2022;37(1):31-7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.001>
  24. Facchin L, Schöne C, Mensen A, Bandarbadi M, Pilotto F, Saxena S, et al. Slow Waves Promote Sleep-Dependent Plasticity and Functional Recovery after Stroke. *J Neurosci*. 2020;40(45):8637-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643301/>
  25. Chen X, Bi H, Zhang M, Liu H, Wang X, Zu R. Research of Sleep Disorders in Patients with Acute Cerebral Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2508-13. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.033>
  26. Li Q, Zhao X, Gong DH, Geng YM, Zhang HL, Bi PX. Sleep disorders of acute thalamic stroke and its influence on plasma IL-17. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(3):745-751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956427/>
  27. Binbin Z, Xiaoying J, Jian Y, Qingyan M, Zai Y, Wei W, et al. Increased Rapid Eye Movement Sleep Is Associated With a Reduced Risk of Heart Failure in Middle-Aged and Older Adults. *Cardiovasc Front Cardiovasc Med*. 2022;9:771280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35425819/>
  28. González Naranjo JE, Rodríguez A. Sueño y respuesta inmune en el contexto de la pandemia por la COVID-19. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2021;58:e297. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032021000100016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032021000100016&lng=es)
  29. Rico Rosillo MG, Vega Robledo GB. Sueño y sistema inmune. *Rev. alerg. Méx.* 2018;65(2):160-70. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.359>
  30. Bhagavan SM, Sahota PK. Sleep Fragmentation and Atherosclerosis: is There a Relationship? *Mo Med*. 2021;118(3):272-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34149089/>
  31. Suárez Quesada A, Álvarez Aliaga A, Quesada Vázquez A. Factores de riesgo para la

- neumonía asociada al ictus isquémico agudo. *Medisur*.2018;16(4):542-51. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000400009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000400009&lng=es)
32. Molina Ramírez Y, Díaz Chalala JE, Yera Jaramillo BL, Bolufé Vilaza ME, Núñez Mora S. Comportamiento de la enfermedad cerebrovascular aguda en una zona rural. *Rev. inf. cient*, 2021;100(4):e3484. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332021000400011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332021000400011&lng=es)
33. Leary EB, Watson KT, Ancoli IS, Redline S, Yaffe K, Ravelo LA, et al. Association of rapid eye movement sleep with mortality in middle-aged and older adults. *JAMA Neurol*.2020;77(10):1241-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628261/>
34. Zhang J, Jin X, Li R, Gao Y, Li J, Wang G. Influence of rapid eye movement sleep on all-cause mortality: a community-based cohort study. *Aging (Albany NY)*.2019;11(5):1580-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428105/>
35. Schmidt MH, Dekkers MPJ, Baillieux S, Jendoubi J, Wulf MA, Wenz E, et al. Measuring Sleep, Wakefulness, and Circadian Functions in Neurologic Disorders. *Sleep Med Clin*. 2021;16(4):661-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711389/>
36. Reyes Vega AM, Huailas Suquilanda WA, Naranjo Romero RR, Álvarez Marín MG, Torres Jaramillo MI, Herrera Quezada JL. Cambios cardiometabólicos en trabajadores del área de la salud: papel de la disrupción del sueño. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 2019;14(2):230-36. <https://biblat.unam.mx/hevila/Revistalatinamericanadehipertension/2019/vol14/no2/19.pdf>
37. Cepero Pérez I, González García M, González García O, Conde Cueto T. Trastornos del sueño en adulto mayor. Actualización diagnóstica y terapéutica. *Medisur*, 2020;18(1):112-25. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2020000100112&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000100112&lng=es)
38. Molina Ramírez Y, Díaz Chalala JE, Yera Jaramillo BL, Bolufé Vilaza ME, Núñez Mora S. Comportamiento de la enfermedad cerebrovascular aguda en una zona rural. *Rev. inf. cient*, 2021;100(4):e3484. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332021000400011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332021000400011&lng=es)
39. Leary EB, Watson KT, Ancoli IS, Redline S, Yaffe K, Ravelo LA. et al. Association of rapid eye movement sleep with mortality in middle-aged and older adults. *JAMA Neurol*.2020;77(10):1241-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628261/>
40. Zhang J, Jin X, Li R, Gao Y, Li J, Wang G. Influence of rapid eye movement sleep on all-cause mortality: a community-based cohort study. *Aging (Albany NY)*.2019;11(5):1580-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428105/>
41. Schmidt MH, Dekkers MPJ, Baillieux S, Jendoubi J, Wulf MA, Wenz E. et al. Measuring Sleep, Wakefulness, and Circadian Functions in Neurologic Disorders. *Sleep Med Clin*. 2021;16(4):661-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711389/>
42. Reyes Vega AM, Huailas Suquilanda WA, Naranjo Romero RR, Álvarez Marín MG, Torres Jaramillo MI, Herrera Quezada JL. Cambios cardiometabólicos en trabajadores del área de la salud: papel de la disrupción del sueño. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 2019;14(2):230-36. <https://biblat.unam.mx/hevila/Revistalatinamericanadehipertension/2019/vol14/no2/19.pdf>
43. Cepero Pérez I, González García M, González García O, Conde Cueto T. Trastornos del sueño en adulto mayor. Actualización diagnóstica y terapéutica. *Medisur*, 2020;18(1):112-25. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2020000100112&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000100112&lng=es)