

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR, APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

M. de la Peña Bravo, F. Barbé Illa

La hipoventilación alveolar es una característica común en las enfermedades que cursan con alteración en el control ventilatorio y se define por un aumento de las cifras de anhídrido carbónico (CO₂) en sangre. Las enfermedades que producen hipoventilación alveolar tienen características clínicas, analíticas, funcionales respiratorias y polisomnográficas comunes, pero es importante conocer cada una de ellas para plantear un esquema diagnóstico correcto y aplicar la terapéutica más adecuada en cada caso. El presente capítulo se divide en tres partes. En primer lugar se analiza la patogenia de la hipoventilación alveolar, de la apnea central del sueño y de la respiración de Cheyne-Stokes. En segundo lugar se revisan las entidades clínicas en las que predomina la hipoventilación alveolar, en las que se incluye el síndrome de Ondina, la hipoventilación alveolar de origen conocido, el síndrome de obesidad-hipoventilación (quizás el cuadro clínico más frecuente), el síndrome de la muerte súbita del lactante y la hipoventilación inducida por fármacos y por alcalosis metabólicas. En tercer lugar se estudia el síndrome de la apnea central del sueño y la respiración de Cheyne-Stokes. En cada situación se discute la patogenia, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, las exploraciones complementarias, el diagnóstico y el tratamiento.

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigación Sanitaria, número de expediente CM0300049.

INTRODUCCIÓN

La hipoventilación alveolar se define por el incremento de la presión parcial arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂) por encima del límite normal (45 mmHg⁽¹⁾). De causa multifactorial, en este capítulo se describe principalmente la hipoventilación alveolar de origen central (centros y vías nerviosas) y en la pared torácica.

El síndrome de la apnea central del sueño se caracteriza por la presencia de apneas que no se acompañan de esfuerzo ventilatorio. Al igual que en las apneas obstructivas, una apnea se define como ausencia de flujo aéreo que dura más de 10 segundos. La presencia de apneas centrales únicas no es frecuente. En la mayoría de los enfermos suelen encontrarse apneas obstructivas y mixtas. Esto sugiere que los mecanismos patogénicos de los diferentes tipos de apneas pueden ser, al menos en parte, comunes. De hecho, en las apneas centrales se ha descrito un colapso parcial de la vía aérea superior (VAS)⁽²⁾.

La respiración periódica, también denominada de Cheyne-Stokes, se caracteriza por oscilaciones periódicas en la amplitud de la ventilación. La ventilación decrece de forma progresiva (incluso pueden aparecer auténticas apneas centrales), para aumentar en amplitud posteriormente, también de forma progresiva, hasta que se inicia una nueva disminución y se repite el ciclo (Fig. 1)⁽³⁾. La respiración periódica se debe a fluctuaciones en el control central de la ventilación y puede ser una manifestación de la misma causa subyacente a una apnea central o, por el contrario, aparecer de forma independiente.

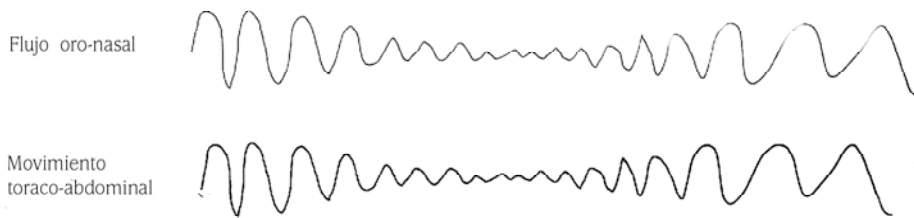


FIGURA 1. Ejemplo de respiración de Cheyne-Stokes.

Los tres procesos señalados, hipoventilación alveolar, apneas centrales y respiración de Cheyne-Stokes, están patogénicamente relacionados y tienen características clínicas, analíticas, funcionales respiratorias y polisomnográficas comunes. Sin embargo, es importante diferenciar en cada paciente cuál de los tres procesos predomina, puesto que las opciones diagnósticas y terapéuticas pueden ser diferentes según el caso.

PATOGENIA DE LA HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR, LA APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y LA RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

Los tres procesos referidos pueden deberse a una falta de actividad del sistema respiratorio, cuyo origen puede situarse en alguno de los tres niveles que se describen a continuación⁽⁴⁻⁶⁾.

Defectos en el control ventilatorio o en los músculos respiratorios

El control de la ventilación depende de la integración de diferentes mecanismos. En primer lugar, existe un sistema de control metabólico o automático, que depende de los quimiorreceptores y de los receptores vagales, que responden a estímulos químicos o mecánicos. Este sistema de control automático ajusta la ritmicidad ventilatoria a las necesidades metabólicas del organismo. Los quimiorreceptores periféricos (ubicados en la bifurcación de la carótida y en el cayado aórtico) recogen información de las presiones parciales de oxígeno (PaO_2) y de anhídrido carbónico (PaCO_2), así como del

equilibrio ácido-base de la sangre, y envían su información a través de los nervios glossofaríngeo y vago. Los quimiorreceptores centrales (situados en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo) responden a la PaCO_2 y al pH del líquido cefalorraquídeo. Las señales recogidas por los quimiorreceptores llegan a los centros respiratorios medulares (los más importantes en la regulación del ritmo respiratorio) y supra-medulares (neumotáxico y apnéusico), localizados en la parte superior de la protuberancia y cuya función es la de regular los centros medulares. Los nervios eferentes de los centros respiratorios cruzan la línea media y descienden hasta llegar a las motoneuronas del asta anterior por la región ventrolateral de la médula. Inervan los músculos ventilatorios a través de los nervios periféricos. Los principales estímulos aferentes provienen de la PaO_2 y de la PaCO_2 , así como del balance ácido-base. El sistema de control automático ajusta la ritmicidad ventilatoria a las necesidades metabólicas del organismo.

En segundo lugar, existe un sistema de coordinación ventilatoria (*behavioral control system*), que integra la ventilación con otras actividades fisiológicas, como hablar, deglutir o bostezar. Finalmente, sobre estos dos sistemas de control ventilatorio (metabólico o automático y de coordinación) se superpone el efecto estimulatorio que supone la vigilia. El mecanismo responsable del efecto de la vigilia sobre la ventilación es poco conocido, pero se relaciona con el sistema reticular. Durante el sueño se anula el efecto estimulatorio de la vigilia sobre la ventilación, por lo que el con-

trol ventilatorio depende principalmente del control metabólico o automático. Las alteraciones de este sistema de control ventilatorio pueden provocar la aparición de una hipoventilación alveolar o de apneas e hipopneas centrales (falta de impulso central) durante el sueño. Así ocurre en el síndrome de hipoventilación alveolar central.

De forma similar, las alteraciones de los músculos respiratorios, que pueden ser compensadas durante la vigilia por la estimulación que ésta conlleva, pueden manifestarse durante el sueño cuando el “efecto vigilia” desaparece. Ello explicaría la frecuencia de episodios de hipoventilación y de apneas centrales que presentan los enfermos afectados de alteraciones neuromusculares, como la miastenia gravis o la distrofia muscular de Duchenne⁽⁷⁾. En estos enfermos, los trastornos respiratorios suelen aparecer o agravarse durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM), puesto que es en esta fase del sueño cuando existe una mayor atonía de los músculos respiratorios, siendo entonces el diafragma el único músculo respiratorio activo.

Inestabilidad transitoria en el control ventilatorio

Fluctuaciones en el impulso ventilatorio, independientes de cualquier defecto del sistema de control ventilatorio, pueden ser la causa de apneas centrales o de una respiración periódica. El ejemplo más típico de inestabilidad transitoria en el control ventilatorio es el período transicional entre la vigilia y el sueño. Durante la vigilia, de forma fisiológica, los niveles de la PaCO₂ son inferiores a los que aparecen durante el sueño. Al iniciarse este último se produce una hipoventilación alveolar, hasta que se alcanzan los niveles de PaCO₂ propios del sueño. En la fase inicial del sueño, cuando éste no está aún bien establecido, puede producirse una alternancia entre los estados de sueño y vigilia y, por tanto, cambios en el ritmo respiratorio (respiración periódica o de Cheyne-Stokes), que puede llegar a producir apneas centrales. Una vez que se ha con-

solidado el sueño, la respiración es regular y desaparecen los cambios de ritmo. Este fenómeno se acentúa con la edad.

La fluctuación de la ventilación depende, en gran medida, de las diferencias existentes entre la PaCO₂ en vigilia y la que aparece durante el sueño. Cualquier factor que magnifique estas diferencias acentúa las fluctuaciones mencionadas. Así sucede cuando se asciende a grandes alturas o cuando se producen trastornos que cursan con hipoxemia e hiperventilación. Asimismo, incluso en ausencia de hipoxemia o de hiperventilación, también puede observarse una respiración periódica si existe un enlentecimiento de la circulación sanguínea (por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca), al prolongarse el tiempo que transcurre entre el intercambio de gases en el pulmón y su detección por parte de los quimiorreceptores centrales o periféricos. Esta hipótesis explicaría por qué la insuficiencia cardíaca se asocia con frecuencia a una inestabilidad en el sistema de control respiratorio.

Reflejos inhibitorios del impulso ventilatorio

Se han descrito varios reflejos, tanto en los animales como en el hombre, capaces de abolir la ventilación. El mejor conocido es el reflejo de Hering-Breuer. Consiste en la abolición de la ventilación debida a la insuflación pulmonar. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, tienen más importancia en la génesis de apneas centrales los quimiorreflejos y los mecanorreflejos originados en la VAS. Aunque todos estos reflejos se acentúan durante el sueño, no se conoce el impacto real que pueden tener en la clínica. Se ha demostrado que el reflujo gastroesofágico o el colapso de la VAS pueden ser responsables de la aparición de apneas centrales durante el sueño en algunos pacientes.

ENTIDADES CLÍNICAS EN LAS QUE PREDOMINA LA HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

Las enfermedades que cursan con una alteración en la ventilación alveolar y en las que

predomina la hipoventilación son las siguientes: la hipoventilación alveolar primaria (síndrome de Ondina), la hipoventilación alveolar secundaria, el síndrome de obesidad-hipoventilación, la hipoventilación inducida por fármacos, la hipoventilación inducida por alcalosis metabólicas y el síndrome de la muerte súbita del lactante.

Hipoventilación alveolar primaria o síndrome de Ondina

- *Definición y epidemiología.* El síndrome de la hipoventilación alveolar primaria (SHAP) se caracteriza por un fracaso ventilatorio crónico causado por una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la hipoxia y a la hipercapnia^(8,9). Es una entidad poco frecuente.

- *Patogenia.* El SHAP se caracteriza por una falta de respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. Esta insensibilidad es mayor durante el sueño e incluso posibilita la aparición de apneas centrales, ya que durante el sueño el sistema de control metabólico o automático de la ventilación es el que regula el patrón ventilatorio. Los enfermos que padecen un SHAP son capaces de normalizar sus gases respiratorios mediante una hiperventilación voluntaria, debido a que sus pulmones, la caja torácica y la musculatura respiratoria son normales. La enfermedad puede diagnosticarse en los primeros meses de vida y entonces se denomina síndrome de la hipoventilación congénita central (SHCC). Los niños afectados por este síndrome presentan, mientras duermen, hipercapnia e hipoxemia progresivas⁽⁸⁾. El SHCC se ha relacionado con enfermedades como el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y la enfermedad de Hirschsprung.

- *Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio.* Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes son somnolencia, cefalea, disnea, *cor pulmonale* y alteraciones del sueño. En la exploración física es frecuente encontrar cianosis y los signos propios del *cor pulmonale*. En la gasometría arterial se

observa hipoxemia e hipercapnia, con un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno normal, todo ello empeora durante la noche. Por definición existe una disminución de la respuesta ventilatoria a la inhalación de anhídrido carbónico (CO₂), pero el paciente es capaz de normalizar su gasometría mediante una hiperventilación voluntaria. En el hemograma puede apreciarse policitemia y en el electrocardiograma (ECG) y en la radiografía de tórax no es infrecuente constatar la existencia de los signos característicos del *cor pulmonale*⁽¹⁰⁾. La espirometría objetiva una función pulmonar normal, incluyendo las presiones inspiratorias y espiratorias máximas. La polisomnografía muestra la inexistencia de apneas obstructivas.

- *Diagnóstico.* El diagnóstico suele realizarse en la tercera o cuarta década de la vida, ante un enfermo que presenta las manifestaciones clínicas anteriormente citadas y en el que se observan las alteraciones de las pruebas complementarias antes comentadas. Los niños con un SHCC presentan cianosis durante el sueño, hipoxemia e hipercapnia y apneas que provocan la inmovilidad de la pared torácica y que deben hacer pensar en este síndrome y, en consecuencia, indicar la realización de los estudios necesarios para descartar enfermedades cardíacas, cerebrales, etc.

- *Tratamiento.* En los pacientes con un SHAP y, más concretamente, en los niños con un SHCC, que presentan una insuficiencia respiratoria crónica, pueden utilizarse los siguientes métodos de asistencia respiratoria^(11,12):

- La ventilación mecánica con presión positiva a través de una traqueotomía. Es el sistema más utilizado por su comodidad, efectividad, comodidad de uso y facilidad para el aprendizaje de la técnica y para el manejo de respiradores por el paciente y sus familiares.

- La ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que es menos efectiva que la ventilación invasiva y es difícil de adaptar en los niños menores de un año. La VMNI a domicilio se usa preferentemente en los enfermos que requieren una asistencia respiratoria par-

cial, sobre todo durante el sueño, y no está indicada en los pacientes que requieren una ventilación durante la mayor parte del tiempo⁽¹³⁻¹⁵⁾.

- El marcaapasos diafragmático⁽¹⁶⁾. Cuando es factible seguir al niño de forma ambulatoria, la posibilidad de implantar un marcaapasos diafragmático debe considerarse para aumentar la movilidad y mejorar la calidad de vida del enfermo.

La aproximación terapéutica en los adultos es similar a la que se aplica en otras situaciones clínicas que cursan con una hipoventilación alveolar, tal y como se discute más adelante.

Hipoventilación alveolar secundaria o de origen conocido

- *Definición y epidemiología.* El síndrome de la hipoventilación alveolar secundaria se caracteriza por un fracaso ventilatorio crónico originado por la disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la hipoxia y a la hipercapnia, como consecuencia de una causa conocida, como puede ser enfermedad cerebrovascular, poliomielitis bulbar, encefalitis, una neoplasia o la malformación de Arnold-Chiari⁽¹⁷⁾.

- *Patogenia, manifestaciones clínicas y diagnóstico.* Tal y como se ha comentado antes, diversos trastornos pueden producir alteraciones durante el sueño que modifican el sistema de regulación metabólica o automática de la ventilación y pueden provocar la aparición de apneas e hipopneas centrales. En cuanto a los síntomas, las pruebas complementarias y el diagnóstico de la variación más importante, respecto al SHAP, es la existencia de una causa concreta, que siempre debe sospecharse ante la aparición de una hipoventilación alveolar de inicio brusco.

- *Tratamiento.* La VMNI es el tratamiento más utilizado. En el subgrupo de enfermos que padecen una hipoventilación secundaria a una lesión medular alta y que requiere una asistencia respiratoria continua, el marcaapasos diafragmático puede ser útil.

Síndrome de obesidad-hipoventilación

- *Definición.* La obesidad es un problema de salud muy importante, ya que afecta a un gran porcentaje de la población. Puede definirse como un exceso de tejido adiposo, lo que condiciona un riesgo para la salud. La obesidad se ha relacionado con alteraciones endocrinas diversas, con la hipertensión arterial, con enfermedades cardiovasculares y con problemas psíquicos y respiratorios. La obesidad mórbida puede asociarse a alteraciones de la ventilación, que conducen a una hipoxemia crónica y a hipercapnia diurna. La hipoventilación alveolar grave asociada a hipoxemia y a largos períodos de somnolencia diurna, en un enfermo con una obesidad mórbida, recibe el nombre de síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH).

- *Patogenia.* Berger⁽¹⁸⁾ demostró que en el SOH se produce un conjunto de alteraciones fisiopatológicas, a las que contribuye la obstrucción parcial de la vía aérea superior. Existen múltiples teorías para explicar la etiología multifactorial del SOH. La mayor parte de los autores defiende que la alteración que presentan estos enfermos es un trastorno mixto, muscular y de la pared torácica, junto con una disminución del estímulo respiratorio. Los factores que contribuyen a desarrollar un SOH son los siguientes:

- Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño (SAHOS). Se desconoce el porcentaje de pacientes con un SOH que presentan un SAHOS. La mayor parte de los pacientes con un SAHOS no tienen un SOH. Sin embargo, hay algunos factores muy frecuentes en el SAHOS que pueden favorecer el que estos enfermos desarrollen un SOH. Algunos de ellos son, por ejemplo, los siguientes: la elevada frecuencia de las apneas e hipopneas durante el sueño, que pueden modificar el control de la ventilación, los episodios frecuentes de desaturación nocturna, la obesidad mórbida, la capacidad vital forzada baja, la existencia de una VAS estrecha, comprobable con una tomografía computarizada de tórax, la presencia de una PaO₂ diurna baja, la ingesta elevada de alcohol, etc.^(19,20).

- La obesidad. En los pacientes con un SOH, la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de la PaCO₂. Hay numerosas consecuencias de la obesidad que pueden relacionarse con el SOH, incluyendo su efecto sobre la distensibilidad, la relación entre la ventilación y la perfusión y la respuesta ventilatoria.

- Alteración de la distensibilidad pulmonar. El aumento de peso corporal reduce la distensibilidad pulmonar y eleva el trabajo respiratorio, lo que puede atribuirse al cierre de la pequeña vía aérea y al incremento de sangre en el circuito pulmonar que se asocia con la obesidad mórbida.

- Alteraciones en la pared torácica. El trabajo respiratorio necesario para mover la pared torácica aumenta de forma importante en relación al peso corporal. La distensibilidad torácica en los pacientes con un SOH está disminuida, entre otros factores como consecuencia del acúmulo de grasa en la caja torácica. Ello conduce a una reducción en la fuerza de la musculatura inspiratoria, a un aumento del gasto energético y a una disminución de los volúmenes pulmonares, las presiones inspiratorias máximas y la ventilación voluntaria máxima.

- Alteraciones en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares. Las alteraciones en esta relación son una de las causas de la hipoxemia que se observa en estos enfermos. Los lóbulos inferiores están peor ventilados debido a la baja distensibilidad pulmonar y a la dificultad para movilizar la pared torácica y el diafragma. Sin embargo, la perfusión a esos lóbulos está aumentada.

- Disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria. Los pacientes con un SOH sufren una reducción en la fuerza de la musculatura respiratoria, probablemente causada por la infiltración grasa de los músculos.

- Depresión del centro ventilatorio. Se ha sugerido la existencia de una disminución en la respuesta respiratoria de estos enfermos, tanto ante una hipoxemia como ante una hipercapnia. Sin embargo, los enfermos obe-

sos con una ventilación alveolar normal responden correctamente a dichos estímulos⁽²¹⁾.

Teniendo en cuenta los factores anteriormente citados es probable que la insuficiencia respiratoria asociada al SOH tenga un origen multifactorial. Sobre una alteración de causa central se podría añadir el efecto de la obesidad sobre la pared torácica (alteraciones mecánicas) y sobre el sistema respiratorio. De hecho, en estos pacientes se ha observado que durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño se producen importantes caídas en la saturación arterial de oxígeno y elevaciones de la PaCO₂, que se deben a la hipoventilación y a las alteraciones en la relación ventilación-perfusión. Una característica del SOH consiste en que algunos pacientes son capaces de normalizar sus niveles elevados de CO₂ cuando hiperventilan de forma voluntaria. Basándose en este fenómeno, otra teoría apuesta por la elevación de las cargas elásticas y de las resistencias del sistema respiratorio, secundarias a la obesidad, como causa de la enfermedad. Algunos estudios recientes revelan que la leptina, una hormona que suprime el apetito actuando a nivel hipotalámico, podría tener un importante papel en la alteración ventilatoria observada en el SOH. Un déficit de esta hormona o la resistencia a su acción se asociaría a una hipoventilación alveolar⁽²²⁻²⁴⁾.

- *Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio.* El síntoma que con mayor frecuencia se encuentra en estos pacientes es la somnolencia diurna. Los enfermos con un SOH tienen hipersomnolencia y suelen quedarse dormidos cuando están inactivos⁽²⁵⁾. En la exploración física destaca una obesidad importante, un cuello corto, la cianosis, los signos de una insuficiencia cardíaca derecha y la pequeñez de la orofaringe.

La gasometría arterial muestra una hipercapnia y, generalmente, una hipoxemia. Los enfermos que no tienen una obstrucción al flujo aéreo pueden revertir su hipercapnia hiperventilando. En el hemograma se observa que el hematócrito está elevado hasta en la mitad

de los casos. En el ECG se aprecian los signos de una hipertrofia auricular y ventricular derechas. En la espirometría se evidencia una disminución de la capacidad vital forzada, del volumen de reserva espiratorio y de la ventilación voluntaria máxima. En la radiografía de tórax suele verse elevación de los hemidiafragmas y cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho. La polisomnografía demuestra la existencia de hipoxemia durante el sueño y, cuando se asocia un SAHOS, un índice de apnea-hipopnea elevado.

– *Diagnóstico.* Ante la sospecha de un SOH debe realizarse una gasometría arterial, un ECG, un análisis de sangre (hematócrito y hemoglobina) y una radiografía de tórax. Debido a la frecuencia con la que se asocia un SAHOS conviene llevar a cabo una polisomnografía. Si se diagnostica un SAHOS hay que poner en marcha el tratamiento adecuado. Las pruebas referidas permiten llegar a un diagnóstico y, según la sospecha clínica, orientan en la realización de otras exploraciones para evaluar otras posibles causas de la hipercapnia.

– *Tratamiento.* Los objetivos que deben alcanzarse cuando se inicia el tratamiento de un SOH son los siguientes: normalización de la PaCO₂, prevención del *cor pulmonale* y del descenso de la saturación de oxígeno durante el sueño y normalización de la ventilación alveolar. En consecuencia, el tratamiento del SOH puede enfocarse desde los siguientes puntos de vista:

- Tratamiento farmacológico. La proges-terona es un estimulante respiratorio, por lo que se ha probado en el tratamiento del SOH con resultados dispares. No hay estudios controlados a largo plazo que demuestren su eficacia y seguridad en estos pacientes. Otros fármacos que tampoco han demostrado su utilidad son la fluoxetina, las teofilinas y la acetazolamida. En todo caso, en los enfermos con un SOH debe restringirse la ingesta de alcohol y el uso de barbitúricos, benzodiazepinas y narcóticos.

- Tratamiento de la obesidad. En el tratamiento del SOH la pérdida de peso es muy

importante. Para ello es básico reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético. En este tratamiento juega un papel discutido la farmacoterapia y es mucho más importante la cirugía⁽²⁶⁾.

- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI). La VMNI ha mostrado ampliamente su utilidad en la insuficiencia respiratoria debida a enfermedades neuromusculares y de origen central^(27,28). Los mecanismos por los que la VMNI es útil en estos casos son, principalmente, los siguientes: mejora de la distensibilidad pulmonar y de la eficacia muscular respiratoria, aumento en los volúmenes pulmonares y mejora de la sensibilidad de los quimiorreceptores ante la PaO₂ y la PaCO₂⁽²⁹⁾. La VMNI en el SOH puede usarse de forma aguda en los enfermos descompensados que requieren tratamiento durante el día, aunque su indicación principal está en el tratamiento crónico. En algunos pacientes con un SOH la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mejora la ventilación alveolar, eliminando la obstrucción al flujo aéreo en la VAS. Algunos autores han demostrado que el uso nocturno de la CPAP puede revertir la hipercapnia diurna^(30,31). Sin embargo, la CPAP no es útil en todos los pacientes, ya que puede asociarse con problemas de adaptación. Además, no todos los pacientes con un SOH presentan un SAHOS y en los enfermos con un SOH asociado a un SAHOS el inicio del tratamiento con una CPAP puede aumentar, de forma aguda, los niveles de la PaCO₂ durante el sueño⁽³²⁾.

La VMNI ha demostrado que mejora la hipercapnia nocturna y las manifestaciones clínicas diurnas en los pacientes en los que había fracasado la CPAP^(33,34). La VMNI se ha convertido en el tratamiento principal del SOH desde que en algunos trabajos, en los que se estudiaba su efectividad en otras enfermedades y se incluyeron enfermos con un SOH, se comprobó que conseguía resultados muy similares a los encontrados en los pacientes con una cifoescoliosis⁽³⁵⁾. En el estudio realizado por Masa et al.⁽³⁵⁾ se compararon dos grupos de enfermos con hipercapnia. En el primero

se incluyeron pacientes con un SOH y, en el otro, enfermos con una cifoescoliosis. A todos ellos se les siguió en su situación basal y durante los cuatro meses siguientes a haber iniciado la VMNI nocturna. La frecuencia de los síntomas (cefalea matutina, obnubilación diurna, disnea y edemas en las extremidades inferiores) disminuyó de forma significativa en ambos grupos de pacientes. La somnolencia mejoró más en los pacientes con un SOH. La mejoría de la PaO₂ fue estadísticamente significativa en ambos grupos, al igual que la disminución de la PaCO₂. Los autores concluyeron que la VMNI mejora los síntomas y la insuficiencia ventilatoria en los pacientes con un SOH en grado similar al que consigue en los enfermos con otros trastornos en los que el uso de la VMNI está completamente establecido, como es el caso en la cifoescoliosis.

Hipoventilación alveolar inducida por fármacos

Fármacos como los barbitúricos, las fenotiacinas, los antidepressivos tricíclicos, la difenhidramina, el meprobamato y la glutamida deprimen el centro respiratorio, por lo que su ingesta masiva puede ser la causa de un fallo respiratorio. La hipoventilación inducida por fármacos suele atenderse en las salas de urgencias de los hospitales y suele deberse a intentos de autólisis. Los efectos depresores de la ventilación deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir estos medicamentos a pacientes cuya enfermedad de base se caracterice por la tendencia a retener CO₂. El tratamiento de estos enfermos consiste, en primer lugar, en administrar el antídoto del fármaco que ha provocado la situación de hipoventilación, si existe o está disponible. Si ello no es posible y persisten las manifestaciones clínicas, debe instaurarse el apoyo ventilatorio necesario.

Hipoventilación alveolar inducida por alcalosis metabólicas

La alcalosis metabólica se caracteriza por un aumento del pH en el organismo, que puede ser secundario a múltiples causas, como la

hipopotasemia, los vómitos, algunas nefropatías, etc. Los quimiorreceptores detectan la alteración del pH y, a través del control que ejercen sobre la respiración, inducen una depresión del centro respiratorio, con el fin de aumentar la PaCO₂ y mantener la relación entre el bicarbonato (CO₃H) y el CO₂ (CO₃H/CO₂) y, como consecuencia, del pH. El tratamiento de esta situación se basa en la corrección de la causa desencadenante de la alcalosis metabólica.

Síndrome de la muerte súbita del lactante

Es un cuadro clínico que afecta a niños de edad comprendida entre 1 mes y 1 año. Se asocia a la presencia de apneas y a una respuesta anormal a la hipercapnia y a la hipoxia, tanto a nivel ventilatorio como en el despertar (*arousal*). Aunque su patogenia no está clara, en estos enfermos habría no sólo una alteración del impulso ventilatorio, por falta de respuesta a los estímulos químicos, sino también un trastorno en el mecanismo del despertar (*arousals*).

SÍNDROME DE LA APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y DE LA RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

- *Epidemiología*. La prevalencia real del síndrome de la apnea central del sueño en la población general no se conoce con certeza. Se sabe que aproximadamente el 10% de los pacientes con un SAHOS presenta también apneas centrales. En todo caso, estos trastornos respiratorios del sueño son frecuentes, afectan más a los hombres y a las mujeres postmenopáusicas y su prevalencia aumenta con la edad. En ocasiones las apneas centrales son asintomáticas, lo que dificulta el conocer su verdadera frecuencia.

- *Patogenia*. La apnea central se produce por la falta de actividad de los músculos respiratorios. Se han descrito varios mecanismos relacionados con el control ventilatorio como probables causas de esta falta de contracción de la musculatura respiratoria. Cada uno de ellos se relaciona con situaciones clínicas concretas (Tabla 1).

TABLA 1. Patogenia del síndrome de la apnea central del sueño y de la respiración periódica. Modificado de Phillipson⁽³⁶⁾

<i>Mecanismo patogénico</i>	<i>Ejemplo clínico</i>
Alteraciones en el control ventilatorio	Síndrome de hipoventilación alveolar central
Alteraciones en los músculos respiratorios	Enfermedades neuromusculares
Inestabilidad transitoria en el control ventilatorio	Inicio del sueño "Mal de las alturas" Insuficiencia cardíaca o renal
Reflejos inhibitorios del impulso ventilatorio	Reflujo gastroesofágico Colapso de la vía aérea superior

– *Manifestaciones clínicas.* Las apneas centrales dan origen a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, ya que pueden ser desde completamente asintomáticas hasta muy sintomáticas y producir importantes manifestaciones clínicas, todo ello en relación con la enfermedad de base existente en cada caso. Clínicamente, en función de la presencia o ausencia de hipercapnia diurna, pueden diferenciarse dos situaciones distintas (Tabla 2):

- Apnea central con hipercapnia diurna. En estos enfermos las apneas centrales se asocian a alteraciones del sistema nervioso central (por ejemplo, una hipoventilación alveolar primaria) o a enfermedades neuromusculares. Predominan los síntomas y signos secundarios a la insuficiencia respiratoria crónica, como la policitemia, el *cor pulmonale*, la cefalea matutina, la somnolencia diurna o los antecedentes de ingresos hospitalarios por una insuficiencia respiratoria aguda. En los pacientes con hiper-capnia diurna, las desaturaciones de la oxihemoglobina suelen ser importantes y las apneas se distribuyen de forma uniforme durante toda la noche, siendo más graves durante las fases REM del sueño.

- Apnea central sin hipercapnia diurna. Es más frecuente en los hombres ligeramente obe-

sos. Suelen ser individuos con enfermedades crónicas de base (por ejemplo, una insuficiencia cardíaca o renal) o residentes a grandes alturas, pero también pueden presentarse de forma idiopática. Son habituales los despertares nocturnos, la respiración periódica, el insomnio, el sueño no reparador, el ronquido y la somnolencia diurna. En algunos casos las apneas centrales se asocian a mioclonus nocturno. En los pacientes con normocapnia diurna predomina la respiración periódica sobre las apneas centrales y las alteraciones ventilatorias son más frecuentes en el inicio del sueño y desaparecen cuando éste se consolida.

Entre los síntomas que se encuentran en los pacientes con apneas centrales, a diferencia de lo que sucede en los enfermos con apneas obstructivas, la somnolencia diurna invalidante no es un síntoma importante. El ronquido nocturno, que siempre suele estar presente en el SAHOS, no es tan persistente, ni en cuanto a su intensidad ni en cuanto a su frecuencia, en el síndrome de las apneas centrales. Por el contrario, el insomnio es el síntoma más frecuente, así como el sueño interrumpido por crisis asfícticas o sensación de muerte inminente. La depresión es un trastorno muy habitual en todos estos casos.

TABLA 2. Clasificación clínica del síndrome de la apnea central del sueño (SACS) en función del valor de la presión arterial diurna de anhídrido carbónico (PaCO₂). Modificado de Bradley y Phillipson⁽³⁷⁾

<i>SACS con hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg)</i>	<i>SACS con normocapnia (PaCO₂ < 45 mmHg)</i>
Hipoventilación alveolar central	Respiración de Cheyne-Stokes
Primaria (síndrome de Ondina)	Insuficiencia cardíaca
Secundaria	Lesiones cerebrales
Encefalitis	Insuficiencia renal
Lesiones vasculares o tumorales	Altitud
Cordotomía cervical	Apnea central del sueño idiopática
Poliomielitis bulbar	
Debilidad de los músculos respiratorios	
Neuromiopatías	
Distrofia miotónica	
Miastenia gravis	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Deficiencia de maltasa ácida	
Parálisis diafragmática	
Síndrome post-poliomielitis	

En la exploración física suele encontrarse a un paciente no obeso, a diferencia de lo que ocurre en el SAHOS. En los enfermos en los que se demuestra este tipo de apneas se han observado resultados y respuestas comunes a ciertas situaciones. Las repercusiones de las apneas centrales sobre el organismo son menos graves que las que producen las obstructivas. Esto se aprecia en varias circunstancias:

- Saturación de la oxihemoglobina. Las apneas centrales son de menor duración que las obstructivas, lo que lleva a que no existan los fenómenos hemodinámicos secundarios a los cambios de presión intratorácica. Además, acontecen a volúmenes pulmonares mayores y mientras duran no existe consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios. Se cree que éstas son algunas de las razones por las que la desaturación arterial de la oxihemoglobina es menor.

- Trastornos del ritmo cardíaco. A pesar de que muchas de las alteraciones que ocurren en las apneas centrales son de menor

magnitud que las que ocurren en las obstructivas, en las primeras se han observado trastornos del ritmo cardíaco, principalmente bradicardias y pausas sinusales. Estas arritmias se deben a la hipoxemia y al estímulo vagal producido por la propia apnea o hipopnea y se abolen mediante la administración de oxígeno o de atropina. No se conoce la relación que estas alteraciones del ritmo cardíaco pueden tener con la muerte súbita que sucede durante el sueño.

- Arquitectura del sueño. La relación de las apneas centrales con las alteraciones de la arquitectura del sueño está mejor establecida. Cada episodio apneico finaliza con un despertar electroencefalográfico (*arousal*), que altera la estructura del sueño. En general, el hipnograma de los pacientes con apneas centrales no está tan alterado como el que se produce en los pacientes con un SAHOS.

- *Diagnóstico.* El diagnóstico de la apnea central del sueño se establece mediante el estudio polisomnográfico. Por definición, en las apneas centrales no existen movimientos tora-

co-abdominales. Si el estudio polisomnográfico muestra apneas centrales hay que comprobar que las bandas torácicas y abdominales se han colocado en la posición adecuada y que funcionan correctamente, si no se corre el riesgo de clasificar las apneas obstructivas como apneas centrales. La mejor forma de demostrar la existencia de apneas centrales es el registro de la presión pleural, que permite cuantificar el esfuerzo respiratorio. Esta presión se mide mediante un catéter colocado en el esófago. Sin embargo, al ser éste un método invasivo, no suele utilizarse en la práctica clínica. La hipopnea es una disminución del flujo aéreo superior al 50 % del flujo basal. Si no se mide el esfuerzo ventilatorio no se sabe si esta disminución es de origen central (disminución de la presión esofágica) o de origen obstructivo (aumento de la presión esofágica), puesto que en ambos casos las bandas toraco-abdominales proporcionan exactamente la misma señal.

– *Tratamiento.* En primer lugar hay que tratar la enfermedad de base (insuficiencia cardíaca, miastenia gravis, etc.). Con ello mejoran los trastornos respiratorios nocturnos. También hay que valorar el pronóstico de dicha enfermedad, ya que no es ético someter a los pacientes con un mal pronóstico a corto plazo a situaciones que no van a significar prácticamente mejoría alguna. En general se recomienda tratar a los pacientes que presentan alteraciones clínicas secundarias a los trastornos respiratorios nocturnos. Sin embargo, no existen indicaciones terapéuticas bien establecidas en atención a parámetros objetivos y que se acepten de forma universal. En cualquier caso, la indicación del tratamiento debe realizarse por personal experto. Una vez indicado el tratamiento existen dos niveles de actuación: el farmacológico y el mecánico.

- *Tratamiento farmacológico.* Consiste en la utilización de una serie de fármacos, entre los que están la teofilina, la naloxona, los anti-depresivos tricíclicos, la almitrina, la acetazolamida y la medroxiprogesterona, que se han usado con resultados diversos. Entre estos fár-

macos la acetazolamida y la medroxiprogesterona han mostrado mayor eficacia y pueden ensayarse antes de iniciar el tratamiento mecánico, especialmente si el enfermo padece un cuadro clínico leve o moderado.

- *Tratamiento mecánico.* Consiste en aportar un soporte ventilatorio mecánico para evitar la aparición de las apneas o la respiración periódica. La aplicación de una CPAP mediante máscara nasal se ha mostrado útil en el tratamiento del síndrome de las apneas centrales. Probablemente su mecanismo de acción se relaciona con el estímulo de los mecanorreceptores localizados en la VAS. Cuando el síndrome de las apneas centrales no se controla con una CPAP, hay que valorar el empleo de la ventilación mecánica con presión positiva intermitente. Puede aplicarse de forma invasiva (mediante traqueotomía) o no invasiva (en general por vía nasal). Esta última es la que más se emplea actualmente y asegura una ventilación eficaz durante el sueño. Es un procedimiento que se tolera muy bien por el paciente, que le confiere autonomía, que mejora su calidad de vida y que disminuye el número de ingresos hospitalarios. También se ha utilizado la administración de oxígeno a flujos bajos, pero hay que ser prudente con esta modalidad terapéutica puesto que el oxígeno no elimina las apneas por completo y puede empeorar la hipercapnia en algunos pacientes. Debe tenerse en cuenta que en estos enfermos los fármacos sedantes o hipnóticos y el alcohol están contraindicados, ya que pueden agravar los episodios nocturnos de hipoventilación alveolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1974; 57: 402-20.
2. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Nino-Murcia G. Central sleep apnea and partial obstruction of the upper airway. *Ann Neurol* 1987; 21: 465-9.
3. Naughton MT. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax* 1988; 53: 514-8.

4. Wolkove N, Altose MD, Kelsen SG, Cherniack NS. Respiratory control abnormalities in alveolar hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1980; 22: 163-7.
5. Douglas NJ. Principles and practice of sleep medicine. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. Philadelphia: WB Saunders Co. 1994. p. 204-11.
6. Remmers JE, Lahiri S. Regulating the ventilatory pump. A splendid control system prone to fail during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S95-S100.
7. Barbé F. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994; 7: 1403-8.
8. Guilleminault C, McQuitty JM, Ariagno RL. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants. *Pediatrics* 1982; 70: 684-9.
9. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 360-7.
10. Ogawa T. Cardio-respiratory control in an infant with Ondine's curse: a multivariate autoregressive modelling approach. *J Auton Nerv Syst* 1993; 42: 41-52.
11. Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120: 381-7.
12. Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. Diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-73.
13. Troyer A, Deisser P. The effects of intermittent positive pressure breathing on patients with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 132-7.
14. Ellis ER, Mccauley VB, Mellis C, Sullivan CE. Treatment of alveolar hypoventilation in a six-year-old girl with intermittent positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 188-91.
15. Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990; 97: 52-7.
16. Flageole H. Diaphragmatic pacing in children with congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *Surgery* 1995; 118: 25-8.
17. Bokinsky GE, Hudson LD, Weil JV. Impaired peripheral chemosensitivity and acute respiratory failure in Arnold-Chiari malformation and syringomyelia. *N Engl J Med* 1973; 288: 947-8.
18. Berger KI. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001; 120: 1231-8.
19. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92: 807-15.
20. Krieger J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96: 729-37.
21. Jokic R, Zintel T, Sridhar G, Gallagher CG, Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2000; 55: 940-5.
22. O'Donnell CP. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1477-84.
23. Fitzpatrick M. Leptin and the obesity hypoventilation syndrome: a leap of faith? *Thorax* 2002; 57: 1-2.
24. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002; 57: 75-6.
25. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001; 120: 336-9.
26. Sugerma HJ. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55 (Suppl): 597S-601S.
27. Masa JF. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest* 1997; 112: 207-13.
28. Barbé F, Quera-Salva MA, Gajdos P, De Lattre J, Agustí AGN. Long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest* 1996; 110: 1179-83.
29. Pankow W. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J* 1997; 10: 2847-52.
30. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Remission of severe obesity-hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep

- with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 177-81.
31. Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the "pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure. *N Engl J Med* 1982; 307: 931-3.
 32. Martin TJ, Sanders MH. Chronic alveolar hypoventilation: a review for the clinician. *Sleep* 1995; 18: 617-34.
 33. Waldhorn R. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 516-21.
 34. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994; 105: 434-40.
 35. Masa JF. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1102-7.
 36. Phillipson EA. Sleep disorders. En: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1988. p. 1841-60.
 37. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 493-505.