

LAS ALTERACIONES RESPIRATORIAS DEL SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS

G. Peces-Barba Romero, N. González Mangado

ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL SUEÑO EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El sueño es el período de tiempo con mayor número de alteraciones fisiopatológicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el que supone un mayor riesgo en estos pacientes. El sueño agrava las anomalías del intercambio respiratorio de gases y precipita la aparición de una hipertensión pulmonar secundaria y de arritmias cardíacas. Los pacientes con una EPOC también tienden a tener una peor calidad de sueño, más corto y fragmentado, sin que ello signifique la existencia de un síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS).

Intercambio respiratorio de gases

En los pacientes con una EPOC es frecuente la aparición durante el sueño de anomalías del intercambio respiratorio gaseoso (Tabla 1). Las

desaturaciones de oxígeno pueden ocurrir en todas las fases del sueño, pero claramente se intensifican durante el sueño con movimientos oculares rápidos (REM) (Fig. 1). El mecanismo principal que parece determinar estas desaturaciones es la hipoventilación alveolar, respecto a la ventilación normal de la vigilia⁽¹⁾, circunstancia que ocurre en todos los individuos normales durante el sueño, pero que sobresale en situaciones en las que el intercambio de gases ya está alterado durante la vigilia. A este fenómeno contribuye también el incremento de la resistencia al flujo aéreo de la vía aérea superior y la reducida respuesta a la hipoxia y al anhídrido carbónico (CO₂) que aparecen durante el sueño, tanto en los sujetos normales como en los pacientes con una EPOC. En realidad, sólo en estos últimos tiene trascendencia este fenómeno, como consecuencia de dos condiciones asociadas: la posición y la forma de la curva de desaturación de

TABLA 1. Causas de hipoxemia durante el sueño en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Hipoventilación alveolar	Resistencia de la vía aérea superior
	Descenso de la actividad de los centros respiratorios
	Hipotonía de los músculos esqueléticos
	Respuesta a los estímulos hipóxicos e hipercápnicos
Descenso de la capacidad residual funcional (FRC)	
Alteraciones de la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares	Acompaña a la hipoventilación alveolar

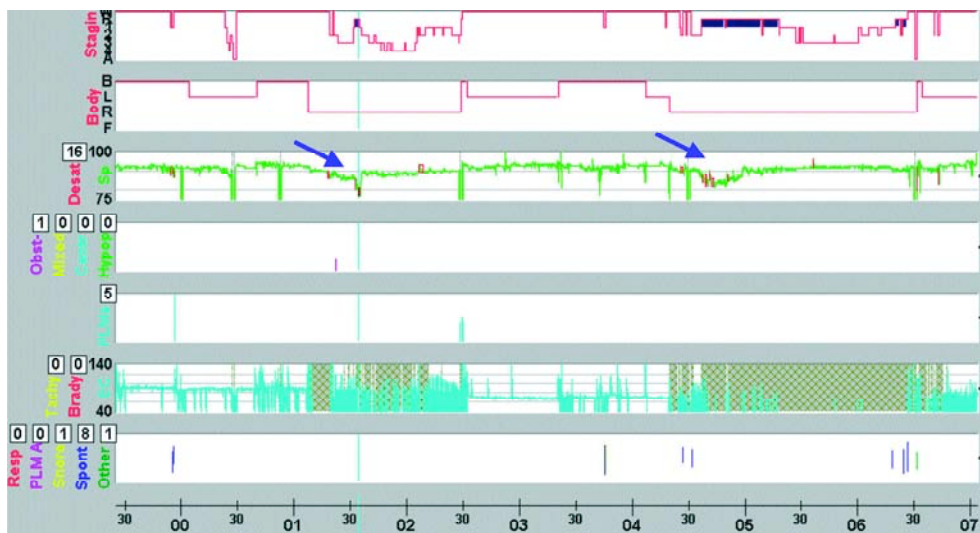


FIGURA 1. Registro polisomnográfico en un paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que muestra desaturaciones durante la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

la hemoglobina y los cambios en el espacio muerto respiratorio⁽²⁾.

La saturación de oxígeno del individuo en vigilia es un buen predictor de las desaturaciones que pueden ocurrir durante el sueño en los pacientes con una EPOC. En los enfermos que tienen en vigilia una saturación de oxígeno en la zona de la porción ascendente de la curva de disociación de la hemoglobina, cualquier descenso de la ventilación alveolar produce una disminución muy pronunciada en la saturación de oxígeno, muy distinta a la que sucedería en una persona normal. Si, además, se produce una reducción del volumen corriente durante el sueño, el aumento del espacio muerto que se asocia a la EPOC supone una causa adicional para la hipoventilación alveolar. Las mayores desaturaciones se presentan durante la fase REM del sueño⁽¹⁾. Ello se debe a la marcada hipotonía de los músculos esqueléticos existente en esta fase, que se acompaña de una descoordinación entre el diafragma y los músculos intercostales. Esta descoordinación puede ser crítica en los pacientes con una hiperinsuflación pulmonar, que dependen de la utilización de la muscu-

latura accesoria para la inspiración. Además, durante el periodo de sueño REM aumenta el consumo de oxígeno, lo que contribuye aún más a la aparición de una hipoxemia.

La hipoventilación alveolar no es la única causa de la hipoxemia nocturna que se observa en la EPOC. También pueden participar en su producción las alteraciones en la distribución de la ventilación y la perfusión pulmonares, principalmente durante la fase REM del sueño. Estas alteraciones podrían explicarse por la asociación de un nivel dado de hipoventilación con un nivel estable de gasto cardíaco⁽³⁾, que conduciría a una caída proporcionalmente mayor de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) que el incremento de la presión arterial de CO_2 (PaCO_2)⁽⁴⁾.

Efectivamente, existe una clara relación entre la saturación de oxígeno en vigilia y la presencia de desaturaciones nocturnas. En los pacientes con una EPOC moderada o grave, una saturación en vigilia menor del 93% se acompaña de desaturaciones nocturnas⁽⁵⁾. En un trabajo reciente se muestra que la oxigenoterapia proporcionada para conseguir una saturación adecuada de oxígeno en vigilia se

asocia a la presencia de desaturaciones en el 47% de los casos de EPOC⁽⁶⁾. Por ahora sigue siendo desconocido si la desaturación exclusivamente nocturna tiene alguna incidencia en la evolución de esta enfermedad. En un primer estudio se demostró que los pacientes con una EPOC y una PaO₂ en vigilia superior a 60 mmHg, que presentan desaturaciones exclusivamente nocturnas, tienen menor supervivencia que los que no tienen esas desaturaciones nocturnas⁽⁷⁾. Sin embargo, otro estudio no encontró diferencias en los valores de la presión arterial pulmonar de pacientes con EPOC, comparando los desaturadores con los no desaturadores⁽⁸⁾. Además, con respecto a la respuesta al oxígeno, no se ha podido demostrar que la oxigenoterapia nocturna pueda llegar a mejorar la supervivencia de los enfermos.

Hasta la fecha sólo existen dos trabajos aleatorizados que hayan estudiado este problema. El primero, realizado en 1992, comparó la oxigenoterapia nocturna frente a un placebo de aire comprimido en pacientes con EPOC y desaturaciones nocturnas. Al cabo de tres años de seguimiento, sólo se observaron diferencias significativas en el valor de la presión arterial pulmonar, sin cambios en otros parámetros, como la supervivencia, la hipoxemia o la tasa de hemoglobina⁽⁹⁾. El otro estudio, realizado en 1999, fue incapaz de demostrar cambios hemodinámicos después de dos años de seguimiento⁽¹⁰⁾. Ante estos hallazgos, las guías clínicas de tratamiento de la EPOC no recomiendan el uso sistemático de la oxigenoterapia exclusivamente nocturna⁽¹¹⁾ y, en todo caso, aconsejan individualizar su uso tras la valoración nocturna de la respuesta al flujo de oxígeno que sea necesario en cada caso, independientemente de lo que se observe durante la vigilia⁽¹²⁾.

Recientemente se ha señalado que la desaturación nocturna de oxígeno que se aprecia en los pacientes con una EPOC se relaciona más con la caída del cociente entre el volumen forzado espirado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) (FEV₁/FVC), que con la saturación de oxígeno que tenga el

enfermo en vigilia⁽¹³⁾. Independientemente del nivel de saturación que exista en vigilia, la presencia de una EPOC con un cociente FEV₁/FVC menor del 65% se asocia con un claro aumento en las desaturaciones que aparecen durante el sueño. Sin embargo, hasta que no se conozca el significado real de estas desaturaciones, no se puede establecer una guía fija de comportamiento, como proponen los autores de ese trabajo, que llegan a plantear la necesidad de hacer oximetrías nocturnas en todos los enfermos que tengan un cociente FEV₁/FVC menor del 65%.

Cualquiera que sea su causa, la hipoxemia, principalmente la que se asocia a la fase REM del sueño, tiene importantes consecuencias generales sobre el organismo. Desde un punto de vista cardiovascular se ha relacionado con la aparición de extrasístoles ventriculares, presentes durante los episodios de desaturación, pero sin importancia clínica demostrada. También se ha encontrado que durante los episodios de desaturación se produce un incremento en la presión arterial sistémica, aunque sin trascendencia demostrada sobre la tensión arterial sistémica diurna. La presión de la arteria pulmonar se eleva, asimismo, durante los periodos transitorios de desaturación de oxígeno del sueño⁽⁹⁾, pero no se ha comprobado que este fenómeno sea capaz de producir, por sí solo, una hipertensión arterial pulmonar permanente. Sí se relaciona más con el nivel de hipoxemia diurna, aunque el valor de la PaO₂ sea superior a 60 mmHg⁽¹⁴⁾. También se ha descrito la presencia de una poliglobulia, que se ha puesto en relación con una elevación en la secreción de eritropoyetina, secundaria a las desaturaciones nocturnas de oxígeno⁽¹⁵⁾. Por último, es conocido que los pacientes con una EPOC fallecen más frecuentemente de madrugada, aunque esta circunstancia no tiene por qué estar directamente relacionada con el sueño⁽²⁾.

Calidad del sueño

Los pacientes con una EPOC tienen una calidad del sueño peor que la de los individuos sanos, determinada tanto por cuestionarios de

síntomas como por estudios electroencefalográficos. Sin embargo, esta peor calidad del sueño no se refleja en la aparición de una excesiva somnolencia durante el día⁽⁵⁾, ni se traduce en alteraciones de la capacidad cognitiva ni de la calidad de vida⁽¹⁶⁾.

En efecto, en los pacientes con una EPOC el tiempo total de sueño y el que transcurre en fase REM están disminuidos, lo que coincide con un incremento de las fases I y II del sueño y del índice de despertares (*arousals*)⁽¹⁶⁾. La presencia de *arousals*, frecuente durante las desaturaciones de oxígeno, no es distinta, en cambio, entre los dos fenotipos de EPOC y aparece en similar medida en ambos, independientemente de que se tenga o no una insuficiencia respiratoria⁽¹⁷⁾. Ello puede deberse a que los episodios de hipoxemia prolongada que se presentan en la EPOC tienen menos efecto sobre los *arousals* y sobre las alteraciones neurocognitivas, fenómenos que, en cambio, sí se relacionan con la hipoxia intermitente que se presenta en el SAHOS⁽¹⁸⁾. Las alteraciones en la calidad del sueño de los pacientes con una EPOC se asocian más a la presencia de síntomas que a la gravedad de la obstrucción, medida por el FEV₁⁽¹⁹⁾. Sin embargo, a diferencia del asma, en el que la medicación tiene un claro efecto sobre la calidad del sueño, en la EPOC los resultados no son concluyentes^(20,21). En el *Sleep Heart Health Study*⁽¹³⁾ los pacientes con una EPOC predominantemente leve tenían una arquitectura del sueño muy bien conservada y tan solo mostraban un pequeño descenso en el tiempo total de sueño, sin que se apreciara un aumento objetivo de la somnolencia diurna. Tan sólo cuando se asociaban una EPOC y un SAHOS en un mismo paciente aparecían las alteraciones típicas de la calidad y la arquitectura del sueño y se presentaba una somnolencia diurna excesiva.

Asociación con el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

Tanto la EPOC como el SAHOS son enfermedades muy prevalentes y, por tanto, suje-

tas a coincidir en un mismo individuo. Además, el tabaquismo, el aumento de la resistencia de la vía aérea y las alteraciones en el control de la respiración presentes en la EPOC podrían ser factores predisponentes para la aparición de un SAHOS. En un estudio inicial, de 1980, se observó una elevada prevalencia del SAHOS en la EPOC, por encima de lo que cabría esperar en la población general⁽²²⁾, lo que fue refrendado por otros autores posteriormente⁽²³⁾. Algunos estudios han sugerido que la coincidencia de ambas enfermedades en un mismo paciente determina mayores alteraciones hemodinámicas y trastornos en el intercambio de gases de lo que sería esperable en cada enfermedad por separado^(14,23). En un estudio realizado recientemente, en una amplia muestra de pacientes con una EPOC leve, se ha establecido, definitivamente, que la mencionada asociación no existe más allá de la coincidencia esperada por la prevalencia respectiva de las dos enfermedades. Asimismo, cuando ambos procesos se asocian se produce un mayor nivel de desaturaciones durante el sueño, que principalmente deben atribuirse a la presencia del SAHOS⁽¹³⁾.

Tratamiento de la hipoxemia nocturna

Oxigenoterapia (Fig. 2)

En ausencia de una insuficiencia respiratoria diurna, la presencia de desaturaciones nocturnas de oxígeno se relaciona con una menor supervivencia⁽⁷⁾. Ello hace suponer que el evitar estas desaturaciones, mediante la oxigenoterapia nocturna, haría mejorar esta supervivencia. En cambio, los estudios aleatorizados realizados hasta ahora no han confirmado este extremo^(9,10), aunque sí se han encontrado beneficios a otros niveles fisiopatológicos, como la mejoría de la hipertensión pulmonar⁽⁹⁾. Esta mejoría no llega a ser completa, ya que la presión arterial pulmonar no alcanza los valores normales tras un periodo prolongado de oxigenoterapia⁽²⁴⁾. Esta aparente discordancia puede nacer de los niveles escogidos para fijar la existencia de una desaturación,

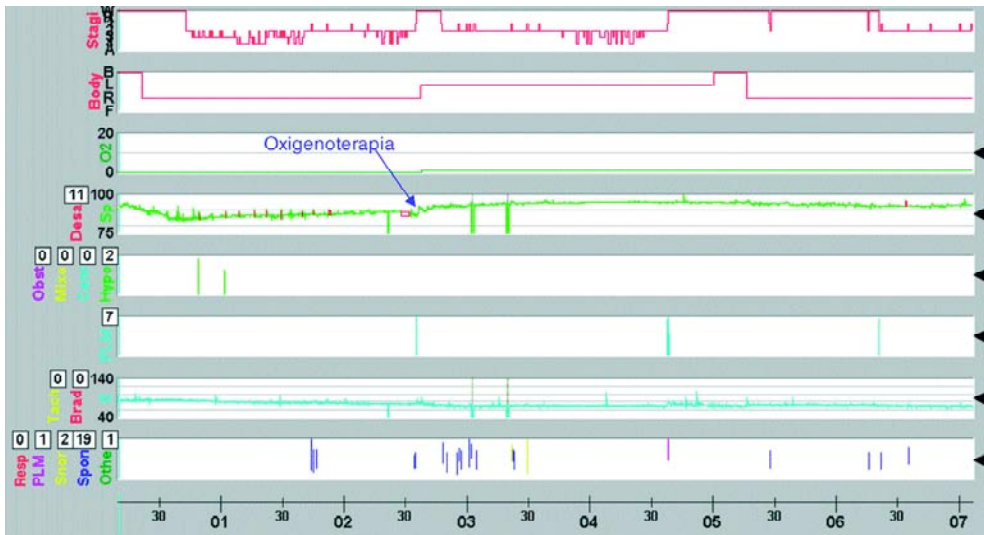


FIGURA 2. Registro polisomnográfico en un paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que muestra una desaturación nocturna con buena respuesta a la oxigenoterapia.

que pueden oscilar desde un criterio mínimo (5 minutos por debajo del 90%)⁽⁹⁾ hasta uno máximo (30% de la noche por debajo del 90%)⁽¹⁰⁾. La persistencia de un cierto grado de hipertensión pulmonar a pesar de la oxigenoterapia podría ser otro factor asociado⁽²⁴⁾, ya que cabe la posibilidad de que sea la persistencia de unos niveles normales de presión arterial la determinante de una mejor supervivencia.

La ausencia de un resultado favorable hace que, por ahora, no se haya establecido de manera generalizada la oxigenoterapia en los pacientes con una EPOC y con desaturaciones nocturnas de oxígeno, pero con una PaO₂ normal durante el día⁽¹¹⁾. Ello no quiere decir que no sea conveniente identificar a los enfermos desaturadores y, por tanto, con menor supervivencia. Hasta la fecha no existen datos suficientes como para soportar la recomendación de una determinada pauta de actitud. La sugerencia más extrema encontrada corresponde al trabajo del *Sleep Heart Health Study*, que recomienda realizar pulsioximetrías nocturnas en todos los casos de EPOC en los que en la espirometría se observe una relación FEV₁/FVC por

debajo del 65%⁽¹⁵⁾. Parece claro que se necesitan nuevos estudios para establecer una guía de actuación válida en estos casos.

Ventilación mecánica no invasiva

A diferencia de lo que sucede con las enfermedades restrictivas de la caja torácica, la evidencia de un resultado positivo con la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC estable sigue estando, por ahora, en discusión. No lo está en las fases agudas de la enfermedad, con la presencia de una acidosis hipoxémica e hipercápnica, que responde claramente mejor a la VMNI, evitándose así intubaciones orotraqueales y reduciéndose la estancia hospitalaria⁽²⁵⁾.

Al respecto, se han publicado diversos estudios realizados con VMNI, que evidencian resultados en general poco satisfactorios y que señalan un alto porcentaje de intolerancias⁽²⁶⁾. Con la VMNI por presión positiva nocturna se han observado resultados favorables en algunos casos⁽²⁷⁾ y no significativos en otros⁽²⁸⁻³⁰⁾. Estos trabajos cuentan, en general, con muestras muy escasas y con un corto margen de seguimiento. Además, los niveles de hipercapnia

de los enfermos estudiados han sido muy variables, así como la metodología aplicada en la adaptación del paciente al respirador, en las presiones programadas en esos respiradores y en los controles empleados con respiradores placebo⁽²⁶⁾.

Los mejores resultados a favor de la VMNI se han encontrado al aplicar presiones más altas en una muestra de pacientes con mayor nivel de hipercapnia diurna, pero sin que se haya controlado el efecto placebo⁽²⁷⁾. Con un seguimiento mayor, de 24 meses, pero también con una muestra escasa y unos niveles de presión inferiores, Casanova et al.⁽⁵¹⁾ no han hallado datos objetivos de mejoría con la VMNI⁽⁵¹⁾. Recientemente se ha publicado un trabajo que incluía una amplia muestra de pacientes con hipoxemia e hipercapnia crónicas, en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, que fueron aleatorizados en dos grupos, uno sometido a VMNI más oxigenoterapia y otro a oxigenoterapia sola. Se demostró una mejoría en la calidad de vida, en la PaCO₂ basal y en el grado de disnea, pero no se apreciaron cambios en la mortalidad ni en la estancia hospitalaria⁽⁵²⁾. Estos datos apuntan hacia la existencia de una mejoría real en los pacientes con una EPOC estable que se tratan con VMNI y podrían servir de base para el diseño de un estudio más amplio, que acabara por demostrar definitivamente su eficacia.

ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL SUEÑO EN EL ASMA

Desde hace más de trescientos años se conoce el particular comportamiento de los síntomas en algunos enfermos asmáticos durante la noche. La relación del sueño y el asma se puede evaluar desde varios puntos de vista: a) las variaciones del ritmo circadiano propias de la función pulmonar y lo que ocurre en la enfermedad asmática; y b) el efecto adicional del sueño sobre el asma.

Ritmo circadiano

En las personas normales es frecuente encontrar ligeros cambios en la función pul-

monar a lo largo del ciclo de 24 horas, con mejores flujos aéreos por la tarde y con valores más bajos de madrugada (con un descenso del 3 al 8%). Recientemente se ha estudiado si en los individuos normales estos cambios dependen de un ritmo endógeno circadiano o bien se deben al medio ambiente o al comportamiento. Spengler y Shea⁽⁵³⁾ han detectado descensos en el FEV₁, el cortisol plasmático y la temperatura corporal en relación con el período usual de sueño. La privación del mismo no causaba un cambio significativo adicional del ritmo circadiano, por lo que concluyeron que los cambios de la función pulmonar dependen del ritmo circadiano endógeno. Este cambio puede acentuarse en los enfermos asmáticos. En una amplia serie estudiada por Turner-Warwick⁽⁵⁴⁾, el 74% de los pacientes refería despertares nocturnos al menos una vez por semana y el 64%, tres veces. Incluso el 26% de los enfermos, clasificados como leves, padecía estos despertares⁽⁵⁴⁾.

Los pacientes asmáticos que presentan caídas de la función pulmonar de madrugada se han designado como *morning dippers*. En un estudio efectuado en 115 asmáticos hospitalizados se observó que un tercio de los pacientes no tenían una clara distribución horaria del flujo pico espiratorio (PEF). En el resto, por el contrario, se apreciaron variaciones circadianas, en la mitad teniendo el valor más bajo de madrugada y en la otra mitad entre las 22 y las 8 horas, con una amplia oscilación en los valores del PEF⁽⁵⁵⁾. En otro estudio, realizado durante el transcurso de una semana en 145 sujetos normales y en 57 enfermos asmáticos, se midió el PEF cuatro veces al día. En las personas normales la variación del PEF fue poco más de un 8%, frente al 51% hallado en los pacientes asmáticos⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, uno de los problemas de este tipo de trabajos es el de que hay que despertar al enfermo para llevar a cabo la medición del PEF.

En un amplio estudio, que implicó a 1.100 personas, efectuado en una muestra de población general y basado en síntomas referidos,

entre el 2,3 y el 4,9% de los individuos aquejaba síntomas nocturnos en alguna ocasión⁽³⁷⁾. Entre los sujetos diagnosticados de asma los síntomas se refirieron en, aproximadamente, un 20% de los casos. Un 5 a 15% de los enfermos, variando con la edad, aquejaba síntomas nocturnos muy frecuentes. Sin embargo, en un trabajo multicéntrico, realizado sobre más de 4.000 pacientes asmáticos que acudieron a los servicios de urgencia implicados en el estudio, no se apreció un claro aumento de la incidencia de ingresos durante la noche⁽³⁸⁾.

Otro punto de interés es la influencia de los factores hormonales en las alteraciones circadianas. Se sabe que el cortisol plasmático sigue un ritmo circadiano, con valores más bajos a media noche, unas horas antes del valle del PEF. Sin embargo, la infusión de cortisol no elimina la caída que normalmente se aprecia en este parámetro funcional. También se han encontrado cambios circadianos en la adrenalina y en el AMP cíclico, pero la infusión de catecolaminas, aunque mejora la función pulmonar, no logra abolir las caídas nocturnas del PEF⁽³⁹⁾. Otro aspecto a discusión ha sido el de la implicación del sistema parasimpático en esta oscilación circadiana. Tampoco la administración nebulizada de bromuro de ipratropio logra abolir la caída del PEF, aunque mejora globalmente los parámetros funcionales respiratorios⁽⁴⁰⁾. Similares hallazgos se han encontrado tras la administración de atropina. Aunque el enfriamiento de la vía aérea está implicado en el asma de esfuerzo, tampoco el calentamiento del aire o su humidificación evitan la caída nocturna de la función pulmonar.

En relación con la inflamación de la vía aérea, son interesantes los hallazgos encontrados en los lavados alveolares efectuados en enfermos asmáticos a las 4 de la tarde y a las 4 de la madrugada⁽⁴¹⁾. En los individuos con un asma nocturna se encontró un aumento significativo de los leucocitos (neutrófilos y eosinófilos) sólo de madrugada. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en

el óxido nítrico espirado. En un estudio posterior se calculó, por medio de técnicas broncoscópicas, la distensibilidad y las resistencias periféricas de la vía aérea⁽⁴²⁾. Los pacientes con un asma nocturna presentaron los valores más altos a las 4 de la madrugada, en comparación con los hallados en los asmáticos que no tenían síntomas nocturnos y con los del grupo de individuos control. También se observó una disminución en la distensibilidad medida tras la oclusión bronquial broncoscópica. Los autores del trabajo concluyeron que en los sujetos con un asma nocturna existen alteraciones de la función pulmonar periférica.

Sueño y asma

Uno de los problemas al respecto de lo señalado en los párrafos anteriores es el de diferenciar las alteraciones nocturnas secundarias al ritmo circadiano de las originadas por el sueño. Midiendo la resistencia pulmonar en individuos normales y en enfermos asmáticos dos noches seguidas, una con los sujetos despiertos y otra con ellos dormidos, se ha encontrado que, a diferencia de los normales, los asmáticos presentan un aumento de la resistencia al flujo aéreo a lo largo de la noche, incluso estando despiertos, que se duplica cuando están dormidos⁽⁴⁴⁾.

La implicación de los distintos estadios de sueño en la obstrucción bronquial está poco clara. Estos mismos autores no encontraron diferencias entre los diferentes estadios de sueño. En otro estudio⁽⁴⁵⁾ se apreció un aumento de las resistencias durante las fases de sueño lento (III-IV), pero tanto en los sujetos normales como en un reducido grupo de asmáticos, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. Lo que sí está claro es que los síntomas asmáticos perturban la calidad del sueño, tanto en los adultos como en los niños.

Hiperreactividad bronquial

Se han detectado cambios circadianos en la hiperreactividad bronquial en los enfermos asmáticos, independientes del estado de sensibilización y de los niveles de IgE sérica del

sujeto. Esta hiperreactividad a la metacolina se correlaciona con la caída del PEF⁽⁴³⁾.

Reflujo gastroesofágico y asma

Se conoce bien la asociación del reflujo gastroesofágico con los síntomas respiratorios, tanto en los enfermos asmáticos como en los estudios poblacionales. Lo que no se ha aclarado es si el primero es responsable de los síntomas asmáticos o si los cambios de presión intratorácica propios del asma son los responsables del reflujo. En algunos casos el tratamiento del reflujo puede mejorar los síntomas nocturnos en los pacientes asmáticos.

Mortalidad por asma y sueño

Es bien sabido que el asma puede causar la muerte, que además ha tenido una mayor prevalencia en algunos países (Nueva Zelanda, Australia) por causas aún no completamente esclarecidas. En un gran número de casos esta muerte es súbita e inesperada, con casi un tercio de los fallecimientos ocurriendo en las primeras horas tras el comienzo del ataque asmático. También se ha observado una relación entre los casos de muerte por asma y el ritmo circadiano, con un acúmulo de mortalidad por la noche.

Con respecto a las causas de este aumento de mortalidad por la noche, parece indudable que los enfermos asmáticos con una crisis presentan desaturaciones nocturnas de oxígeno, que en muchos casos caen por debajo del 90%. Como es de esperar, esta caída se correlaciona con la PaO₂ que tiene el enfermo cuando está despierto, pero no con la caída del FEV₁ que aparece durante la noche⁽⁴⁶⁾. Los autores de este trabajo asociaron las caídas en la saturación de oxígeno con la ventilación (hipopneas), pero no aportaron datos sobre su posible relación con cambios en las resistencias pulmonares. Otros autores sí observaron una relación entre el aumento de las resistencias y la caída en la saturación de oxígeno⁽⁴⁴⁾.

Otro tema a debate es la implicación del agravamiento nocturno de la obstrucción bron-

quial en el incremento de la mortalidad nocturna observada en los enfermos asmáticos. Como gran parte de los asmáticos sintomáticos tienen un empeoramiento durante la noche y es durante ese período cuando ocurre la máxima mortalidad, se ha implicado a la obstrucción bronquial como potencialmente responsable de este hecho. No obstante, precisamente porque el deterioro funcional nocturno es tan prevalente, es difícil asegurar su implicación. Además, hay que tener en cuenta que muchas muertes son súbitas e inesperadas. En varios estudios necrópsicos efectuados en pacientes asmáticos se han encontrado alteraciones inflamatorias bronquiales con tapones mucosos, lo que sugiere un cierto deterioro crónico del asma, posiblemente infravalorado. Sin embargo, también es cierto que existen casos de muerte súbita sin que se aprecien estos hallazgos, por lo que las causas exactas de esta mortalidad son inciertas.

En relación con los estadios de sueño, se conoce ampliamente la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia que ocurre durante el sueño, principalmente durante la fase REM. Por ello, se ha especulado acerca de la implicación de los mecanismos de control de la respiración en la mortalidad nocturna de los asmáticos, habiéndose detectado subgrupos de pacientes con estos episodios y con una baja respuesta ventilatoria diurna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Shapiro CM, Brezinova V, Brash HM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 24-9.
2. Douglas NJ. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. En: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and breathing*. 2ª ed. Lung biology in health and disease. New York: Marcel Dekker 1994; 71: 695-718.
3. Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992; 13: 523-32.

4. Catterall JR, Calverley PM, MacNee W, Warren PM, Shapiro CM, Douglas NJ, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1698-703.
5. Little SA, Elkholy MM, Chalmers GW, Farouk A, Patel KR, Thomson NC. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD. *Respir Med* 1999; 93: 202-7.
6. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117: 679-83.
7. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649-55.
8. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Sforza E, Liegeon MN, et al. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2578-82.
9. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1070-6.
10. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002-8.
11. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
12. Petty TL, Casaburi R. Recommendations of the fifth oxygen consensus conference. *Respir Care* 2000; 45: 957-61.
13. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
14. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.
15. Fitzpatrick MF, Mackay T, Whyte KF, Allen M, Tam RC, Dore CJ, et al. Nocturnal desaturation and serum erythropoietin: a study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 319-24.
16. Lewis DA. Sleep in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 105-12.
17. Brezinova V, Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Flenley DC. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age matched controls: number and duration of the EEG episodes of intervening wakefulness and drowsiness. *Sleep* 1982; 5: 123-30.
18. Row BW, Kheirandish L, Neville JJ, Gozal D. Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatr Res* 2002; 52: 449-53.
19. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540-6.
20. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1030-6.
21. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999; 115: 1338-45.
22. Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 397-406.
23. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-6.
24. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammoser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-8.
25. Dueñas Pareja Y, López Martín S, García García J, Melchor R, Rodríguez Nieto MJ, González Mangado N, et al. Ventilación no invasiva en pacientes con encefalopatía hipercápnica severa en sala de neumología. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 372-5.

26. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20: 511-4.
27. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-44.
28. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1234-9.
29. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 353-8.
30. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-42.
31. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-90.
32. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-38.
33. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1038-46.
34. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988; 85: 6-8.
35. Connolly CK. Diurnal rhythms in airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 357-66.
36. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 85: 732-8.
37. Bellia V, Pistelli R, Filippazzo G, Cibella F, Scichilone N, Catalano F, et al. Prevalence of nocturnal asthma in a general population sample: determinants and effect of aging. *J Asthma* 2000; 37: 595-602.
38. Brenner BE, Chavda KK, Karakurum MB, Karras DJ, Camargo CA Jr. Circadian differences among 4096 emergency department patients with acute asthma. *Crit Care Med* 2001; 29: 1124-9.
39. Barnes P, Fitzgerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303: 263-7.
40. Catterall JR, Rhind GB, Whyte KF, Shapiro CM, Douglas NJ. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax* 1988; 43: 720-4.
41. Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szeffler SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 351-7.
42. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1551-6.
43. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 33-8.
44. Ballard RD, Saathoff MC, Patel DK, Kelly PL, Martin RJ. Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics. *J Appl Physiol* 1989; 67: 243-9.
45. Bellia V, Cuttitta G, Insalaco G, Visconti A, Bonsignore G. Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 363-7.
46. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Brash HM, Brezinova V, Shapiro CM, et al. Irregular breathing and hypoxaemia during sleep in chronic stable asthma. *Lancet* 1982; 1: 301-4.