

# Estimulación hipercápnica y respuesta ventilatoria en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Comparación de reinhalación y estado-estable

J.G. Soto Campos, S. Cano Gómez, J. Fernández Guerra, M.A. Sánchez Armengol, F. Capote Gil y J. Castillo Gómez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

El objetivo de este estudio fue valorar la respuesta ventilatoria a la estimulación con carbónico en pacientes con síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), examinando las diferencias entre enfermos hiper y normocápnicos y comparando los resultados obtenidos con las dos técnicas usualmente empleadas en la estimulación hipercápnica (*rebreathing* y estado-estable). Para ello, hemos estudiado a 15 pacientes obesos, todos ellos con índice de apnea-hipopnea (IAH) superior a 10 en el registro polisomnográfico practicado durante una noche completa, a los que realizamos las siguientes pruebas funcionales respiratorias: espirometría, determinación de resistencias de vías aéreas y volúmenes estáticos pulmonares mediante pletismografía y gasometría arterial. Posteriormente analizamos la respuesta ventilatoria mediante el método de estado-estable, con concentraciones de CO<sub>2</sub> progresivamente crecientes (1-9%) y la técnica de *rebreathing*. En el grupo total de enfermos obtuvimos resultados similares mediante ambos métodos, en el análisis de:  $\Delta VE/\Delta PCO_2$  ( $0,64 \pm 0,35$  frente a  $0,67 \pm 0,48$  l/min/mmHg;  $p = 0,59$ ),  $\Delta Vt/\Delta PCO_2$  ( $28,33 \pm 16,23$  frente a  $26,42 \pm 16,94$  ml/mmHg;  $p = 0,9$ ),  $\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$  ( $28,82 \pm 20,9$  frente a  $29,41 \pm 23,78$  ml/s/mmHg;  $p = 0,89$ ) y  $\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$  ( $0,11 \pm 0,07$  frente a  $0,117 \pm 0,05$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg;  $p = 0,58$ ). Comparamos los resultados obtenidos por ambas técnicas dividiendo a nuestra población en 2 grupos de 7 y 8 pacientes respectivamente, según el nivel de PaCO<sub>2</sub> en vigilia fuese superior o inferior a 45 mmHg. Los enfermos hipercápnicos (grupo I) tenían una mayor edad ( $61 \pm 3,5$  frente a  $50 \pm 9$  años;  $p = 0,04$ ) sin presentar diferencias en el índice de masa corporal con respecto a los pacientes normocápnicos (grupo II) ( $37,59 \pm 6,4$  frente a  $34,56 \pm 4,75$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,33$ ). Los resultados de ambas técnicas de estimulación hipercápnica fueron similares en los miembros de un mismo grupo existiendo una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,03$ ), en los sujetos con hipercapnia diurna en  $\Delta VE/\Delta PCO_2$ ,  $\Delta Vt/\Delta PCO_2$ ,  $\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$  y  $\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$ . Concluimos que no existen diferencias en los resultados obtenidos en el estudio del con-

trol de la ventilación con las técnicas de *rebreathing* y estado-estable. Así mismo, la respuesta ventilatoria a la estimulación con CO<sub>2</sub> en individuos con SAOS e hipoventilación diurna se encuentra disminuida en comparación con enfermos normocápnicos.

**Palabras clave:** Respuesta ventilatoria hipercápnica. Síndrome de apneas durante el sueño. Control de respiración. Método de reinspiraciones repetidas.

*Arch Bronconeumol* 1996; 32: 341-347

Hypercapnic stimulation and ventilatory response in obstructive sleep apnea syndrome. Comparison of rebreathing and stable techniques

The objective of this study was to assess ventilatory response to stimulation with CO<sub>2</sub> in patients suffering obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) but without chronic obstructive pulmonary disease (COPD), by examining differences between hyper- and normocapnic patients and comparing the results obtained with the usual techniques used to stimulate hypercapnia (*rebreathing* and stable-state). To this end, we studied 15 obese patients, all with an apnea-hypopnea index greater than 10 from a polysomnograph lasting a full night. The following lung function tests were performed: spirometry, air way resistance measures and static lung volumes by plethysmograph and arterial gasometry. We later analyzed ventilatory response by the stable-state method, with increasing CO<sub>2</sub> concentrations (from 1 to 9%) and by the rebreathing method. Results from the two methods were similar for all patients:  $\Delta VE/\Delta PCO_2$  ( $0,64 \pm 0,35$  vs  $0,67 \pm 0,48$  l/min/mmHg;  $p = 0,59$ ),  $\Delta Vt/\Delta PCO_2$  ( $28,33 \pm 16,23$  vs  $26,42 \pm 16,94$  ml/mmHg;  $p = 0,9$ ),  $\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$  ( $28,82 \pm 20,9$  vs  $29,41 \pm 23,78$  ml/s/mmHg;  $p = 0,89$ ) y  $\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$  ( $0,11 \pm 0,07$  vs  $0,117 \pm 0,05$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg;  $p = 0,58$ ). We compared the results obtained by the two techniques by dividing the sample into two groups of 7 and 8 patients, respectively, depending on whether PaCO<sub>2</sub> level before stimulation was higher or lower than 45

Correspondencia: Dr. J.G. Soto Campos.  
Quevedo, 4. 1.º.  
41100 Coria del Río.

Recibido: 28-11-95; aceptado para su publicación: 27-2-96.



mmHg. The hypercapnic patients (group I) were older ( $61 \pm 3,5$  vs  $50 \pm 9$  years;  $p = 0,04$ ) but were not different with respect to body mass from the normocapnic patients (group II) ( $37,59 \pm 6,4$  vs  $34,56 \pm 4,75$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,33$ ). The results from the two techniques for stimulating hypercapnia were similar within each group, with a statistically significant decrease ( $p < 0,03$ ) in patients with daytime hypercapnia in  $\Delta VE/\Delta PCO_2$ ,  $\Delta Vt/\Delta PCO_2$ ,  $\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$  and  $\Delta P0,1/\Delta PCO_2$ . We conclude that there are no differences in the results obtained with the rebreathing and stable state techniques. Likewise, ventilatory response to stimulation with CO<sub>2</sub> in individuals with OSAS and daytime hypoventilation is less than of normocapnic patients.

**Key words:** Ventilatory responses to CO<sub>2</sub>. Sleep apnea syndrome. Control of breathing. Rebreathing.

## Introducción

La mayoría de los pacientes afectados de síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) sólo presentan anomalías en su respiración cuando están dormidos y mantienen un adecuado grado de ventilación alveolar fuera del período de sueño, con unos niveles de presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) dentro de la normalidad. Sin embargo, una proporción de individuos diagnosticados de SAOS mantienen una situación de hipercapnia crónica<sup>1,2</sup>. Las razones para esta hypoventilación crónica no son por completo conocidas actualmente.

Uno de los primeros intentos por explicar este fenómeno surgió de la observación de que la mayoría de los pacientes con SAOS y retención diurna de anhídrido carbónico eran obesos. Por lo tanto, la hipercapnia podía estar relacionada con los efectos mecánicos de la obesidad<sup>3-6</sup>. Posteriormente, Bradley et al<sup>7</sup>, encuentran que la coexistencia de obstrucción difusa de la vía aérea es un importante factor predisponente a la retención crónica de CO<sub>2</sub> en estos casos, observación en la que han coincidido otros autores<sup>8-10</sup>. Sin embargo, no es extraño encontrar enfermos con igual carga mecánica y sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada, con comportamiento distinto en cuanto a su eficacia ventilatoria. Otro factor obvio a analizar era la relación entre la gravedad de las anomalías respiratorias inducidas durante el sueño y el desarrollo de hypoventilación alveolar. Con respecto a este punto los resultados son variables, desde algunos estudios que no encuentran diferencias en cuanto al tipo, duración y frecuencia de los eventos nocturnos entre eucápnicos e hipercápnicos<sup>2,7,9</sup>, a otros que consideran la gravedad de estas alteraciones un factor determinante en las diferencias gasométricas observadas en ambos grupos de pacientes<sup>8,10</sup>. Por último, recientes estudios intentan explicar la hipercapnia crónica en el SAOS, por medio de alteraciones en el control de la ventilación sugiriendo que estos individuos tendrían una respuesta disminuida ante estímulos hipóxicos y/o

hipercápnicos<sup>2,8-13</sup>. Hasta el momento son escasos los estudios realizados sobre el control ventilatorio en pacientes con SAOS e hipercapnia diurna, dichos trabajos no muestran resultados concluyentes y en la mayoría de ellos no se excluyen aquellos enfermos con EPOC asociada. Por ello, nos hemos planteado en este estudio analizar el estado del control de la ventilación en un grupo de sujetos afectados de SAOS sin obstrucción al flujo aéreo, observando posteriormente las diferencias entre eucápnicos e hipercápnicos. Decidimos utilizar el estímulo hipercápnico ya que la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> refleja principalmente la actividad de los quimioceptores centrales. No obstante, encontramos que las técnicas usualmente utilizadas en el estudio de la respuesta ventilatoria a la estimulación con carbónico (*rebreathing* y estado-estable)<sup>14,15</sup> no han sido suficientemente contrastadas hasta la fecha, planteando como el segundo objetivo de nuestro trabajo comparar los resultados obtenidos con ambos métodos en la población seleccionada.

## Material y método

Hemos estudiado a 15 enfermos remitidos al Laboratorio del Sueño del Hospital Universitario Virgen del Rocío ante la sospecha clínica de SAOS y en fase de estabilidad clínica (al menos a 3 meses de distancia de un ingreso hospitalario). Todos ellos se sometieron a un estudio nocturno mediante polisomnografía convencional (Sleep Lab Jaeger, Schatzman, Alemania) o respiratoria (polígrafo Rikadenki, Schatzman, Alemania). En la poligrafía convencional se monitorizó electroencefalograma (ECG: C3-A2 y C4-A1), electrocugrama (EOG: FP4-A2 y FP2-A1), electromiograma submentoniano, electrocardiograma, movimientos toracoabdominales (pletismografía inductiva), flujo aéreo oronasal (termistor) y pulsioximetría digital (Pulsox DP-7, Minolta, Japón). En la respiratoria se registraron los movimientos toracoabdominales, flujo aéreo oronasal y pulsioximetría. La apnea se definió como la ausencia de flujo oronasal durante 10 o más segundos, la desaturación se consideró como un descenso de la saturación de oxígeno mayor del 4% y la hipopnea se definió por una caída, al menos del 50%, en el flujo basal acompañada de una desaturación. En cualquiera de los 2 estudios se analizaron al menos los siguientes parámetros: tiempo de registro, índice de apnea-hipopnea (IAH: número de episodios de apnea-hipopnea por hora de sueño) y saturación de oxígeno basal (registrada por pulsioximetría al comienzo del registro nocturno) y mínima.

Los enfermos incluidos en el estudio presentaban un IAH > 10 y fueron sometidos a un estudio funcional respiratorio completo incluyendo espirometría (espirómetro seco Vicatest 5, Mijharot, Holanda), pletismografía con determinación de resistencias de vías aéreas (*raw*), volúmenes pulmonares estáticos y gasometría arterial en reposo y respirando aire ambiente (analyzer de gases Compact-1 AVL, Schatzman, Alemania). La espirometría convencional se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)<sup>16</sup>. Las resistencias de las vías aéreas y la capacidad funcional residual se determinaron con un pletismógrafo de volumen constante de 920 l (Masterlab Jaeger, Schatzman, Alemania), por el método de Dubois<sup>17</sup>. Las gasometrías arteriales se efectuaron con muestras de sangre procedentes de la arteria radial o humeral en dos ocasiones, una acompañando a todas las pruebas funcionales realizadas en condiciones basales del individuo y otra previa a la estimulación con anhídrido carbónico.



Se excluyeron aquellos pacientes con EPOC asociada a SAOS (definida por el hallazgo de FEV1/FVC < 70% en espirometría) o que presentasen una alteración restrictiva distinta a la obesidad. El estudio de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> se realizó en un mismo día en cada sujeto, mediante las técnicas de estado-estable<sup>18</sup> y *rebreathing* según lo propuesto por Rebeck<sup>14</sup>. Se registraron como parámetros indicadores de la respuesta central al estímulo químico suministrado, el volumen minuto (VE), volumen circulante (Vt), tiempo inspiratorio (Ti), tiempo espiratorio (Te) y la presión en la boca a los primeros 10 msg de la inspiración (P0,1). En el desarrollo de las técnicas se utilizó un circuito dividido en línea inspiratoria y espiratoria por una válvula de doble vía. La vía inspiratoria estaba conectada a un neumotacógrafo tipo Fleish, con una resistencia añadida de 0,36 cmH<sub>2</sub>O/l/s y sensores de presión conectados a un transductor tipo Jaeger. En el circuito inspiratorio iba intercalada una válvula de oclusión que se accionaba eléctricamente por el operador para el registro de la P0,1. La bolsa del neumotacógrafo se llenaba previamente con una concentración de gas conocida suministrada por una bombona de gas presurizado (se disponía de 9 bombonas con concentraciones crecientes de CO<sub>2</sub>, desde el 1 hasta el 9%). En el caso del *rebreathing* partíamos de una concentración del 7% de anhídrido carbónico (el resto de O<sub>2</sub>) y vehiculizábamos la vía espiratoria a la bolsa con la mezcla inicial. En la vía espiratoria determinábamos en todo momento la fracción espirada de CO<sub>2</sub>, por medio de un analizador de gases (Ergo-Oxyscreen Jaeger, Schatzman, Alemania). Al comienzo de esta última técnica todas las balas permanecían cerradas y el circuito estaba en contacto con el aire atmosférico. En estas condiciones el sujeto respiraba aire ambiente durante al menos 10 minutos hasta conseguir la estabilidad con regularización del volumen circulante y del CO<sub>2</sub> espirado, momento en el cual se registraba el patrón ventilatorio y la P0,1 (al menos 5 determinaciones). Después de un descanso de 10 minutos, la prueba continuaba con varias fases, idénticas a la anterior, con la salvedad de que en cada una el individuo respiraba una mezcla de gas conocida con concentraciones de carbónico desde el 1 al 9%. Cuando utilizábamos el *rebreathing* las determinaciones las realizábamos cada 2 minutos y finalizábamos la prueba cuando obteníamos un valor de presión de CO<sub>2</sub> espirado a 60 mmHg.

Para el análisis de los resultados calculamos las pendientes lineales ( $\Delta$ ) de respuesta entre los incrementos de VE, Vt, Vt/Ti y P0,1 en relación al aumento de CO<sub>2</sub> espirado, utilizando el método de los mínimos cuadrados. Se compararon los resultados de ambas técnicas de estimulación hipercápnica en el grupo total de enfermos mediante una t de Student pareada. Posteriormente se dividió a los pacientes, según el nivel de PaCO<sub>2</sub> diurna fuese igual o superior a 45 mmHg, en hipercápnicos (grupo I: n = 7) o inferior en eucápnicos (grupo II: n = 8). En cada grupo realizamos la comparación anterior utilizando un test de Wilcoxon, mientras que para la investigación de posibles diferencias en la respuesta ventilatoria entre enfermos hipoventiladores y normocápnicos utilizamos una U de Mann-Whitney. Se consideró que existían diferencias significativas para una p < 0,05. Así mismo, el coeficiente de correlación de Pearson nos permitió valorar el grado de relación entre los diferentes métodos de estimulación hipercápnica. La concordancia entre los valores del *rebreathing* y estado-estable se estudió gráficamente según lo propuesto por Bland y Altman<sup>19</sup>.

## Resultados

Fueron estudiados 8 varones y 7 mujeres obesos (IMC de 35,98  $\pm$  5,6 kg/m<sup>2</sup>), con clínica sugestiva de síndrome de apneas durante el sueño y una edad media

TABLA I  
Datos antropométricos, de función pulmonar y polisomnográficos

	SAOS HC (n = 7)	SAOS no HC (n = 8)	p
Edad (años)	61 $\pm$ 3,56	50 $\pm$ 9,16	0,04*
Sexo (V/M)	4/3	4/4	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,59 $\pm$ 6,4	34,56 $\pm$ 4,75	NS
FVC%	72,43 $\pm$ 11,2	100 $\pm$ 15,9	0,003*
FEV1%	65,14 $\pm$ 15,4	95,12 $\pm$ 15,9	0,003*
FEV1%/FVC%	74,4 $\pm$ 4,2	78,37 $\pm$ 4,8	NS
FRC%	107,5 $\pm$ 14,1	105,8 $\pm$ 25,6	NS
RV%	141,4 $\pm$ 14,1	129 $\pm$ 30,26	NS
TLC%	97,4 $\pm$ 9,27	109,4 $\pm$ 19	NS
Raw (cmH <sub>2</sub> O/l/min)	3,02 $\pm$ 1,14	1,76 $\pm$ 0,43	NS(0,08)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	60,8 $\pm$ 7,56	81,68 $\pm$ 13,9	0,002 *
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	49,94 $\pm$ 5,14	40,6 $\pm$ 2,95	0,0006*
pH	7,38 $\pm$ 0,016	7,4 $\pm$ 0,018	0,02*
TR (min)	283,14 $\pm$ 100,75	274,12 $\pm$ 112,9	NS
IAH	41,98 $\pm$ 24,9	39,3 $\pm$ 21,24	NS
SaO <sub>2</sub> basal	89,14 $\pm$ 5,11	95,6 $\pm$ 1,84	0,002*
SaO <sub>2</sub> mínima	63,52 $\pm$ 15,8	70,7 $\pm$ 16,28	NS

SAOS HC: pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipercapnia diurna; SAOS no HC: pacientes eucápnicos en vigilia; IMC: índice de masa corporal; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espirado en primer segundo; FRC: capacidad residual funcional; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total (expresados en porcentaje del valor predicho); raw: resistencia de vía aérea; pH, PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>: valores de gasometría arterial respirando aire ambiente, en condiciones basales; TR: tiempo de registro polisomnográfico; IAH: índice de apneas-hipopneas; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno basal y mínima durante el sueño; NS: diferencias no significativas entre ambos grupos.  
\*Diferencias significativas (p < 0,05).

TABLA II  
Respuesta ventilatoria y de la P0,1 al CO<sub>2</sub>. Grupo total (n = 15)

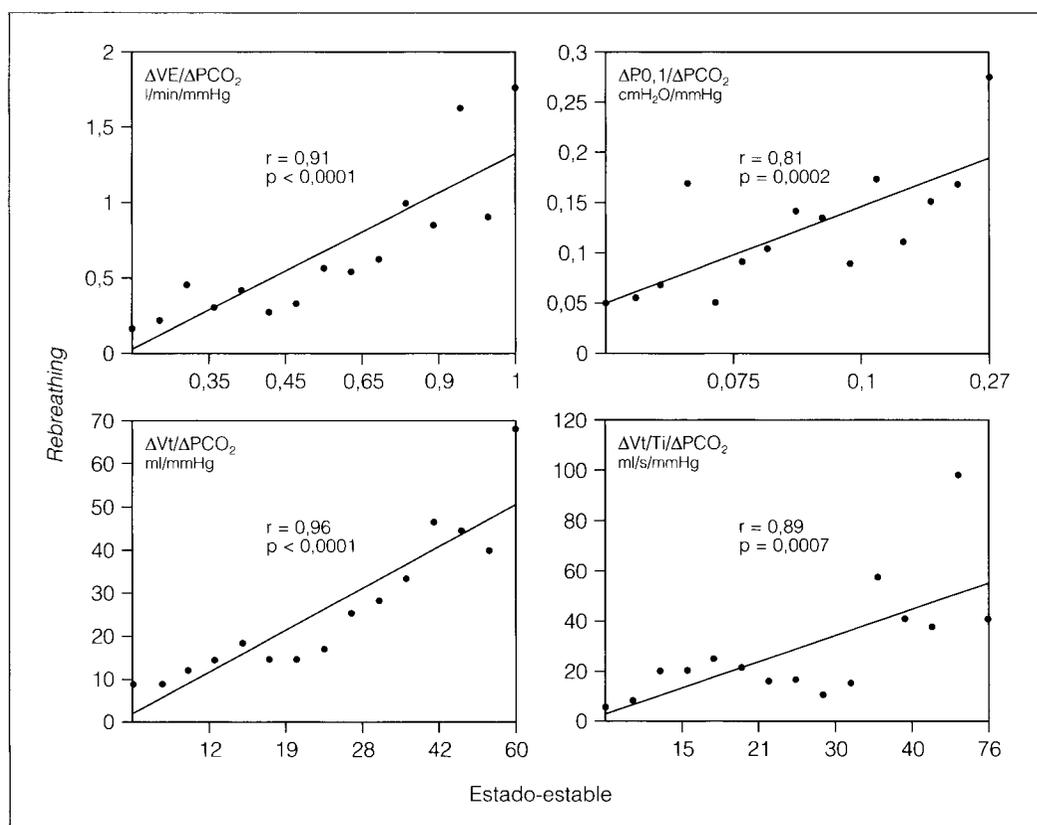
	Estado-estable	Rebreathing	p	r (Pearson)
$\Delta$ VE/ $\Delta$ PCO <sub>2</sub> (l/min/mmHg)	0,64 $\pm$ 0,35	0,67 $\pm$ 0,48	NS	0,91
$\Delta$ Vt/ $\Delta$ PCO <sub>2</sub> (ml/mmHg)	28,3 $\pm$ 16,2	26,4 $\pm$ 16,9	NS	0,96
$\Delta$ Vt/Ti/ $\Delta$ PCO <sub>2</sub> (ml/sg/mmHg)	28,8 $\pm$ 20,9	29,41 $\pm$ 23,78	NS	0,89
$\Delta$ P0,1/ $\Delta$ PCO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)	0,11 $\pm$ 0,076	0,117 $\pm$ 0,058	NS	0,81

Comparación de los incrementos en VE, Vt, Vt/Ti y P0,1 en relación al aumento de presión de CO<sub>2</sub> espirado obtenidos por ambos métodos de estimulación hipercápnica. NS: diferencias no significativas mediante prueba de la t pareada.

de 55,13  $\pm$  8,92 años, todos ellos con un IAH > 10 en el estudio polisomnográfico realizado durante una noche completa y sin obstrucción al flujo aéreo (FEV1/FVC% de 76,46  $\pm$  4,9%). En lo que respecta a los gases arteriales, siete de los pacientes tenían valores de PaCO<sub>2</sub>, respirando aire ambiente durante la vigilia, superiores a 45 mmHg (49,9  $\pm$  5,1 mmHg), el resto mantenía una adecuada ventilación alveolar (PaCO<sub>2</sub> 40,6  $\pm$  2,9 mmHg). Los pacientes hipercápnicos (grupo I) presentaron una mayor edad, una menor capacidad vital forzada y un menor FEV1 que los normocápnicos (grupo II). No mostraron diferencias en el resto de los parámetros antropométricos (incluyendo el índice de masa corporal) y funcionales analizados. En los datos de polisomnografía sólo evidenciamos un menor nivel en la saturación de O<sub>2</sub>, al comienzo del registro, en los pacientes del grupo I (tabla I).



Fig. 1. Correlación entre técnica de *rebreathing* y estado-estable. Correlación de Pearson entre las pendientes analizadas tras estimulación hipercápnica por ambos métodos (*rebreathing* y estado-estable).



La comparación entre los resultados obtenidos tras estimulación hipercápnica mediante las técnicas de *rebreathing* y estado-estable en el grupo total de enfermos estudiados queda reflejada en la tabla II. No encontramos diferencias significativas en ninguna de las pendientes analizadas:  $\Delta VE/\Delta PCO_2$ ,  $\Delta Vt/\Delta PCO_2$ ,  $\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$  y  $\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$ . Así mismo, el coeficiente de correlación de Pearson obtenido entre los valores aportados por ambos métodos fue siempre superior a 0,81, siendo más estrecha la relación en las pendientes de VE y Vt ( $r = 0,91$  y  $r = 0,96$ ; respectivamente; fig. 1).

El estudio de estas pruebas de estimulación hipercápnica, *rebreathing* y estado-estable, en cada uno de los

grupos por separado queda reflejado en las tablas III y IV. Los datos obtenidos por cada una de estas técnicas en los pacientes pertenecientes a un mismo grupo no mostraron diferencias y la correlación lineal fue significativa ( $p < 0,05$ ), con unos valores de  $r > 0,62$ . Sí obtuvimos diferencias en las pendientes de VE, Vt y Vt/Ti en relación al CO<sub>2</sub> espirado entre individuos pertenecientes a distintos grupos (fig. 2), con un valor de p idéntico para ambas técnicas ( $p = 0,03$ ). Con respecto a P<sub>0,1</sub> la comparación de los valores obtenidos en los distintos grupos con la técnica de estado-estable mostró una diferencia muy próxima a la significación ( $p = 0,09$ ), mientras que sí fue estadísticamente significativa cuando enfrentamos los datos del *rebreathing* calculados respecto a este parámetro ( $p = 0,0003$ ).

La concordancia entre los valores del *rebreathing* y los del estado-estable se estudió de acuerdo con lo propuesto por Bland y Altman<sup>19</sup>. La representación gráfica (fig. 3) muestra que prácticamente la totalidad de las diferencias entre los valores obtenidos por ambos métodos se hallaban distribuidas entre los límites de concordancia en cada uno de los parámetros analizados.

### Discusión

El presente estudio pone de manifiesto que los enfermos con SAOS e hipercapnia diurna muestran una respuesta ventilatoria reducida ante la estimulación con carbónico y que las técnicas de estimulación hipercápnica

TABLA III  
Respuesta ventilatoria y de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub>.  
Pacientes hipercápnicos (n = 7)

	Estado-estable	Rebreathing	p	r (Pearson)
$\Delta VE/\Delta PCO_2$ (l/min/mmHg)	0,42 ± 0,23	0,39 ± 0,17	NS	0,91
$\Delta Vt/\Delta PCO_2$ (ml/mmHg)	18,4 ± 9,3	15,9 ± 6,6	NS	0,91
$\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$ (ml/s/mmHg)	15,6 ± 7,8	15,2 ± 6,38	NS	0,62
$\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$ (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)	0,074 ± 0,04	0,072 ± 0,018	NS	0,75

Comparación de los incrementos en VE, Vt, Vt/Ti y P<sub>0,1</sub> en relación al aumento de presión de CO<sub>2</sub> espirado obtenidos por ambos métodos de estimulación hipercápnica. NS: diferencias no significativas mediante test de Wilcoxon.



nica aportan resultados prácticamente superponibles a la hora de valorar el estado del control ventilatorio de estos pacientes.

Estudios anteriores<sup>7-10</sup> habían concluido que, en enfermos con SAOS, la coexistencia de obstrucción al flujo aéreo era el principal factor determinante en el desarrollo de la hipoventilación diurna. Sin embargo, en el estudio presentado, no podemos afirmar que éste sea el mecanismo patogénico principal de la insuficiencia ventilatoria ya que hemos eludido a enfermos con EPOC con la finalidad de obviar la influencia de la obstrucción difusa de la vía aérea en la génesis de la hipercapnia.

Resulta difícil atribuir la deficiente respuesta evidenciada en nuestra experiencia exclusivamente a una afectación central en el control respiratorio (menor capacidad de estimulación de quimioceptores centrales y/o centros respiratorios), debido a que nos valemos de medidas indirectas dependientes de la mecánica pulmonar a la hora de valorar esta respuesta ventilatoria frente a estímulos químicos. Aunque en nuestro estudio ambos grupos de pacientes partían de un índice de masa corporal similar y se excluyeron aquellos con EPOC y enfermedades restrictivas distintas a la obesidad, existían diferencias en las pruebas funcionales realizadas, observándose una menor FVC y FEV1 y una tendencia a unas mayores resistencias en la vía aérea en aquellos pacientes con hipoventilación diurna. Aunque desconocemos el motivo exacto de las diferencias mecánicas entre normocápnicos e hiperzápnicos, es posible que una desigual distribución de la grasa corporal, mayor acumulación en cuello y tronco en los individuos hiperzápnicos, condicione unas vías superiores más estrechas (mayor *raw*) y menor compliancia torácica (menor FVC y FEV1). Alternativamente, dichas diferencias pueden ser el reflejo de un impulso neuromuscular más reducido en enfermos con hipoventilación diurna que en eucápnicos, lo que iría en concordancia con los hallazgos obtenidos en la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub>. Por otro lado, experiencias previas han puesto de manifiesto que la quimiosensibilidad está atenuada por el envejecimiento al encontrar que la respuesta ventilatoria frente a estimulación hiperzápnica es más elevada en jóvenes que en ancianos<sup>20</sup>; sin embargo, el rango de edad en que se mueven los grupos de pacientes analizados no parecen justificar las diferencias encontradas según los valores normales suministrados por Jones et al<sup>21</sup>. Además, en estos trabajos sólo analizan la pendiente  $\Delta VE/\Delta PCO_2$  como índice de respuesta ventilatoria mientras que en esta experiencia también encontramos diferencias significativas en otros parámetros más representativos del estado del impulso neuromuscular tras estimulación química.

La P0,1 fue introducida en un intento de evaluar el estado de los centros respiratorios independientemente de la mecánica pulmonar o la musculatura. Representa la máxima presión generada durante los primeros 0,1 segundos de un esfuerzo inspiratorio normal cuando la boca ha sido ocluida al comienzo de la inspiración. En este período el sistema respiratorio no está influenciado por la fuerza y la presión registrada refleja, principalmen-

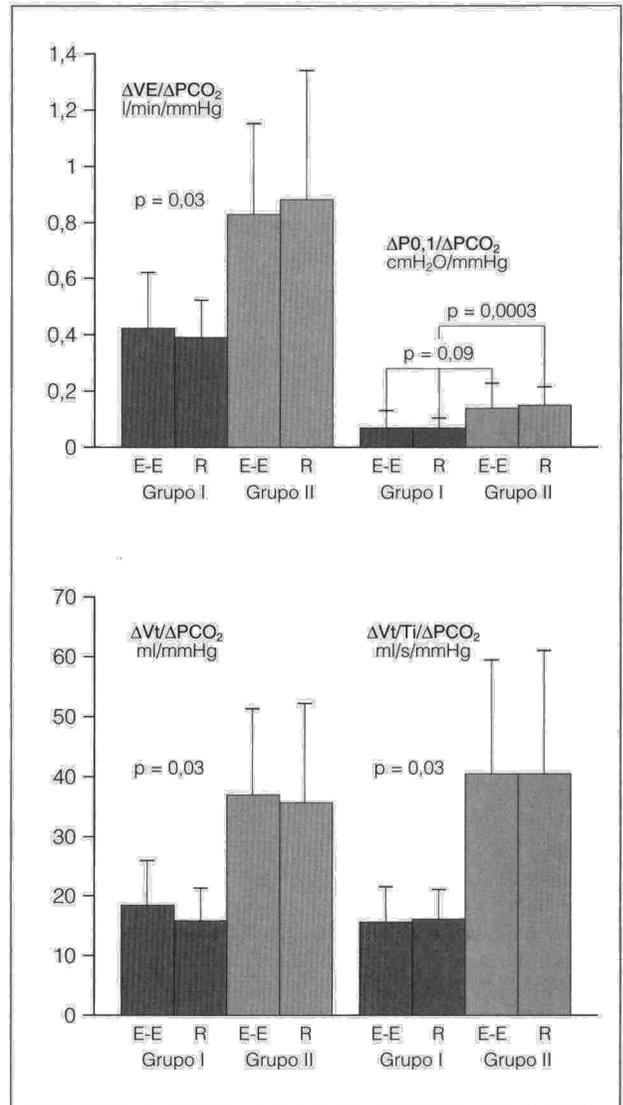


Fig. 2. Comparación de respuesta ventilatoria y P0,1 tras estimulación con CO<sub>2</sub> entre enfermos hiperzápnicos y eucápnicos mediante estado-estable y rebreathing. Grupo I: pacientes hiperzápnicos; grupo II: pacientes no hiperzápnicos. E-E: técnica de estado-estable; R: técnica de rebreathing.

\*Representación de media y desviación estándar. Diferencias significativas entre ambos grupos mediante test de U de Mann-Whitney.

TABLA IV  
Respuesta ventilatoria y de la P0,1 al CO<sub>2</sub>.  
Pacientes eucápnicos (n = 8)

	Estado-estable	Rebreathing	p	r (Pearson)
$\Delta VE/\Delta PCO_2$ (l/min/mmHg)	0,83 ± 0,34	0,88 ± 0,49	NS	0,95
$\Delta Vt/\Delta PCO_2$ (ml/mmHg)	37,0 ± 16,3	35,8 ± 18,1	NS	0,95
$\Delta Vt/Ti/\Delta PCO_2$ (ml/s/mmHg)	40,3 ± 22,4	40,4 ± 26,13	NS	0,71
$\Delta P0,1/\Delta PCO_2$ (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)	0,142 ± 0,086	0,15 ± 0,053	NS	0,92

Comparación de los incrementos en VE, Vt, Vt/Ti y P0,1 en relación al aumento de presión de CO<sub>2</sub> espirado obtenidos por ambos métodos de estimulación hiperzápnica. NS: diferencias no significativas mediante test de Wilcoxon.

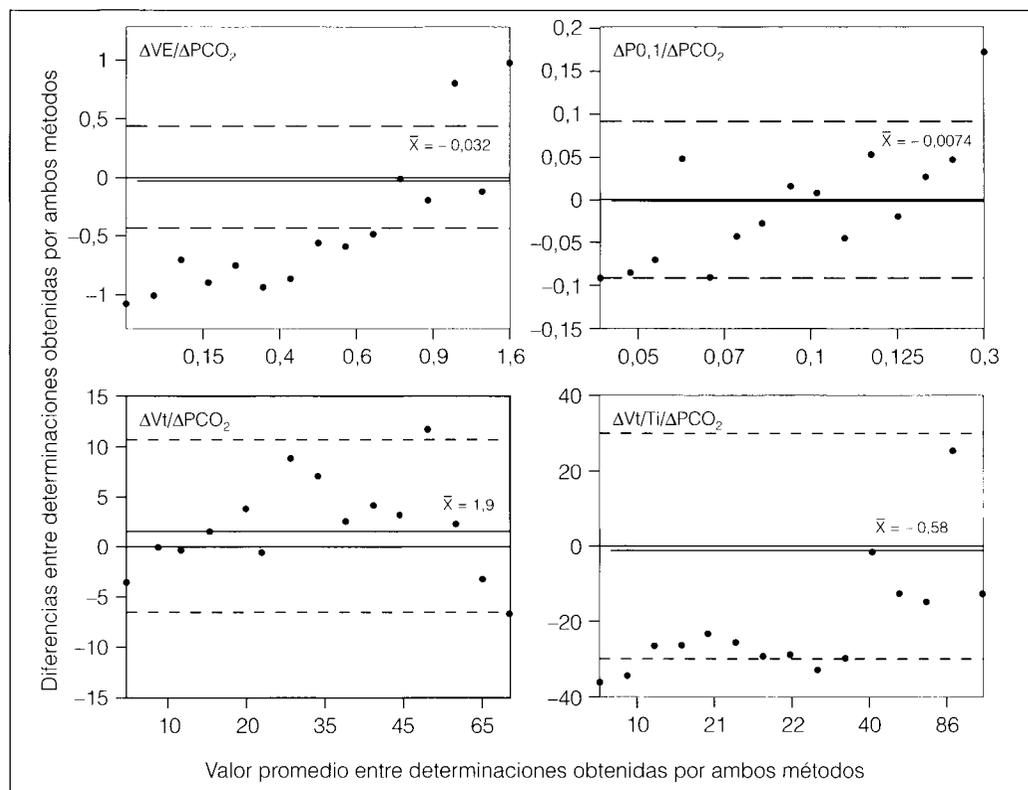
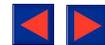


Fig. 3. Concordancia entre las medidas obtenidas mediante *rebreathing* y estado-estable. Incrementos ( $\Delta$ ) de VE, P0,1, Vt y Vt/Ti con respecto a  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> espirado.

Gráficamente se representa en el eje de ordenadas la diferencia de las pendientes de cada parámetro analizado por ambas técnicas y en el de abscisas su valor promedio. La línea continua próxima a 0 representa la media ( $\bar{X}$ ) de las diferencias obtenidas por ambos métodos. La línea discontinua representa los límites de concordancia, calculados sumando al valor medio anterior 1,96 veces la desviación estándar de las diferencias ( $\bar{X} \pm 1,96$ ).

te, el impulso central<sup>22</sup>. También se ha atribuido un significado similar a la razón Vt/Ti o flujo inspiratorio<sup>23</sup>, por lo que podemos presumir, en virtud de los resultados, que existe una respuesta deficitaria en sujetos hipercápnicos a nivel central en relación a aquellos con adecuado grado de ventilación. Hallazgos similares han sido descritos por diferentes autores en el contexto de esta patología<sup>10-13</sup>, aunque en estas experiencias no se excluyó la existencia de una enfermedad obstructiva asociada. Otras evidencias que apoyan esta hipótesis están en algunas series cortas en las que se ha conseguido solucionar la hipercapnia tras distintos tratamientos que incluyen la traqueotomía, progesterona y CPAP<sup>24-26</sup>, sin modificación de factores relativos a la mecánica pulmonar.

Una vez aceptada esta afectación de quimioceptores y/o centros respiratorios en enfermos con SAOS e hipercapnia diurna, otro aspecto ampliamente debatido ha sido si esta alteración ocurre de forma primaria en ellos o es secundaria a un embotamiento de la respuesta de los quimioceptores ante estímulos químicos como la hipercapnia y la hipoxia, debida a la fragmentación del sueño y/o la exposición crónica a episodios repetitivos durante la noche de desaturación y elevación de la presión parcial de anhídrido carbónico durante las apneas. Se ha demostrado que en individuos normales, la privación total de sueño en una sola noche produce una disminución en un 20% de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia<sup>27</sup> y por otro lado se objetivó la reversibilidad de la afectación del control respiratorio cuando se corrigieron algunas situaciones que mantenían una hipoxemia crónica (individuos

expuestos a altas altitudes<sup>28</sup> o con cardiopatías cianosantes<sup>29</sup>). En nuestra experiencia, al igual que en publicaciones anteriores<sup>2,7,9</sup>, no hemos encontrado diferencias entre la gravedad de los acontecimientos nocturnos en los 2 grupos analizados que justificasen las diferencias gasométricas diurnas. Sí encontramos una diferencia en la edad, siendo mayor la de los individuos que mantenían una situación de hipoventilación crónica. Podemos suponer que la hipercapnia puede estar relacionada no con la magnitud de los eventos respiratorios nocturnos, sino con el tiempo de padecimiento de estas alteraciones. Esta hipótesis ha sido sugerida recientemente por Gold et al<sup>30</sup> al estudiar a pacientes con obesidad moderada y apnea del sueño, comprobando que presentaban una menor respuesta ventilatoria hipercápnica que un grupo control con idéntico grado de obesidad. Para ellos las alteraciones de la función pulmonar y del control ventilatorio en estos enfermos con SAOS representarían una etapa intermedia dentro de un continuum que se iniciaría en obesos normales y finalizaría en el síndrome de Pickwick. Por otra parte Lopata et al<sup>31</sup>, estudiando la actividad diafragmática mediante electromiograma en relación al incremento de presión alveolar de CO<sub>2</sub> ( $\Delta$ EMG<sub>di</sub>/ $\Delta$ PaCO<sub>2</sub>), encuentran que pacientes con SAOS y enfermos con síndrome de obesidad hipoventilación presentan una respuesta similar a individuos normales pero inferior a obesos sin patología asociada. Concluyen que los primeros son incapaces de incrementar el impulso respiratorio neural para compensar la carga impuesta por la obesidad a los músculos respiratorios.



Por último, se había postulado que la clave de las diferencias entre las técnicas utilizadas en la valoración de la respuesta al CO<sub>2</sub> era que en el *rebreathing* cualquier medida de PCO<sub>2</sub> en aire espirado se encontraría más estrechamente relacionada con la PCO<sub>2</sub> de la sangre venosa cerebral y por tanto sería una medida más fiable que la cuantía del estímulo que actuaría a nivel de receptor central. Se suponía que el método de estado-estable, de mayor duración, permitiría una compensación de los cambios inducidos en el pH en los quimioceptores centrales, causando una reducción en las pendientes de respuesta ventilatoria con respecto al método de *rebreathing*<sup>15</sup>. Han sido publicadas muy pocas comparaciones entre estas técnicas en diferentes patologías respiratorias (EPOC<sup>15</sup> y obesidad hipoventilación<sup>32</sup>); estas series aunque con escaso número de pacientes y analizando únicamente ΔVE/ΔPaCO<sub>2</sub>, encuentran unas pendientes prácticamente idénticas en el análisis del control ventilatorio mediante ambos métodos. Similares hallazgos hemos obtenido en nuestro estudio en el análisis de una población mayor, con lo que parece improbable una mitigación del estímulo a nivel central por mecanismos amortiguadores de los cambios en pH en el período de tiempo entre el comienzo de la estimulación con carbónico y el período de estabilidad. Las diferencias para P<sub>O</sub><sub>2</sub>, cuando comparamos los distintos grupos de pacientes utilizando ambas técnicas, se deben a la ligera mayor dispersión de datos obtenida con la prueba de estado-estable y creemos que se subsanaría con la inclusión de un mayor número de enfermos en el análisis.

En definitiva, dentro de los acontecimientos que provocan el fallo respiratorio en el SAOS, parece que el progresivo deterioro del control ventilatorio es un factor crítico y presumiblemente la apnea del sueño antecede a la hipoventilación diurna con lo que puede considerarse un elemento importante en la patogénesis de este fenómeno. Por otro lado, la técnica de *rebreathing* y la de estado-estable ofrecen resultados superponibles en la valoración de la respuesta ventilatoria ante estimulación con carbónico en esta patología, por lo que es preferible la utilización de la primera de ellas en este tipo de estudios debido a la mayor rapidez de su realización.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-484.
- Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome: a reevaluation of the "Pickwickian Syndrome". *Chest* 1986; 89: 627-635.
- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811-818.
- Naimark A, Cherniack RM. Compliance of respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15: 377-382.
- Cullen HC, Formel PF. The respiratory defects in extreme obesity. *Am J Med* 1963; 32: 525-531.
- Holley HS, Milic Emili J, Becklade MR, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J Clin Invest* 1967; 46: 475-481.
- Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 920-924.
- Leech JA, Önal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92: 807-813.
- Chan CS, Grunstein RR, Bye PTP, Woolcock AJ, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation. Comparison of hypercapnic and eucapnic patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.274-1.278.
- Krieger J, Sforza E, Apprill M, Lampert E, Weizenblum E, Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96: 729-737.
- Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, Epstein H, Freinberg I, Goldring R. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 451-457.
- Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Okita S, Tojima H, Kuriyama T et al. Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 164-169.
- Sullivan CE, Grunstein RR, Marrone O, Berthon-Jones M. Sleep apnea. Pathophysiology: upper airway and control of breathing. En: obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment. Guilleminault C, editor. Nueva York 1990; 49-69.
- Rebuck AS. Mesurement of ventilatory response to CO<sub>2</sub> b rebreathing. *Chest* 1976; 70 (Supl): 118-121.
- Dempsey JA. CO<sub>2</sub> response: stimulus definition and limitations. *Chest* 1976; 70 (Supl): 114-118.
- Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR). Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Ed. Doyma, 1985.
- Dubois AB. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volumen. A comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35: 322-326.
- Burki NK. Measurements of ventilatory regulation. *Clin Chest Med* 1989; 10: 215-226.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
- Kronenberg RS, Drage CW. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *J Clin Invest* 1973; 52: 1.812-1.819.
- Jones RL, Neary JM, Thomas GR. Valores normales de la respuesta de la ventilación hipercápnica: efectos de la edad y capacidad ventilatoria. *Respiration* (ed. esp.) 1994; 4: 183-188.
- Cherniack NS, Lederer DH, Althoff MD, Kelsen SG. Occlusion pressure as a technique in evaluating respiratory control. *Chest* 1976; 70 (Supl): 137-141.
- Milic-Emili MD; Grunstein MM. Drive and timing components of ventilation. *Chest* 1976; 70 (Supl): 131-133.
- Guilleminault C, Cumminskey J. Progressive improvement of apnea index and ventilatory response to CO<sub>2</sub> after tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 14-20.
- Kimura H, Tatsumi K, Kunitomo F, Okita S, Tojima H, Kouchiyama S et al. Progesterone therapy for sleep apnea syndrome evaluated by occlusion pressure responses to exogenous loading. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1.198-1.206.
- 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: 177-181.
- Cooper KR, Phillips BA. Effect of short sleep loss on breathing. *J Appl Physiol* 1982; 53: 855-858.
- Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodel JE, Pilley GP, Grover RP. Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *J Clin Invest* 1971; 50: 186-195.
- Edelman NH, Lahiri S, Brando L, Cherniack NS, Fishman AP. The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart disease. *N Engl J Med* 1970; 282: 405-411.
- Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1.325-1.329.
- Lopata M, Önal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 640-645.
- Kryger M, Quesney LF, Holder D, Gloor P, MacLeod P. The sleep deprivation syndrome of the obese patient. A problem of periodic nocturnal upper airway obstruction. *Am J Med* 1974; 56: 531-538.