



Editorial

Apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: *overlap* o síndrome

Obstructive Sleep Apnea Syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: Overlap or Syndrome

 Marta Marín-Oto^{a,*} y José M. Marín^{b,c}
^a Departamento de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España


Para los epidemiólogos, la EPOC y la apnea obstructiva del sueño (AOS) son entidades que se definen por variables fácilmente mensurables, $FEV_1/FVC < 0,70$ e $IAH > 5$, respectivamente. En el caso de la EPOC, la cosa se complica algo porque el sujeto afecto debe presentar síntomas respiratorios y tener antecedentes de riesgo (p. ej., historia de tabaquismo)^{1,2}. La AOS es una entidad clínica que se define por la presencia de 5 o más apneas o hipopneas por hora de sueño (índice de apnea-hipopnea [IAH]). Cuando el paciente presenta síntomas diurnos asociados entonces el cuadro se define como «síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño» (SAOS o SAHS)³.

Establecer la prevalencia de ambas entidades es relativamente sencillo; tan solo se necesita realizar cuestionarios clínicos de enfermedades respiratorias y de somnolencia, espirometría y poligrafía de sueño. Con esta metodología sabemos que la prevalencia de ambas entidades en nuestro país es del 10% para EPOC⁴ y del 19% en varones y del 15% en mujeres para AOS⁵. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se realizó simultáneamente todas estas pruebas que demostrarían la prevalencia solapada de EPOC/AOS. Esta información es relevante porque EPOC y AOS ocupan casi el 50% de las consultas especializadas de neumología en nuestro país⁶. Los escasos estudios de base clínica no indican que los pacientes con EPOC muestren mayor prevalencia asociada de AOS, ni viceversa⁷. En un silogismo aristotélico se podría asumir que si un 10% de la población adulta padece EPOC y en un 10-20% coexiste AOS, la prevalencia de solapamiento EPOC/AOS afectará entre el 1 y el 2% de esta población.

Para el clínico, más importante que una cuantificación del problema, es reconocer la coexistencia de las 2 entidades y cómo manejarlas a nivel individual. La EPOC es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista de su presentación clínica

y de su pronóstico. Actualmente es frecuente la presentación de un paciente con historia de tabaquismo y sobrepeso/obesidad, que consulta por disnea de esfuerzo, síntomas de bronquitis crónica, sueño no reparador y tendencia a la retención de líquidos. Este fenotipo recuerda al históricamente descrito como «abotargado azul» en las fases finales de su enfermedad⁸. Ahora reconocemos que muchos de ellos sufren AOS y/o hipoxemia nocturna. En la dirección del síndrome asma/EPOC (ACOS), ¿Podemos considerar a este tipo de paciente como portador de un «síndrome EPOC/AOS»? ¿se trata de un fenotipo de EPOC? No consideramos que exista evidencia actual para definir a estos pacientes con EPOC de esta manera. Por un lado, los factores de riesgo para desarrollar AOS entre pacientes con EPOC, son los mismos que entre los no-EPOC: obesidad, malformaciones cráneo-faciales, retención de líquidos⁹. Estos factores son modificables y ello no encaja bien con el carácter «irreversible» del concepto síndrome o fenotipo. Por otro lado, desconocemos si existe un «genotipo» específico que predisponga a los fumadores a desarrollar un tipo de EPOC de perfil EPOC/AOS.

Desde el punto de vista de la AOS, sabemos que existe importante inflamación de la vía aérea superior (VAS) que se reduce con tratamiento específico¹⁰. Por otra parte, en pacientes con EPOC, el nivel de inflamación de las vías aéreas bajas es incrementado en presencia de AOS¹¹. Por último, en ratones sometidos a hipoxia intermitente (evento protagonista en AOS), aparece daño alveolar secundario a un exceso de inflamación y estrés oxidativo local¹². Todos estos factores pueden contribuir a la patogenia de la EPOC. Por el contrario, la EPOC *per se* no determina el desarrollo de la AOS excepto de forma indirecta. Por ejemplo, los fumadores activos muestran una mayor de inflamación de la VAS lo que agravaría la AOS. En dirección contraria, en fases de EPOC avanzada, cuando el paciente pierde peso, la severidad de la AOS si coexiste, puede aliviarse.

Durante el sueño, EPOC y AOS muestran grados variables de hipoxia sistémica, sostenida o intermitente, respectivamente. El nivel basal de la SaO_2 y la intensidad de la hipoxemia nocturna han sido reconocidas desde hace años como factores esenciales en

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: marta.marin.oto@gmail.com (M. Marín-Oto).

el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) en EPOC¹³. En sujetos con AOS sola, esta relación no ha sido todavía establecida. En pacientes con EPOC y AOS asociada, la desaturación nocturna de O₂ es más intensa durante los episodios apnéicos y, de hecho, la coexistencia de HTP en estos casos es más frecuente que en EPOC o AOS solos¹⁴. Además de la hipoxia, durante el sueño, hay un exceso de estrés oxidativo y actividad simpática en ambas entidades. Ambos fenómenos son considerados como mecanismos intermedios para explicar el aumento de morbimortalidad cardiovascular en EPOC y en AOS por separado: sin embargo, no ha sido demostrado un efecto sinérgico en pacientes con solapamiento EPOC/AOS.

Un argumento que impide considerar el solapamiento de EPOC/AOS como un «síndrome», es la ausencia de biomarcadores clínicos o biológicos específicos, de una historia natural diferente respecto a la de ambas entidades por separado o de un tratamiento común para todos los pacientes con EPOC/AOS. En el momento actual de conocimiento, debe sospecharse y confirmar los diagnósticos de EPOC y AOS en función de las guías actuales^{1,3}. El tratamiento de pacientes con EPOC y AOS debe individualizarse especialmente. Nuestra recomendación respecto al manejo de la AOS en casos de EPOC es que se realice una titulación manual en un centro especializado. Durante el registro poligráfico se debe establecer el modo específico de presión positiva aérea (CPAP, BiPAP) y la necesidad de O₂ suplementario.

En un futuro próximo, la investigación en esta área debe aclarar la prevalencia de AOS y/o de hipoxemia nocturna en pacientes con EPOC y su influencia en la historia natural de la enfermedad. Este conocimiento debe seguirse de los correspondientes ensayos clínicos que mejoren los tratamientos actuales. Al respecto, la cohorte española CHAIN de pacientes con EPOC incluye un sub-estudio que evalúa la coexistencia de AOS¹⁵. Este estudio actualmente en desarrollo proporcionará información pronóstica relevante sobre la entidad «EPOC/AOS» y definirá las líneas futuras para su tratamiento.

Bibliografía

1. Vogelmeir CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. Arch Bronconeumol. 2017;53:128–49.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017;53:324–35.
3. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2011;47:143–56.
4. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64:863–8.
5. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:685–9.
6. Pellicer C, Fullana J, Cremades MJ, Rivera ML, Perpiñá M. Perfil de una consulta de neumología de ámbito comarcal. Arch Bronconeumol. 1996;32:447–52.
7. Marín JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:325–31.
8. Filley GF. Emphysema and chronic bronchitis: Clinical manifestations and their physiologic significance. Med Clin North Am. 1967;51:283–92.
9. Marín JM, Carrizo SJ. Overlap syndromes of sleep and breathing disorders. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, editores. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th edition Philadelphia: Elsevier Inc; 2017. p. 1179–88.
10. Vicente E, Marín JM, Carrizo SJ, Osuna CS, González R, Marín-Oto M, et al. Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2016;48:1108–17.
11. Wang Y, Hu K, Liu K, Yang J, Dong Y, Nie M, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2015;16:1123–30.
12. Tuleta I, Stöckigt F, Juergens UR, Pizarro C, Schrickel JW, Kristiansen G, et al. Intermittent hypoxia contributes to the lung damage by increased oxidative stress, inflammation, and disbalance in protease/antiprotease system. Lung. 2016;194:1015–20.
13. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarango C, Kutka N, Fletcher JG, et al. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. Chest. 1989;95:757–64.
14. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1995;151:82–6.
15. López-Campos JL, Peces-Barba G, Soler-Cataluña JJ, Soriano JB, de Lucas Ramos P, de-Torres JP, et al., en nombre del grupo de estudio CHAIN. Chronic obstructive pulmonary disease history assessment in Spain: A multidimensional chronic obstructive pulmonary disease evaluation. Study methods and organization. Arch Bronconeumol. 2012;48:453–9.