

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**

---

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

HIPERCAPNIA NOCTURNA Y OXIGENOTERAPIA EN EL PACIENTE CON  
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. CARACTERIZACIÓN  
FENOTÍPICA, PREDICCIÓN Y MANEJO.

JULIA TÁRREGA CAMARASA

HIPERCAPNIA NOCTURNA Y OXIGENOTERAPIA EN EL PACIENTE CON  
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. CARACTERIZACIÓN  
FENOTÍPICA, PREDICCIÓN Y MANEJO.

Julia Tárrega Camarasa

Barcelona, 2007

Director: Joaquín Sanchis Aldás

Co - Director: Antonio Antón Albisu

## ABREVIATURAS

ATS:	American Thoracic Society
AHS:	Apnea- hipopnea del sueño
CO:	Monóxido de carbono
CoHb:	Carboxihemoglobina
CPAP:	Presión positiva continua en al vía aérea
CRQ:	Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica
CT90:	Tiempo de registro con SpO <sub>2</sub> < 90%
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
Dif (A - a) O <sub>2</sub> :	Diferencia alveolo – arterial de oxígeno
EEG:	Electroencefalograma
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERS:	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub> :	Volumen espirado en el primer segundo
FVC:	Capacidad vital forzada
FEV <sub>1</sub> / FVC:	Relación FEV <sub>1</sub> /FVC
FiO <sub>2</sub> :	Fracción inspiratoria de oxígeno
f:	Frecuencia respiratoria
FRC:	Capacidad residual funcional
FVC:	Capacidad vital forzada
GOLD:	Global Initiative on Chronic Obstructive Lung Disease
HN:	Hipoventilación nocturna
HTA:	Hipertensión arterial sistémica
HTP:	Hipertensión arterial pulmonar
HVN:	Hipoventilación nocturna secundaria a la oxigenoterapia
IA:	Índice de apnea/hora
IAH:	Índice de apnea-hipopnea/hora
IH:	Índice de hipopnea/hora
IMC:	Índice de masa corporal
IRC:	Insuficiencia respiratoria crónica
Kco:	Transferencia al monóxido de carbono ajustada por el volumen alveolar
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
MRC:	Medical Research Council
NOTT:	Nocturnal Oxygen Therapy Trial
NREM:	Fase de sueño no REM
O <sub>2</sub> :	Oxígeno

OCD:	Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria
OLP:	Oxígeno Líquido Portátil
P <sub>0.1</sub> :	Presión de oclusión en los primeros 100 milisegundos.
PaCO <sub>2</sub> :	Presión parcial arterial de dióxido de carbono
PACO <sub>2</sub> :	Presión alveolar de dióxido de carbono
PaO <sub>2</sub> :	Presión parcial arterial de oxígeno
PAP:	Presión arteria pulmonar
PEEP:	Presión positiva al final de la espiración
PEmax:	Presión espiratoria máxima
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> :	Presión de dióxido de carbono al final de la espiración
pH:	Concentración de hidrogeniones
PImax:	Presión inspiratoria máxima
PSG:	Polisomnografía convencional
P6MM:	Prueba de caminar de 6 minutos
REM:	Movimiento rápido de ojos
RV:	Volumen residual
RVO <sub>2</sub> :	Respuesta ventilatoria a la hipoxemia
RVCO <sub>2</sub> :	Respuesta ventilatoria a la hipercapnia
SAHS:	Síndrome de apnea - hipopnea obstructiva del sueño
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SF-36:	Cuestionario de salud SF-36
SGRQ:	Cuestionario de salud Sant George
SNC:	Sistema nervioso central
SpO <sub>2</sub> :	Saturación de oxihemoglobina medida con pulsioxímetro
TLC:	Capacidad pulmonar total
T <sub>Lco</sub> :	Transferencia al monóxido de carbono
VA:	Volumen alveolar
VC:	Capacidad vital
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> :	Relación espacio muerto/volumen circulante
V <sub>E</sub> :	Ventilación minuto
VNI:	Ventilación no invasiva
V/Q:	Relación ventilación – perfusión
V <sub>T</sub> :	Volumen circulante
VVM:	Ventilación voluntaria máxima
%v.ref:	Porcentaje respecto al valor de referencia

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica .....	1
1.2 Regulación de la ventilación.....	4
1.2.1 – Centros respiratorios y modulación de la ventilación .....	4
1.2.1.1 – Control químico .....	5
1.2.1.2 – Control mecánico.....	6
1.2.1.3 – Control del comportamiento.....	7
1.2.2 – Regulación de la ventilación durante el sueño.....	7
1.2.3 – Regulación de la ventilación en la EPOC .....	8
1.3 Insuficiencia respiratoria crónica en la EPOC.....	13
1.3.1 – Causas de hipoxemia .....	13
1.3.1.1 Manifestaciones sistémicas de la hipoxemia crónica .....	15
1.3.2 – Causas de hipercapnia.....	18
1.3.2.1 Manifestaciones sistémicas de la hipercapnia crónica.....	19
1.4 Sueño .....	21
1.4.1 – Generalidades.....	21
1.4.2 – Cambios fisiológicos durante el sueño .....	21
1.4.3 – Efecto del sueño en la EPOC .....	23
1.4.4 – Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño .....	24
1.4.5 – SAHS y EPOC – síndrome de solapamiento .....	27
1.4.6 – Oxigenoterapia y sueño.....	27
1.5 Oxigenoterapia crónica domiciliaria.....	29
1.5.1 – Efectos fisiológicos de la oxigenoterapia en la EPOC estable .....	29
1.5.1.1 – Ventilatorios.....	29
1.5.1.2 – Cardiovasculares.....	30
1.5.1.3 – Hematológicos.....	30
1.5.1.4 – Función neuropsíquica .....	31
1.5.2 – Beneficios clínicos de la oxigenoterapia en la EPOC estable .....	31
1.5.2.1 – Supervivencia .....	31
1.5.2.2 – Tolerancia al esfuerzo .....	32
1.5.2.3 – Ingresos y estancia hospitalaria.....	33
1.5.2.4 – Disnea .....	33
1.5.2.5 – Calidad de vida relacionada con la salud.....	33
1.5.2.6 – Sueño.....	34
1.5.3 – Indicaciones de la OCD.....	35
1.5.3.1 – Convencionales .....	35
1.5.3.2 – Situaciones especiales en la EPOC.....	36
1.5.3.3 – Otras situaciones clínicas .....	36
1.5.4 – Sistemas de administración.....	37
1.5.4.1 – Fuentes de oxígeno.....	37
1.5.4.2 – Sistemas de administración al paciente.....	37
1.5.5 - Riesgos de la oxigenoterapia .....	39
1.6 Hipercapnia secundaria a la oxigenoterapia.....	41
1.6.1 – En fase aguda .....	41
1.6.2 – En fase estable .....	43
1.6.2.1 – Causas de hipercapnia.....	43
1.6.2.2 – Hipercapnia secundaria a la oxigenoterapia .....	44
1.7 Significado clínico de la hipercapnia en pacientes con EPOC y OCD. ....	47
1.7.1 – Efecto sobre la supervivencia.....	47
1.7.2 – Efecto sobre el músculo .....	49
1.7.3 – Efecto sobre el miocardio .....	54
1.7.4 – Efecto sobre la calidad de sueño.....	56
<b>2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS</b> .....	<b>59</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	<b>60</b>

<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>61</b>
<b>5. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>62</b>
5.1 Tipo de estudio .....	62
5.2 Selección de los pacientes.....	62
5.2.1 Criterios de inclusión .....	62
5.2.2 Criterios de exclusión .....	62
5.3 Clasificación de los pacientes .....	63
5.4 Métodos .....	64
5.4.1 Esquema del estudio.....	64
5.4.2 Medida de variables .....	64
5.4.2.1 Variables dependientes .....	70
5.4.2.2 Variables independientes .....	70
5.4.3 Cambios en función de la forma de administración del oxígeno.....	71
5.4.4 Análisis estadístico.....	71
5.4.4.1 Cálculo del tamaño muestral .....	71
5.4.4.2 Estadística descriptiva.....	72
5.4.4.3 Estadística inferencial.....	72
5.4.4.4 Modelo predictivo .....	73
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>74</b>
6.1 Estadísticos descriptivos .....	74
6.2 Prevalencia de la HVN .....	80
6.3 Caracterización fenotípica de la HVN .....	82
6.3.1 Respuesta hiperóxica.....	86
6.3.2 Respuesta de los centros respiratorios.....	86
6.3.2.1 Respuesta ventilatoria a la hipoxemia .....	88
6.3.2.2 Respuesta ventilatoria a la hipercapnia .....	92
6.3.3 Coexistencia del SAHS .....	98
6.3.4 Otros aspectos .....	98
6.3.4.1 Función cardíaca .....	98
6.3.4.2 Tolerancia al esfuerzo .....	99
6.3.4.3 Calidad de vida relacionada con la salud.....	100
6.3.4.4 Calidad de sueño.....	100
6.4 Predicción de la HVN .....	102
6.5 Modificación de la HVN en función de la forma de administración del oxígeno. ...	104
6.5.1 Incremento nocturno en l/min .....	104
6.5.2 Administración con FiO <sub>2</sub> controlada a través de mascarilla tipo Venturi .....	107
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>110</b>
7.1 Prevalencia de la HVN.....	110
7.2 Caracterización fenotípica de los pacientes con HVN. ....	114
7.3 Predicción de la HVN .....	129
7.4 HVN y modos de administración de la oxigenoterapia. ....	130
7.4.1 Incremento nocturno del caudal de oxígeno .....	130
7.4.2 Administración con FiO <sub>2</sub> controlada a través de mascarilla tipo Venturi .....	131
7.5 Limitaciones del estudio .....	135
<b>8. RESUMEN.....</b>	<b>137</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>142</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>143</b>
10.1 Respuesta de los centros respiratorios .....	143
10.2 Análisis estadístico .....	143
10.3 Becas y premios .....	143
10.4 Comunicaciones a congresos .....	143
10.5 Publicaciones.....	144
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>145</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sociosanitario de gran magnitud por su elevada prevalencia<sup>1</sup>, su impacto en la calidad de vida<sup>2</sup> y por el coste social y económico que supone<sup>3</sup>.

La última definición de la EPOC se deriva del documento de consenso de la ATS / ERS<sup>4</sup> tras la revisión de las recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la EPOC publicadas en 1995 por ambas sociedades<sup>5,6</sup>. En ellas se considera a la EPOC como una enfermedad, prevenible y tratable, que se caracteriza por la presencia de limitación crónica al flujo aéreo no totalmente reversible, habitualmente progresiva y que se asocia con respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas nocivas o gases, principalmente debidas al tabaquismo. También produce consecuencias sistémicas importantes. No distinguen entre las 2 entidades que clásicamente se han agrupado bajo el concepto de EPOC: bronquitis crónica y el enfisema. Ni incluyen la presencia de obstrucción al flujo aéreo no reversible asociada con asma, bronquiectasias, fibrosis quística o tuberculosis.

El mecanismo más frecuentemente implicado en la enfermedad es el consumo crónico de tabaco. Sin embargo, sólo el 15-20% de fumadores van a desarrollar EPOC. Otros factores como el sexo, la presencia de hiperreactividad bronquial, la contaminación atmosférica, antecedentes laborales, la dieta, algunas exposiciones ambientales en la primera infancia y un nivel socioeconómico bajo podrían influir en su desarrollo. Factores genéticos podrían aumentar la susceptibilidad individual ante la exposición de factores ambientales. La respuesta anómala a la inflamación junto con el desequilibrio entre proteasas y

antiproteasas en el pulmón y el estrés oxidativo van a ser los responsables de la aparición de hipersecreción mucosa y disfunción ciliar, limitación al flujo aéreo e hiperinsuflación pulmonar, así como las alteraciones en el intercambio de gases, el desarrollo de hipertensión pulmonar y efectos sistémicos que caracterizan a estos pacientes.

Una relación FEV<sub>1</sub>/FVC tras la administración de broncodilatador  $\leq 0.7$  confirma el diagnóstico. El FEV<sub>1</sub> clasifica la gravedad. Los límites propuestos para su clasificación son arbitrarios y varían según las distintas normativas (tabla 1.1 y 1.2)<sup>4;7;8</sup>.

*Tabla 1.1* Clasificación de la EPOC según documento de consenso de la ATS / ERS.

Gravedad	FEV <sub>1</sub> /FVC pbd	FEV <sub>1</sub> %val.ref
Riesgo*	> 0.7	$\geq 80$
Leve	$\leq 0.7$	$\geq 80$
Moderada	$\leq 0.7$	50 – 80
Grave	$\leq 0.7$	30 -50
Muy grave	$\leq 0.7$	< 30

FEV<sub>1</sub>/FVC pbd = relación volumen espirado en el primer segundo/ capacidad vital forzada tras el broncodilatador; FEV<sub>1</sub>%val.ref = volumen espirado en el primer segundo según los valores de referencia. \*Riesgo: fumadores o expuestos a contaminantes con tos, expectoración o disnea.

*Tabla 1.2* Clasificación de la EPOC según normativas SEPAR y GOLD.

	FEV <sub>1</sub> % val.ref				
	Riesgo	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
<b>SEPAR</b>		60 – 80	40 – 59	< 40	
<b>GOLD</b>	Síntomas*	$\geq 80$	50 – 80	30 – 50	< 30 < 50 + IRC*

FEV<sub>1</sub>%val.ref = volumen espirado en el primer segundo según los valores de referencia; Síntomas\*: tos y expectoración; IRC: insuficiencia respiratoria crónica (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg y/o PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg respirando aire ambiente al nivel del mar).

El impacto de la enfermedad en cada individuo depende no solo del grado de obstrucción al flujo aéreo, también influye la intensidad de los síntomas y las complicaciones derivadas de la enfermedad. Por otra parte, el manejo de la enfermedad suele ser sintomático y el grado de afectación funcional no siempre se correlaciona con los síntomas que refieren los pacientes. Además del FEV<sub>1</sub>, el IMC<sup>9;10</sup> y la disnea<sup>11</sup> han sido útiles en la predicción de la supervivencia de estos pacientes. Recientemente, Celli et al<sup>12</sup> han descrito el *índice BODE* que incluye el IMC, el FEV<sub>1</sub>, el grado de disnea (medida con la escala MRC modificada) y la capacidad de esfuerzo (medida con el P6MM) para clasificar la gravedad de la EPOC. Predice la mortalidad mejor que la medición única del FEV<sub>1</sub>, probablemente porque refleja mejor las consecuencias sistémicas de la EPOC.

Su prevalencia varía entre países<sup>13</sup>. En España, se estima en un 9% en la población entre 40-69 años. Cuando se analiza únicamente la población de fumadores asciende al 15% mientras que en el subgrupo de no fumadores la prevalencia es del 4%. Al compararla por sexos, encontramos una prevalencia del 14% en varones frente a un 4% en mujeres<sup>1;14;15</sup>. Responsable de una parte importante de las consultas médicas, visitas a urgencias y hospitalizaciones, es, en la actualidad, la cuarta causa mundial de muerte con tendencia a aumentar en las próximas décadas, probablemente debido al incremento de mortalidad en las mujeres por el aumento del hábito tabáquico<sup>16</sup>. En España supone la quinta causa más común de muerte entre los varones y la séptima para las mujeres<sup>17</sup>.

El tratamiento de la EPOC está encaminado a frenar la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas. Sólo el abandono del hábito tabáquico y la oxigenoterapia crónica domiciliaria, en situación de insuficiencia respiratoria crónica, han demostrado frenar la progresión de la enfermedad.

## **1.2 REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN**

### **1.2.1 – CENTROS RESPIRATORIOS Y MODULACIÓN DE LA VENTILACIÓN**

La función primordial del sistema respiratorio es proporcionar oxígeno y eliminar dióxido de carbono según las demandas metabólicas del organismo. El acto de la respiración es espontáneo y se realiza sin esfuerzo consciente. El pulmón y la pared torácica no poseen ritmicidad intrínseca y la periodicidad de la respiración depende de centros neuronales, conocidos como centros respiratorios, situados en el bulbo raquídeo y la protuberancia. Reciben información aferente múltiple y envían señales que permiten la contracción coordinada de los diversos grupos musculares respiratorios que, al generar cambios en la presión intratorácica, producen movimientos del aire hacia y desde los pulmones con lo que se consigue mantener el equilibrio en los gases sanguíneos.

La localización anatómica exacta de los centros respiratorios no está del todo clara. Se reconoce la existencia de 3 grupos neuronales interconectados: el grupo respiratorio DORSAL, localizado en el núcleo ventrolateral del tracto solitario, recibe impulsos aferentes de los quimiorreceptores periféricos y mecanorreceptores vía nervio glosofaríngeo y vago. Son neuronas principalmente inspiratorias; el grupo respiratorio VENTRAL que incluye neuronas inspiratorias y espiratorias; y el grupo respiratorio PONTINO, formado por los centros apnéusico y neumotáctico, incluye neuronas que actúan al final de la inspiración y principio de la espiración y se cree que podrían jugar su papel modulando el ritmo respiratorio.

Los impulsos desde los centros respiratorios se conducen por la médula espinal y los nervios frénicos e intercostales hacia la musculatura respiratoria.

Inicialmente, se produce un aumento del volumen circulante ( $V_T$ ) manteniendo constante la frecuencia respiratoria que sólo va a verse afectada cuando el incremento de la ventilación es muy marcado.

La localización precisa del “*generador central*” del ritmo respiratorio se desconoce y se postula que funciona como un modelo con inhibición recíproca de neuronas inspiratorias y espiratorias que se ve afectado por estímulos químicos, mecánicos y de comportamiento.

### 1.2.1.1 – Control químico

La elevación de la presión arterial de  $CO_2$  estimula la ventilación de forma lineal. Cambios en la  $PaCO_2$  son detectados tanto por quimiorreceptores centrales, situados el bulbo raquídeo cerca de los centros respiratorios, como por quimiorreceptores periféricos localizados en el cuerpo carotídeo. Los primeros responden principalmente a cambios en el pH del LCR secundarios a la difusión de  $CO_2$  a través de la barrera hemato-encefálica y son responsables de 2/3 de la respuesta ventilatoria mediada por este estímulo; respuesta que resulta más lenta pero más mantenida que la que se consigue a través del estímulo de los quimiorreceptores periféricos. También se ha descrito la presencia de receptores al  $CO_2$  en la vía aérea sobre todo en animales, sin embargo el papel de los mismos en el hombre no está claro.

La hipoxia produce un incremento de la descarga de neurotransmisores del cuerpo carotídeo probablemente mediado por cambios en ADP o calcio intracelular y desencadena un aumento hiperbólico en la ventilación. Sin embargo, la hipoxia aparece como estímulo menos potente que la  $PCO_2$  ya que ha de disminuir por debajo de 60 mm Hg para aumentar la ventilación. Por otra parte, la hipoxemia mantenida ( $PaO_2 < 35$  mmHg) puede actuar como depresor de los

centros respiratorios al inhibir la función cerebral por disminución del aporte constante de oxígeno que precisa el tejido neuronal.

Hay diversos factores que pueden influir en el control químico de la ventilación como pueden ser factores genéticos o la presencia de acidosis y alcalosis metabólica. La coexistencia de ambos estímulos, hipercapnia e hipoxemia, produce un efecto multiplicador sobre el incremento de la ventilación. Situaciones de mayor actividad metabólica como puede ser el ejercicio, la hipertermia o la presencia de hipertiroidismo, producen un aumento de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. En el lado opuesto, situaciones en las que la actividad metabólica está disminuida (hipotiroidismo) producen una marcada disminución de la respuesta ventilatoria a estímulos químicos que puede llegar a desencadenar hipoventilación severa. La presencia de obstrucción al flujo aéreo o alteraciones en la caja torácica, la hipercapnia mantenida, la restricción pulmonar extratorácica, la obesidad y la administración de fármacos que actúan como estimulantes o depresores del SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos generales, aminofilina, progesterona, etc.) entre otros pueden afectar al control químico de la ventilación.

#### **1.2.1.2 - Control mecánico**

Los receptores localizados en la vía aérea y parénquima pulmonar responden a estímulos como insuflación, deflación e irritación, y actúan principalmente inhibiendo la inspiración. Su activación hace que se acorte el ciclo respiratorio y con ello el volumen corriente dando lugar a una respiración rápida y superficial, necesaria para mantener las necesidades ventilatorias. Determinados receptores localizados en la pared torácica, así como los de las articulaciones y

músculos de extremidades participan en la estimulación de la ventilación durante el ejercicio.

### **1.2.1.3 - Control del comportamiento**

El sistema respiratorio también se usa para funciones no respiratorias como el habla, la tos, la deglución y la risa entre otros, que son dirigidas desde centros neurológicos superiores. Además, el ser humano tiene la capacidad de actuar de forma voluntaria sobre el control de la ventilación. Y al mismo tiempo, la estimulación del sistema límbico, estructuras corticales, subcorticales y cerebelosas puede afectar al control del sistema respiratorio.

### **1.2.2 – REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN DURANTE EL SUEÑO**

El paso de la vigilia al sueño comporta importantes modificaciones en el control de la ventilación. Con el inicio del sueño se produce la pérdida del estímulo voluntario de la respiración, una disminución del metabolismo basal y un descenso del impulso ventilatorio desde las áreas suprapontinas a las neuronas respiratorias medulares<sup>18</sup>. La respuesta de los centros respiratorios a estímulos mecánicos y químicos, incluida la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia, está disminuida<sup>19-24</sup>. Se han descrito diferencias en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia durante la fase NREM según el sexo, mientras que en el hombre está claramente disminuida, en mujeres no se observan diferencias respecto a la vigilia<sup>25-27</sup>. Se piensa que estas diferencias se deben, tal vez, al nivel de impulso ventilatorio en vigilia, mucho mayor en el varón que en la mujer<sup>26</sup>. Respecto a la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en fase NREM, sólo los trabajos de Berthon-Jones<sup>23</sup> y Davis<sup>28</sup> han demostrado diferencias entre hombres y mujeres. La disminución de la respuesta ventilatoria durante la fase REM es

mucho más acusada, sin observarse diferencias entre sexos. Durante el sueño paradójico existe marcada hipotonía de la musculatura intercostal y la respiración depende fundamentalmente de la actividad del diafragma<sup>29;30</sup>. Se observa un aumento de la resistencia de la vía aérea superior que puede predisponer a la aparición de eventos obstructivos en algunos pacientes<sup>31</sup> y aumenta el umbral de despertar frente a estímulos como la hipoxemia e hipercapnia pudiendo afectar a la duración de dichos eventos y repercutir en el intercambio de gases<sup>18</sup>.

El patrón ventilatorio también cambia a lo largo de las distintas fases del sueño. La respiración durante las fases NREM inestable (estadios 1 y 2) se muestra irregular, tanto en  $f$  como en  $V_T$ . Esta inestabilidad favorece la aparición de eventos respiratorios en sujetos con factores predisponentes. En sueño NREM estable (estadios 3-4) la respiración adopta un patrón extremadamente regular y de nuevo en la fase REM el patrón vuelve a ser irregular, con cambios frecuentes en el  $V_T$  y la  $f$ , especialmente en la fase donde se producen los movimientos rápidos oculares<sup>32</sup>.

Como consecuencia de todos estos cambios, la ventilación minuto ( $V_E$ ) desciende alrededor de un 10% respecto a la vigilia durante las fases NREM estable y en aproximadamente un 14% durante la fase REM<sup>29</sup>. Esta disminución de la ventilación va a provocar un incremento fisiológico de la  $PaCO_2$  entre 2 y 6,5 mm Hg y un descenso de la  $PaO_2$  entre 3,5 y 9,4 mm Hg<sup>30</sup>.

### 1.2.3 – REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN EN LA EPOC

El control de la ventilación puede estar alterado por diversos factores en el paciente con EPOC. El desequilibrio en el intercambio de gases y las diferencias en el contenido pulmonar de  $O_2$  y reservas de  $CO_2$  pueden afectar los cambios inmediatos de  $PO_2$  y  $PCO_2$  necesarios para estimular la ventilación. La

hiperinsuflación pulmonar que presentan estos pacientes con cambios en la configuración de la caja torácica y desoptimización del funcionamiento de músculos intercostales y diafragma, así como la presencia de PEEP intrínseca, supone un aumento de la carga inspiratoria e implica mayor impulso del centro respiratorio para conseguir un nivel óptimo de ventilación. Además, los centros respiratorios tienen que adaptarse a situaciones de mayor demanda ventilatoria, como la presencia de una agudización o el ejercicio, que en la situación de hipoxemia arterial que presentan muchos de estos pacientes puede desencadenar fatiga muscular. Por todo ello el sistema ha de elegir el patrón respiratorio que minimice el riesgo de fracaso ventilatorio.

La mayoría de los trabajos que han analizado la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en los pacientes con EPOC han demostrado una disminución de la misma<sup>33-37</sup> mucho más acusada en aquellos pacientes que ya presentan hipercapnia en vigilia<sup>34;38;39</sup>. Se postula que la presencia de hipercapnia crónica podría producir habituación de los centros respiratorios a la misma y ser la causa de la menor respuesta a este estímulo. Por otra parte, podría existir una alteración intrínseca de los centros respiratorios ya detectable incluso antes de la aparición de la enfermedad. Estudios realizados en familiares sanos de pacientes con EPOC e hipercapnia crónica demuestran menor sensibilidad de los centros respiratorios sobre todo frente a la hipoxemia pero también frente a la hipercapnia<sup>40-42</sup>. Por lo tanto, el control de la ventilación parece estar también influenciado por factores genéticos que deberían tenerse en cuenta en el desarrollo de la enfermedad.

La respuesta ventilatoria a la hipoxemia ha sido menos estudiada<sup>35;36;43</sup>. Bradley et al<sup>35</sup> la analizan en pacientes con EPOC con y sin hipoxemia crónica

( $\text{PaO}_2 < 55$  mm Hg) y encuentran que ésta es menor en el primer grupo, tanto en términos de  $V_E$  como de  $P_{0.1}$ , pero tras la corrección de la hipoxemia con la administración de oxígeno las diferencias en  $V_E$  desaparecen a expensas de adoptar una respiración más rápida y superficial. Tal vez sea este cambio de patrón respiratorio el responsable del desarrollo de hipercapnia que se produce en algunos de estos pacientes tras la administración de oxígeno y no el hecho, más ampliamente aceptado, de la desaparición del estímulo hipóxico. No se encontraron diferencias entre los pacientes hipoxémicos que además presentaban retención de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2 > 46$  mmHg) y los que no, tanto en términos de ventilación como de patrón respiratorio. Fleetham y colaboradores<sup>36</sup> no observan mejoría en la sensibilidad de los centros respiratorios a la hipoxemia en pacientes con EPOC e hipoxemia tras la corrección de la misma con la administración de oxígeno continuo o durante las horas de sueño (12h/día). En estos últimos observaron deterioro de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia en los 6 -12 meses de seguimiento. Con estos resultados defienden la teoría de que es la hipoxemia que presentan estos pacientes en la evolución de la enfermedad la responsable de la disminución de la respuesta de los centros respiratorios a este estímulo y no lo contrario. La presencia de hipercapnia potencia la respuesta ventilatoria a la hipoxemia, en términos de  $P_{0.1}$ , tanto en sujetos sanos como pacientes con EPOC severa<sup>44</sup>.

La respuesta de los centros respiratorios puede parecer no alterada cuando se mide con parámetros que no dependen tanto de la mecánica pulmonar como puede ser la  $P_{0.1}$  o la actividad eléctrica del músculo respiratorio. El impulso ventilatorio en reposo aparece aumentado en pacientes con EPOC, independientemente del nivel de  $\text{PaCO}_2$ <sup>45-47</sup>. La respuesta a la hipercapnia

progresiva también parece que se mantiene en estos pacientes sobre todo en aquellos con normocapnia<sup>34;35</sup>. Sin embargo, en los pacientes con hipercapnia crónica la respuesta se muestra disminuida<sup>34;35;45;48;49</sup> así como la respuesta a la hipoxemia<sup>35</sup>. El mayor impulso ventilatorio de estos pacientes podría ser el responsable de la sensación de disnea al esfuerzo que presentan<sup>47;50;51</sup>.

La actividad eléctrica de los músculos respiratorios, incluido el diafragma, está aumentada en pacientes con EPOC<sup>46;52</sup>. Topeli et al<sup>48</sup> cuando analizan la activación voluntaria del diafragma a un aumento de la carga inspiratoria en pacientes con EPOC, no encuentran diferencias en el impulso respiratorio ( $P_{0.1}$ ) en reposo entre el grupo normo e hipercápnic (3.3 ± 0.3 vs 3 ± 0.6 cm H<sub>2</sub>O) ni en la respuesta de éste a la hipercapnia (0.54 ± 0.19 vs 0.31 ± 0.12 cm H<sub>2</sub>O/mm Hg). Sin embargo, observan un grado máximo de activación, con menor variabilidad, en los 6 pacientes con hipercapnia ( $PaCO_2 > 47$  mm Hg) frente a los 9 normocápnicos ( $PaCO_2 < 43$  mm Hg) estudiados, a pesar de que se ha demostrado que la fuerza de los músculos inspiratorios es menor en el primer grupo<sup>46;53</sup>. Tal vez la presencia de acidosis respiratoria en los pacientes con hipercapnia crónica podría afectar la activación diafragmática y de músculos respiratorios, y ser la causa de la disminución de la ventilación que se observa en estos pacientes. A pesar de todo, el  $V_E$  se mantiene. El  $V_T$  así como el tiempo inspiratorio están disminuidos mientras que la  $f$  es mayor que en sujetos sanos<sup>35;36;45;46;52</sup>. Este patrón respiratorio adoptado para minimizar el riesgo de fracaso ventilatorio puede favorecer la hipoventilación al aumentar la ventilación del espacio muerto y, como consecuencia, la relación V/Q.

La hipercapnia en estos pacientes puede disminuir aun más la ventilación al alterar la función del diafragma<sup>54-58</sup>. La alcalosis metabólica secundaria a la

administración de diuréticos por presencia de *cor pulmonale* o retención de líquidos secundaria a la presencia de hipercapnia también puede actuar inhibiendo la ventilación.

### 1.3 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA EN LA EPOC

La insuficiencia respiratoria aparece cuando el aparato respiratorio fracasa en su función de ventilación e intercambio de gases necesarios para atender la actividad metabólica del organismo. En sujetos sanos el valor normal de  $\text{PaO}_2$  es de aproximadamente 95 mm Hg (85 – 100 mm Hg) y desciende en forma constante con la edad. La  $\text{PaCO}_2$  se considera normal con valores entre 37 - 43 mm Hg y no se ve afectada por la edad. No existe definición absoluta de los niveles de  $\text{PO}_2$  y  $\text{PCO}_2$  arteriales que indiquen insuficiencia respiratoria. Se asume, teniendo en cuenta la curva de disociación de la hemoglobina, el descenso de  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg o una  $\text{PaCO}_2 > 50$  mm Hg, en reposo, vigilia y respirando aire ambiente a nivel del mar. La disminución de la  $\text{PO}_2$  de forma aguda es una situación grave que puede poner en peligro la vida del paciente. En la hipoxemia crónica, sin embargo, se producen cambios adaptativos que permiten sobrevivir a ella.

#### 1.3.1 – CAUSAS DE HIPOXEMIA

En el desarrollo de la hipoxemia intervienen varios mecanismos, siendo cuatro los más importantes.

- 1- Alteraciones de la relación ventilación-perfusión: la relación V/Q de cada unidad alveolar determina la presión alveolar y por tanto, la presión capilar alveolar de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$ . La falta de concordancia entre la ventilación y el flujo sanguíneo origina la mayoría de los defectos del intercambio gaseoso que se producen en las enfermedades pulmonares. Las unidades con una relación V/Q baja inducen hipoxemia que no se suele acompañar de hipercapnia. Para intentar equilibrar la relación V/Q se produce vasoconstricción arteriolar de estas unidades. Cuando la alteración afecta

difusamente a todo el pulmón se produce un aumento de la presión arterial y tendencia a desarrollar afectación de corazón derecho. En casos de zonas con relación V/Q elevada el mecanismo compensador es la broncoconstricción hipocapnica para intentar reducir el espacio muerto. Sin embargo, ninguno de los mecanismos compensadores son del todo efectivos por lo que en pacientes con EPOC podemos encontrar importantes alteraciones en el intercambio gaseoso que se corrige fácilmente con la administración de oxígeno a flujos bajos. Este es el mecanismo que más contribuye a la instauración de la insuficiencia respiratoria.

- 2- Hipoventilación alveolar: producida, por lo general, por patología extrapulmonar como pueden ser los trastornos centrales neurológicos que afectan al control de la ventilación, enfermedades neuromusculares, defectos de la caja torácica y la obesidad. Provoca siempre un aumento de  $PCO_2$ . La hipoxemia puede ser corregida con facilidad aumentando la  $FiO_2$ .
- 3- Alteración en la difusión: mecanismo responsable de la hipoxemia durante el ejercicio, se presenta como causa poco probable en situación de reposo ya que la difusión se ha de reducir a menos del 10% de su valor normal.
- 4- Cortocircuito derecha - izquierda: no parece que interviene en la hipoxemia en fase estable. En situación aguda puede contribuir en un 10% de la hipoxemia observada. Se caracteriza por la poca respuesta a la administración de oxígeno que presenta y contribuye poco a la hipoxemia que desarrollan los pacientes con EPOC.

Factores no pulmonares como pueden ser la reducción del contenido de oxígeno (anemia, methemoglobinemias, intoxicación por CO, etc.), el ejercicio, la disminución del gasto cardíaco o aumento de las demandas metabólicas con mayor consumo de oxígeno pueden, también, colaborar al desarrollo de hipoxemia e incluso hipoxia tisular.

### **1.3.1.1 Manifestaciones sistémicas de la hipoxemia crónica**

La instauración progresiva de la hipoxemia permite el desarrollo de mecanismos adaptativos a la misma. Se optimiza el transporte y aporte de oxígeno a los tejidos con incremento de la ventilación alveolar y del flujo sanguíneo (gasto cardíaco), aumenta la masa eritrocitaria, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, aumenta la concentración intracelular de mioglobina y conservación de oxígeno por vasoconstricción arterial. Se intenta mejorar el aporte celular de sustratos y se producen adaptaciones del metabolismo celular para evitar la hipoxia tisular. Se va a producir un incremento de la **VENTILACIÓN** en respuesta a la hipoxia que puede ser percibido como sensación de disnea por algunos pacientes.

La hipoxemia produce vasoconstricción pulmonar que va a contribuir al desarrollo de **HIPERTENSIÓN PULMONAR** (HTP) y cor pulmonale. Se considera que existe HTP en la EPOC cuando el valor de la PAP media es superior a 20 mm Hg. Los mecanismos patogénicos de la HTP en la EPOC son complejos. La vasoconstricción pulmonar ha sido considerada el mecanismo fundamental. La disfunción endotelial, el remodelado de vasos pulmonares, la poliglobulia y la destrucción enfisematosa del lecho vascular capilar también pueden intervenir en el desarrollo de HTP<sup>59</sup>. Las alteraciones funcionales y estructurales de la circulación pulmonar ya se pueden apreciar en fases iniciales de la enfermedad

en las que aun no se ha desarrollado hipoxemia<sup>60;61</sup> e incluso, en pacientes fumadores que no presentan obstrucción al flujo aéreo<sup>62;63</sup>. Por lo tanto, el daño endotelial por componentes del humo del tabaco podría constituir la alteración inicial y predisponer a que factores como la hipoxemia o la inflamación desencadenen el desarrollo de HTP al incidir sobre el remodelado que afecta a arterias musculares pulmonares y vasos precapilares<sup>61;64;65</sup>. Se produce un engrosamiento de la capa intima y cierto grado de hipertrofia muscular<sup>63;64</sup> que van a ser, en última instancia, los responsables de la aparición de HTP en estos pacientes. La presencia de HTP se asocia con peor pronóstico<sup>66-70</sup>, peor evolución clínica y mayor utilización de recursos sanitarios<sup>71</sup>.

Se ha descrito efecto deletéreo directo sobre la **FUNCIÓN CARDIACA**<sup>72</sup> con disminución de la contractilidad miocárdica y del consumo máximo de oxígeno<sup>73</sup>. El gasto cardíaco, en reposo, se consigue mantener expensas de la poliglobulia que presentan estos pacientes.

Se producen **ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS**. El desarrollo de poliglobulia secundaria al aumento de la secreción de eritropoyetina renal en respuesta a una insuficiente liberación de oxígeno tisular va a incrementar la viscosidad sanguínea y favorecer, así, la formación de trombos. Los niveles de eritropoyetina se relacionan también con la concentración sérica de monóxido de carbono. Por lo tanto, el incremento de los niveles de carboxihemoglobina secundarios al tabaquismo también puede influir en el desarrollo de policitemia<sup>74</sup>. Se ha descrito aumento del tamaño de las plaquetas y disminución de su vida media, así como alteración de su función<sup>75-77</sup>. La hipoxia produce cambios en la síntesis y liberación de sustancias vasoactivas derivadas del endotelio, promueve la proliferación celular en la pared vascular, y la síntesis de proteínas de la matriz

extracelular<sup>59</sup>. El grado de hipoxemia guarda relación correlación con el grado de alteración de la función endotelial en pacientes con EPOC en estadio terminal<sup>78</sup>.

Los pacientes con EPOC e hipoxemia presentan **ALTERACIÓN DE FUNCIONES NEUROPSÍQUICAS** tanto a nivel emocional como motor, con tendencia a la irritabilidad, ansiedad, merma de intelecto y predisposición a la depresión<sup>79-84</sup>. El grado de alteración se ha relacionado con el grado de hipoxemia<sup>85</sup> no estando claro el mecanismo responsable. Tal vez se deba al efecto sobre la acción de neurotransmisores y menos probable por efecto directo sobre el metabolismo cerebral. Asimismo, hay que tener en cuenta la edad avanzada que, habitualmente, presentan los pacientes con EPOC que desarrollan insuficiencia respiratoria crónica<sup>86</sup> y la probable contribución de la mala calidad de sueño que muestran estos pacientes.

Puede favorecer la presencia de **NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y AUTONÓMICA** con cambios similares a los observados en la neuropatía diabética<sup>87-91</sup>. La oxigenoterapia ha demostrado mejorar la neuropatía diabética observada en animales<sup>92</sup>, pero no hay datos sobre su efecto en humanos. Se ha descrito disfunción parasimpática por hipoxia en nervios autonómicos, manteniéndose la función simpática normal<sup>93</sup>.

La desaturación arterial relacionada con la ingesta puede contribuir a la **PÉRDIDA PROGRESIVA DE PESO** que observamos en fases evolucionadas. La hipercapnia, contribuye a la **RETENCIÓN DE SODIO** y a la aparición de edemas por disminución del flujo renal, activación del sistema renina-aldosterona y alteración de la autorregulación renovascular<sup>94;95</sup>. La disfunción del eje hipotálamo-hipofisario y la disminución de los niveles de testosterona observados en los pacientes con EPOC se correlacionan con los niveles de hipoxemia. Las

consecuencias clínicas de estas **ALTERACIONES ENDOCRINAS** no están claras<sup>96</sup>.

Episodios de desaturación nocturna o el empeoramiento de la hipoxemia diurna durante el **SUEÑO** van a afectar a la calidad de sueño<sup>97;98</sup>, se pueden asociar con la elevación de la PAP, con la presencia de arritmias nocturnas<sup>99-101</sup> y stress miocárdico<sup>99</sup>. La desaturación nocturna se asocia con peor supervivencia y se ha descrito mayor frecuencia de muertes en pacientes con EPOC durante el sueño.

### 1.3.2 - CAUSAS DE HIPERCAPNIA

La PaCO<sub>2</sub> normal es de 37 a 43 mmHg. No se ve afectada por la edad, tiende a descender con el ejercicio intenso y aumenta moderadamente con el sueño. Las causas que producen retención de PaCO<sub>2</sub> suelen ser las mismas que producen disminución de la PaO<sub>2</sub>, ya que cualquier proceso que interfiera con el transporte de O<sub>2</sub> también interfiere la transferencia de CO<sub>2</sub>. Hay que tener en cuenta los distintos coeficientes de difusión y el hecho de que la curva de disociación del CO<sub>2</sub> es más lineal que la de O<sub>2</sub>. Las dos causas más importantes de retención de CO<sub>2</sub> son:

- 1- Hipoventilación. Como se expresa en la *ecuación de ventilación alveolar* existe una relación inversa entre la ventilación y la PCO<sub>2</sub>:  $PACO_2 = VCO_2 / VA \times K$ . Por lo tanto, sólo el aumento de la ventilación podrá corregir la hipercapnia.
- 2- Desigualdad de la relación V/Q.

La presencia de hipercapnia refleja el fracaso ventilatorio. Fracaso que puede deberse tanto a factores pulmonares (intercambio de gases o mecánica

pulmonar) como extrapulmonares, entre los que se encuentran un menor impulso ventilatorio, la incapacidad de músculos respiratorios para hacer frente a la mayor demanda metabólica y, los cambios en el patrón ventilatorio con instauración de una respiración superficial que va a condicionar un aumento del espacio muerto. En la EPOC estable la combinación del aumento de resistencia de vía aérea superior y la disfunción de músculos respiratorios por la hiperinsuflación contribuyen a la persistencia de hipercapnia. Pero se ha postulado que la hipercapnia podría ser un mecanismo adaptativo para evitar la fatiga muscular en el intento de aumentar la ventilación para conseguir mantener un correcto intercambio gaseoso.

La retención de CO<sub>2</sub> puede provocar acidosis que a su vez puede llegar a tener efectos deletéreos a nivel multisistémico. Existen mecanismos para evitar el desarrollo de acidosis secundaria al aumento de CO<sub>2</sub> que actúan, tanto de forma inmediata a nivel de procesos de buferización celular, como a medio plazo a través de mecanismos de compensación renal.

### **1.3.2.1 Manifestaciones sistémicas de la hipercapnia crónica**

La presencia de hipercapnia va a tener efectos, principalmente, a nivel cardiovascular, muscular y de SNC. Se asocia con disminución de la contracción miocárdica por la acidosis secundaria. Tiene efecto vasodilatador coronario, excepto en situación de insuficiencia cardíaca, y favorece el aumento del flujo a zonas bien irrigadas en detrimento de zonas isquémicas. Va a potenciar la vasoconstricción hipóxica existente<sup>102</sup> y produce desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha lo que facilita la liberación de oxígeno a los tejidos. A nivel muscular se observa disminución de la contractilidad tanto de músculos esqueléticos como del diafragma. Produce disminución de las

resistencias vasculares cerebrales con aumento de la presión intracraneal y puede potenciar la existencia de hipoxia tisular cerebral si ésta ya existe previamente. Favorece el desarrollo de *cor pulmonale* en el paciente con EPOC. Produce vasodilatación sistémica y, como mecanismo compensador, se activan mecanismos neurohumorales que van a producir el incremento de niveles plasmáticos de noradrenalina, actividad de renina, vasopresina, hormona del crecimiento y cortisol que van a estimular la retención de líquidos. La mayor liberación del péptido natriurético atrial podría contrarrestar parcialmente estos efectos. Además se asocia con menor flujo renal que secundariamente va a activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En general, y si no se asocia a hipoxemia, suele ser bien tolerada clínicamente.

## 1.4 SUEÑO

### 1.4.1 – GENERALIDADES

El sueño, es un estado periódico, transitorio y reversible, imprescindible para el ser humano, en el que se producen numerosos cambios fisiológicos cuya función no está claramente establecida. En su regulación intervienen mecanismos homeostáticos y circadianos, así como otros factores individuales como la edad.

Se organiza en fases o estadios que se repiten en ciclos a lo largo del sueño. En la fase de adormecimiento (fase I: 5-10 % del sueño) se registra una actividad EEG difusa de 4 – 7 hertzios y de amplitud moderada. Posteriormente la fase II (40-50% del sueño), se caracteriza por la presencia de husos de sueño (12-14 hertzios) y complejos K. Los movimientos oculares son lentos y el tono muscular está conservado. En las fases III – IV, fases profundas, la actividad EEG consiste en ondas de 0,5 – 3 hertzios (ondas delta) y de amplitud elevada. No hay movimientos oculares y persiste tono muscular aunque disminuido. Aproximadamente a los 90 minutos de inicio del sueño se presenta la fase REM (20 – 25% del sueño) que se caracteriza por la presencia en el EEG de frecuencias de 3 – 7 hertzios, de baja a moderada amplitud, movimientos oculares rápidos y atonía completa de todos los músculos excepto el diafragma. En una noche normal se registran unos 4 o 5 ciclos de sueño NREM – REM, con mayor presencia de sueño profundo NREM al principio de la noche e incremento de fase REM al final de la misma.

### 1.4.2 – CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL SUEÑO

Con el inicio del sueño se produce alteración en la **MEMORIA** con dificultad para recordar hechos recientes<sup>103</sup>. Durante el sueño se producen cambios en el **SISTEMA NEUROVEGETATIVO**, aumenta el tono parasimpático sobre todo en

fase NREM (fases III - IV) mientras que el tono simpático tiende a disminuir. Éste se incrementa durante los microdespertares o “arousals”<sup>104</sup>. A nivel **CARDIOVASCULAR**, y como consecuencia de la actividad neurovegetativa, se produce reducción de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco, y de la presión arterial sistémica, probablemente debido a la disminución de las resistencias sistémicas por vasodilatación. Durante la fase REM pueden producirse fluctuaciones de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial como consecuencia de descargas del tono simpático<sup>105</sup>. El sueño también afecta la **FUNCIÓN GASTROINTESTINAL** y **RENAL**. Se produce disminución de la motilidad esofágica y del tránsito intestinal. La producción de ácidos gástricos y salivación disminuyen con lo que la digestión es más lenta<sup>106</sup>. La producción de orina en sueño NREM está disminuida por el descenso de la perfusión sanguínea renal, del filtrado glomerular y de una mayor reabsorción de agua. En REM la disminución de orina es más acusada. Además se producen cambios en la secreción nocturna de aldosterona con los cambios posturales.

La **TEMPERATURA CORPORAL** se reduce de 1 a 2 °C consecuencia de las variaciones circadianas y del umbral de regulación térmico. La mayor pérdida de calor al inicio del sueño, la mayor sudoración, la vasodilatación y la menor producción de calor también influyen. La producción **HORMONAL** también se va a ver afectada. La secreción de hormona del crecimiento está ligada a las fases III – IV del sueño y al igual que la prolactina, aumenta especialmente durante las primeras horas del sueño. Por el contrario, el sueño inhibe la producción de la hormona tiroestimulante y del cortisol.

La privación del sueño da lugar a una reducción en la **RESPUESTA INMUNE** y a un descenso en la producción de linfocitos lo que puede predisponer a mayor riesgo de contraer infecciones<sup>107;108</sup>.

A nivel del **SISTEMA RESPIRATORIO**, se produce cierto grado de hipoventilación, más acusada en fase REM, que habitualmente no afecta de forma significativa al intercambio gaseoso. Con el sueño desaparece el estímulo voluntario de la respiración y disminuye la respuesta de los centros respiratorios a estímulos mecánicos y químicos. Por otra parte aumenta la resistencia de la vía aérea superior y el umbral de despertar frente a estímulos como la hipoxemia y la hipercapnia. El patrón ventilatorio se modifica a lo largo de las distintas fases del sueño siendo extremadamente regular en sueño NREM estable mientras que en fase REM se observan cambios frecuentes en el  $V_T$  y la  $f$ .

#### 1.4.3 – EFECTO DEL SUEÑO EN LA EPOC

Los cambios ventilatorios que, de forma fisiológica, se producen durante el sueño no tienen consecuencias relevantes en el sujeto sano. Sin embargo, en el paciente con EPOC, que es muy vulnerable a los cambios que se producen en la mecánica y en el control de la ventilación durante el sueño<sup>109</sup>, pueden provocar un importante deterioro del intercambio de gases nocturno. El incremento de la resistencia de la vía aérea con el sueño parece ser similar en pacientes con EPOC y sujetos sanos. Sin embargo, la respuesta dilatadora de la vía aérea superior a incrementos de  $\text{PaCO}_2$  es significativamente menor en la EPOC<sup>110</sup>. Por otra parte, la reducción de la FRC, del  $V_T$  y de la  $V_E$ , contribuyen a incrementar el desequilibrio ventilación-perfusión<sup>111</sup>. La hipotonía muscular que acompaña a la fase REM y que afecta fundamentalmente a la musculatura accesoria, puede comprometer gravemente la mecánica pulmonar en los pacientes con una

actividad diafragmática limitada por la hiperinsuflación<sup>112</sup>. Además, la desfavorable posición en la curva de disociación de la hemoglobina en la que se encuentran estos pacientes en vigilia provoca que pequeños cambios en la PaO<sub>2</sub> tengan una mayor repercusión en la saturación arterial<sup>111</sup>. Por último, no hay que olvidar que el patrón respiratorio con respiración rápida y superficial que adoptan estos pacientes y la alcalosis metabólica frecuentemente asociada al tratamiento diurético crónico son factores que van a contribuir aun más al incremento de la hipoventilación asociada al sueño<sup>109;113-118</sup>. El resultado final de estas modificaciones es el incremento de la hipoxia y la hipercapnia durante el sueño.

La desaturación nocturna en la EPOC se ha asociado a un deterioro de la calidad de sueño<sup>97;98</sup>, a elevaciones de la PAP, presencia de arritmias nocturnas<sup>99-101</sup> y stress miocárdico, que puede llegar a ser similar al observado durante un esfuerzo submáximo<sup>99</sup>. También se ha relacionado con peor supervivencia y se ha descrito mayor frecuencia de muertes en pacientes con EPOC durante el sueño.

#### **1.4.4 - SINDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

El SAHS se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que provocan constantes desaturaciones de oxihemoglobina y despertares transitorios, dando lugar a un sueño fragmentado y no reparador, con somnolencia diurna y trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios.

La obstrucción de la vía aérea puede dar lugar a la aparición de apneas (obstrucción completa) o hipopneas (obstrucción parcial). Estos eventos respiratorios pueden ser obstructivos (se mantiene el esfuerzo respiratorio), mixtos (inicialmente falta el esfuerzo respiratorio que se recupera antes de

reanudarse el flujo aéreo) o centrales (el cese o disminución del flujo aéreo no se acompaña de esfuerzo respiratorio). La evaluación de los eventos respiratorios se hace de forma conjunta obteniendo el índice de apnea-hipopnea (IAH) que es el resultado de la suma de las apneas e hipopneas por hora de sueño. Se acepta como fisiológico un IAH de 10, y se ha visto que éste aumenta con la edad. El SAHS es una entidad clínica frecuente. En nuestro medio se estima una prevalencia entre el 2-5% de los varones de edad media siendo la prevalencia en mujeres algo menor<sup>119</sup>. La causa es multifactorial. Cualquier alteración a nivel de la orofaringe y/o hipofaringe que disminuya el calibre de la vía aérea o aumente su colapsabilidad puede predisponer al desarrollo del SAHS. La obesidad, el hipotiroidismo y las malformaciones maxilofaciales entre otras también influyen en su desarrollo. Los eventos respiratorios se deben al colapso inspiratorio de la faringe, favorecido por la pérdida de tono muscular de los músculos faríngeos durante el sueño. Se acompañan de cambios gasométricos con hipoxemia e hipercapnia progresiva y cambios de presión intratorácica que puede producir alteraciones del ritmo cardíaco e HTP. Los eventos respiratorios terminan con un despertar que interrumpe el estadio de sueño y provoca descarga adrenérgica con mayor tendencia a la taquicardia e HTA. Episodios similares repetidos durante el sueño producen una desestructuración del sueño con aumento de las fases superficiales y disminución del sueño profundo y REM.

Los síntomas más frecuentes son la presencia de ronquido, pausas respiratorias y somnolencia diurna. Algunos pacientes refieren dificultad para dormir o despertares breves y frecuentes durante el sueño, nicturia, boca seca y cefalea al despertar. Los cambios en la personalidad, el déficit de memoria y la dificultad para concentrarse también sugieren la presencia de un SAHS. Como

consecuencia de la somnolencia diurna estos pacientes tienen mayor accidentabilidad laboral y de tráfico. El SAHS se ha asociado, además, con HTA, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares.

La polisomnografía convencional, realizada en un laboratorio de sueño, es el método de elección<sup>120</sup> para el diagnóstico del SAHS. Consiste en el registro simultáneo de las variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias durante una noche entera, de forma vigilada en el laboratorio de sueño. Debido a la gran demanda de estudios se han introducido métodos diagnósticos simplificados, como es la poligrafía respiratoria que solo registra variables cardiorrespiratorias.

Los dos pilares básicos en el tratamiento del SAHS son las medidas higiénico-dietéticas (horario de sueño regular, pérdida de peso, evitar administración de ansiolíticos o sedantes, evitar bebidas alcohólicas, tratamiento de la obstrucción nasal, tratamiento postural evitando el decúbito supino) y la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Actúa como válvula neumática impidiendo el colapso estático y dinámico. La presión óptima debe adecuarse a cada paciente. El método más aconsejable para ello es la polisomnografía convencional. Se inicia el estudio con CPAP a 4 cmH<sub>2</sub>O y se va aumentando hasta conseguir eliminar los eventos respiratorios, los ronquidos y los periodos de incoordinación tóracoabdominal. Otros métodos que se utilizan son las CPAP automáticas o inteligentes en las que a través de la morfología de la onda inspiratoria y el ronquido se ajusta continuamente el nivel de CPAP. La aparición de efectos secundarios al tratamiento con CPAP es frecuente durante las primeras semanas, suelen ser leves y transitorios: congestión nasal, irritación cutánea, sequedad faríngea, ruido, conjuntivitis, cefalea, aerofagia. Una vez

iniciado el tratamiento se requieren controles para asegurar el cumplimiento, la tolerancia y el beneficio clínico.

#### **1.4.5 - SAHS y EPOC – SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO**

Tanto la EPOC como el SAHS son patologías frecuentes y pueden coincidir sin que exista relación causal entre ellas. Flenley<sup>113</sup> utilizó el término “síndrome de solapamiento” para describir la asociación del SAHS con entidades respiratorias tales como la EPOC, fibrosis quística o la enfermedad intersticial difusa. En la práctica clínica, sin embargo, se suele utilizar para referirse a la coexistencia de SAHS y EPOC. La prevalencia del SAHS en la EPOC, parece ser similar a la de la población general<sup>121</sup>. El paciente con síndrome de solapamiento suele presentar un deterioro del intercambio de gases superior al esperado para el grado de obstrucción. Así, se ha descrito desaturación arterial nocturna más intensa, mayor hipoxia e hipercapnia diurna y un incremento de la presión de arteria pulmonar tanto en reposo como durante el ejercicio, en comparación con el paciente con el mismo grado de obstrucción al flujo aéreo pero sin SAHS asociado<sup>122;123</sup>. En un paciente con EPOC se debe sospechar la coexistencia de un SAHS cuando refiera síntomas de hipoventilación al despertar (cefalea al despertar, somnolencia diurna) o sugestivos de un SAHS. También cuando presente HTP o complicaciones como policitemia o fallo cardiaco derecho con niveles de PaO<sub>2</sub> diurnos > 60 mmHg o bien, la insuficiencia respiratoria sea desproporcionada al grado de obstrucción.

#### **1.4.6- OXIGENOTERAPIA Y SUEÑO**

La oxigenoterapia durante el sueño corrige o mejora la desaturación nocturna pero puede favorecer la presencia de hipercapnia. Sólo los trabajos de

Calverley y Kearley<sup>97;124</sup> han descrito mejoría de la calidad de sueño en los pacientes con EPOC al administrar oxígeno. Estudios más amplios no han demostrado mejoría objetiva ni subjetiva con la administración de O<sub>2</sub><sup>98;125</sup>. Tal vez porque en el deterioro de la calidad del sueño de estos pacientes intervienen no sólo las alteraciones en el intercambio de gases sino otros múltiples factores como la disnea, el aumento de cargas inspiratorias, la medicación administrada (mayor utilización de hipnóticos, xantinas, betaadrenérgicos, etc.), la presencia de reflujo gastroesofágico, la retención de secreciones o la asociación con un síndrome de apneas del sueño.

La OCD no ha demostrado mejorar la supervivencia en aquellos pacientes que solo presentan desaturación nocturna sin evidencia de insuficiencia respiratoria diurna<sup>126-128</sup> a pesar de que la administración de O<sub>2</sub> elimina los aumentos transitorios de PAP nocturnos relacionados con las caídas de saturación de oxígeno<sup>127;129</sup>.

Cuando coexiste un SAHS, la OCD en la EPOC reduce el número total de eventos respiratorios. No afecta a la duración media de los episodios de apnea pero si que podría alargar los episodios de hipopnea<sup>130;131</sup>. A pesar de la administración de oxígeno a flujos bajos (<4 L/min) se observa mayor tendencia a desarrollar hipercapnia y acidosis respiratoria. La somnolencia diurna, subjetiva u objetiva, no se ve afectada por la oxigenoterapia<sup>132</sup>.

## 1.5 OXIGENOTERÁPIA CRÓNICA DOMICILIARIA

En 1772 Joseph Prestley aísla el oxígeno y Lavoisier describe sus propiedades en 1778. Años más tarde (1885), George Holtzaple lo utiliza con éxito para el tratamiento de un paciente de 26 años diagnosticado de neumonía. El primero que describe efectos deletéreos de la hipoxemia en voluntarios sanos fue JS Haldane. Petty realiza el primer prototipo de concentrador y Barach es el primero que desarrolla un sistema ambulatorio para permitir la administración de oxígeno durante el ejercicio. A partir de finales de los años 60 se empiezan a realizar los primeros estudios sistemáticos sobre los efectos fisiológicos y beneficios clínicos de la oxigenoterapia. Beneficios que se han demostrado únicamente en el paciente con EPOC.

### 1.5.1 - EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA OXIGENOTERAPIA EN LA EPOC ESTABLE

#### 1.5.1.1 - Ventilatorios

Con la administración de  $O_2$  se produce un aumento de la  $FiO_2$  pero el incremento de la  $PaO_2$  va a depender de la relación  $V/Q$ . La administración de  $O_2$ , al inhibir la vasoconstricción hipóxica, siempre empeora las relaciones  $V/Q$ , y como consecuencia se produce un aumento del espacio muerto/volumen corriente ( $V_D/V_T$ )<sup>133-135</sup>. Sin embargo, no parece afectar al shunt pulmonar en el paciente con EPOC. No se han descrito cambios significativos en el  $V_E$  con el paciente en reposo pero sí disminución de la ventilación durante el ejercicio<sup>136-138</sup>. Estos cambios no parece que se deban a disminución del impulso central<sup>139</sup> y tal vez puedan ser debidos a la reducción de la resistencia de la vía aérea observada y la mayor eficiencia de los músculos respiratorios.

### 1.5.1.2 - Cardiovasculares

Se produce disminución de la frecuencia cardiaca sin cambios en la fracción eyección del ventrículo izquierdo y mejora el flujo sanguíneo renal. Sin embargo, los efectos más significativos son a nivel de la hemodinámica pulmonar. Se produce disminución de la PAP<sup>129;133;140-143</sup> probablemente secundarios a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. El estudio NOTT demuestra, tras 6 meses de tratamiento, disminución de la PAP media y de la resistencia vascular pulmonar durante el ejercicio en el grupo que recibió oxigenoterapia nocturna. Cambios que fueron más llamativos, incluso en reposo, en el grupo que recibió oxigenoterapia continua, pero sin diferencias estadísticamente significativas. En el estudio del MRC, no encuentran disminución de la resistencia vascular pulmonar en el grupo que recibió O<sub>2</sub> pero si que describen aumento de la misma en el grupo control. Tras la retirada de la oxigenoterapia el grupo de Selinger et al<sup>144</sup> observan, en horas, empeoramiento de las resistencias vasculares pulmonares tanto en reposo como durante el ejercicio. A pesar de que la OCD se asocia con cambios favorables en los parámetros hemodinámicos pulmonares, la mejoría observada es mínima y no está del todo claro el papel que juega en la supervivencia<sup>145</sup>.

### 1.5.1.3- Hematológicos

Mejora las alteraciones hematológicas, con disminución tanto del hematocrito como de la masa de glóbulos rojos<sup>140;146-149</sup> y revierten las alteraciones descritas a nivel de las plaquetas. Se discrepa en la duración diaria necesaria de oxígeno para revertir estas alteraciones, teniendo en cuenta la persistencia de tabaquismo activo en algunos de estos pacientes.

#### **1.5.1.4 - Función neuropsíquica**

Se ha descrito mejoría de las funciones neuropsíquicas<sup>86;148</sup>. En el 42% de los pacientes estudiados en el Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)<sup>146</sup> se objetivó mejoría de función cognitiva tras 6 meses de OCD. No se encontraron diferencias entre los aquellos pacientes que recibían O<sub>2</sub> de forma continua (grupo COT) o en aquellos que la administración fue solo nocturna (grupo NOT). En 37 de estos pacientes se pudo analizar a los 12 meses y si que encontraron diferencias en el grupo COT vs NOT. No encontraron mejoría en status emocional ni en calidad de vida<sup>146;150</sup>.

### **1.5.2 - BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA OXIGENOTERAPIA EN LA EPOC ESTABLE**

#### **1.5.2.1 - Supervivencia**

La oxigenoterapia es el único tratamiento que ha demostrado aumentar la supervivencia de la EPOC<sup>146;147</sup> como lo demuestran los 2 grandes estudios, multicéntricos y controlados, que se realizaron al principio de los años 80. El NOTT<sup>146</sup> comparó la supervivencia y calidad de vida de pacientes que recibían OCD de forma ambulatoria cuando se administraba de forma continua o durante 12h/día incluyendo las horas de sueño. El estudio llevado a cabo por el Medical Research Council (MRC)<sup>147</sup> comparó la supervivencia en pacientes que recibían O<sub>2</sub> durante 15h/día con un grupo control que no recibían oxigenoterapia. Con los resultados de ambos estudios se apreció que la mortalidad fue mayor en aquellos pacientes que no recibían oxígeno. Mientras que los pacientes que lo recibían de forma continua presentaron la mejor supervivencia.

La mayor supervivencia se consideró debida a la mejoría de la hipertensión pulmonar<sup>66;142;143;146;147;151</sup>. La OCD parece que estabiliza la progresión de la HTP

e incluso se ha descrito discreta mejoría de los parámetros hemodinámicos en algunos pacientes (disminución de PAP entre 2-5 mmHg/año). Sin embargo, los cambios estructurales observados persisten a pesar de la administración de oxígeno<sup>64</sup> y es difícil saber si esta discreta mejoría hemodinámica tiene significado clínico<sup>152</sup>. Por lo tanto, probablemente, otros mecanismos deben influir en la misma. Se ha hipotetizado que, tal vez, el aumento del consumo máximo de O<sub>2</sub><sup>143</sup> y la mayor tolerancia al esfuerzo, además de cambios metabólicos a nivel tisular podrían ser responsables de esta mayor supervivencia.

Ni en los casos de hipoxemia moderada<sup>153</sup> (PaO<sub>2</sub> 56 -65 mm Hg), ni en aquellos pacientes (entre el 25-45%) que solo presentan desaturación nocturna sin evidencia de insuficiencia respiratoria diurna, se ha demostrado incremento de la supervivencia con la OCD<sup>126-128</sup>.

#### **1.5.2.2 - Tolerancia al esfuerzo**

La administración de oxígeno reduce los requerimientos ventilatorios con lo que parece que aumenta tanto la resistencia<sup>154-161</sup> como la distancia caminada<sup>148;161-163</sup> y protege del desarrollo de fatiga diafragmática. Además, al aumentar la entrega de O<sub>2</sub> a los tejidos, permite un funcionamiento más eficaz del sistema cardiorrespiratorio y disminuye la necesidad de hiperventilación para compensar la acidosis metabólica secundaria a anaerobiosis. Tal vez sean la mejoría en la función del ventrículo derecho y el aumento del consumo de O<sub>2</sub> los mecanismos que más directamente influyen en esta mayor tolerancia al esfuerzo con la oxigenoterapia como lo demuestran los estudios realizados durante el ejercicio en pacientes con EPOC<sup>164;165</sup>. También se reduce el tiempo necesario para la recuperación tras el esfuerzo<sup>137</sup>.

### 1.5.2.3 - Ingresos y estancia hospitalaria

La OCD disminuye el número de ingresos y la estancia media hospitalaria<sup>146;166-169;169</sup>. Ringbaek TJ et al<sup>170</sup> analizan los ingresos hospitalarios en 246 pacientes con EPOC y criterios de OCD 10 meses antes y después del inicio de la OCD. Hacen 4 subgrupos teniendo en cuenta las horas de administración de O<sub>2</sub> (COT > 15h/día – n=162 o NCOT < 15h/día – n=84) y las circunstancias de inicio de la OCD (durante ingreso hospitalario o de forma ambulatoria). Las hospitalizaciones y los días de estancia se redujeron tanto en el grupo que recibió O<sub>2</sub> de forma continua como en aquellos que lo recibieron < 15h/día. El número de readmisiones solo se redujo en el grupo COT que inició la OCD durante el ingreso hospitalario.

### 1.5.2.4 - Disnea

La sensación de disnea es un síntoma fundamental en la EPOC y desempeña un papel muy importante en la limitación al ejercicio que presentan estos pacientes. Se ha demostrado reducción de la sensación de disnea durante el ejercicio realizado con O<sub>2</sub><sup>158-160;171</sup> probablemente por disminución de la ventilación. Sin embargo, la OCD podría tener efecto placebo ya que se han demostrado resultados similares a los obtenidos tras la administración de O<sub>2</sub> cuando el paciente respira aire comprimido. Tanto el O<sub>2</sub> como el aire producen enfriamiento en la cara del paciente que por sí mismo ha demostrado disminuir la sensación de falta de aire<sup>172;173</sup>.

### 1.5.2.5 - Calidad de vida relacionada con la salud

No está claro el efecto de la oxigenoterapia domiciliaria sobre la CVRS. Sant'Anna et al<sup>174</sup> cuando comparan CVRS en 36 pacientes con EPOC y criterios

de OCD (pO<sub>2</sub> 50 mm Hg) frente a un grupo control de 33 pacientes con EPOC sin insuficiencia respiratoria encuentran que la CVRS, medida con cuestionarios tanto genéricos como específicos de enfermedad respiratoria (SGRQ y SF-36), está bastante alterada en ambos grupos pero mucho más en aquellos pacientes que reciben OCD. Relacionan la peor CVRS con la intensidad de la disnea. McDonald et al<sup>175</sup>, encuentran discreta mejoría de calidad de vida que no afecta las actividades de la vida diaria. Sin embargo, Eaton et al<sup>176</sup> demuestran mejoría en cuestionarios de calidad de vida (CRQ, algunos dominios del SF-36) y escalas de ansiedad y depresión, en pacientes con EPOC y desaturación al esfuerzo tras 12 semanas de tratamiento con O<sub>2</sub> ambulatorio (cilindro). A pesar de ello el 41% de los pacientes estudiados rechazaron continuar el tratamiento. Okubadejo<sup>177</sup> encuentran mejoría, medida con el SGRQ, ya a las 2 semanas de inicio de la oxigenoterapia. A los 6 meses no encuentran cambios en la CVRS referida por el grupo que precisaba OCD y el grupo control. Otros estudios también han demostrado discreta mejoría con la OCD<sup>146</sup>. La utilización de oxígeno líquido cuando se compara con el concentrador, mejora la CVRS tal vez porque permite al paciente más independencia para mantener las actividades de la vida diaria y una vida social más activa<sup>178;179</sup>.

#### **1.5.2.6 - Sueño**

La oxigenoterapia durante el sueño corrige o mejora la desaturación nocturna, previene el aumento de PAP durante la fase REM<sup>127;129</sup>. pero puede favorecer la presencia de hipercapnia, Sólo los trabajos de Calverley y Kearley<sup>97;124</sup> han descrito mejoría de la calidad de sueño. En el paciente con EPOC y SAHS asociado la OCD reduce el número total de eventos respiratorios,

aunque predispone al desarrollo de hipercapnia y acidosis respiratoria, cuando coexiste un SAHS.

### 1.5.3 - INDICACIONES DE LA OCD

#### 1.5.3.1 - Convencionales

Los beneficios de la OCD se han descrito únicamente en la EPOC. Antes de su indicación se han de cumplir unas premisas como son la optimización del tratamiento médico (broncodilatador, diuréticos, antimicrobianos, esteroides), régimen dietético adecuado y reeducación ventilatoria, el abandono del hábito tabáquico, permanecer en situación clínica estable y colaboración por parte del paciente.

En situación basal y respirando aire ambiente, se han de cumplir los siguientes criterios<sup>4-6;180</sup>:

- PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg (SpO<sub>2</sub> < 88%)

- PaO<sub>2</sub> entre 55- 60 si además presenta HTP, *cor pulmonale*, poliglobulia (hematocrito > 55%), insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos del ritmo cardiaco o reducción del intelecto.

El flujo de O<sub>2</sub> debe de ser suficiente para mantener una PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg (SpO<sub>2</sub> del 92-93%). Se ajusta en vigilia y algunas recomendaciones internacionales aconsejan incrementarlo en 1L/min durante el sueño y el ejercicio para evitar la desaturación arterial asociada. El tiempo total que ha de mantenerse la oxigenoterapia nunca debe ser menor de 18-19h/día incluyendo las horas de sueño.

Se han de realizar controles mensuales de gases arteriales durante los 3 primeros meses y posteriormente anuales.

### 1.5.3.2 - Situaciones especiales en la EPOC

- *POSTAGUDIZACIÓN*: Si la OCD se inicia durante una agudización se recomienda revisar los criterios en 30-90 días. Al menos el 20% de los pacientes han de ser excluidos de los programas de OCD por mejoría gasométrica<sup>181</sup>.
- *DESATURACIÓN NOCTURNA*: El 45% de los pacientes con EPOC presentan desaturación nocturna sin evidencia de insuficiencia respiratoria crónica en vigilia. Se aceptan 2 definiciones de **desaturación nocturna**. La europea<sup>182</sup> cuando la SpO<sub>2</sub> es < 90% al menos un 30% del tiempo de sueño y la americana<sup>127;183</sup> cuando se objetiva SpO<sub>2</sub> <90% durante al menos 5 minutos en fase REM, con una SpO<sub>2</sub> mínima < 85%. En nuestro medio se suele utilizar la primera ya que la americana precisa de la realización de PSG. Si la oxigenoterapia es necesaria siempre se ha de comprobar la corrección de SpO<sub>2</sub> (> 90%) durante el sueño.
- *DESATURACIÓN AL ESFUERZO*: Ha de existir SpO<sub>2</sub> < 85% durante el esfuerzo, lo que se comprueba con la realización del test de la marcha de 6 minutos. Además de la corrección de la SpO<sub>2</sub> y objetivar incremento de la capacidad de ejercicio con la oxigenoterapia, el paciente ha de estar motivado y aceptar la utilización de oxígeno líquido.

### 1.5.3.3 - Otras situaciones clínicas

No existe evidencia de que la OCD resulte eficaz en otras situaciones que cursan con hipoxemia. Sin embargo se puede indicar en las siguientes situaciones: patología intersticial (fibrosis pulmonar), alteraciones de caja torácica (habitualmente asociada a soporte ventilatorio), SAHS con desaturación nocturna no corregida con la CPAP, insuficiencia cardiaca, enfermedades cardiopulmonares con hipoxemia episódica, HTP no debida a EPOC, cefalea de Horton y como tratamiento paliativo en enfermos terminales.

## 1.5.4 - SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

### 1.5.4.1 – Fuentes de oxígeno

- *Bombonas de oxígeno gaseoso*: conserva el oxígeno comprimido en forma gaseosa a alta presión. Para dar salida al oxígeno disponen de manorreductores que permiten regular el flujo de O<sub>2</sub> en litros. Administran O<sub>2</sub> puro y son silenciosas. Es el sistema menos caro. Son muy pesadas y, solo las de pequeño tamaño permiten el desplazamiento. Requieren recambios frecuentes por parte de la empresa suministradora (vida de 3 a 5 días). Actualmente se utiliza como fuente de oxígeno rescate, en caso de falta de suministro eléctrico, o para traslados.

- *Concentrador*: es el sistema más utilizado. Se compone de un compresor eléctrico que hace pasar aire a través de un tamiz molecular y consigue la concentración de O<sub>2</sub>. Se puede trasladar. Depende de una fuente de energía eléctrica y puede ser molesto por el ruido. No es útil cuando se precisan flujos altos. Precisa controles de sus filtros y revisiones periódicas. No permite autonomía fuera del domicilio.

- *Oxígeno líquido*: permite almacenar mayor cantidad de O<sub>2</sub> con un bajo volumen. Consta de un reservorio nodriza y un recipiente portátil que es el que permite los desplazamientos. Permite la administración de flujos altos. Existen pérdidas por evaporización. Dependen de la casa suministradora.

### 1.5.4.2 - Sistemas de administración al paciente

- *Cánulas nasales*: sistema de administración de bajo flujo, es el más usado y bien aceptado por el paciente. Aseguran una FiO<sub>2</sub> aproximada de 24 – 28% con flujos de 1 – 2 L/min, aunque ésta depende del V<sub>T</sub> con el que respire el paciente.

- *Mascarilla con efecto Venturi*: sistema de administración de O<sub>2</sub> de alto flujo, permite administrar O<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> controlada por lo que son útiles en los pacientes con tendencia a la hipercapnia. No se suelen usar habitualmente en la OCD, ya que precisa ser retirada durante la ingesta y durante el sueño es fácilmente desplazable.
- *Mascarillas de alto flujo*: sistema de alto flujo que se utiliza para la administración de FiO<sub>2</sub> > 50%. Se añade una bolsa reservorio a la mascarilla. Con o sin válvula unidireccional para evitar el paso del aire espirado al reservorio y así poder incrementar la FiO<sub>2</sub>.
- *Catéter transtraqueal*: catéter de 2 mm de diámetro externo con inserción de 8-10 cm en la luz traqueal por punción percutánea. Permite reducir el flujo de O<sub>2</sub>. Favorece la autonomía y mejora el aspecto estético con lo que asegura el cumplimiento. Indicado para el ahorro de O<sub>2</sub> (entre 42 – 72% respecto a sistemas convencionales) en pacientes que utilizan fuentes portátiles para la deambulación y en hipoxemias graves. Requiere controles rigurosos y adiestramiento del paciente. No se usan de forma habitual.
- *Sistemas ahorradores de O<sub>2</sub>*: sistemas con reservorio (aumentan la FiO<sub>2</sub> en la fracción inicial de la inspiración al acumular parte el O<sub>2</sub> rechazado durante la espiración) o con válvulas de liberación a demanda (detectan el inicio de la inspiración con un sensor de presión negativa y permiten el paso de O<sub>2</sub>). Permiten aumentar la autonomía y movilidad en pacientes que utilizan fuentes portátiles; también se ha utilizado en hipoxemias graves. No están suficientemente implantados en nuestro país.

### 1.5.5 - RIESGOS DE LA OXIGENOTERAPIA

La oxigenoterapia puede comportar algunos riesgos, tanto por toxicidad tisular directa como por la presencia de respuestas fisiológicas anómalas como puede ser el desarrollo de hipercapnia.

- Toxicidad tisular directa – ocurre con la exposición a  $FiO_2$  muy altas. Es dosis dependiente y se relaciona tanto con la presión parcial de oxígeno como con el tiempo de exposición. El mecanismo responsable es la producción excesiva de radicales libres. Todos los tejidos son susceptibles de daño por exceso de oxígeno. A nivel respiratorio se han descrito 4 formas de toxicidad: traqueobronquitis, atelectasias por reabsorción (depende de la relación V/Q, del patrón respiratorio, de la duración de la exposición a  $FiO_2$  altas y de la estabilidad intrínseca de las unidades pulmonares – surfactante pulmonar y factores tisulares), daño pulmonar agudo (se describen 2 fases: *exudativa* caracterizada por daño celular, edema y formación de membrana hialina; y *proliferativa* caracterizada por hiperplasia de células alveolares y fibrosis septal) y el daño pulmonar crónico (con proliferación capilar, fibrosis intersticial, hiperplasia epitelial y hemorragia). Solo en los casos de daño pulmonar crónico las lesiones observadas no son reversibles tras la retirada de la oxigenoterapia. La OCD no se suele asociar con estos fenómenos, ya que se utilizan flujos bajos de  $O_2$  y exposiciones a  $FiO_2 < 0.5$  se pueden tolerar durante semanas. A pesar de ello se han descrito casos de pacientes con OCD que han presentado cambios histológicos relacionados con toxicidad por oxígeno. Petty et al<sup>184</sup> analizan necropsias de pacientes que habían recibido OCD entre 7 -61 meses y encuentran daños tisulares que se correlacionan con la duración de la OCD. La OCD no parece que influyó en la causa de muerte y los cambios histopatológicos

no influyeron en la supervivencia. El trabajo de Stewart<sup>168</sup> corrobora los datos descritos por Petty.

- Desarrollo de hipercapnia - Es el riesgo más importante en la OCD (*ver apartado 1.6*). Suele ser moderada y bien tolerada clínicamente.

Otras alteraciones secundarias a la administración de O<sub>2</sub> son la congestión nasal, la irritación de mucosa nasal e incluso epistaxis, las reacciones alérgicas al material con el que se realizan las cánulas nasales y efectos psicológicos y sociales. También hay que tener en cuenta el riesgo de explosión o quemaduras con la manipulación de la fuente de administración.

## **1.6 HIPERCAPNIA SECUNDARIA A LA OXIGENOTERAPIA.**

### **1.6.1 – EN FASE AGUDA**

La oxigenoterapia puede favorecer el desarrollo de hipercapnia y acidosis respiratoria secundaria, sobre todo durante las agudizaciones. Rudolf et al<sup>185</sup> en 1977 describen la diferente respuesta a la oxigenoterapia en 3 pacientes con EPOC al observar que, tras respirar O<sub>2</sub> durante 1 hora, durante una agudización el incremento de PaCO<sub>2</sub> fue mucho mayor que en fase estable, entre 9-31 mmHg y 1-3 mmHg respectivamente. Estos autores hipotetizan que durante la fase aguda se produce hipoxia cerebral con presencia de acidosis láctica que va a actuar como estímulo central, la administración de O<sub>2</sub> va a reducir o abolir este mecanismo y por lo tanto favorecer el desarrollo de hipercapnia. Sin embargo, el mecanismo causante más implicado parece ser el empeoramiento de la relación V/Q al aumentar la perfusión de zonas mal ventiladas. Por lo tanto, en estos casos la administración de O<sub>2</sub> necesaria para corregir la hipoxemia podría, aún más, empeorar el intercambio gaseoso (al reducir la vasoconstricción hipóxica) con más tendencia al desarrollo de hipercapnia secundaria.

Ya en los años 60 empiezan a aparecer trabajos que demuestran la presencia de hipercapnia tras la administración de O<sub>2</sub> en pacientes con EPOC durante una agudización<sup>186;187</sup> por lo que a partir de entonces se aconseja la administración de oxígeno con FiO<sub>2</sub> controladas. Sin embargo, en el trabajo de Hutchinson<sup>186</sup> ya se utilizó un sistema para administrar O<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> controladas y a pesar de ello se observó que la mayoría de pacientes desarrollaban hipercapnia. Moloney et al<sup>188</sup> recientemente han observado que sólo en 3 de 24 pacientes con EPOC que acudieron a urgencias por agudización presentando insuficiencia respiratoria hipercápica (PaCO<sub>2</sub> > 6.5 kPa) desarrollaron

hipercapnia significativa (incremento  $> 1$  kPa) con la oxigenoterapia. Sólo 1 paciente presentó pH  $< 7.25$ . La administración de  $O_2$  se realizó a través de mascarillas Venturi (24-40%) durante 2 horas. Estos 3 pacientes presentaron  $PaCO_2$  más altas al ingreso y además fueron los que recibieron  $FiO_2$  más bajas (24-28%). Gomersall et al<sup>189</sup> y Agustí et al<sup>190</sup> tampoco observaron aumento de hipercapnia con la oxigenoterapia administrada con mascarilla Venturi.

El desarrollo de hipercapnia tras la administración de  $O_2$  se atribuyó inicialmente a la inhibición del estímulo hipóxico en pacientes en los que la sensibilidad del centro respiratorio a la hipercapnia es menor. Sin embargo, hay trabajos en los que se demuestra que el desarrollo de hipercapnia tras la oxigenoterapia en fase aguda, no se correlaciona con la disminución de la ventilación que observan en estos pacientes y por lo tanto, consideran que se debe más bien a alteraciones en la relación  $V/Q$ <sup>191;192</sup> probablemente por inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>193</sup>. Estos pacientes presentan una respiración rápida y superficial que consigue mantener el  $V_E$ <sup>192</sup>. Sin embargo, este patrón respiratorio lleva a un aumento de la ventilación del espacio muerto con mayor alteración en las relaciones  $V/Q$  y tendencia a la hipoventilación alveolar. También hay que tener en cuenta la contribución del efecto Haldane en el desarrollo de esta hipercapnia<sup>191;193</sup>. No obstante, hay autores que siguen defendiendo la desaparición del estímulo hipóxico como causa fundamental para el desarrollo de hipercapnia tras la oxigenoterapia<sup>194;195</sup>. Por lo tanto, el mecanismo responsable no está claro y quizá sea multifactorial, siendo, probablemente, las alteraciones en la  $V/Q$  por inhibición de la vasoconstricción hipóxica el mecanismo que más influye.

## 1.6.2 – EN FASE ESTABLE

### 1.6.2.1 - Causas de hipercapnia

Tampoco está claro el mecanismo responsable de la presencia de hipercapnia en el paciente con EPOC estable. Además de la hipoventilación y las alteraciones en la  $V/Q$ <sup>196</sup> probablemente haya que tener en cuenta la disfunción de músculos respiratorios y la menor sensibilidad de los centros respiratorios a la hipercapnia e hipoxemia descrita en estos pacientes. La respuesta ventilatoria a la hipercapnia está disminuida<sup>34;38;39;197</sup> aunque el estímulo de los centros respiratorios, medido con la  $P_{0.1}$ , se observa aumentado en la mayoría de los trabajos<sup>34;38;44</sup>. La respuesta de los centros respiratorios a la hipoxemia ha sido menos estudiada. Erbland et al<sup>44</sup> valoran dicha respuesta en situación de normocapnia e hipercapnia en 25 pacientes con EPOC y observan que está disminuida pero al mismo tiempo la presencia de acidosis respiratoria aumenta y potencia el impulso central. Por lo tanto, a pesar de la menor sensibilidad a la hipercapnia e hipoxemia que presentan estos pacientes parece que el impulso central se mantiene. El patrón respiratorio, en fase estable, también está alterado. Aunque la  $V_E$  se mantiene a expensas del aumento de la  $f$ , los enfermos presentan un  $V_T$  menor con lo que aumenta la relación  $V_D/V_T$ , empeorando la alteración en la relación  $V/Q$  y favoreciendo así, la hipoventilación alveolar<sup>198-203</sup>.

Los pacientes con EPOC tienen alteración de la mecánica ventilatoria, con presencia de insuflación y PEEP intrínseca que van a aumentar la carga inspiratoria e incrementar el trabajo respiratorio. Además presentan disfunción de los músculos respiratorios y del diafragma que va a limitar aún más la respuesta ventilatoria. Bégin et al<sup>53</sup> valoran la relación entre la carga inspiratoria, fuerza de músculos respiratorios y la presencia de hipercapnia en pacientes con

EPOC y observan en los pacientes con hipercapnia, una combinación de aumento de carga inspiratoria y debilidad muscular. Consideran, que tal vez, el desarrollo de hipercapnia sea un mecanismo de defensa para evitar la fatiga muscular. Los resultados descritos coinciden con los de otros autores<sup>38;39</sup> que también han observado la disminución de la presión inspiratoria máxima en los pacientes con hipercapnia. Incluso se ha demostrado que la misma hipercapnia puede afectar la contractilidad y resistencia del diafragma<sup>57;204</sup>.

### **1.6.2.2 - Hipercapnia secundaria a la oxigenoterapia**

Hay muchos menos estudios que valoren la respuesta a la oxigenoterapia en fase estable. En un estudio publicado en 1967, Cherniack et al<sup>205</sup>, valoraron el efecto de distintos flujos de O<sub>2</sub> (1-8 L/min) administrados a través de cánulas nasales durante 15 minutos, en vigilia, en 17 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica e hipercapnia y observaron que flujos de 3 L/min conseguían corregir la hipoxemia; y si se utilizaban flujos menores de 5 L/min no se producían incrementos significativos en la PaCO<sub>2</sub>. La oxigenoterapia tampoco parece modificar el patrón ventilatorio ya alterado que presentan estos pacientes<sup>206</sup>. Por otra parte, varios autores defienden las alteraciones en la relación V/Q tras la oxigenoterapia como mecanismo más probable para el desarrollo de hipercapnia secundaria<sup>207;208</sup>.

A pesar de que se sabe que durante el sueño empeora el intercambio gaseoso con mayor tendencia a la hipoventilación alveolar, hay pocos estudios que valoren la respuesta a la oxigenoterapia durante el sueño en pacientes con EPOC en fase estable. Leitch et al<sup>197</sup>, valoran el intercambio de gases durante el sueño en 10 pacientes con criterios de OCD y observan mejoría de la hipoxemia sin objetivar cambios en la PaCO<sub>2</sub> ni en el pH. Dos de estos pacientes son

reestudiados durante la administración de oxígeno a 2 L/min a través de sonda nasal. Sólo el paciente que había presentado una respuesta ventilatoria normal a la hipoxia desarrolló hipercapnia nocturna. Golstein et al<sup>209</sup>, estudiaron el efecto de la oxigenoterapia nocturna en el intercambio gaseoso de 15 pacientes diagnosticados de EPOC con intensa obstrucción al flujo aéreo e insuficiencia respiratoria hipercápnica ( $\text{PaO}_2$   $50.7 \pm 1.4$  mmHg,  $\text{PaCO}_2$   $53.1 \pm 1.5$  mmHg) en 2 noches consecutivas, respirando  $\text{O}_2$  y al aire, y observaron que la administración de  $\text{O}_2$  al flujo necesario para conseguir una  $\text{SpO}_2 > 90\%$ , no producía incremento significativo ni progresivo de la  $\text{PaCO}_2$  a lo largo de la noche cuando se comparaba con la noche sin oxígeno. Sólo en 3 pacientes (20%) que fueron diagnosticados de SAHS el incremento de  $\text{PaCO}_2$  fue mayor de 6 mmHg. Estos pacientes además referían síntomas de hipoventilación al despertar. Estos resultados coinciden con el estudio realizado por Spier et al<sup>206</sup> en pacientes estables con fibrosis quística y limitación crónica al flujo aéreo, en los que también observaron que la administración de  $\text{O}_2$  nocturno no producía incrementos clínicamente significativos de la  $\text{PaCO}_2$  a no ser que los pacientes presentaran un SAHS asociado. Estos autores sin embargo, si que observaron un incremento progresivo de la  $\text{PCO}_2$  a lo largo de las distintas fases de sueño.

Tárrega et al<sup>210</sup> y posteriormente O'Donoghue y colaboradores<sup>211</sup> observan que un porcentaje importante de pacientes con EPOC en fase estable e insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica portadores de OCD presentan aumento de la hipoventilación nocturna con la administración de oxígeno. Estos últimos autores definen la hipoventilación nocturna como la presencia de  $> 20\%$  del tiempo total de sueño con incremento de  $\text{PCO}_2 > 10$  mmHg respecto a la vigilia. Además, correlacionan la presencia de hipoventilación con la  $\text{PCO}_2$ , IMC,

gravedad de la limitación del flujo inspiratorio en REM y el IAH que presentan los pacientes. Estos 2 últimos estudios apoyan la posibilidad de que el desarrollo de hipercapnia secundaria la oxigenoterapia nocturna puede ser un fenómeno más frecuente de lo apreciado hasta ahora en pacientes con EPOC estables que precisan oxigenoterapia domiciliaria. Ambos estudios coinciden en la observación de que las muestras de gases arteriales obtenidas en vigilia no reflejan la situación gasométrica nocturna ya que las muestras obtenidas al despertar difieren de las obtenidas durante la vigilia. En ambos se observa un incremento progresivo de la  $PCO_2$  a lo largo de la noche a pesar de haber utilizado 2 formas distintas de medición de la  $PCO_2$  (obtención a través de catéter arterial el primero<sup>210</sup> y  $PCO_2$  transcutánea el segundo<sup>211</sup>).

## 1. 7 SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA HIPERCAPNIA EN PACIENTES CON EPOC Y OCD.

### 1.7.1 – EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA

La supervivencia a los 5 años del paciente con EPOC se estima entre el 25-69%<sup>68;212-216</sup>. Todos los autores coinciden en considerar el FEV<sub>1</sub>, sobretodo tras la administración de broncodilatador, como la variable que mejor predice el pronóstico de estos pacientes. Otras variables relacionadas han sido la edad, la presencia de cor pulmonale y de HTP, la función ventricular derecha, la PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> respirando aire, la T<sub>LCO</sub>, la tolerancia al esfuerzo y signos radiológicos sugestivos de enfisema<sup>68;212-215;217</sup>.

La oxigenoterapia ha demostrado mejorar la supervivencia<sup>146;147</sup>, probablemente al mejorar la HTP pulmonar secundaria a vasoconstricción hipóxica que presentan estos pacientes. No obstante, el mecanismo responsable de la misma no está del todo claro. Parece que estabiliza la progresión de la hipertensión pulmonar e incluso se ha descrito discreta mejoría de los parámetros hemodinámicos en algunos pacientes (disminución de PAP entre 2-5 mmHg/año). Sin embargo, los cambios estructurales observados persisten a pesar de la administración de oxígeno y es difícil saber si esta discreta mejoría hemodinámica tiene significado clínico<sup>152</sup>.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la oxigenoterapia puede favorecer la hipoventilación nocturna y desarrollo de hipercapnia. Las consecuencias y significado clínico de la misma no están del todo claras. Varios son los estudios que consideran la presencia de hipercapnia diurna como factor del mal pronóstico en la evolución de pacientes con EPOC que precisan OCD. En 1987, Cooper et al<sup>218</sup> analizan la supervivencia y valoran posibles factores

pronóstico en setenta y dos pacientes diagnosticados de EPOC y cor pulmonale con criterios de OCD durante un seguimiento de 12 años. Describen una supervivencia a los 5 años del 62% encontrando asociación, únicamente, con parámetros de obstrucción al flujo aéreo. A pesar de que no encuentran asociación con los gases arteriales obtenidos respirando aire, el 51% de pacientes con hipercapnia al inicio del estudio frente al 13% de los pacientes con normocapnia fallecen en el seguimiento y, por lo tanto, consideran que la presencia de hipercapnia crónica ( $PCO_2 > 45$  mmHg) en este tipo de pacientes se asocia con peor pronóstico. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años se mantiene alrededor del 60%. Posteriormente analizaron de forma retrospectiva las mediciones anuales de  $FEV_1$ ,  $PaO_2$  y  $PaCO_2$  de los 37 pacientes fallecidos en el seguimiento. Observan, a pesar de la oxigenoterapia, una disminución progresiva de  $FEV_1$  y  $PaO_2$  ( $73 \pm 10$  ml/año y  $0.47 \pm 0.01$  kPa/año respectivamente) así como un lento aumento de la  $PaCO_2$  ( $0.25 \pm 0.09$  kPa/año) que se acelera en los 3 años previos a la muerte<sup>219</sup>. Skwarski et al<sup>220</sup> analizan retrospectivamente predictores de supervivencia en 154 pacientes con EPOC e indicación de OCD con un seguimiento mínimo de 1 año. Encuentran, en pacientes con  $PaO_2 < 60$  mmHg, que solo el  $FEV_1$  ( $< 0.35$  L) y  $PaO_2$  ( $< 42$  mmHg) en el momento de inicio de la oxigenoterapia predicen la supervivencia. A pesar de que tanto el grupo de pacientes supervivientes como los que fallecieron presentan una  $PaCO_2$  similar al inicio del tratamiento y, en ambos grupos, se produce un aumento de la misma a lo largo del seguimiento observan que éste aumento es significativamente mayor en el grupo de pacientes que falleció. Otros autores también han descrito la presencia de hipercapnia como factor de mal pronóstico tanto respirando oxígeno<sup>221;222</sup> como en situación basal<sup>223</sup>.

La presencia de hipercapnia, sin embargo, aparece en otros trabajos como factor que influye positivamente en la supervivencia. Keller et al<sup>224</sup> en 87 pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica observan que el beneficio de la oxigenoterapia se consigue tras 2 años de tratamiento. No encuentran diferencias en edad, grado de insuficiencia respiratoria ni de obstrucción al flujo aéreo entre los fallecidos y supervivientes. La presencia de HTP se relaciona con la mortalidad precoz mientras que encuentran tendencia a la hipercapnia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que sobreviven a los 2 años ( $45.1 \pm 7.1$  vs  $41.6 \pm 10.3$  mmHg). Dubois et al<sup>225</sup> cuando estudian factores pronóstico de supervivencia en 270 pacientes con EPOC e hipoxemia encuentran que la supervivencia es mayor en el grupo de pacientes diagnosticados de “bronquitis crónica”, que a su vez son los que muestran mayor PaCO<sub>2</sub> tanto respirando al aire como con oxígeno, que los catalogados de enfisema, y por lo tanto sugieren que cierto grado de hipoventilación podría actuar como mecanismo protector frente a la fatiga muscular y mejorar así la supervivencia de estos pacientes. En la misma línea, Chailleux et al<sup>226;227</sup> analizando los datos recogidos de los 12594 pacientes con oxigenoterapia domiciliaria diagnosticados de EPOC (bronquitis crónica y enfisema) incluidos en el registro ANTADIR demuestran una peor supervivencia en aquellos pacientes que no presentan hipercapnia.

No obstante, ninguno de estos autores ha considerado el incremento significativo de PaCO<sub>2</sub> secundario a la oxigenoterapia durante el sueño como factor pronóstico.

### **1.7. 2 – EFECTO SOBRE EL MÚSCULO**

La EPOC favorece el desarrollo de fatiga del músculo respiratorio. La presencia de obstrucción al flujo aéreo y la alteración del patrón ventilatorio que

presentan estos pacientes suponen un aumento del trabajo respiratorio. La hiperinsuflación, consecuencia de la obstrucción al flujo aéreo, acorta la longitud de la fibra muscular y con ello la fuerza de contracción así como la eficiencia de la misma. A ello se une la atrofia muscular y cierto grado de desnutrición que presentan los pacientes que sufren una enfermedad crónica. Por otra parte, la hipoxemia y potencial desarrollo de insuficiencia respiratoria en la evolución de la enfermedad, disminuye el aporte energético que precisan estos músculos para poder mantener un correcto funcionamiento con lo que predispone aun más a la fatiga muscular. Consecuencia de ésta se va a desarrollar hipoventilación con el consiguiente aumento de la PaCO<sub>2</sub> que a su vez puede acentuar la disfunción muscular al alterar el pH intracelular<sup>228</sup>. Por lo tanto, la hipercapnia además de ser consecuencia de la fatiga muscular podría, a su vez, favorecer la misma.

Los trabajos que han analizado el efecto de la hipercapnia y acidosis respiratoria en el músculo esquelético, incluyendo diafragma y músculos respiratorios, han sido realizados en animales<sup>54;55;229;230</sup> y en sujetos sanos<sup>57;231;232</sup>. La mayoría coinciden en que la presencia de hipercapnia disminuye la contractilidad del diafragma y favorece el desarrollo de fatiga muscular. Sin embargo, Mador et al<sup>233</sup> al estudiar el efecto de la hipercapnia aguda sobre la contractilidad del diafragma y del músculo *adductor pollicis* en 12 sujetos sanos a los que hacen respirar 8% CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, observan disminución de la contractilidad sólo en el músculo *adductor pollicis* pero no el diafragma. En la misma línea, otros autores<sup>234</sup>, también defienden que la presencia de hipercapnia no afecta la función diafragmática.

El mecanismo por el que la hipercapnia produce disminución de la contractilidad del músculo esquelético no está del todo claro. Se ha especulado

que niveles altos de  $\text{PCO}_2$  podrían afectar tanto a la conducción nerviosa como a la unión neuromuscular pero la hipótesis más aceptada, y respaldada, es el efecto que pueda tener en el mecanismo de excitación-contracción<sup>54;55</sup>. La presencia de hipercapnia supone una disminución del pH intracelular<sup>235-237</sup>, y va a ser esta acidosis intracelular secundaria la responsable de la disminución de la contractilidad diafragmática<sup>54-58</sup>. Varios son los mecanismos descritos: 1) disminución del  $\text{K}^+$  intracelular que va a disminuir el potencial de membrana en reposo y a su vez la fuerza de contracción muscular<sup>56;238;239</sup>, 2) disminución del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular<sup>240-242</sup> y disminución de la unión a troponina<sup>243;244</sup> y 3) disminución de la producción de fosfatos de alta energía<sup>245</sup>, con la posibilidad de inhibir ciertas actividades enzimáticas.

Si ya en sujetos sanos la presencia de acidosis respiratoria produce disfunción de la musculatura respiratoria es de prever que los pacientes con EPOC acusen aun más estos efectos sobre todo teniendo en cuenta que se trata de sujetos con menor fuerza y eficiencia de músculos inspiratorios<sup>246</sup>, menor reserva funcional del diafragma<sup>247</sup> y en los que se ha demostrado que pequeños cambios en el patrón respiratorio favorecen el desarrollo de fatiga<sup>247</sup>. Además, hay que tener en cuenta que la debilidad muscular parece ser mayor en pacientes con EPOC e hipercapnia que en aquellos no han desarrollado hipercapnia al mismo grado de obstrucción al flujo aéreo<sup>49;248;249</sup>. Al mismo tiempo, la presencia de hipercapnia parece estar inversamente relacionada con la  $\text{P}_{\text{Imax}}$  que pueden desarrollar pacientes con EPOC en fase estable cuando ésta es inferior a 50  $\text{cmH}_2\text{O}$  tal como han descrito Rochester et al<sup>246</sup>. Sin embargo, en pacientes con miopatía proximal, pero sin patología pulmonar de base, y valores similares de  $\text{P}_{\text{Imax}}$  no se han descrito niveles altos de  $\text{PaCO}_2$ <sup>250</sup>.

La debilidad de la musculatura respiratoria en estos pacientes puede influir en la sensación de disnea y en la capacidad de esfuerzo. No hay que olvidar que para alguno de los pacientes con EPOC en fase de IRC, las actividades de la vida diaria pueden suponer un ejercicio físico importante llegando a mermar su calidad de vida, ya limitada. En esta situación la función del músculo respiratorio se puede ver aun más dificultada teniendo en cuenta la mayor demanda energética del músculo, el menor flujo sanguíneo recibido y el posible acumulo de sustancias resultantes (xj. lactatos); aunque, por otra parte, la presencia de acidosis láctica no parece que afecta la contractilidad diafragmática<sup>204</sup>.

El tratamiento de la EPOC incluye, con frecuencia, la corticoterapia sistémica, no solo durante las agudizaciones si no que también en algunos casos de forma crónica. Se ha descrito miopatía, tanto de músculos respiratorios como de extremidades, incluso a dosis bajas en tratamientos a largo plazo<sup>251-256</sup>. Por lo tanto hay que tener presente la miopatía secundaria al tratamiento que podrían desarrollar estos pacientes que acusarían mayor debilidad muscular pudiendo llegar incluso a la atrofia muscular<sup>251;255</sup>.

Tal vez, el efecto negativo que sobre el músculo respiratorio podría producir la hipercapnia podría estar contrarrestado con el efecto positivo sobre la contracción del músculo esquelético que se ha descrito tras la administración de  $\beta$ -agonistas y teofilinas, fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la EPOC. La teofilina además de su acción broncodilatadora y estimulante del SNC parece tener efecto inotrópico positivo sobre el músculo esquelético y diafragma. Efecto que ha sido ampliamente demostrado tanto en animales<sup>257-262</sup> como en sujetos sanos<sup>258;263-266</sup>. Además también influye positivamente en diafragmas fatigados<sup>261;265</sup>, en condiciones intracelulares adversas como por ejemplo la

presencia de acidosis intracelular<sup>259;267</sup>, e incluso cuando la disfunción diafragmática se debe a la presencia de hipercapnia<sup>260</sup>. Sin embargo, Murciano et al<sup>268</sup> han sido los únicos autores que han valorado el efecto de la teofilina sobre el diafragma de pacientes con EPOC. Demuestran, en 15 pacientes diagnosticados de bronquitis crónica con muy intensa obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1$   $20 \pm 5\%$ ) e hipercapnia ( $53 \pm 3$  mm Hg), que la administración de teofilina además de mejorar la obstrucción al flujo aéreo, aumenta la contractilidad del diafragma y previene su fatiga. El mecanismo por el que la teofilina influye positivamente en la contractilidad muscular no está del todo claro. La hipótesis más aceptada es el aumento de los niveles de  $Ca^{++}$  libre intracelular, por interacción con el retículo sarcoplásmico- más aceptado- o a través de los canales de  $Ca^{++}$  de la membrana celular, lo que permite mayor interacción con la actomiosina durante la despolarización. También parece que influye en el metabolismo de la AMPc. Wanke et al<sup>263</sup> defienden que el aumento del flujo sanguíneo al diafragma fatigado secundario al aumento del gasto cardíaco que se observa tras la administración de metilxantinas contribuye a mejorar su contractilidad. Ha sido demostrado que el aumento del flujo sanguíneo tiene impacto decisivo en la contractilidad diafragmática<sup>269</sup>.

Los  $\beta$ -agonistas también influyen la contractilidad del diafragma<sup>54;259-261;270</sup>. Sin embargo, el efecto es mucho menor que el de la teofilina y, aunque podría mejorar la contractilidad del diafragma fatigado, no han demostrado efecto cuando se trata de disfunción diafragmática por presencia de hipercapnia<sup>260</sup>. La administración de isoproterenol estimula la contractilidad del músculo esquelético: 1) hacen el músculo hipercontráctil en situación de normalidad de ambiente ácido-base<sup>271</sup>; 2) estimula la bomba de Na-ATPasa<sup>272</sup> aumentando el  $K^+$  intracelular<sup>271</sup>;

3) facilita la obtención de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo endoplásmico del miocardio; 4) favorece la glicogenolisis<sup>271</sup>.

Sin embargo, la presencia de hipercapnia es considerada por algunos autores como mecanismo adaptativo para evitar la fatiga muscular<sup>53;273-276</sup>. La debilidad de músculos respiratorios que presentan estos pacientes contribuye a la sensación de trabajo respiratorio y disnea. Para minimizarla modifican el patrón ventilatorio disminuyendo el volumen corriente y favoreciendo así el desarrollo de hipoventilación alveolar. Por lo tanto no es la fatiga muscular sino el cambio del patrón ventilatorio que adoptan para evitar esta fatiga, el mecanismo que lleva a la presencia de hipercapnia en estos pacientes. Los resultados del trabajo de Pardy et al<sup>276</sup> apoyan esta teoría. Al hacer hiperventilar, hasta disminuir la  $\text{P}_{\text{ETCO}_2} \geq 10$  mm Hg, a 6 pacientes con EPOC estable e hipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  media  $51 \pm 3$  mmHg) y a 5 sujetos sanos, observan signos EMG de fatiga en músculo inspiratorio sólo en el grupo de pacientes. Consideran, además, que el esfuerzo energético que han de realizar estos pacientes para conseguir disminuir la  $\text{PCO}_2$  puede favorecer aun más la fatiga muscular.

Todos estos trabajos han estudiado el efecto de la hipercapnia aguda pero no el efecto, que sobre el músculo respiratorio, puede tener la presencia de hipercapnia mantenida o el efecto de incremento agudo (xj noche) en sujetos con niveles basales ya elevados.

### 1.7.3 – EFECTO SOBRE EL MIOCARDIO

La hipercapnia aguda leve-moderada produce aumento de catecolaminas circulantes y vasodilatación periférica directa<sup>92;277-279</sup>, como consecuencia va a favorecer un estado hiperdinámico con incremento del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular sistémica y aumento de la frecuencia

cardiaca<sup>280-284</sup>. Así mismo puede reducir transitoriamente la contractilidad cardiaca al interferir con el efecto del calcio en los miofilamentos<sup>285;286</sup> e incluso producir alteraciones en la repolarización aumentando tanto el intervalo QT como la dispersión QT tanto en sujetos sanos como en pacientes con EPOC y favoreciendo así la presencia de arritmias<sup>287-289</sup>.

La hipercapnia severa o cuando ésta se asocia a hipoxemia, puede producir depresión miocárdica directa e hipotensión. La incidencia de arritmias (habitualmente taquiarritmias supraventriculares) se ve aumentada por la presencia de fluctuaciones electrolíticas y aumento del tono simpático más que por la presencia de irritabilidad cardiaca inducida por hipercapnia. El incremento de PaCO<sub>2</sub> también va a favorecer la desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha con mayor liberación de oxígeno a los tejidos<sup>280;282;290;291</sup>.

La acidosis por otra parte, puede afectar la contractilidad cardiaca<sup>284;292-296</sup> al igual que en el músculo respiratorio. Inicialmente se produce una rápida disminución de la contractilidad seguida de una recuperación parcial<sup>292;293</sup> siendo el mecanismo principal la competitividad de los [H<sup>+</sup>], consecuencia de la disminución del pH intracelular, por los canales lentos de Ca<sup>2+</sup>. Sin embargo, el miocardio parece ser más resistente que el músculo esquelético a la disminución del pH intracelular<sup>297</sup>. No obstante, hay autores que defienden que los cambios hemodinámicos observados están más relacionados con la disminución de la resistencia vascular periférica que con la propia afectación de la contractilidad miocárdica<sup>298</sup>. La disfunción resultante, tanto de ventrículo derecho como izquierdo, podría contribuir a la aparición de fallo cardíaco e incluso edema pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar e hipercapnia<sup>283;299</sup>. Situación

que se podría ver agravada por la retención de sal y líquidos que presentan estos pacientes como mecanismo compensador de la vasodilatación periférica secundaria a la hipercapnia<sup>300</sup>.

Además de las alteraciones funcionales, la hipercapnia puede, a medio – largo plazo, producir lesiones estructurales a nivel del miocardio. Reichart et al<sup>301</sup>, han analizado los cambios microscópicos en miocardio de ventrículo izquierdo de ratas expuestas a hipercapnia crónica. Tras 15 y 30 días de aclimatación a 8% de CO<sub>2</sub> no encuentran lesiones macroscópicas. Sin embargo, si que observan disminución del diámetro medio mitocondrial y disminución no significativa del volumen fraccional de la mitocondria que se acompaña de disminución de masa miofibrilar. Wang et al<sup>302</sup>, también encuentran cambios estructurales a nivel de pulmón y ventrículo derecho en ratas expuestas a acidosis respiratoria (pH 7.21 ± 0.04, PaCO<sub>2</sub> 56 ± 3 mmHg): edema tisular en pulmón y corazón, daño endotelial de pequeño vaso y aumento de la permeabilidad capilar pulmonar.

#### **1.7.4 - EFECTO SOBRE LA CALIDAD DE SUEÑO**

Los pacientes con EPOC presentan, subjetiva y objetivamente, peor calidad de sueño que los sujetos sanos. Muestran mayor dificultad para iniciar y mantener el sueño, menor tiempo total de sueño, y menor tiempo de sueño REM, con más cambios de fase y mayor número de despertares<sup>97;98;124;303-306</sup>. Alteraciones que se pueden traducir en mayor somnolencia diurna e influir en la percepción de fatiga, afectar las funciones cognitivas, neuropsicológicas e incluso psicomotoras<sup>84;307</sup> y en la calidad de vida relacionada con la salud que presentan estos pacientes<sup>308;309</sup>. La desaturación nocturna ha sido considerada por algunos autores como la responsable de desestructuración de sueño en la EPOC<sup>97;98;118</sup>. Sin embargo, y al contrario de lo que se sucede en animales, en los que se ha

demostrado que la hipoxia es un potente estímulo de despertar<sup>310-312</sup>, en el ser humano la respuesta a la hipoxia durante el sueño es muy variable y poco potente<sup>25;313</sup>. Berthon-Jones et al<sup>22</sup> cuando valoran la respuesta de despertar a la hipoxia, en situación de isocapnia, durante el sueño en 9 sujetos sanos observan que la saturación de oxígeno ha de disminuir hasta niveles muy bajos ( $SpO_2$  70-75%), niveles de oxigenación que ya pueden producir daño celular, para desencadenar un despertar. Brezinova et al<sup>304</sup> en un grupo de 13 pacientes con EPOC en fase estable que cursan con muy intensa obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1$   $0.6 \pm 0.2L/s$ ), insuficiencia respiratoria hipercápnica ( $PaO_2$   $46 \pm 6$  mmHg,  $PaCO_2$   $50 \pm 8$  mmHg) e hipertensión pulmonar, encuentran que la mayoría de los despertares transitorios observados se presentan en fase NREM, a pesar de ser la fase REM es donde se observa mayor desaturación nocturna. Observan también una tendencia a presentar más episodios de despertar en aquellos pacientes con menos episodios de desaturación arterial. Calverley et al<sup>97</sup> cuando analizan la calidad del sueño en 20 pacientes con EPOC (13 diagnosticados de bronquitis crónica y 7 de enfisema) encuentran que los episodios de desaturación nocturna son más acusados en el primer grupo. Sin embargo, el grupo de pacientes con enfisema presentan mayor alteración de la estructura del sueño con mayor latencia de sueño y menos sueño apropiado. Resultados similares describe Demarco<sup>314</sup> al observar que los 6 pacientes diagnosticados de enfisema pasan el 43% del periodo total de sueño en fase 0-1 frente al 37% de los 4 pacientes diagnosticados de bronquitis crónica. Si la hipoxemia fuera, realmente, un potente estímulo de despertar, la oxigenoterapia debería corregir el problema. Sólo los trabajos de Calverley y Kearley<sup>97;124</sup> han descrito mejoría de la calidad de sueño en los pacientes con EPOC al administrar oxígeno. En el trabajo de Calverley et

al<sup>97</sup> analizan el efecto del O<sub>2</sub> sobre la estructura del sueño en 6 pacientes diagnosticados de bronquitis crónica, sin embargo en el mismo trabajo describen que los que presentan mayor alteración en estructura del sueño son los diagnosticados de enfisema. Kearley<sup>124</sup> realiza un estudio metodológicamente poco correcto ya que estudia a 11 pacientes con EPOC, de los que 6 no estaban hipoxémicos (PaO<sub>2</sub> media 70 mm Hg), durante una sola noche de estudio (una parte de la noche respirando aire ambiente y la otra con O<sub>2</sub> a 2L/min). Estudios más amplios no han demostrado mejoría del sueño, objetiva ni subjetiva, con la administración de O<sub>2</sub><sup>98;125</sup>.

A pesar de que la respuesta a la hipercapnia ha sido menos estudiada ésta se presenta como estímulo más potente y regular de despertar<sup>20;23;25;315</sup>. En el trabajo de Ayas et al<sup>315</sup> se valoran los despertares secundarios a hipercapnia en 4 sujetos con afectación medular completa a nivel de C3 y se observa despertar en todos los casos tanto con incrementos rápidos como progresivos de PaCO<sub>2</sub> (2 mmHg/min). Resultados similares describen Hedemark y colaboradores<sup>25</sup> que observan despertares con incrementos de hipercapnia de 11 mmHg en los 8 sujetos sanos estudiados. Hay que tener en cuenta que ambos trabajos han sido realizados en sujetos sin patología respiratoria de base. Aunque no hemos encontrado trabajos que analicen la hipercapnia como causa de despertar transitorio en pacientes con EPOC, si que se ha demostrado que la VNI con presión positiva asociada a la oxigenoterapia al corregir la hipoventilación nocturna, e incluso reducir la PaCO<sub>2</sub> en vigilia<sup>316;317</sup>, aumenta el tiempo total de sueño y mejora su eficiencia<sup>316;318;319</sup> en aquellos pacientes con EPOC e hipercapnia en vigilia.

## 2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

En la evolución de la EPOC algunos pacientes desarrollan IRC, lo que empeora el pronóstico de la enfermedad. La OCD mejora la supervivencia pero su administración puede producir o aumentar la hipercapnia y acidosis respiratoria nocturna siendo potencialmente peligrosas para el paciente. Los pacientes que presentan hipercapnia y acidosis respiratoria nocturna asociada a la oxigenoterapia podrían tener un curso clínico más desfavorable.

Conocer la prevalencia de los pacientes con EPOC e indicación de OCD que van a desarrollar HVN puede ser importante para conseguir un mejor control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de este subgrupo de pacientes. La realización de estudios nocturnos indiscriminados en estos pacientes sería muy costosa y posiblemente injustificada. Poder detectar, a priori, este subgrupo de pacientes permitiría mejorar la relación coste-eficacia del tratamiento de la insuficiencia respiratoria y, a la vez, evitaría el desarrollo de hipercapnia - acidosis. La VNI, tratamiento de referencia de los pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a enfermedades pulmonares restrictivas, podría tener un papel beneficioso en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnic, cuando la oxigenoterapia no resulta del todo útil y presenta complicaciones asociadas.

### 3. HIPÓTESIS

1 – Existe un subgrupo de pacientes con EPOC en fase de insuficiencia respiratoria crónica en los que la administración de oxígeno se asocia a hipoventilación nocturna (HVN).

2 – Los pacientes con HVN tienen un perfil fenotípico específico.

3 – Es posible predecir la HVN mediante el análisis de una serie de variables clínicas y funcionales.

4 – La forma de administración de oxígeno puede condicionar el desarrollo de HVN. La administración de oxígeno con  $FiO_2$  controlada a través de mascarilla tipo Venturi evitaría la aparición de la misma.

#### 4. OBJETIVOS

1. Analizar la prevalencia de hipoventilación nocturna secundaria a la oxigenoterapia en el paciente con EPOC estable en fase de insuficiencia respiratoria crónica e hipercapnia en vigilia.
2. Analizar el perfil fenotípico del paciente con EPOC en fase de IRC e hipercapnia en vigilia que desarrolla HVN.
3. Desarrollar un modelo predictor, mediante el análisis de una serie de variables clínicas y funcionales respiratorias, que permita predecir que pacientes EPOC en fase de IRC e hipercapnia en vigilia van a desarrollar HVN.
4. Valorar si la forma de administración del oxígeno en estos pacientes puede influir en el desarrollo de HVN.

## 5. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico.

### 5.2 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se incluyeron pacientes controlados en consulta externa de Neumología de 3 centros hospitalarios de tercer nivel (Hospital de Sant Pau, Hospital de Bellvitge y Hospital de la Vall d'Hebrón) con diagnóstico de EPOC en fase de IRC que cumplieran criterios de OCD. El estudio de todos los pacientes se realizó en un único centro, el hospital de Sant Pau. El periodo de inclusión fue de octubre de 1999 a noviembre de 2004.

#### 5.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 80 años de edad.
- Diagnosticados de EPOC por clínica y espirometría ( $FEV_1 < 80\%$ ;  $FEV_1/FVC < 70\%$ ) capacidad pulmonar total (TLC)  $> 80\%$  de los valores de referencia.
- Indicación de oxigenoterapia domiciliaria ( $PO_2 < 55$  mmHg o entre 55-60 mmHg asociada a hipertensión arterial pulmonar, *cor pulmonale* crónico, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias ó poliglobulia).
- $PaCO_2 > 50$  mm Hg respirando aire ambiente.
- Estabilidad clínica y gasométrica en el mes previo a la inclusión en el estudio

#### 5.2.2 Criterios de exclusión

- Fumadores activos.
- Presencia de secuelas posttuberculosas o bronquiectasias.
- Presencia de IRC secundaria a patología de la caja torácica o neuromuscular.

- Trastornos en el aparato locomotor que impidan la realización de la prueba de 6 minutos marcha.
- Portadores de traqueostomía.
- Presencia de comorbilidad grave (p.e. insuficiencia cardíaca en clase funcional NYHA > II, neoplasia, insuficiencia renal en diálisis...)

### 5.3 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes incluidos en el estudio se clasificaron según la presencia o no de respuesta hipercápnica nocturna tras la administración de oxígeno.

Se definió como **hipoventilación nocturna secundaria a la oxigenoterapia (HVN)**, un incremento de PaCO<sub>2</sub> > de 10 mm Hg durante el sueño respecto a la vigilia. Para ello, con el paciente ingresado en una sala de hospitalización de Neumología se realizaron las siguientes pruebas con secuencia de inicio aleatoria:

- Estudio nocturno sin oxígeno: se realizó un registro continuo de SpO<sub>2</sub> (Pulsiox 5; Minolta, Schaffhausen, Switzerland) y se obtuvieron muestras de gases arteriales a las 3 a.m. y 7 a.m.
- Estudio nocturno con oxígeno: tras ajustar el flujo de oxígeno, en vigilia – con el paciente despierto – hasta conseguir mantener una SpO<sub>2</sub> ≥ 90%, se tomaron muestras de gases arteriales. Posteriormente se hizo un registro continuo nocturno de SpO<sub>2</sub> y se obtuvo nuevas muestras de gases arteriales a las 3 a.m. y 7 a.m.

La oxigenoterapia se administró con concentrador y sondas nasales. En el caso de que el paciente utilizara otra fuente de oxígeno (OLP), se realizó el estudio con la fuente hospitalaria de oxígeno.

## 5.4 MÉTODOS

### 5.4.1 Esquema del estudio

En todos los pacientes se recogieron variables antropométricas, el tratamiento médico habitual (broncodilatadores inhalados, anticolinérgicos, corticoesteroides inhalados o sistémicos, teofilinas y diuréticos), variables funcionales respiratorias, tolerancia al esfuerzo, cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud, estudios nocturnos para el estudio de la patología respiratoria relacionada con el sueño, respuesta hiperóxica en vigilia, análisis de sangre general y un ecocardiograma.

### 5.4.2 Medida de variables

- **FUNCIÓN PULMONAR:** Incluyó la espirometría realizada con un espirómetro Datospir 500 (SibelMed; Barcelona, España) valorando el FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC en valores absolutos y en porcentaje del valor de referencia (%val.ref). Se analizaron volúmenes pulmonares con la técnica de dilución de helio valorando el RV y la TLC, y la difusión pulmonar (TL<sub>CO</sub>, K<sub>CO</sub>) mediante la técnica de difusión de CO. Los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión se realizaron con un equipo PFL 2450 (Sensor-Medics; Yorba Linda, CA, USA). Todas estas mediciones se valoraron de acuerdo con las normas y valores de referencia de la SEPAR<sup>320</sup>. Las presiones respiratorias máximas (P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max y VVM) se realizaron con un Manómetro 163 (SibelMed; Barcelona, España)<sup>321</sup>.

- **GASOMETRÍA ARTERIAL:** Todas las muestras de gases arteriales se tomaron con el paciente en decúbito, en reposo tras al menos 30 minutos de descanso, a través de una cánula en arteria radial (Vigon, Écouen, Francia). Se registró la  $\text{PaO}_2$  (mm Hg),  $\text{PaCO}_2$  (mm Hg), pH y el bicarbonato standard (mmol/L). Para el análisis de gases arteriales se utilizó un equipo ABL 500 (Radiometer; Copenhagen, Denmark).

- **REGULACIÓN RESPIRATORIA:** Para analizar la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia se utilizó un equipo formado por un neumotacómetro Fleisch # 2 (SibelMed, Barcelona, España) con respuesta lineal entre 0 y 12 L/min; un analizador de  $\text{CO}_2$ , por infrarrojos, del tipo Medical Gas Analyzer (LB-2) calibrado previamente entre 0-13% de  $\text{CO}_2$ ; un analizador de  $\text{O}_2$ , paramagnético, del tipo Oxygen Analyzer (OM-11) calibrado entre 0-12% de  $\text{O}_2$ ; ambos analizadores (Sensor Medics Corporation, Anaheim, CA, USA) poseen un tiempo de retardo en la lectura no superior a 3 segundos. La presión inspiratoria en la boca se obtuvo mediante un equipo diseñado al efecto y previamente validado<sup>322</sup>(Sibelmed, Barcelona, Spain). Para monitorizar la saturación de  $\text{HbO}_2$  se utilizó un pulsioxímetro (Ohmeda, Biox 3740, BOC, Health Care, Louiseville, CO, USA) con respuesta lineal entre 70-99%. Las válvulas empleadas fueron del tipo Hans Rudolph- 2600 bidireccional y 2100 de tres vías (Hans Rudolph Inc, Kansas City, MO, USA). Las señales de flujo y presión se recogieron por un convertidor analógico-digital conectado a una placa del tipo Data translation (DT-2801) (Marlboro, MA, USA- 1991), que se registran, digitalizan a 100Hz y graban mediante el programa informático Global Lab® incorporado en un PC. El mismo software se utilizó para el posterior análisis de las señales.

El estudio se realizó en una habitación amplia y tranquila, con el individuo sentado confortablemente y en un ambiente relajado con música ambiental para impedir la apreciación de ruidos relacionados con la exploración (apertura o cierre de válvulas, ventilador, etc). El orden de los estímulos se efectuó de forma aleatoria y consecutiva, separados por un descanso de 30 minutos.

La respuesta a la hipercapnia se analizó según el método descrito por READ<sup>323</sup> ligeramente modificado. Se hace respirar al paciente de una mezcla de gases previamente preparada en una bolsa de neopreno (7% CO<sub>2</sub>, 93% O<sub>2</sub>) y situada en circuito cerrado con el resto del equipo. El volumen de la mezcla supera en 2 litros la capacidad vital del individuo. Se ocluye la nariz con una pinza y la conexión al circuito se realiza mediante una válvula bidireccional abierta al exterior. Después de realizar una espiración lenta y máxima hasta la posición de volumen residual, se abre la válvula del circuito cerrado y el paciente realiza 3 inspiraciones y espiraciones máximas. Posteriormente se conecta al circuito cerrado durante un máximo de 4-5 minutos o hasta que la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> alcanza el 9%. Durante la prueba se registra la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, el V<sub>E</sub>, la P<sub>0.1</sub> y la SpO<sub>2</sub>.

Para la respuesta a la hipoxemia se siguió el método de REBUCK y CAMPBELL<sup>324</sup>. Al equipo descrito anteriormente se le añade un analizador de O<sub>2</sub> y un absorbente de CO<sub>2</sub> que permite mantener constante la concentración de dicho gas durante el tiempo de estudio. El paciente respira una mezcla de gases compuesta por 6% CO<sub>2</sub>, 73% N<sub>2</sub> y 21% O<sub>2</sub>. Durante la prueba se registra la SpO<sub>2</sub>, el V<sub>E</sub>, la P<sub>0.1</sub> y la SpO<sub>2</sub>. La prueba termina cuando la SpO<sub>2</sub> es inferior a 75% o el paciente refiere molestias intensas.

La ventilación se expresó en forma de ecuación lineal donde Y = Ventilación (L/min); X = PCO<sub>2</sub> (mmHg) ó SatO<sub>2</sub> (%). Se consideró respuesta

ventilatoria inadecuada cuando la pendiente de la recta obtenida fue  $< 0.3$ . También se analizó la respuesta en términos de  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$ .

- **RESPUESTA HIPERÓXICA EN VIGILIA:** Con el paciente en decúbito y despierto, se obtuvieron muestras de gases arteriales tras la administración de oxígeno con  $FiO_2$  alta (mascarilla tipo Venturi al 50%) durante una hora.

- **CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD:** Se utilizaron tanto cuestionarios genéricos como específicos de enfermedad respiratoria. Como genéricos se administró la versión española del cuestionario autoadministrado **SF-36**<sup>325</sup> que contiene 36 ítems con opciones de respuesta organizadas como categorías tipo Likert que cubren 8 dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones del rol por problemas físicos y por problemas emocionales, bienestar o salud mental, vitalidad, dolor, evaluación general de la salud y percepción de la salud en general. Cada dimensión se puntúa de 0 a 100 de forma que a mayor puntuación mejor es el estado de salud y se calculan dos puntuaciones resumen: el estado de Salud Física y el estado de Salud Mental.

Como cuestionarios específicos se utilizaron las versiones españolas del **cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ)**<sup>326</sup> y del **cuestionario respiratorio St George (SGRQ)**<sup>327</sup>. El **CRQ**, centrado en la EPOC, está constituido por 20 ítems, con escala de respuesta tipo Likert con 7 posibilidades, divididos en 4 áreas: disnea, fatiga, función emocional, y control o dominio de la enfermedad, además de una lista de actividades que potencialmente pueden generar disnea y que le sirven al paciente para definir las actividades de la vida diaria que le causan disnea. La puntuación es sumatoria y se expresa por áreas y en relación al número de ítems de cada una de ellas,

obteniéndose un valor entre 1 (peor función) y 7 (mejor función). Se considera significativo un cambio de 0.5 por ítem y por área.

El **SGRG**, preferentemente autoadministrado, contiene 50 ítems repartidos en tres escalas: síntomas (frecuencia y severidad de los síntomas respiratorios), actividad (recoge la limitación de actividad debida a la disnea) e impacto (ítems referidos a las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social producidas por la enfermedad respiratoria). Los ítems están formulados de dos formas diferentes: 1 – en forma de pregunta con 5 opciones de respuesta como máximo, de las que se debe elegir una; 2 – en forma de frase con dos opciones: si/no. Se calcula la puntuación para cada una de las escalas y también la puntuación global, situándose entre 0 (no alteración de la calidad de vida) y 100 (máxima alteración).

- **PRUEBA DE LOS 6 MINUTOS MARCHA:** Precisa de personal sanitario entrenado que acompaña, da instrucciones y estimula al paciente, de forma continua a lo largo de todo el recorrido (pasillo recto y poco transitado de unos 30 metros de longitud), a caminar lo más rápido posible, sin correr, pudiendo bajar el ritmo en caso de necesidad e incluso parar y reanudar la marcha una vez recuperado (sin parar el cronómetro). La prueba se inicia tras un periodo de descanso de 30 minutos y tiene una duración de 6 minutos. Se registra, antes del inicio de la prueba y al final de la misma: la SpO<sub>2</sub>, frecuencia cardiaca y la puntuación referida en la escala de disnea de Borg. La SpO<sub>2</sub> también es registrada cada minuto durante la prueba. Al finalizar la misma se registran los metros realizados.

- **ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO:** Se estimó la presión sistólica de la arteria pulmonar midiendo el gradiente máximo sistólico regurgitante tricuspideo y sumando el valor estimado de presión venosa central en función del tamaño y movilidad de la vena cava inferior visualizada en plano subcostal. Se valoró, también, la presencia de dilatación de cavidades derechas.

- **ESTUDIOS PARA ANALIZAR PATOLOGÍA RESPIRATORIA DURANTE EL SUEÑO:** La presencia de un SAHS asociado se analizó mediante estudio con poligrafía respiratoria, sin la administración de oxigenoterapia. La poligrafía respiratoria recoge el registro simultáneo de variables cardiorrespiratorias incluyendo la medición del flujo oro-nasal a través de termistor y sonda nasal, movimientos respiratorios (torácicos y abdominales) por pletismografía de inductancia, saturación de oxihemoglobina, frecuencia cardíaca y el registro del ronquido. Ha sido realizada con un equipo SIBELHOME 300 (SibelMed, Barcelona, España).

En un subgrupo de pacientes, escogidos consecutivamente, se realizó una PSG con oxigenoterapia para comparar la calidad de sueño entre el grupo de pacientes que desarrollaron HVN y los que no.

La PSG se realizó siempre de forma vigilada en el laboratorio de sueño de nuestro hospital. Incluyó el registro de electroencefalograma (2 electrodos unipolares), electrooculograma derecho e izquierdo, y electromiograma submentoniano para el estadiaje de las fases del sueño, medición del flujo oro-nasal a través de termistor y sonda nasal, y movimientos respiratorios (torácicos y abdominales) a través de bandas piezoeléctricas, saturación de oxihemoglobina, una derivación del electrocardiograma y el registro del ronquido. Las variables electrofisiológicas se interpretaron manualmente en periodos de 30 segundos

siguiendo los criterios habitualmente aceptados<sup>328</sup>. La apnea se definió como la ausencia de flujo aéreo naso- bucal durante al menos 10 segundos, clasificadas como obstructivas, mixtas o centrales dependiendo de la persistencia o ausencia de esfuerzo respiratorio. Se consideró hipopnea la reducción del flujo oronasal de  $\geq 10$  segundos de duración acompañada de un descenso en la saturación de oxihemoglobina de  $\geq 3\%$  o de un despertar electroencefalográfico. Los despertares transitorios se interpretaron según las recomendaciones de la American Sleep Disorders Association<sup>329</sup>. El IAH se definió como el número de apneas e hipopneas por hora de sueño en el caso de la PSG y por hora de registro en el caso de la poligrafía respiratoria.

#### 5.4.2.1 Variables dependientes

Se consideró como variable dependiente la variable categórica: HVN, definida con si/no.

#### 5.4.2.2 Variables independientes

Como variables independientes se consideraron las **variables cuantitativas**: edad, IMC, FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, TLC, RV, TL<sub>CO</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH y bicarbonato estándar obtenidos en las muestras de gases arteriales realizadas en vigilia, tanto respirando aire ambiente como con oxígeno, metros caminados durante la P6MM, IAH, IA, IH por poligrafía respiratoria, hemoglobina, hematocrito, sodio, potasio, calcio, fosfato, urea, creatinina, ALT, AST, fosfatasa alcalina, GGT, albúmina, colesterol, y las **variables categóricas**: administración de corticoides sistémicos, diuréticos o teofilina, primera indicación OCD y presencia de dilatación de cavidades derechas por ecocardiograma.

### 5.4.3 Cambios en función de la forma de administración del oxígeno.

Para valorar si el desarrollo de HVN se ve influenciado por la forma de administración de la oxigenoterapia en 2 subgrupos de pacientes se realizaron las siguientes pruebas adicionales:

- Estudio nocturno con incremento en 1L/min del flujo ajustado en vigilia: siguiendo las recomendaciones internacionales<sup>5;6</sup>, en un subgrupo de pacientes, se realizó un estudio nocturno (registro continuo de SpO<sub>2</sub> y muestras de gases arteriales a las 3 a.m. y 7 a.m) tras incrementar en 1L/min el flujo necesario en vigilia para conseguir una SpO<sub>2</sub> ≥ 90%.
- Estudio nocturno administrando el oxígeno FiO<sub>2</sub> controlada: registro continuo de SpO<sub>2</sub> y muestras de gases arteriales a las 3 a.m. y 7 a.m. tras la administración de O<sub>2</sub> a través de mascarilla tipo Venturi con FiO<sub>2</sub> necesaria para mantener una SpO<sub>2</sub> ≥ 90%.

### 5.4.4 Análisis estadístico

Las variables estudiadas han sido analizadas con el programa estadístico Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc versión 14.0 (Chicago, Illinois, USA).

#### 5.4.4.1 Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Sample power versión 1.2, SPSS Inc (Chicago, Illinois, USA). Se escogió como variable principal la variación de la PaCO<sub>2</sub> en más de 10 mmHg durante la noche expresada en forma si/no. Se asumieron las siguientes consideraciones: nivel de significación del 5% ( $\alpha = 0.05$ ), aproximación bilateral; potencia mínima de la prueba del 80%

( $1-\beta > 0.80$ ); porcentaje de pacientes con cambios significativos en la  $\text{PaCO}_2$  nocturna sin administrar oxígeno de un 10% (datos obtenidos de nuestra muestra piloto), y durante la oxigenoterapia nocturna, aproximadamente, un 36%; por lo tanto, una diferencia entre ambos grupos de 26 se consideró clínicamente relevante. Con todo ello se obtuvo una  $n = 40$  pacientes por grupo, por lo que se estableció el tamaño muestral total en 80 pacientes evaluables. Calculando una pérdida, por circunstancias diversas, de un 20% se incluyó alrededor de 100 pacientes para poder conseguir la muestra final calculada.

Por problemas logísticos se han analizado subgrupos de pacientes en los que no se calculó el tamaño muestral y que en algunos casos podrían no tener potencia estadística suficiente.

#### **5.4.4.2 Estadística descriptiva**

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas, calculando la media ( $X$ ) y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y número de casos.

#### **5.4.4.3 Estadística inferencial**

Posteriormente se realizó un análisis bivalente para valorar la relación de las distintas variables con la HVN. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba  $t$  - Student y las variables categóricas con una prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Se utilizaron pruebas no paramétricas para analizar subgrupos de pacientes cuando el tamaño muestral así lo aconsejaba. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para estudiar la posible relación entre variables cuantitativas.

El análisis comparativo del intercambio de gases durante el sueño con las diferentes formas de administración de oxígeno (incremento nocturno en 1L/min y administración con mascarilla Venturi) se realizó mediante un análisis de varianza (ANOVA de dos factores). El grado de significación se estableció con el factor de corrección de Greenhouse – Geisser para corregir posibles problemas de esfericidad.

En ciertos casos se ha graficado la relación entre 2 variables cuantitativas mediante un gráfico de dispersión (“scatterplot”) insertando la recta de regresión y facilitando en el pie del gráfico el coeficiente lineal de Pearson y el nivel de significación.

El nivel de significación empleado fue el usual del 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

#### **5.4.4.4 Modelo predictivo**

Las variables relacionadas con la HVN y aquellas consideradas de importancia clínica se incluyeron en un modelo multivariante de regresión logística con el objeto de determinar un modelo predictivo de la presencia de HVN. El método de selección de variables utilizado fue el “forward” o método hacia delante, y el estadístico empleado el de razón de verosimilitud.

## 6. RESULTADOS

De 106 pacientes remitidos para el estudio, quince pacientes no cumplían criterios de OCD en el momento de inclusión en el estudio, 2 pacientes estaban en fase aguda cuando se programó el ingreso para realizar el estudio, 2 pacientes tuvieron que ser excluidos por imposibilidad de colocar el catéter arterial, 2 pacientes recibían de forma regular tratamiento ansiolítico, un paciente presentaba componente restrictivo secundario a tuberculosis pulmonar, un paciente presentaba hipocapnia y en los otros 3 pacientes no se pudo completar la noche de estudio sin oxígeno por intolerancia. Finalmente, ochenta pacientes completaron el estudio.

### 6.1 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

Los pacientes incluidos presentaban una muy intensa obstrucción al flujo aéreo en fase de insuficiencia respiratoria con hipercapnia en reposo. El 95% de los pacientes estudiados ( $n = 76$ ) fueron varones. Sólo se incluyeron en el estudio 4 mujeres. Los datos antropométricos y de función pulmonar de los pacientes incluidos se muestran en las tablas 6.1 y 6.2.

Además del tratamiento estándar que consistió en bromuro de ipratropio,  $\beta_2$  – adrenérgicos de corta o larga duración y corticoides inhalados a dosis habituales, 11 pacientes (14%) recibían corticoterapia sistémica, 17 (21%) seguían tratamiento con teofilina y 45 (56%) con diuréticos. Sesenta de los pacientes (75%) ya eran portadores de OCD en el momento de inclusión y en 20 pacientes se inició la oxigenoterapia domiciliaria al finalizar el estudio.

**TABLA 6.1** Estadísticos descriptivos de edad, datos antropométricos, valores espirométricos y de gases arteriales respirando aire ambiente en vigilia.

<b>N = 80</b>	<b>media ± DE</b>
<b>Edad</b> (años)	68 ± 6,99
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,5
<b>FVC</b> (% v.ref)	49 ± 12,08
<b>FEV<sub>1</sub></b> (% v.ref)	23 ± 6,86
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b> (%)	34 ± 8,75
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	53 ± 6,44
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	54 ± 7,04
<b>pH basal</b>	7,39 ± 0,03
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/L)	30 ± 2,88

DE = desviación estándar, IMC = índice de masa corporal, FVC = capacidad vital forzada, v. ref = valor de referencia, FEV<sub>1</sub> = flujo espiratorio en el primer segundo, PaO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, Bicarbonato st = bicarbonato estándar.

**TABLA 6.2** Estadísticos descriptivos de los volúmenes pulmonares estáticos, difusión, presiones respiratorias máximas, ventilación voluntaria máxima y niveles de carboxihemoglobina.

		<b>media ± DE</b>
<b>TLC</b> (%v. ref.)	N=66	111 ± 22,93
<b>RV</b> (%v. ref.)	N=68	209 ± 64,22
<b>TL<sub>co</sub></b> (%)	N=68	46 ± 19,76
<b>K<sub>co</sub></b> (%)	N=58	70 ± 29,37
<b>P<sub>lmax</sub></b> (%val.ref)	N=32	77,5 ± 29,48
<b>P<sub>E</sub>max</b> (%val.ref)	N=32	77 ± 33,57
<b>V<sub>V</sub>max</b> (%val.ref)	N=41	25 ± 7,25
<b>CoHb</b> (%)	N=52	1,84 ± 1,34

DE = desviación estándar, TLC = capacidad pulmonar total, RV = volumen residual, TL<sub>co</sub> = transferencia de monóxido de carbono, K<sub>co</sub> = TL<sub>co</sub> ajustado al volumen alveolar, P<sub>lmax</sub> = presión inspiratoria máxima, P<sub>E</sub>max = presión espiratoria máxima, V<sub>V</sub>max = ventilación voluntaria máxima, CoHb = niveles de carboxihemoglobina.

Los valores del análisis general de sangre que se realizó al inicio del estudio se muestran en la tabla 6.3.

El IAH, número de apneas e hipopneas observadas, la SpO<sub>2</sub> media y el CT90 obtenidos en la poligrafía respiratoria realizada respirando aire ambiente se muestran en la tabla 6.4. En 7 pacientes no se pudo realizar ningún estudio para descartar patología respiratoria durante el sueño, pero ninguno de estos pacientes desarrolló HVN.

**TABLA 6.3** Estadísticos descriptivos de los parámetros analíticos sanguíneos.

<b>N = 80</b>	<b>media ± DE</b>
<b>Hemoglobina (g/l)</b>	145 ± 15,13
<b>Hematocrito (%)</b>	45 ± 4,78
<b>Sodio (mmol/l)</b>	141 ± 2,94
<b>Potasio (mmol/l)</b>	4,19 ± 0,38
<b>Calcio (mmol/l)</b>	2,36 ± 0,11
<b>Fósforo (mmol/l)</b>	1,15 ± 0,18
<b>Urea (mmol/l)</b>	7 ± 2,09
<b>Creatinina (μmol/l)</b>	83 ± 17,32
<b>ALT (U/l)</b>	18 ± 11,51
<b>AST (U/l)</b>	17 ± 9,21
<b>Fosfatasa alcalina (U/l)</b>	132 ± 67,13
<b>GGT (U/l)</b>	25,5 ± 21,37
<b>Albúmina (g/l)</b>	38 ± 4,61
<b>Colesterol (mmol/l)</b>	5,37 ± 0,99

DE = desviación estándar, ALT = alanina amino transferasa, AST = aspartato amino transferasa, GGT = gamma glutamil transferasa.

**TABLA 6.4** Estadísticos descriptivos de los valores de IAH, número de eventos respiratorios, SpO<sub>2</sub> media durante el sueño y CT90 obtenidos durante la realización de la poligrafía respiratoria respirando aire ambiente.

<b>N = 73</b>	<b>media ± DE</b>
<b>IAH</b>	13 ± 13
<b>Nº apneas obstructivas / IA</b>	13 ± 40 / 2 ± 6
<b>Nº hipopneas / IH</b>	66 ± 72 / 11 ± 11
<b>Nº apneas centrales</b>	0,58 ± 2
<b>Nº apneas mixtas</b>	0,21 ± 1
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	86 ± 4
<b>CT90 (%)</b>	70 ± 33

DE = desviación estándar, IAH = índice de apnea – hipopnea/hora, IA = índice de apnea/hora, IH = índice de hipopnea/hora, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina, CT90 = tiempo de estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

Cuarenta de los 75 pacientes (53%) en los que se pudo realizar ecocardiograma transtorácico presentaban dilatación de cavidades derechas. En 5 pacientes (7%) el ecocardiograma no fue valorable por pésima ventana ecogénica. La PAP se pudo estimar en 49 casos (61%) obteniendo una PAP media de 43 ± 9 mmHg (tabla 6.5).

**TABLA 6.5** Porcentaje pacientes con dilatación de cavidades derechas y niveles de PAP por ecocardiograma transtorácico.

<b>N = 75</b>	<b>media ± DE</b>
<b>Cor pulmonale (%)</b>	40
<b>PAP media (mm Hg)</b>	43 ± 9

DE = desviación estándar, PAP=presión arterial pulmonar.

A todos los pacientes se les administró el cuestionario genérico de calidad de vida SF-36. Como cuestionario específico de enfermedad respiratoria se utilizó,

inicialmente, el cuestionario específico SGRQ que posteriormente fue sustituido por el cuestionario CRQ (tabla 6.6).

La P6MM se completó en 74 pacientes. La tabla 6.7 muestra los datos del total de pacientes.

**TABLA 6.6** Estadísticos descriptivos de los cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud.

	media $\pm$ DE
<b>SF-36 (N = 80)</b>	
• Salud Física	33,99 $\pm$ 7,10
• Salud Mental	48,51 $\pm$ 10,32
<b>SGRQ (N = 22)</b>	
• Síntomas	54,64 $\pm$ 19,9
• Actividad	77,03 $\pm$ 19,59
• Impacto	49,14 $\pm$ 18,89
• Total	58,46 $\pm$ 16,83
<b>CRQ (N = 58)</b>	
• Disnea	3,64 $\pm$ 0,93
• Fatiga	3,97 $\pm$ 1,23
• Función emocional	4,78 $\pm$ 1,20
• Dominio enfermedad	4,79 $\pm$ 1,36

DE = desviación estándar, SF-36 = cuestionario genérico SF-36, SGRQ = cuestionario respiratorio St. George, CRQ = cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica

**TABLA 6.7** Estadísticos descriptivos de los valores de SpO<sub>2</sub>, escala de disnea y distancia recorrida con la P6MM.

<b>N = 74</b>	<b>media ± DE</b>
<b>SpO<sub>2</sub> inicial (%)</b>	89 ± 3,9
<b>SpO<sub>2</sub> final (%)</b>	81 ± 8,71
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	82 ± 7,01
<b>E. Borg inicial</b>	1,13 ± 1,38
<b>E. Borg final</b>	4,39 ± 2,64
<b>Distancia recorrida (m)</b>	263 ± 95,14

DE = desviación estándar, SpO<sub>2</sub> = saturación por pulsioximetría, E.Borg = escala de disnea de Borg.

## 6.2 PREVALENCIA DE LA HVN

### - Estudio nocturno sin oxígeno:

La tabla 6.8 muestra la evolución de los gases arteriales (vigilia y durante el sueño) cuando los pacientes respiraban aire ambiente. En siete pacientes (9%) se observó incremento de la PaCO<sub>2</sub> > 10 mm Hg durante el sueño (HN). El incremento medio a las 3 a.m. fue de 16 ± 5 mm Hg y a las 7 a.m. de 12 ± 8 mm Hg. La evolución de los gases arteriales en este subgrupo de pacientes se muestra en la tabla 6.9.

**TABLA 6.8** Evolución de los gases arteriales en el total de pacientes durante el estudio realizado respirando aire ambiente.

N = 80	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	53 ± 6,44	54 ± 7,60	55 ± 8,73
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	54 ± 7,04	54 ± 8,97	54 ± 9,02
pH	7,39 ± 0,03	7,37 ± 0,04	7,36 ± 0,03
Bicarbonato st (mmol/l)	30 ± 2,88	29 ± 2,89	29 ± 3,01
SpO <sub>2</sub> media (%)		81 ± 11,98	
CT90 (%)		84 ± 23,49	

Media ± desviación estándar, Bicarbonato st = bicarbonato standard, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría, CT90 = tiempo del estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

### - Estudio nocturno con oxígeno:

El flujo medio de oxígeno administrado fue de 1,4 L/min (rango 0,5 – 4). En 17 pacientes (21%) se observó incremento nocturno en la PaCO<sub>2</sub> de más de 10 mm Hg (HVN). El incremento medio a las 3 a.m. fue de 10 ± 7 mm Hg y a las 7 a.m. de 13 ± 7 mm Hg. Los valores de gases arteriales en vigilia y durante el sueño tras el ajuste del flujo de oxígeno en el grupo que desarrolló HVN y el que no se muestran en la tabla 6.10.

**TABLA 6.9** Evolución de los gases arteriales durante la noche de estudio realizado respirando aire ambiente en el grupo que presentó incremento nocturno de PaCO<sub>2</sub> > 10 mm Hg (HN) y en el que no.

	HV( N = 7)			No HV ( N = 73)		
	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	53 ± 8,49	51 ± 6,99	52 ± 6,88	53 ± 6,32	54 ± 7,61	55 ± 8,88
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	50 ± 5,95	66 ± 6,20	62 ± 7,11	54 ± 7,10	53 ± 8,37	53 ± 8,91
<b>pH</b>	7,38 ± 0,02	7,36 ± 0,14	7,34 ± 0,03	7,39 ± 0,03	7,37 ± 0,02	7,36 ± 0,03
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/l)	28 ± 2,77	29 ± 3,82	30 ± 2,37	30 ± 2,84	29 ± 2,81	28 ± 3,05
<b>SpO<sub>2</sub> media</b> (%)	79 ± 8,13			83 ± 7,75		
<b>CT90</b> (%)	95 ± 6,97			83 ± 24,10		

Media ± desviación estándar, HN = respuesta hipercápnica nocturna, Bicarbonato st = bicarbonato Standard, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría, CT90 = tiempo del estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

**Tabla 6.10** Evolución de los gases arteriales durante la noche del estudio realizado con oxígeno en el grupo que presentó respuesta HVN y el que no.

	HVN (n = 17)			No HVN (N = 63)		
	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	67 ± 6,77	74 ± 11,70	76 ± 8,64	72 ± 8,75	80 ± 14,46	78 ± 13,13
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	54 ± 10,73	64 ± 12,75	67 ± 11,85	56 ± 7,51	57 ± 8,96	57,5 ± 9,48
<b>pH</b>	7,38 ± 0,03	7,33 ± 0,03	7,32 ± 0,04	7,37 ± 0,03	7,35 ± 0,03	7,34 ± 0,02
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/l)	30 ± 3,68	29,5 ± 3,15	30 ± 2,81	30 ± 2,40	29 ± 3,06	29 ± 2,90
<b>SpO<sub>2</sub> media</b> (%)	92 ± 1,95			93 ± 2,20		
<b>CT90</b> (%)	15 ± 18,33			11 ± 18,41		

Media ± desviación estándar, HVN = respuesta hipercápnica nocturna a la oxigenoterapia, Bicarbonato st = bicarbonato standard, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría, CT90 = tiempo del estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

### 6.3 CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LA HVN

Las tablas 6.11 y 6.12 muestran los valores de las distintas variables analizadas, en el total de pacientes y en ambos subgrupos, el que desarrolló HVN y el que no.

**TABLA 6.11** Estadísticos descriptivos de variables antropométricas, de función pulmonar y valores de gases arteriales en vigilia, respirando aire ambiente y con oxígeno, en el total de pacientes y en ambos subgrupos (NvH y no HVN).

	TOTAL	HVN (N = 17)	no HVN (N = 63)	p
<b>Edad</b> (años)	68 ± 7	67 ± 7	68 ± 7	0,463
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,5	30 ± 4	27 ± 4	0,004
<b>FVC</b> (% v.ref)	49 ± 12	50 ± 15	49 ± 11	0,638
<b>FEV<sub>1</sub></b> (% v.ref)	23 ± 7	25 ± 7	23 ± 7	0,169
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b> (%)	34 ± 9	37 ± 6	34 ± 9	0,205
<b>TLC</b> (% v. ref.)	111 ± 23	109 ± 21	112 ± 23	0,774
<b>RV</b> (% v. ref.)	209 ± 64	197 ± 62	211 ± 65	0,494
<b>TL<sub>co</sub></b> (%)	46 ± 20	57 ± 22	44 ± 19	0,027
<b>K<sub>co</sub></b> (%)	70 ± 30	89 ± 19	66 ± 30	0,028
<b>Pl<sub>max</sub></b> ((% v. ref.)	77,5 ± 30	79 ± 51	77 ± 29	0,942
<b>PE<sub>max</sub></b> ((% v. ref.)	77 ± 34	73 ± 49	78 ± 33	0,856
<b>V<sub>VM</sub></b> (% v. ref.)	25 ± 7	28 ± 6	24 ± 7	0,165
<b>CoHb</b> (%)	1,84 ± 1,34	2,5 ± 2	1,7 ± 1	0,149
<b>PaO<sub>2</sub> aire</b> (mm Hg)	53 ± 6	55 ± 5	53 ± 7	0,264
<b>PaCO<sub>2</sub> aire</b> (mm Hg)	54 ± 7	53 ± 6	54 ± 7	0,438
<b>pH aire</b>	7,39 ± 0,03	7,39 ± 0,04	7,39 ± 0,03	0,825
<b>Bic St aire</b> (mmol/L)	30 ± 3	30 ± 3	30 ± 3	0,451
<b>Dif (A-a) O<sub>2</sub></b> (mm Hg)	29 ± 9	29 ± 10	29 ± 9	0,970

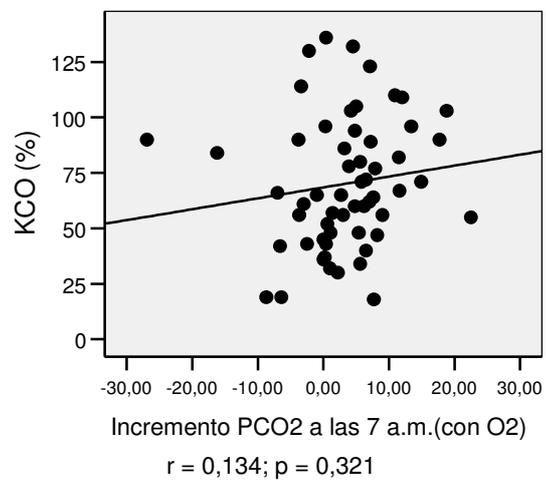
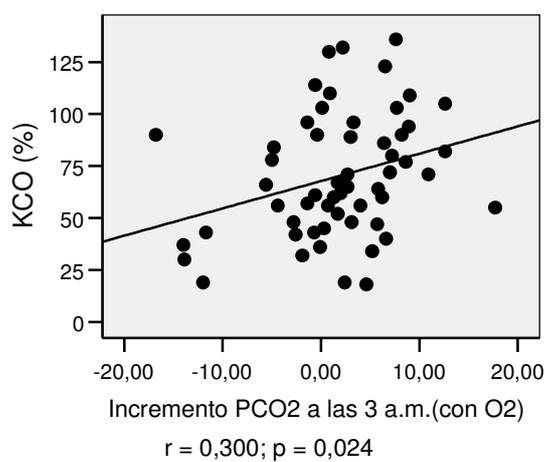
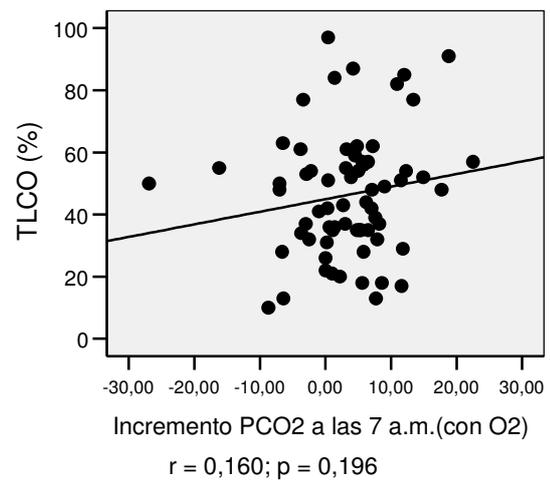
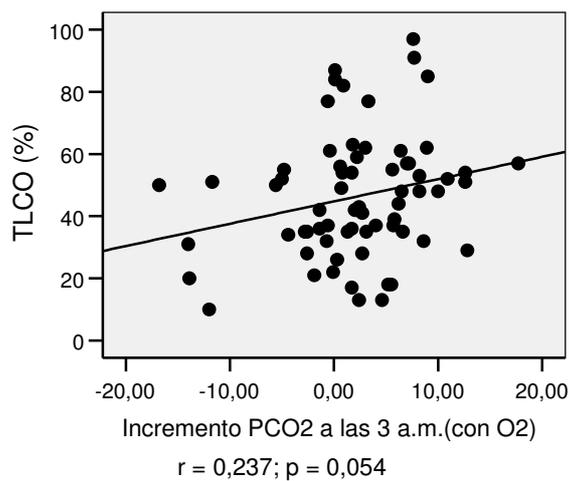
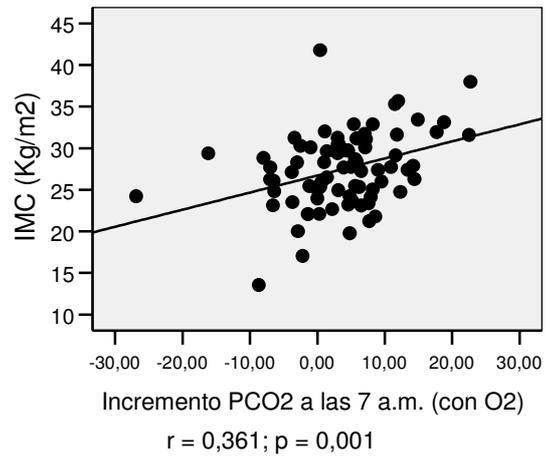
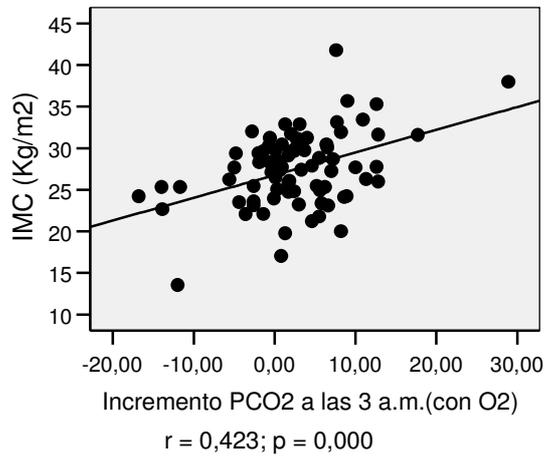
Media ± desviación estándar, HVN = respuesta hipercápnic nocturna a la oxigenoterapia, Dif (A-a)O<sub>2</sub> = diferencia alveolo-arterial de oxígeno.

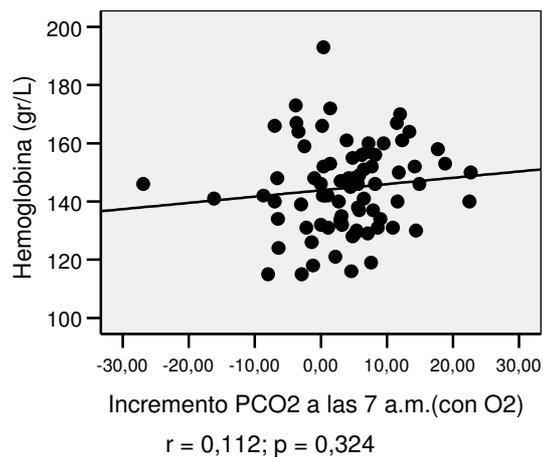
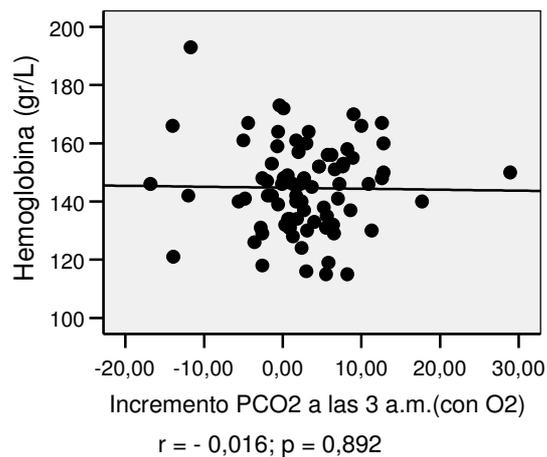
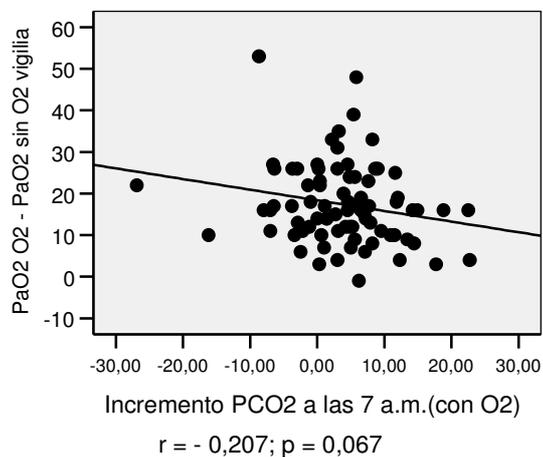
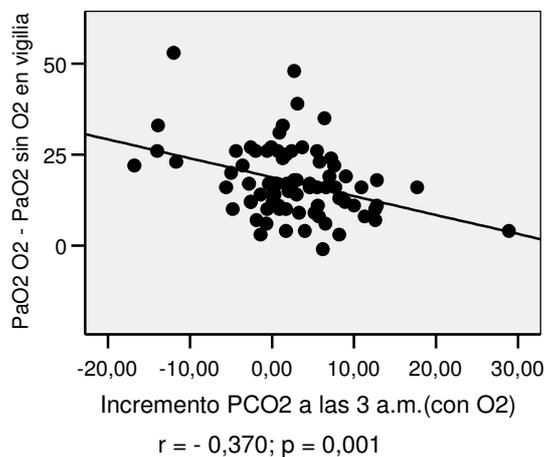
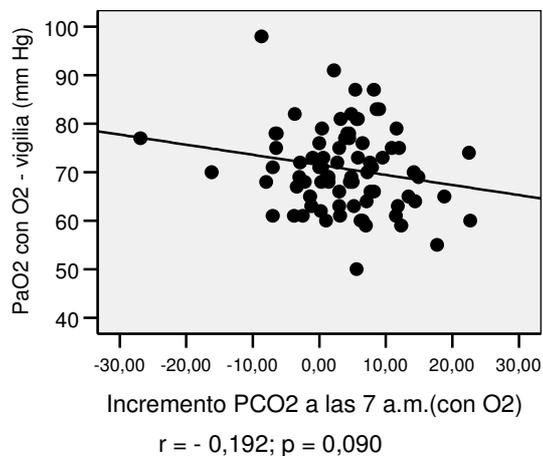
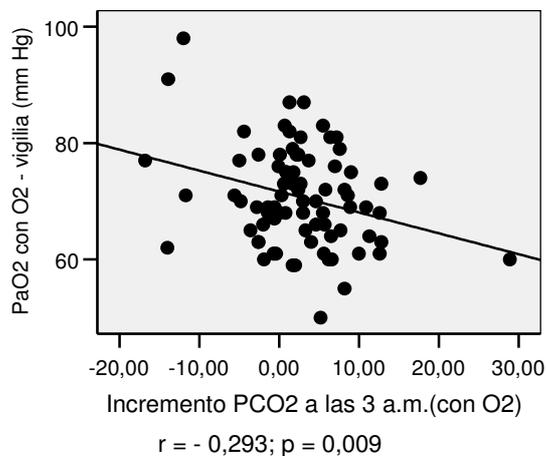
**TABLA 6.12** Estadísticos descriptivos de variables analíticas y datos de poligrafía respiratoria respirando aire ambiente en el total de pacientes y ambos subgrupos (HVN y no HVN).

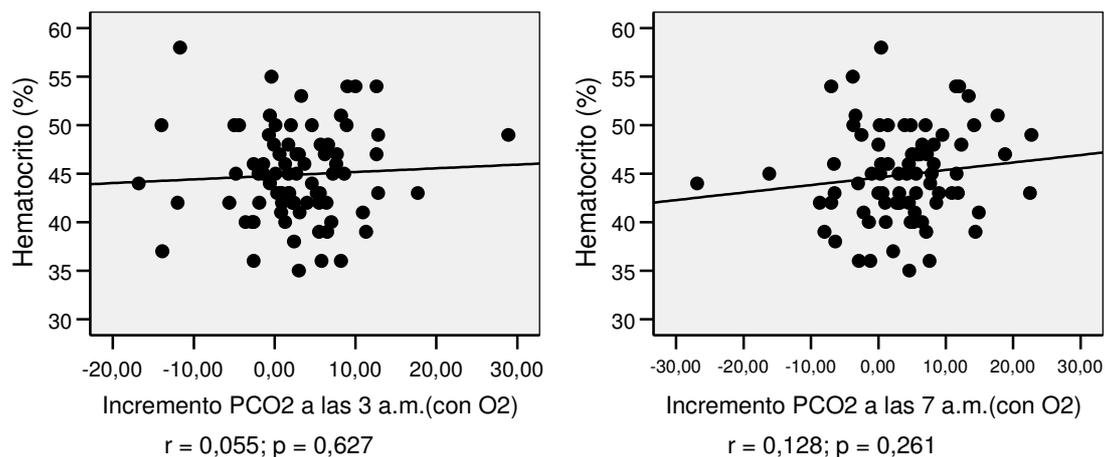
	TOTAL	HVN (N = 17)	No HVN (N = 63)	p
<b>PaO<sub>2</sub> oxígeno</b> (mm Hg)	71 ± 8	67 ± 6,77	72 ± 8,75	0,031
<b>PaCO<sub>2</sub> oxígeno</b> (mm Hg)	56 ± 8	54 ± 10,73	56 ± 7,51	0,293
<b>pH oxígeno</b>	7,37 ± 0,03	7,38 ± 0,03	7,37 ± 0,03	0,117
<b>Bic St oxígeno</b> (mmol/l)	30 ± 3	30 ± 3,68	30 ± 2,40	0,787
<b>Flujo O<sub>2</sub></b> (L/min)	1,4 ± 0,6	1,41 ± 0,48	1,41 ± 0,62	0,995
<b>Δ PaO<sub>2</sub> en vigilia</b> (mm Hg)	17 ± 10	12 ± 6	19 ± 10	0,008
<b>Δ PaCO<sub>2</sub> en vigilia</b> (mm Hg)	1,75 ± 7	1,06 ± 11	1,9 ± 5	0,643
<b>Hemoglobina</b> (g/l)	145 ± 15,13	152 ± 12	143 ± 15	0,022
<b>Hematocrito</b> (%)	45 ± 4,78	48 ± 5	44 ± 5	0,008
<b>Sodio</b> (mmol/l)	141 ± 2,94	143 ± 3	141 ± 3	0,033
<b>Potasio</b> (mmol/l)	4,19 ± 0,38	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,3	0,474
<b>Calcio</b> (mmol/l)	2,36 ± 0,11	2,36 ± 0,11	2,35 ± 0,10	0,928
<b>Fosfato</b> (mmol/l)	1,15 ± 0,18	1,21 ± 0,13	1,13 ± 0,18	0,081
<b>Urea</b> (mmol/l)	7 ± 2,09	7,1 ± 2	6,9 ± 2	0,687
<b>Creatinina</b> (μmol/l)	83 ± 17,32	85 ± 12	83 ± 18	0,662
<b>ALT</b> (U/l)	18 ± 11,51	18 ± 9	18 ± 12	0,861
<b>AST</b> (U/l)	17 ± 9,21	16 ± 6	17 ± 10	0,593
<b>Fosfatasa alcalina</b> (U/l)	132 ± 67,13	121 ± 59	135 ± 69	0,472
<b>GGT</b> (U/l)	25,5 ± 21,37	24 ± 15	26 ± 23	0,791
<b>Albúmina</b> (g/l)	38 ± 4,61	39 ± 2	38 ± 5	0,642
<b>Colesterol</b> (mmol/l)	5,37 ± 0,99	5,7 ± 1	5,3 ± 0,9	0,118
<b>IAH</b>	13 ± 13	14 ± 12	13 ± 13	0,746
<b>Nº apneas obstructivas / IA</b>	13 ± 40 / 2 ± 6	7 ± 11 / 1 ± 2	15 ± 45 / 2 ± 7	0,464 / 0,492
<b>Nº hipopneas / IH</b>	66 ± 72 / 11 ± 11	74 ± 69 / 12 ± 11	64 ± 74 / 10 ± 11	0,630 / 0,461
<b>Nº apneas centrales</b>	0,58 ± 2	0,71 ± 2	0,54 ± 1	0,695
<b>Nº apneas mixtas</b>	0,27 ± 1	0	0,27 ± 1	0,330
<b>SpO<sub>2</sub> media</b> (%)	86 ± 4	86 ± 4	86 ± 4	0,784
<b>CT90%</b>	70 ± 33	70 ± 29	70 ± 34	0,971

Media ± desviación estándar, HVN = respuesta hipercápnica nocturna a la oxigenoterapia, Δ PaO<sub>2</sub> en vigilia = PaO<sub>2</sub> con oxígeno – PaO<sub>2</sub> basal en vigilia, Δ PaCO<sub>2</sub> en vigilia = PaCO<sub>2</sub> con oxígeno – PaCO<sub>2</sub> basal en vigilia.

Las siguientes gráficas muestran la correlación entre el incremento de PaCO<sub>2</sub> (a las 3 a.m. y 7 a.m.) y las variables analizadas que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que desarrolló HVN y el que no.







### 6.3.1 Respuesta hiperóxica

La tabla 6.13 muestra los valores de gases arteriales obtenidos tras 1 hora de administración de oxígeno a alta concentración. Al analizar los gases arteriales de los subgrupos HVN y no HVN no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**TABLA 6.13** Estadística descriptiva de los valores de gases arteriales, en el conjunto de los pacientes y en ambos subgrupos, obtenidos tras la administración de oxígeno a alta concentración durante 1 hora.

	TOTAL	HNO (N = 17)	no HVN (N = 63)	p
PaO <sub>2</sub> -FiO <sub>2</sub> 50% (mm Hg)	153 ± 41	135 ± 41	157 ± 40	0,052
PaCO <sub>2</sub> -FiO <sub>2</sub> 50% (mm Hg)	59 ± 9	58,68 ± 9,24	59 ± 9,51	0,903
pH -FiO <sub>2</sub> 50%	7,35 ± 0,03	7,36 ± 0,03	7,36 ± 0,03	0,996
Bic st -FiO <sub>2</sub> 50% (mmol/L)	30 ± 3	30 ± 2,96	30 ± 3	0,878

Media ± desviación standard. HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia

### 6.3.2 Respuesta de los centros respiratorios

En un subgrupo de 23 pacientes se analizó la respuesta de los centros respiratorios frente a la hipoxemia (RVO<sub>2</sub>) y la hipercapnia (RVCO<sub>2</sub>) considerando

la  $V_E$ , el  $V_T$ , la  $f$  y la  $P_{0.1}$ . Nueve de estos pacientes (39%) desarrollaron HVN. El resultado de la respuesta se expresó en forma de ecuación. Después de analizar el resultado en forma de ecuación lineal, potencial y exponencial se decidió escoger la primera por ser la que más se aproximaba a nuestro modelo. En 4 pacientes (17%) no se pudo realizar la  $RVO_2$  por intolerancia. La  $RVCO_2$  fue bien tolerada por todos los pacientes.

Los datos antropométricos y de función respiratoria de estos pacientes se muestran en la tabla 6.14. Las gráficas obtenidas de la respuesta de los centros respiratorios, tanto a la hipoxemia como a la hipercapnia, en términos de  $V_E$ ,  $V_T$ ,  $f$  y  $P_{0.1}$  para cada uno de los pacientes se muestran en el anexo (ver CD adjunto).

**TABLA 6.14** Estadísticos descriptivos de datos antropométricos, función respiratoria y gases arteriales en vigilia y respirando aire ambiente del subgrupo de 23 pacientes en los que se estudió la respuesta de los centros respiratorios a la hipoxemia y a la hipercapnia.

	media $\pm$ DE
<b>Edad</b> (años)	67 $\pm$ 6
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	29 $\pm$ 3
<b>FVC</b> (% v.ref)	53 $\pm$ 13
<b>FEV<sub>1</sub></b> (% v.ref)	26 $\pm$ 5
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b> (%)	36 $\pm$ 10
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	54 $\pm$ 6
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	53 $\pm$ 6
<b>pH basal</b>	7,39 $\pm$ 0,03
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/L)	30 $\pm$ 3

DE = desviación estándar, IMC = índice de masa corporal, FVC = capacidad vital forzada, v. ref = valor de referencia, FEV<sub>1</sub> = flujo espiratorio en el primer segundo, PaO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, Bicarbonato st = bicarbonato estándar.

### 6.3.2.1 Respuesta ventilatoria a la hipoxemia

La tabla 6.15 muestra la  $RVO_2$  expresada en forma de ecuación lineal para cada uno de los pacientes estudiados. El resultado de la misma en el grupo de pacientes que desarrolló HVN y el que no, aparece en la tabla 6.16.

**Tabla 6.15** Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en términos de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  expresada en forma de ecuación lineal.

PACIENTE	$V_E$	$P_{0.1}$	$V_T$	$f$
1	22,22 - 0,1542X	3,79 + 0,0085X	0,87 - 0,005X	27,51 - 0,0875X
2	34,79 - 0,3161X	15,73 - 0,1629	1,20 - 0,0105X	33,17 - 0,0857X
3	57,04 - 0,4845X	31,47 - 0,3175X	1,93 - 0,0155X	35,76 - 0,1174X
4	33,70 - 0,2249X	38,78 - 0,3841X	0,47 + 0,0018X	59,82 - 0,4321X
6	47,46 - 0,4428X	35,53 - 0,3447X	0,97 - 0,0058X	78,37 - 0,6858X
7	46,78 - 0,3584X	19,32 - 0,2053X	1,44 - 0,0102X	35,69 - 0,0873X
8	34,19 - 0,25X	27,52 - 0,2551X	0,74 + 0,0004X	49,25 - 0,3809X
9	62,81 - 0,4693X	13,66 - 0,1133X	1,16 - 0,0082X	49,58 - 0,2918X
10	28,40 - 0,2203x	17,48 - 0,1647X	0,99 - 0,0061X	34,93 - 0,1734X
11	14,86 - 0,092x	7,01 - 0,0574X	0,85 - 0,0034X	17,65 - 0,031X
13	49,16 - 0,3722X	43,83 - 0,4693X	1,03 - 0,0034X	56,42 - 0,3833X
14	39,47 - 0,31X	15,66 - 0,1433X	0,55 + 0,0011X	64,66 - 0,4996X
16	49,28 - 0,3514X	15,98 - 0,01448X	2,03 - 0,0132X	28,23 - 0,0808X
17	43,13 - 0,3775X	19,64 - 0,1866X	0,83 - 0,0048X	71,04 - 0,523X
19	96,38 - 0,9872X	35,12 - 0,3749X	3,76 - 0,0378X	26,46 - 0,0357X
20	102,57 - 0,9483X	71,49 - 0,7616X	2,50 - 0,0201X	65,61 - 0,4497X
21	67,96 - 0,536X	74,8 - 0,7667X	1,48 - 0,0087X	63,31 - 0,3846X
22	48,96 - 0,4214X	58,87 - 0,6314X	1,18 - 0,0079X	55,93 - 0,3571X
23	78,47 - 0,7078X	48,15 - 0,5062X	2,59 - 0,015X	41,87 - 0,3277X

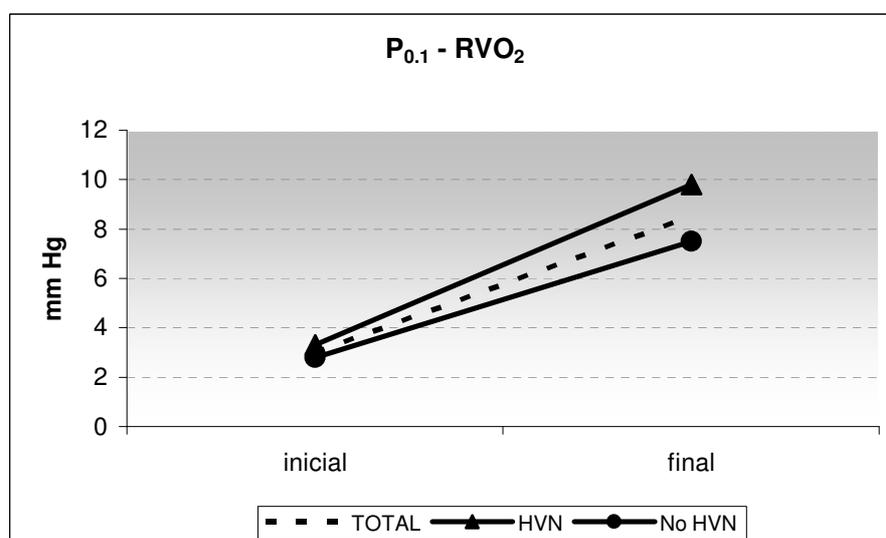
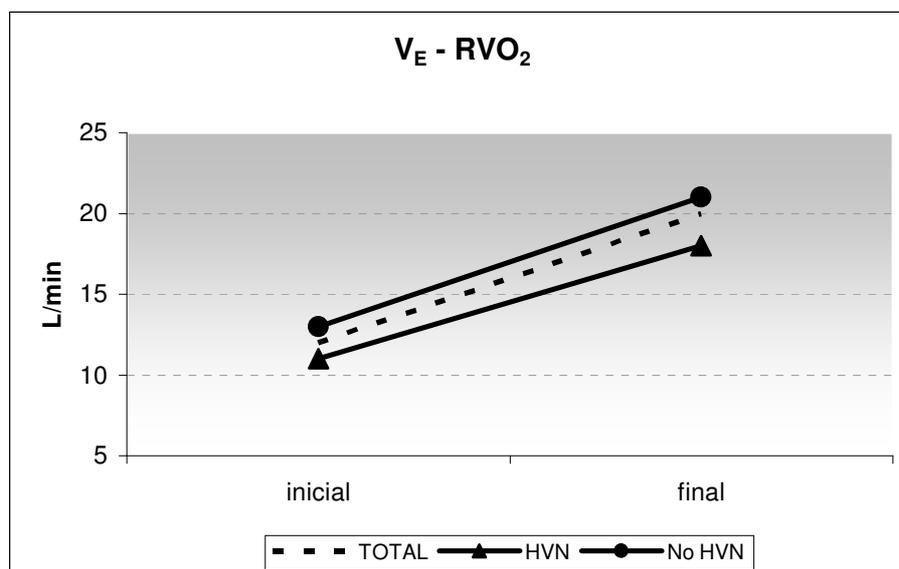
$V_E$  = volumen minuto,  $P_{0.1}$  = presión de oclusión,  $V_T$  = volumen corriente,  $f$  = frecuencia respiratoria, X =  $SatO_2$  (%).

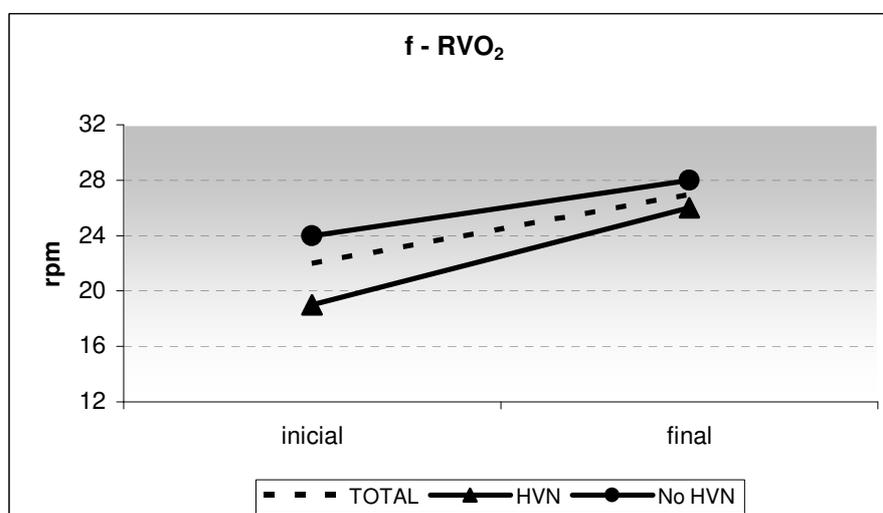
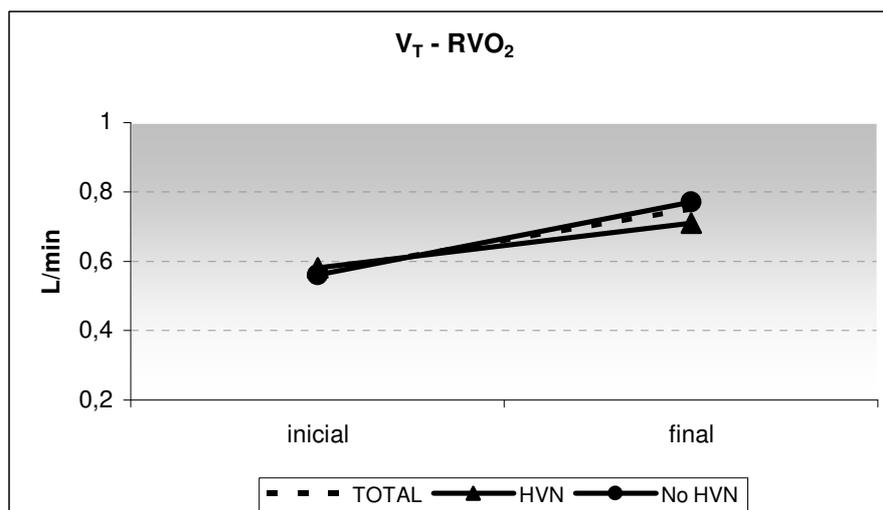
**Tabla 6.16** Respuesta ventilatoria a la hipoxemia, expresada en forma de promedios de ecuación lineal, en términos de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  en ambos subgrupos de pacientes, el que desarrolló HVN y el que no.

	TOTAL	HVN (N = 8)	no HVN (N = 11)
$V_E$	50,40 - 0,42X	44,73 - 0,38X	54,53 - 0,46X
$P_{0.1}$	31,25 - 0,31X	33,37 - 0,33X	29,71 - 0,30X
$V_T$	1,42 - 0,009X	1,19 - 0,006X	1,59 - 0,01X
$f$	47,12 - 0,28X	51,21 - 0,36X	44,14 - 0,23X

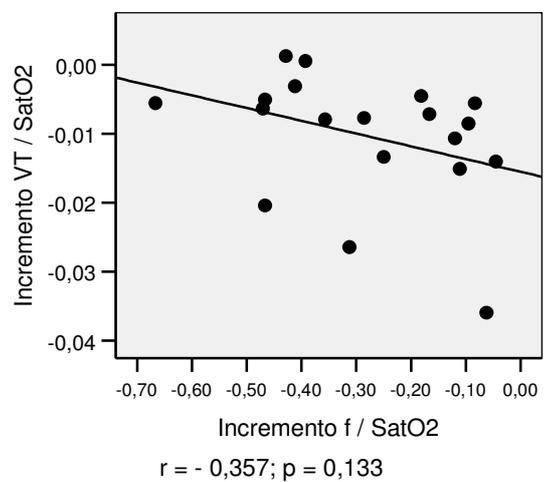
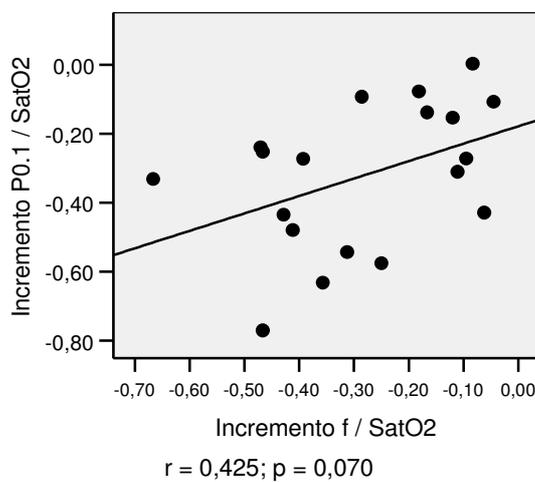
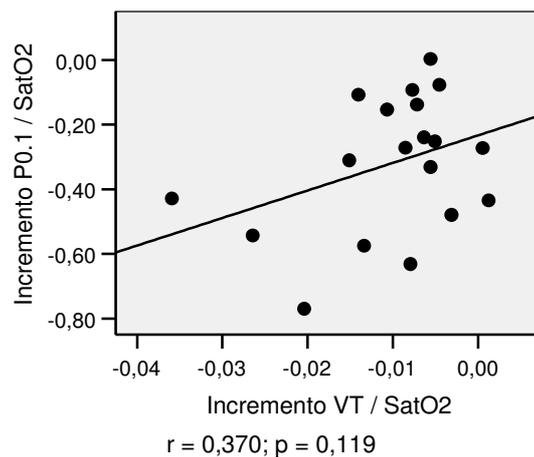
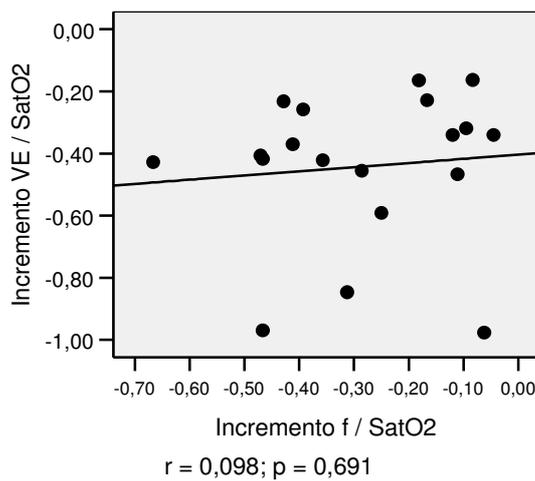
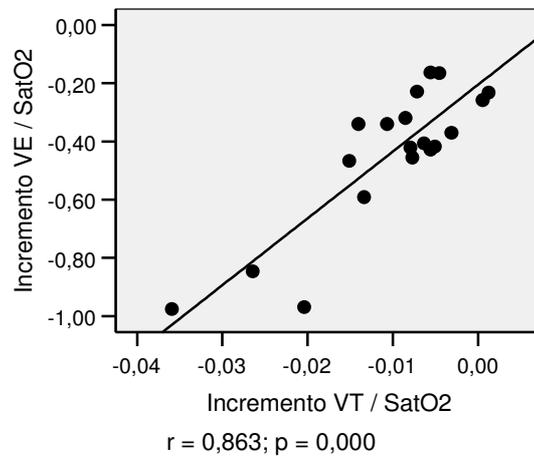
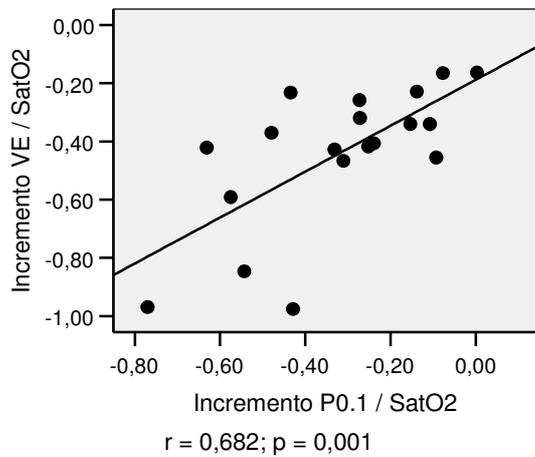
$V_E$  = volumen minuto,  $P_{0.1}$  = presión de oclusión,  $V_T$  = volumen corriente,  $f$  = frecuencia respiratoria, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia, X =  $SatO_2$  (%).

Las gráficas siguientes muestran los valores de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  en situación basal y tras el estímulo hipoxémico en el total de pacientes y en ambos subgrupos (el que desarrolló HVN y el que no). No hubo diferencias en el nivel de  $SpO_2$  inicial y el alcanzado al final de la prueba entre ambos subgrupos (90 vs. 88% y 71 vs. 70% respectivamente). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos en la  $f$  inicial (19 rpm grupo HVN vs. 24 rpm en el no HVN –  $p = 0,021$ ) así como en el incremento de la misma a lo largo de la prueba (7 vs. 4 rpm –  $p = 0,050$ ).





Al analizar el cambio de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  en respuesta a la hipoxemia progresiva se encontró correlación significativa entre el  $\Delta V_E/\text{SatO}_2$  y  $\Delta P_{0.1}/\text{SatO}_2$  y entre el  $\Delta V_E/\text{SatO}_2$  y  $\Delta V_T/\text{SatO}_2$  y tendencia a la significación estadística entre  $\Delta P_{0.1}/\text{SatO}_2$  y  $\Delta f/\text{SatO}_2$ . No hubo correlación entre  $\Delta V_E/\text{SatO}_2$  y  $\Delta P_{0.1}/\text{SatO}_2$  y parámetros de función pulmonar (FVC, FEV<sub>1</sub>, TLC y RV), nivel de PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> y pH en vigilia (tanto respirando aire ambiente como oxígeno), IMC y edad. Al comparar los subgrupos HVN y no HVN, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 6.17).



**Tabla 6.17** Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en forma de cambio de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$ , en ambos subgrupos de pacientes el que desarrolló HVN y el que no.

	TOTAL	HVN (N = 8)	no HVN (N = 11)	<i>p</i>
$\Delta V_E/\Delta \text{SatO}_2$	-0,44 ± 0,24	-0,40 ± 0,21	-0,47 ± 0,27	0,569
$\Delta P_{0.1}/\Delta \text{SatO}_2$	-0,32 ± 0,21	-0,35 ± 0,18	-0,30 ± 0,24	0,568
$\Delta V_T/\Delta \text{SatO}_2$	-0,01 ± 0,009	-0,008 ± 0,009	-0,012 ± 0,009	0,370
$\Delta f/\Delta \text{SatO}_2$	-0,28 ± 0,18	-0,36 ± 0,17	-0,22 ± 0,16	0,085

Media ± desviación standard.  $V_E$  = volumen minuto,  $P_{0.1}$  = presión de oclusión,  $V_T$  = volumen circulante,  $f$  = frecuencia respiratoria, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia.

En 7 de estos pacientes (37%) se consideró que la  $RVO_2$ , en términos de  $V_E$ , fue inadecuada (pendiente de la recta < 0.3). Cuatro de los pacientes (57%) que desarrollaron  $RVO_2$  inadecuada presentaron también HVN. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de HVN y de  $RVO_2$  inadecuada ( $p = 0,311$ ).

### 6.3.2.2 Respuesta ventilatoria a la hipercapnia

La tabla 6.18 muestra la  $RVCO_2$  expresada en forma de ecuación lineal para cada uno de los pacientes estudiados. La  $RVCO_2$  en ambos subgrupos (HVN y no HVN) se muestra en la tabla 6.19.

Las gráficas muestran los valores de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  en situación basal y tras el estímulo hipercápnico en el total de pacientes y en ambos subgrupos. No hubo diferencias en el nivel de  $PCO_2$  inicial ( $49 \pm 8$  mm Hg en HVN vs  $52 \pm 5$  mm Hg en no HVN;  $p = 0,308$ ) pero si en el incremento de  $PCO_2$  observado durante la prueba entre ambos subgrupos ( $22 \pm 6$  mmHg vs.  $17 \pm 5$  mmHg respectivamente;  $p = 0,048$ ).

**Tabla 6.18** Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en términos de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$ , expresada en forma de ecuación lineal en el grupo total de pacientes.

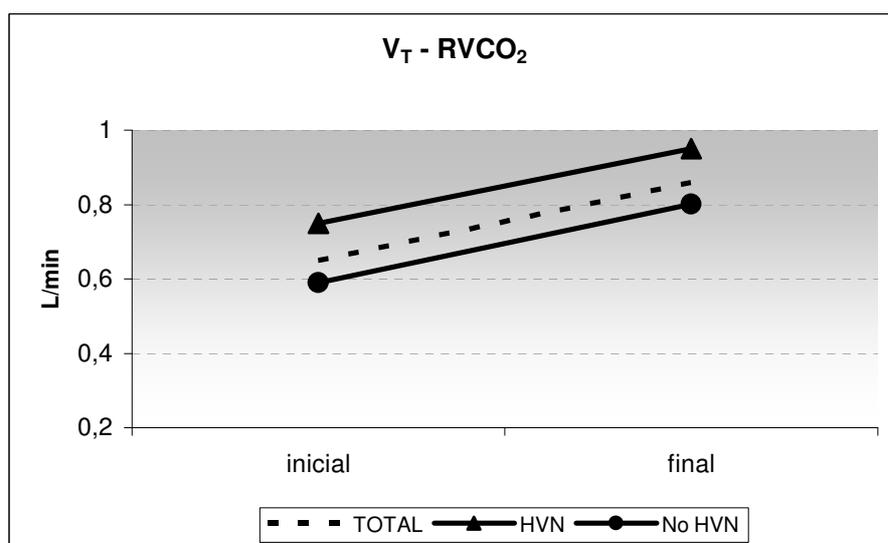
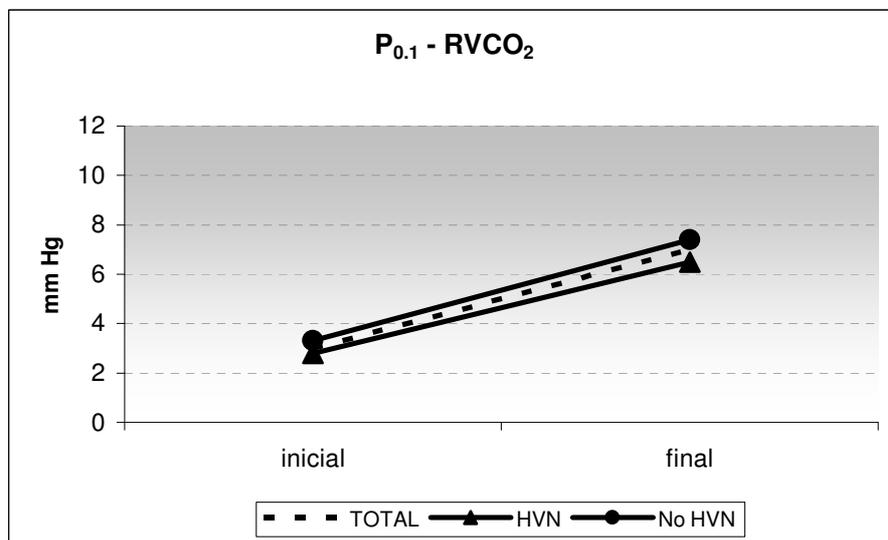
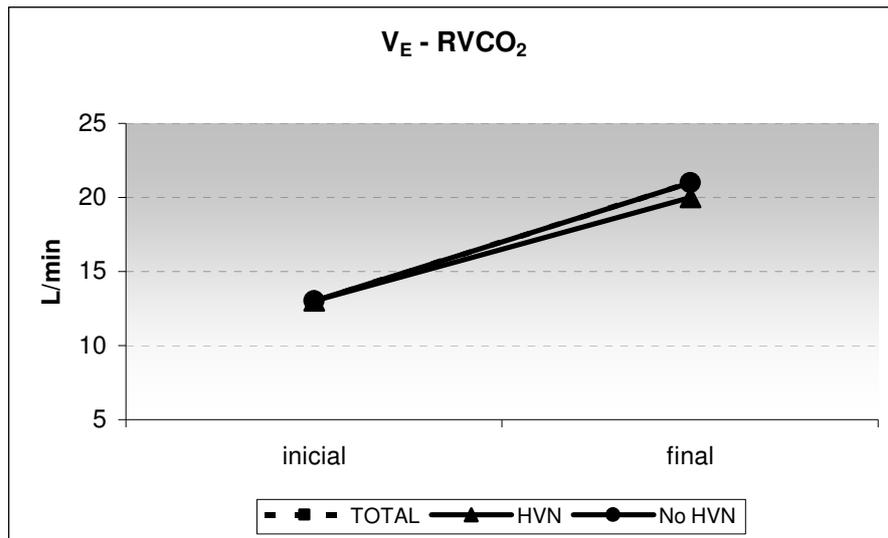
PACIENTE	$V_E$	$P_{0.1}$	$V_T$	$F$
1	0,2063X - 4,59	0,1316X - 4,95	0,0093X - 0,1	0,0395X + 14,55
2	0,3678X - 9,49	0,2589X - 12,67	0,0206X - 0,8	-0,3194X + 48,91
3	0,5247X - 12,48	0,2436X - 9,75	0,0171X - 0,22	0,1402X + 15,08
4	0,3355X + 9	0,5073X - 18,26	-0,0051X + 1,35	0,4278X + 2,7
5	0,2368X - 3,82	0,0391X - 0,6	0,0045X + 0,19	0,3294X + 2,48
6	0,1429X - 1,22	0,1396X - 5,24	0,0085X - 0,1	0,0081X + 16,97
7	0,7633X - 22,1	0,2788X - 11,35	0,0121X + 0,08	0,5974X - 6,49
8	0,3049X - 8,56	0,1725X - 7,96	0,0017X + 0,59	0,4166X - 11,18
9	0,5321X - 13,47	0,2933X - 16,25	0,0083X + 0,39	0,3545X - 0,49
10	0,207X - 0,34	0,0193X + 2,38	0,0122X - 0,15	-0,1171X + 27,96
11	0,0599X + 7,07	0,0337X + 0,12	-0,0017X + 0,83	0,1107X + 8,14
12	0,7736X - 28,89	0,3682X - 17,03	0,0026X + 0,6	0,9173X - 31,6
13	0,1866X + 4,83	0,1144X - 2,87	0,0111X + 0,1	-0,0964X + 26,89
14	0,408X - 3,46	0,253X - 7,56	0,002X + 0,61	0,5274X - 2,62
15	0,9703X - 33,75	0,1131X - 3,23	0,041X - 0,88	0,2478X + 0,34
16	0,4821X - 9,33	0,0788X + 0,91	0,025X - 0,63	-0,0393X + 24,32
17	0,9148X - 45,66	0,14X - 4,84	0,0389X - 1,93	
18	0,3369X + 1,80	0,4181X - 12,41	0,006X + 0,49	0,1859X + 14,79
19	0,7601X - 31,31	0,2167X - 10,17	0,0151X - 0,15	0,6029X - 17,15
20	0,5222X - 11,98	0,3212X - 16,39	0,0148X - 0,085	0,1852X + 13,1
21	0,2736X + 3,70	0,1302X - 2,32	0,0074X + 0,35	0,1346X + 17,34
22	0,1199X + 5,84	0,1149X - 2,94	0,0031X + 0,35	0,0767X + 19,5
23	0,4344X - 6,07	0,1574X - 4,35	0,0158X + 0,4	0,1518X + 5,72

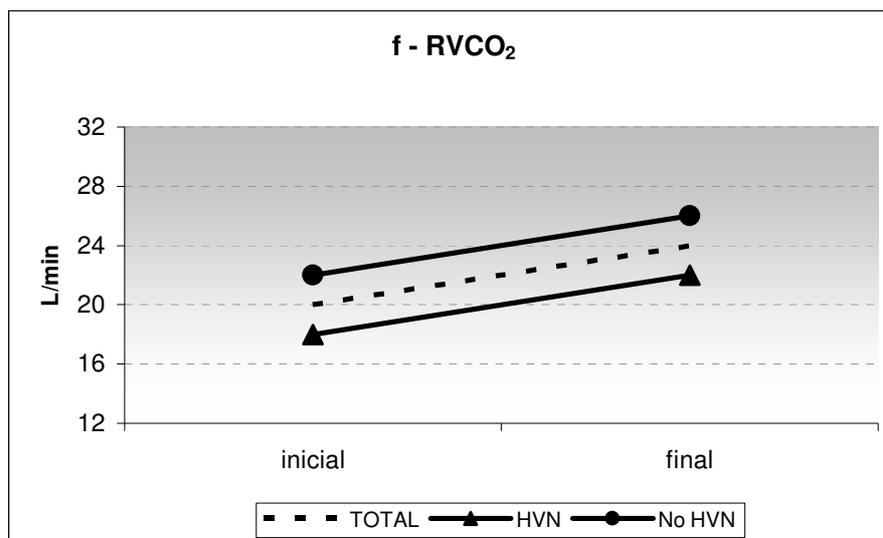
$P_{0.1}$  = presión de oclusión, X =  $PCO_2$  (mm Hg).

**Tabla 6.19** Respuesta ventilatoria a la hipercapnia, expresada en forma de ecuación lineal, en términos de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  en ambos subgrupos de pacientes, el que desarrolló HVN y el que no.

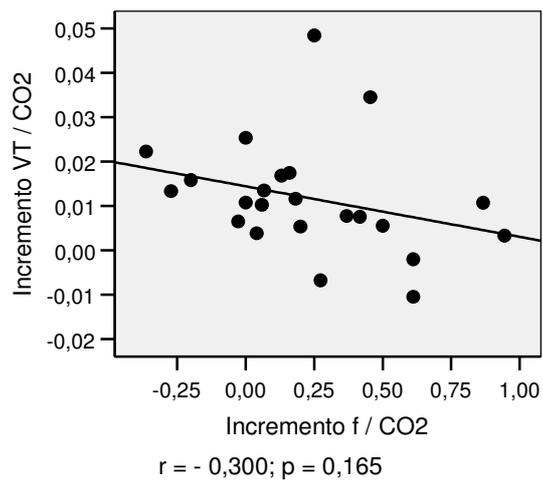
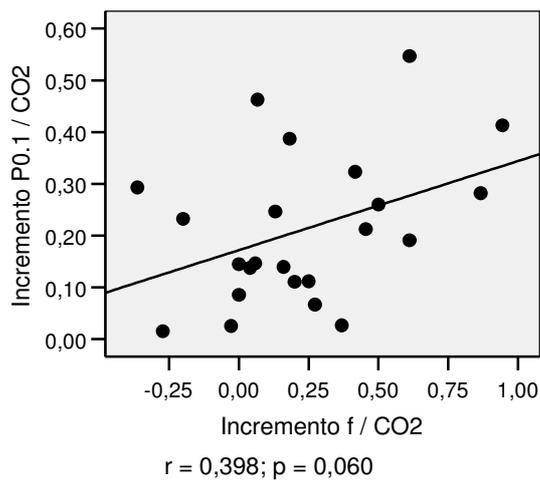
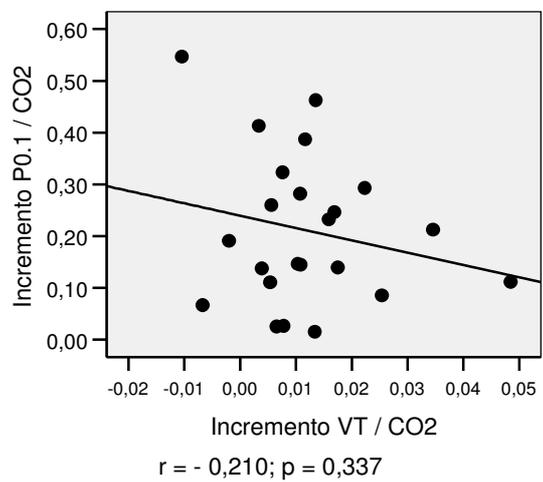
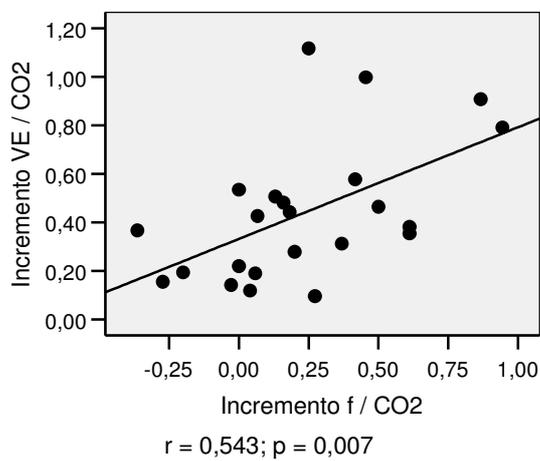
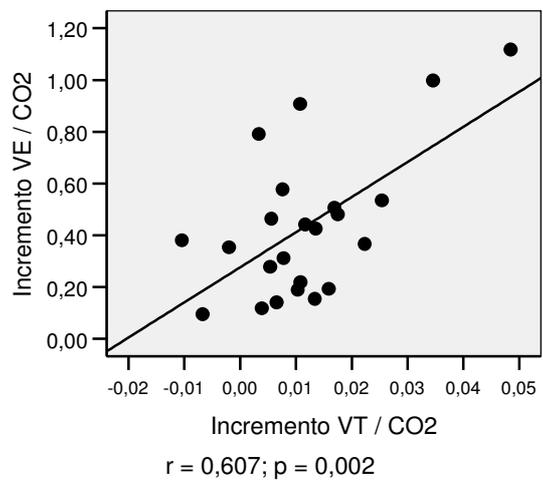
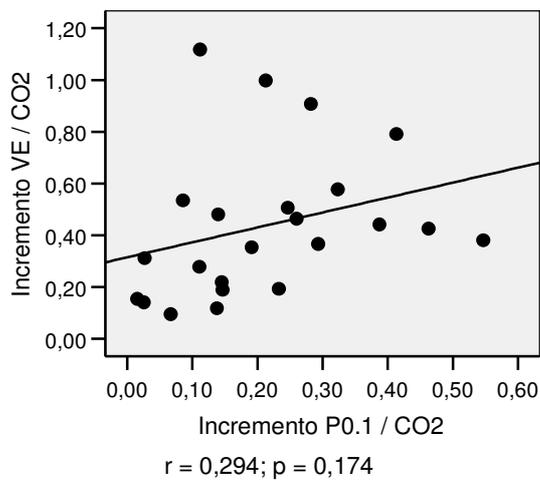
	TOTAL	HVN (N = 9)	NO HVN (N = 14)
$V_E$	0,43X - 9,31	0,42X - 9,53	0,43X - 9,17
$P_{0.1}$	0,18X - 7,29	0,18X - 6,27	0,19X - 7,95
$V_T$	0,012X + 0,06	0,013X + 0,04	0,011X + 0,06
$F$	0,22X + 8,6	0,20X + 7,16	0,23X + 9,43

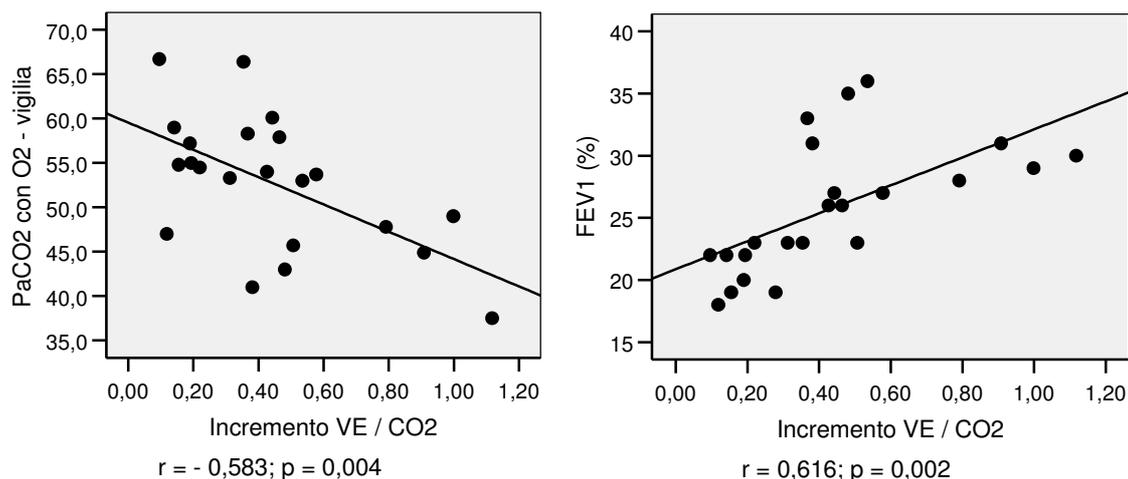
$V_E$  = volumen minuto,  $P_{0.1}$  = presión de oclusión,  $V_T$  = volumen corriente,  $f$  = frecuencia respiratoria, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia, X =  $PCO_2$  (mm Hg).





Al contrario de lo observado en la  $RVO_2$ , al analizar el incremento de  $V_E$ ,  $P_{0.1}$ ,  $V_T$  y  $f$  en respuesta a la hipercapnia progresiva no se encontró correlación entre el  $\Delta V_E/PCO_2$  y  $\Delta P_{0.1}/PCO_2$ . Si hubo correlación significativa entre el  $\Delta V_E/PCO_2$  con  $\Delta V_T/PCO_2$  y  $\Delta f/PCO_2$ . Se mantiene la tendencia a la significación estadística entre  $\Delta P_{0.1}/PCO_2$  y  $\Delta f/PCO_2$ . Encontramos correlación positiva entre  $\Delta V_E/PCO_2$  y el  $FEV_1$  ( $r = 0,616$ ;  $p = 0,002$ ) y negativa con la  $PaCO_2$  respirando oxígeno en vigilia ( $r = -0,583$ ;  $p = 0,004$ ), así como una tendencia a la significación del  $\Delta V_E/PCO_2$  con la  $PaCO_2$  respirando aire ambiente ( $r = -0,368$ ;  $p = 0,084$ ). El  $\Delta P_{0.1}/PCO_2$  no se correlaciona con parámetros gasométricos, edad ni IMC. Existe tendencia a la significación estadística entre  $\Delta P_{0.1}/PCO_2$  y  $FEV_1$  ( $r = 0,364$ ;  $p = 0,088$ ) y el  $RV$  ( $r = -0,388$ ;  $p = 0,082$ ). Al comparar los subgrupos HVN y no HVN no se encontraron diferencias significativas (tabla 6. 20).





**Tabla 6.20** Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en forma de cambio de  $V_E$ ,  $P_{0,1}$ ,  $V_T$  y  $f$ , en ambos subgrupos de pacientes, el que desarrolló HVN y el que no.

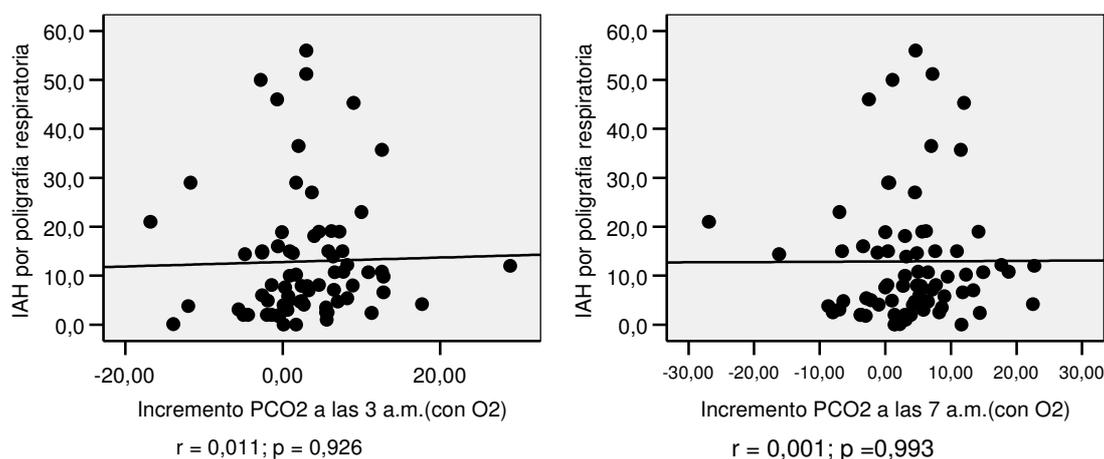
	TOTAL	HVN (N = 9)	no HVN (N = 14)	P
$\Delta V_E/\Delta CO_2$	0,44 ± 0,28	0,38 ± 0,32	0,48 ± 0,26	0,421
$\Delta P_{0,1}/\Delta CO_2$	0,21 ± 0,14	0,18 ± 0,15	0,23 ± 0,14	0,402
$\Delta V_T/\Delta CO_2$	0,01 ± 0,012	0,009 ± 0,017	0,013 ± 0,009	0,468
$\Delta f/\Delta CO_2$	0,23 ± 0,33	0,23 ± 0,23	0,23 ± 0,39	0,956

Media ± desviación standard.  $V_E$  = volumen minuto,  $P_{0,1}$  = presión de oclusión,  $V_T$  = volumen circulante,  $f$  = frecuencia respiratoria, HVN = respuesta hipercápnic nocturna a la oxigenoterapia.

Ocho pacientes (35%) presentaron respuesta ventilatoria inadecuada a la hipercapnia (pendiente de la recta < 0.3). De estos, tres (37,5%) también desarrollaron HVN. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de HVN y de  $RVCO_2$  inadecuada ( $p = 0,907$ ).

### 6.3.3 Coexistencia del SAHS

Treinta y seis pacientes (47%) de la serie presentaron un IAH por poligrafía respiratoria > 10. De ellos, diecinueve (25%) presentaron un IAH > 15. Siete pacientes (9,5%) presentaron un IAH por poligrafía respiratoria > 30. Como se ha comentado previamente no se encontró relación entre el IAH y la presencia de HVN. Sólo 11 pacientes con IAH > 10 ( $p = 0,167$ ), 4 con IAH > 15 ( $p = 1$ ) y 2 con IAH > 30 ( $p = 0,650$ ) desarrollaron HVN. Los gráficos siguientes muestran la correlación entre el incremento de PaCO<sub>2</sub> durante el sueño y el IAH.



### 6.3.4 Otros aspectos

#### 6.3.4.1 Función cardíaca

Dieciséis de los pacientes (33%) en los que el ecocardiograma fue valorable desarrollaron HVN. En diez de estos pacientes (62%) se observó dilatación de cavidades derechas. Treinta de los pacientes del subgrupo que no desarrolló HVN (51%) presentaban *cor pulmonale*. Al comparar la presencia de dilatación de cavidades derechas y la PAP estimada por ecocardiograma

transtorácico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo HVN y no HVN (tabla 6.21).

**TABLA 6.21** Porcentaje de dilatación de cavidades derechas y niveles de PAP por ecocardiograma transtorácico en ambos subgrupos de pacientes, el que desarrolló HVN y el que no.

	TOTAL	NVH (n = 16)	No HVN (n = 59)	p
<b>Cor pulmonale</b> - pacientes	40	10	30	0,707
<b>PAP media</b> (mm Hg)	43 ± 9	43 ± 7	43 ± 10	0,965

Media ± desviación estándar, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia, PAP = presión arterial pulmonar, FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

#### 6.3.4.2 Tolerancia al esfuerzo

Quince de los pacientes (20%) que pudieron completar la P6MM presentaron HVN. La tabla 6.22 muestra los resultados en ambos grupos (HVN y no HVN). Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

**Tabla 6.22** Estadísticos descriptivos de la P6MM en el total de pacientes y en ambos subgrupos, el que desarrolló HVN y el que no.

	TOTAL	HVN (N = 15)	No HVN (N = 59)	p
<b>SpO<sub>2</sub> inicial</b> (%)	89 ± 3,9	88 ± 2,75	89 ± 4,15	0,577
<b>SpO<sub>2</sub> final</b> (%)	81 ± 8,71	83 ± 6,73	81 ± 9,15	0,418
<b>SpO<sub>2</sub> media</b> (%)	82 ± 7,01	83 ± 4,41	82 ± 7,55	0,884
<b>E. Borg inicial</b>	1,13 ± 1,38	1,3 ± 1,46	1,09 ± 1,37	0,609
<b>E. Borg final</b>	4,39 ± 2,64	3,9 ± 1,91	4,5 ± 2,80	0,456
<b>Metros recorridos</b>	263 ± 95,14	277 ± 104,13	259 ± 93,32	0,518

Media ± desviación estándar, SpO<sub>2</sub> = saturación por pulsioximetría, E.Borg = escala de disnea de Borg, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia

### 6.3.4.3 Calidad de vida relacionada con la salud

Los resultados de los cuestionarios de CVRS, genéricos y específicos, se muestran en la tabla 6.23. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la CVRS referida por los pacientes que desarrollaron HVN y los que no, ni en los cuestionarios genéricos ni los específicos de enfermedad respiratoria.

**TABLA 6.23** Estadísticos descriptivos de los cuestionarios de CVRS, SF-36, SGRQ y CRQ, en el total y en ambos subgrupos de pacientes.

	TOTAL	HVN	No HVN	<i>p</i>
<b>SF-36</b> (N = 80)		(N = 17)	(N = 63)	
• Salud Física	33,99 ± 7,10	33,07 ± 7,93	34,23 ± 6,91	0,552
• Salud Mental	48,51 ± 10,32	46,22 ± 12,55	49,13 ± 9,65	0,305
<b>SGRQ</b> (N = 22)		(N = 4)	(N = 18)	
• Síntomas	54,64 ± 19,9	63,13 ± 12,71	52,38 ± 20,94	0,341
• Actividad	77,03 ± 19,59	84,79 ± 15,18	75,30 ± 20,39	0,394
• Impacto	49,14 ± 18,89	59,80 ± 22,33	46,77 ± 17,89	0,220
• Total	58,46 ± 16,83	67,93 ± 16,19	56,35 ± 16,66	0,221
<b>RQ</b> (N = 58)		(N = 13)	(N = 45)	
• Disnea	3,64 ± 0,93	4 ± 1,22	3,53 ± 0,81	0,112
• Fatiga	3,97 ± 1,23	4,46 ± 1,33	3,82 ± 1,17	0,099
• Función emocional	4,78 ± 1,20	4,85 ± 1,14	4,76 ± 1,23	0,813
• Dominio enfermedad	4,79 ± 1,36	4,92 ± 1,61	4,76 ± 1,30	0,699

Media ± desviación estándar, SF-36= cuestionario genérico SF-36, SGRQ= cuestionario respiratorio St. George, CRQ= cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia

### 6.3.4.4 Calidad de sueño

En veintiocho pacientes se realizó, además, una polisomnografía convencional con oxigenoterapia para valorar su efecto sobre la calidad de sueño y analizar diferencias entre los pacientes con y sin HVN. Catorce pacientes (50%)

presentaron un IAH > 10. El IAH fue superior a 15 en nueve casos (32%) y sólo dos pacientes (7%) presentaron un IAH > 30 (tabla 6.24). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estructura del sueño ni en los eventos respiratorios observados en ambos subgrupos de pacientes.

**TABLA 6.24** Estadísticos descriptivos de los valores polisomnográficos del grupo de pacientes en los que se realizó PSG durante la administración de oxígeno.

	TOTAL	HVN (N = 10)	No HVN (N = 18)	P
T <sup>o</sup> estudio (min)	414 ± 16	413 ± 12	414 ± 18	0,908
T <sup>o</sup> sueño (min)	238 ± 71	246 ± 81	234 ± 67	0,665
Eficiencia sueño (%)	58 ± 17	60 ± 20	56 ± 16	0,628
Eficiencia fase I (%)	9 ± 9	10 ± 13	8 ± 6	0,657
Eficiencia fase II (%)	52 ± 16	53 ± 15	52 ± 16	0,798
Eficiencia fase III – IV (%)	26 ± 12	24 ± 10	27 ± 13	0,458
Eficiencia REM (%)	12 ± 7	13 ± 8	12 ± 6	0,901
Despertares transitorios	18 ± 10	19 ± 11	17 ± 10	0,751
IAH	12 ± 10	14 ± 12	11 ± 10	0,520
SpO <sub>2</sub> media (%)	93 ± 2	93 ± 3	94 ± 2	0,591
SpO <sub>2</sub> mínima (%)	85 ± 7	82 ± 8	86 ± 5	0,080
CT90 (%)	8,5 ± 16	15 ± 23	5 ± 9	0,101
Flujo de oxígeno (L/min)	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,8	0,285

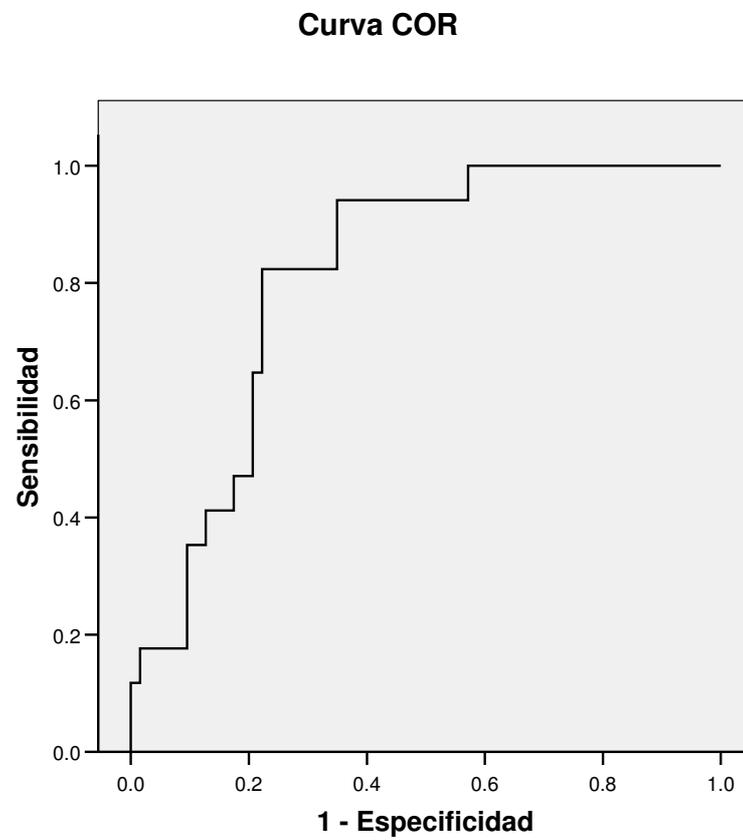
Media ± desviación estándar, IAH = índice de apnea – hipopnea/hora, IA = índice de apnea/hora, IH = índice de hipopnea/hora, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina, CT90 = tiempo del estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

#### 6.4 PREDICCIÓN DE LA HVN

Se realizó un análisis de regresión logística siguiendo el método por pasos hacia delante incluyendo las variables que mostraban diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NVH y no NVH (IMC,  $TL_{CO}$ , hemoglobina, hematocrito,  $PaO_2$  con el flujo de oxígeno ajustado en vigilia, y el incremento de  $PaO_2$  obtenido tras el ajuste del flujo de oxígeno en vigilia), y aquellas variables que se consideraron de importancia clínica:  $FEV_1$ , RV,  $PaCO_2$  en vigilia con y sin oxígeno,  $SpO_2$  media nocturna y tiempo de registro con  $SpO_2 < 90\%$  e IAH obtenido en la poligrafía respiratoria realizada respirando aire ambiente.

Tuvieron significación estadística las variables: IMC, hematocrito, la  $PaO_2$  obtenida en vigilia con el paciente respirando oxígeno y en incremento de  $PaO_2$  en vigilia ( $PaO_2$  con  $O_2$  –  $PaO_2$  respirando aire ambiente). Finalmente se consideró que el IMC ( $p = 0,006$ ; OR 1,26 IC 95%: 1,068 a 1,481) y el incremento de  $PaO_2$  en vigilia ( $p = 0,010$ ; OR 0,89 IC 95%: 0,807 a 0,972) fueron las variables que mejor permitían diferenciar el grupo de pacientes que desarrolló HVN del que no (área bajo la curva ROC 0,814;  $p < 0,001$ ; IC 95%: 0,718 a 0,911) con una sensibilidad de 82% y una especificidad del 78% para un punto de corte de 0,258 (figura 1).

**FIGURA 1.** Curva ROC para determinar el mejor punto de corte para el IMC y la diferencia de PaO<sub>2</sub> en vigilia en la determinación de la presencia de HVN.



$$\text{HVN} = \frac{1}{1 + e^{-(-6,056 + 0,229 \cdot \text{IMC} - 0,121 \cdot \text{Diferencia PaO}_2)}}$$

## 6.5 MODIFICACIÓN DE LA HVN EN FUNCIÓN DE LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL OXIGENO.

### 6.5.1 Incremento nocturno en 1L/min

Siguiendo las recomendaciones de las normativas internacionales, en 49 pacientes se realizó un estudio nocturno incrementando en 1L/min el flujo de oxígeno ajustado en vigilia. Los datos antropométricos y de función respiratoria de estos pacientes se muestran en la tabla 6.25. La evolución de los gases arteriales a lo largo del estudio, cuando el flujo de oxígeno se ajustó en vigilia, y cuando se incrementó durante el sueño en 1L/min, se muestran en la tabla 6.26. Como era de esperar, el incremento nocturno en 1L/min consiguió una mejor oxigenación nocturna [ $SpO_2$  media  $94 \pm 2\%$  vs  $92 \pm 2$  ( $p < 0,001$ ) y CT90  $4 \pm 8\%$  vs  $12 \pm 18$  ( $p = 0,002$ )].

**TABLA 6.25** Estadísticos descriptivos de datos antropométricos, función respiratoria y gases arteriales en vigilia y respirando aire ambiente del subgrupo de 49 pacientes en los que se realizó estudio nocturno incrementando en 1L/min el flujo de oxígeno ajustado en vigilia.

	media $\pm$ DE
<b>Edad</b> (años)	69 $\pm$ 6
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 5
<b>FVC</b> (% v.ref)	49 $\pm$ 12
<b>FEV<sub>1</sub></b> (% v.ref)	23 $\pm$ 6
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b> (%)	33 $\pm$ 7
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	52 $\pm$ 7
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	55 $\pm$ 7
<b>pH basal</b>	7,38 $\pm$ 0,03
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/L)	30 $\pm$ 3

DE = desviación estándar, IMC = índice de masa corporal, FVC = capacidad vital forzada, v. ref = valor de referencia, FEV<sub>1</sub> = flujo espiratorio en el primer segundo, PaO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, Bicarbonato st = bicarbonato estándar.

**TABLA 6.26** Evolución de los gases arteriales en la noche de estudio con flujo de oxígeno ajustado un vigilia y en la noche en que se incrementó en 1L/min durante el sueño.

N = 49	flujo ajustado en vigilia			incremento nocturno en 1L/min		
	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	71 ± 8	79 ± 13	79 ± 11	83 ± 16	94 ± 17	93 ± 18
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	57 ± 8	59 ± 9	60 ± 9	57 ± 8	61 ± 10	63 ± 11
pH	7,37 ± 0,03	7,34 ± 0,03	7,33 ± 0,03	7,35 ± 0,03	7,33 ± 0,03	7,32 ± 0,03
Bicarbonato st (mmol/l)	30 ± 3	29 ± 2	29 ± 3	29 ± 2	29 ± 3	29 ± 3
SpO <sub>2</sub> media (%)	92 ± 2			94 ± 2		
CT90 (%)	12 ± 18			4 ± 8		
Flujo O <sub>2</sub> (L/min)	1,4 ± 0,6			2,4 ± 0,6		

Media ± desviación estándar, FiO<sub>2</sub> = fracción inspiratoria de oxígeno, PaO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, Bicarbonato st = bicarbonato standard, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría, CT90 = tiempo del estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

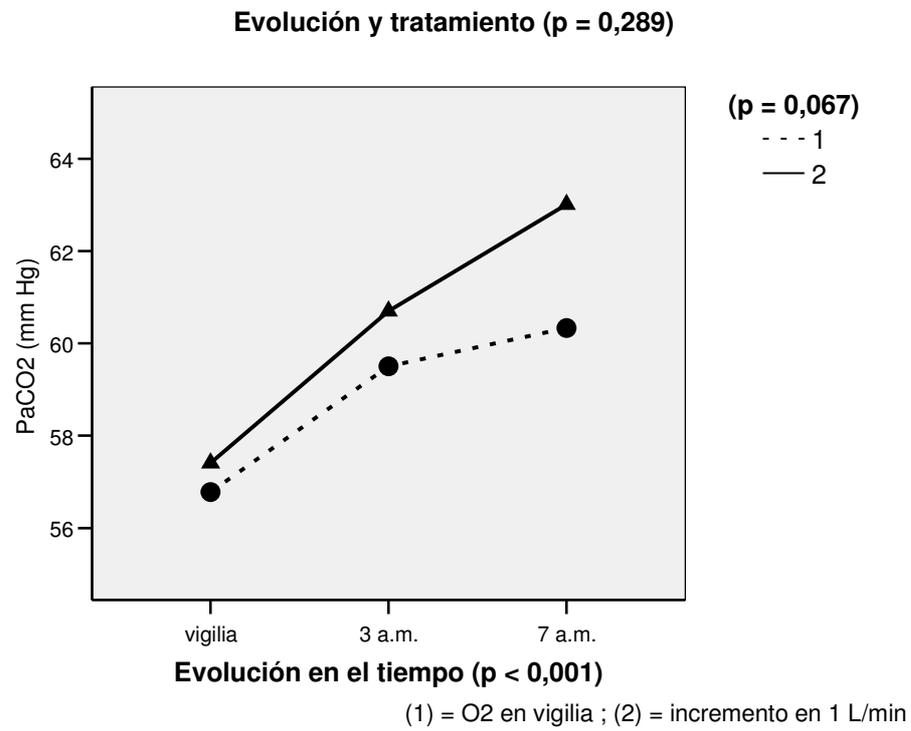
La tabla 6.27 muestra el incremento medio de PaCO<sub>2</sub> y porcentaje de HVN con O<sub>2</sub> ajustado en vigilia y tras incremento nocturno en 1L/min. La evolución de la PaCO<sub>2</sub> y pH en el tiempo, teniendo en cuenta las dos noches de estudio, se analizó mediante un análisis de varianza (ANOVA de 2 factores) y se muestra en las figuras 2 y 3.

**TABLA 6.27** Incremento medio de PaCO<sub>2</sub> y porcentaje de HVN con O<sub>2</sub> ajustado en vigilia y tras incremento nocturno en 1L/min.

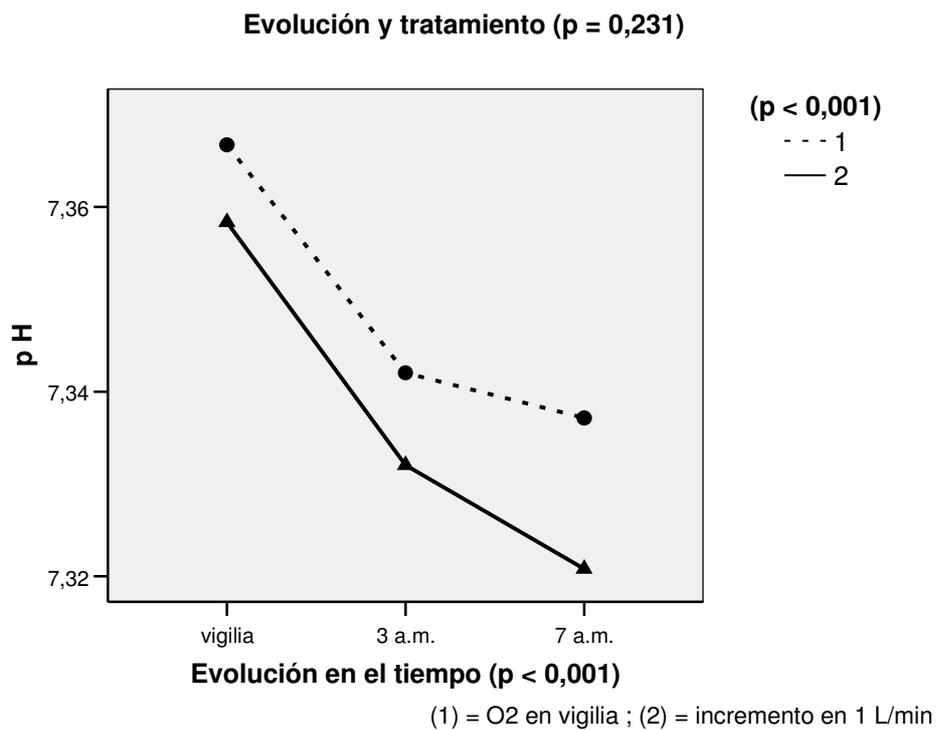
	flujo ajustado en vigilia		incremento nocturno en 1L/min	
	3 a.m.	7 a.m.	3 a.m.	7 a.m.
Incremento PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	2,72 ± 6	3,55 ± 7	3,30 ± 9	5,60 ± 9
% HVN	16 % (N = 8)		31 % (N = 15) *	

Media ± desviación estándar. PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia. \*  $p = 0,047$ .

**FIGURA 2.** Evolución de la PaCO<sub>2</sub> en las dos noches de estudio.



**FIGURA 3.** Evolución del pH en las dos noches de estudio.



### 6.5.2 Administración con FiO<sub>2</sub> controlada a través de mascarilla tipo Venturi

En diecisiete pacientes se estudió la respuesta nocturna con la administración de oxígeno a través de mascarilla tipo Venturi para analizar si el hecho de administrar el oxígeno con FiO<sub>2</sub> controlada evitaba el desarrollo de HVN. Los datos antropométricos y de función respiratoria de estos pacientes se muestran en la tabla 6.28. La evolución de los gases arteriales a lo largo del estudio, tanto respirando oxígeno a través de sondas nasales como utilizando mascarilla tipo Venturi, se muestran en la tabla 6.29.

**TABLA 6.28** Estadísticos descriptivos de datos antropométricos, función respiratoria y gases arteriales en vigilia y respirando aire ambiente del subgrupo de 17 pacientes en los que se realizó estudio nocturno con FiO<sub>2</sub> controlada.

	media ± DE
<b>Edad</b> (años)	69 ± 6
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5
<b>FVC</b> (% v.ref)	46 ± 11
<b>FEV<sub>1</sub></b> (% v.ref)	23 ± 5
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b> (%)	36 ± 6
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	5 ± 8
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	55 ± 8
<b>pH basal</b>	7,38 ± 0.03
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/L)	30 ± 2

DE = desviación estándar, IMC = índice de masa corporal, FVC = capacidad vital forzada, v. ref = valor de referencia, FEV<sub>1</sub> = flujo espiratorio en el primer segundo, PaO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, Bicarbonato st = bicarbonato estándar.

**TABLA 6.29** Evolución de los gases arteriales con la administración de oxígeno a través de sondas nasales y mascarilla tipo Venturi.

N = 17	sondas nasales			mascarilla venturi		
	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.	Vigilia	3 a.m.	7 a.m.
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	69 ± 7	74 ± 14	76 ± 9	79 ± 7	75 ± 12	76 ± 15
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	61 ± 8	67 ± 12	68 ± 11	60 ± 8	64 ± 8	66 ± 7,5
<b>pH</b>	7,36 ± 0,02	7,32 ± 0,03	7,31 ± 0,02	7,35 ± 0,03	7,32 ± 0,02	7,31 ± 0,03
<b>Bicarbonato st</b> (mmol/l)	31 ± 3	30 ± 2	30 ± 3	30 ± 2	29 ± 2	29 ± 2
<b>SpO<sub>2</sub> media</b> (%)	91 ± 3			90 ± 4		
<b>CT90</b> (%)	28 ± 29			34 ± 36		
<b>O<sub>2</sub> administrado</b>	1,5 L/min			25% ± 2		

Media ± desviación estándar. FiO<sub>2</sub> = fracción inspiratoria de oxígeno, PaO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión arterial parcial de dióxido de carbono, Bicarbonato st = bicarbonato standard, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría, CT90 = tiempo del estudio con SpO<sub>2</sub> < 90%.

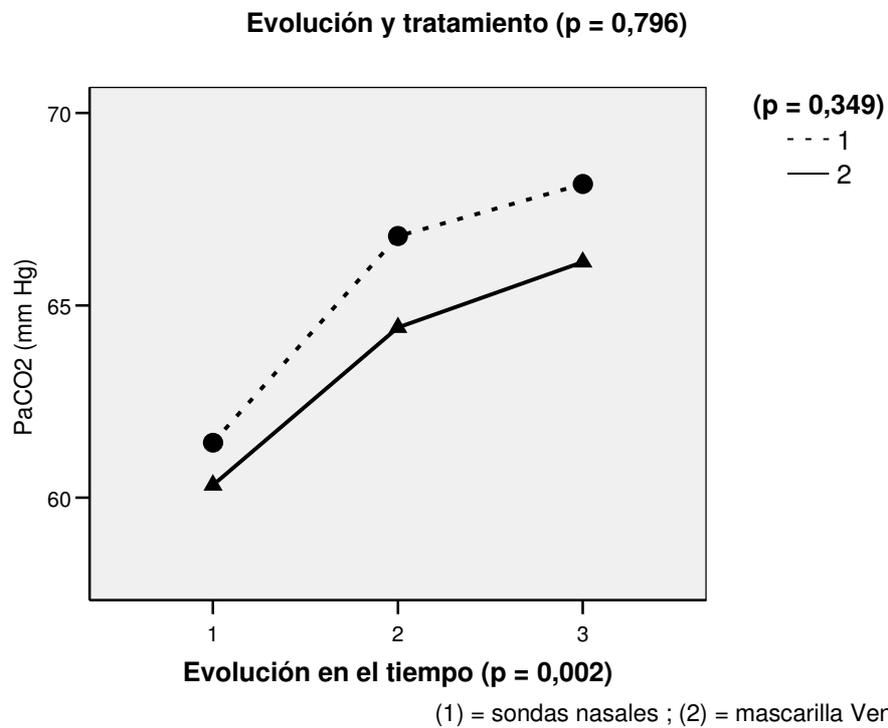
La tabla 6.30 muestra el incremento medio de PaCO<sub>2</sub> y porcentaje de HVN con oxígeno administrado con sondas nasales y a través de mascarilla tipo Venturi. La evolución de la PaCO<sub>2</sub> y pH en el tiempo, y teniendo en cuenta las dos formas de administración de la oxigenoterapia, se ha analizado mediante un análisis de varianza (ANOVA de 2 factores). Con la administración de oxígeno con FiO<sub>2</sub> controlada, a través de mascarilla Venturi, se observó menor incremento de la PaCO<sub>2</sub> a lo largo de la noche, así como mayor control del descenso del pH (Figura 4 y 5).

**TABLA 6.30** Incremento medio de PaCO<sub>2</sub> y porcentaje de RHNO con oxígeno administrado con sondas nasales y a través de mascarilla tipo Venturi.

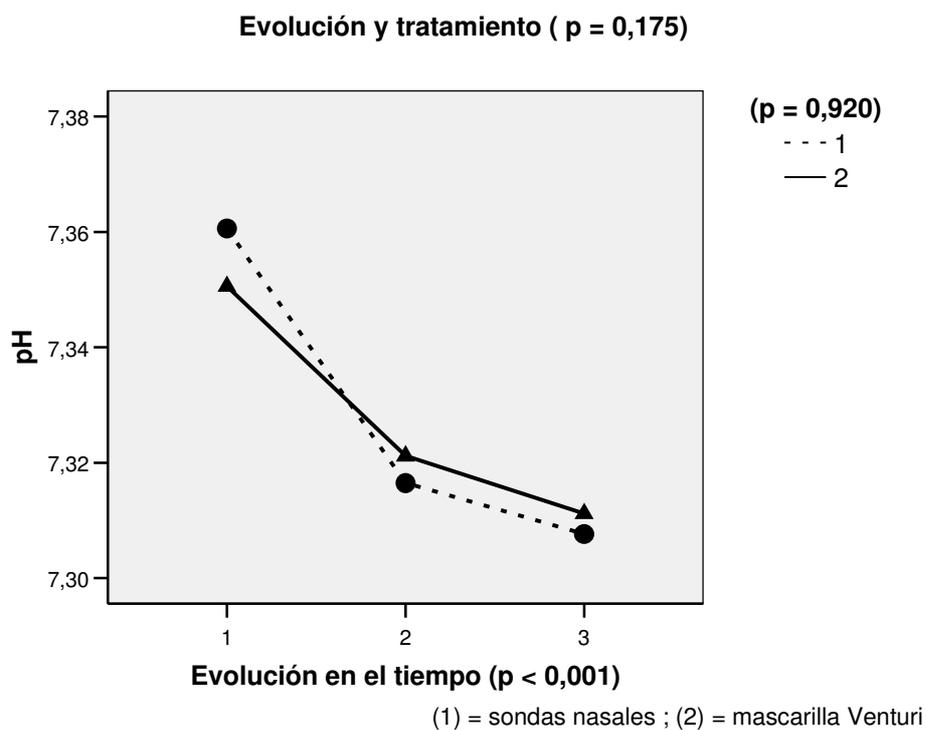
	sondas nasales		mascarilla venturi	
	3 a.m.	7 a.m.	3 a.m.	7 a.m.
<b>Incremento PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	5,37 ± 9	6,73 ± 8	5,79 ± 7	5,79 ± 7
<b>% HVN</b>	47 % (n = 8)		29 % (n = 5)	

Media ± desviación estándar. PaCO<sub>2</sub>=presión arterial parcial de dióxido de carbono, HVN = hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia.

**FIGURA 4** Evolución de la PaCO<sub>2</sub> en con oxígeno administrado a través de sondas nasales o con FiO<sub>2</sub> controlada con mascarilla Venturi.



**FIGURA 5.** Evolución del pH con oxígeno administrado a través de sondas nasales o con FiO<sub>2</sub> controlada con mascarilla Venturi.



## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 PREVALENCIA DE LA HVN.

La oxigenoterapia es el único tratamiento, junto con el abandono del hábito tabáquico, que ha demostrado aumentar la supervivencia de la EPOC<sup>146;147</sup>. La administración de oxígeno, cuando el paciente ya ha desarrollado insuficiencia respiratoria, estabiliza la progresión de la hipertensión pulmonar y se asocia con cambios favorables en los parámetros hemodinámicos pulmonares<sup>66;129;133;140-143;146;147;151</sup> mejora las alteraciones hematológicas secundarias a la hipoxemia<sup>140;146-149</sup>, aumenta la tolerancia al ejercicio<sup>140;330</sup>, protege del desarrollo de fatiga diafragmática, permite un funcionamiento más eficaz del sistema cardiorrespiratorio y reduce la sensación de disnea durante el esfuerzo<sup>158-160;171</sup>, además de mejorar las funciones neuropsíquicas<sup>86;148</sup>. Sin embargo, su utilización puede favorecer el desarrollo de hipercapnia.

Se acepta el riesgo de desarrollar hipercapnia tras la oxigenoterapia durante las agudizaciones<sup>185-187</sup>. No obstante, en situación clínica estable no se ha considerado un fenómeno frecuente ni clínicamente importante, aunque hay que tener en cuenta que ha sido poco estudiada y en grupos reducidos de pacientes<sup>197;206;209</sup>. Recientemente Tárrega et al<sup>210</sup> y O'Donoghue y colaboradores<sup>211</sup> analizan el comportamiento de los gases sanguíneos durante el sueño en pacientes con EPOC que precisan OCD y describen una prevalencia del fenómeno mucho más elevada que la aceptada clásicamente. A pesar de ello, las últimas recomendaciones internacionales<sup>4</sup> siguen considerando la hipoventilación secundaria a la oxigenoterapia como un fenómeno poco frecuente, siendo aún más infrecuente la presencia de acidosis respiratoria, pero aconsejan ajustar el flujo de oxígeno con determinaciones gasométricas en aquellos casos que

presentan hipercapnia en vigilia. Sin embargo, no comentan la necesidad de monitorizar la oxigenoterapia durante el sueño a pesar de que recomiendan aumentar en 1L/min el flujo prescrito en vigilia para evitar la desaturación nocturna observada incluso con la oxigenoterapia<sup>127;331</sup>.

En el presente estudio se analiza la respuesta nocturna a la oxigenoterapia en 80 pacientes con EPOC, en fase estable y criterios de OCD, que presentaban muy intensa obstrucción al flujo aéreo con hipoxemia e hipercapnia respirando aire ambiente y en reposo ( $\text{PaO}_2$  53 mm Hg,  $\text{PaCO}_2$  54 mm Hg, pH 7,39). Se definió como HVN el incremento de  $\text{PaCO}_2 > 10$  mm Hg en alguna de las determinaciones nocturnas respecto a la vigilia, ya que se considera aceptable observar un incremento de  $\text{PaCO}_2$  entre 3 y 7 mm Hg durante el sueño<sup>18;27;129</sup>. Diecisiete (21%) de estos pacientes presentaban HVN (incremento medio a las 3 a.m. de  $10 \pm 7$  mm Hg y a las 7 a.m. de  $13 \pm 7$  mm Hg frente a  $0,65 \pm 6$  mm Hg y  $1,25 \pm 6$  mm Hg respectivamente en el grupo de pacientes que no presentaron HVN). El flujo de oxígeno medio administrado, a través de sondas nasales, fue de 1,4 L/min. La prevalencia de HVN fue menor que la que la observada en un trabajo previo llevado a cabo por nuestro grupo<sup>210</sup> en el que, siguiendo el mismo método, se estudiaron 39 pacientes con limitación al flujo aéreo y criterios de oxigenoterapia domiciliaria. Veinticinco de estos pacientes estaban diagnosticados de EPOC. Las características de función pulmonar y el nivel de insuficiencia respiratoria, así como el flujo de oxígeno administrado, fueron similares al del grupo de pacientes estudiados en el presente trabajo. Quince de ellos (60% de los pacientes diagnosticados de EPOC) desarrollaron HVN. En este caso se consideró para la definición de HVN no sólo el incremento de  $\text{PaCO}_2$  durante el sueño si no también la presencia de acidosis ( $\text{pH} \leq 7,33$ ) en alguna de

las determinaciones nocturnas. Hecho que podría justificar la diferente prevalencia encontrada en los dos trabajos que analizaban pacientes con características clínicas similares. Además, en el primer trabajo también se incluyeron pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a patología restrictiva, y no podemos estar seguros de no haber incluido algún paciente con SAHS ya que se excluyeron aquellos que referían síntomas sugestivos (somnolencia diurna, ronquidos o presencia de apneas nocturnas) pero no se realizó ningún estudio nocturno para descartarlo.

La prevalencia de HVN descrita por O'Donoghue y colaboradores<sup>211</sup> en pacientes con EPOC estable e hipercapnia portadores de OCD, tras excluir a los sujetos con obesidad mórbida ( $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ) o SAHS asociado ( $IAH \geq 20$ ), también es superior a la observada en el presente trabajo (23 de 54 pacientes - 43%). Estos autores definen la hipoventilación nocturna como la presencia de > 20% del tiempo total de sueño con incremento de  $PCO_2 > 10 \text{ mm Hg}$  respecto a la vigilia. Para analizar la evolución nocturna de la  $PaCO_2$  utilizaron la medición transcutánea de  $CO_2$ , siempre bajo control polisomnográfico, además de una determinación puntual de  $PCO_2$  arterial en la tarde previa y otra al menos 5 minutos tras despertar. La determinación puntual de  $PaCO_2$  a través de catéter arterial realizada intentando no despertar al paciente, no permite asegurar que algunos pacientes no estuvieran realmente dormidos en el momento de la extracción de muestras de sangre arterial y por tanto el porcentaje de hipoventiladores nocturnos detectados en el presente trabajo sea menor. Sin embargo, en el trabajo de O'Donoghue<sup>211</sup> se sigue apreciando un aumento significativo de la  $PaCO_2$  en la determinación obtenida tras objetivar despertar por polisomnografía.

En el presente estudio, así como en los trabajos previamente descritos, el oxígeno se administró a través de sondas nasales y sin incrementar durante el sueño el flujo de O<sub>2</sub> ajustado en vigilia. El sueño por si mismo se asocia a cambios ventilatorios que van a provocar deterioro del intercambio de gases. La alteración de la mecánica ventilatoria y la disfunción muscular contribuyen a la hipoventilación nocturna más marcada que observamos en los pacientes con EPOC. Para corroborar que la hipoventilación observada en los pacientes incluidos se debía principalmente a la oxigenoterapia y no al efecto del sueño, también se analizó la evolución nocturna de los gases arteriales con el paciente respirando aire ambiente. Sólo en 7 pacientes (9%) se apreció un incremento de PaCO<sub>2</sub> > de 10 mm Hg en alguna de las determinaciones nocturnas respecto a la vigilia. Resultados que nos permiten considerar la oxigenoterapia como responsable principal de la HVN observada en nuestros pacientes, a pesar del bajo flujo de O<sub>2</sub> administrado.

Todo lo anterior indica que la HVN parece ser un fenómeno más frecuente de lo considerado hasta el momento. Su prevalencia varía según la definición utilizada en cada serie analizada por lo que sería necesario establecer una definición clara y universalmente aceptada. Aunque no se sabe el significado clínico ni el pronóstico de la HVN en estos pacientes es de suponer que la potencial presencia de acidosis respiratoria durante varias horas cada día pueda tener efecto deletéreo a nivel sistémico.

## 7.2 CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LOS PACIENTES CON HVN.

Para conocer, a priori, los pacientes con más probabilidad de presentar hipercapnia y acidosis respiratoria asociada con la administración de oxígeno se han evaluado prospectivamente una serie de variables clínicas y funcionales respiratorias potencialmente relacionadas con el fenómeno. Se observó que en los pacientes con HVN, el IMC, los niveles de hemoglobina y hematocrito, la  $T_{LCO}$  y la  $PaO_2$  en vigilia alcanzada tras la administración de oxígeno eran diferentes a los de los pacientes que no desarrollan HVN.

Los resultados del presente trabajo coinciden con los de O'Donoghue y colaboradores<sup>211</sup> al encontrar relación entre la HVN y el IMC, de forma que a mayor IMC mayor tendencia a desarrollar HVN ( $30 \pm 4 \text{kg/m}^2$  vs  $27 \pm 4 \text{kg/m}^2$ ). La obesidad aumenta las demandas metabólicas, implica mayor consumo de  $O_2$  y mayor producción de  $CO_2$ <sup>332</sup>. Puede afectar al control químico de la ventilación<sup>333;334</sup>, reduce la compliance de la caja torácica<sup>335</sup>, aumenta la carga inspiratoria con aumento del trabajo respiratorio, disminuye la FRC<sup>334;336</sup> y la fuerza de los músculos inspiratorios. Con todo ello predispone a mayor alteración en la relación  $V/Q$ <sup>337</sup> y favorece la presencia de hipoventilación. Además, aumenta la resistencia de la vía aérea superior con mayor predisposición a provocar eventos obstructivos durante el sueño. La coexistencia de SAHS y EPOC implica mayor alteración en el intercambio gaseoso nocturno de forma que algunos autores defienden que sólo aquellos pacientes en los que coexisten ambas entidades<sup>206;209</sup> van a desarrollar hipoventilación nocturna significativa secundaria a la oxigenoterapia. Sin embargo, en el presente estudio, no hemos encontrado asociación entre la HVN y la presencia de eventos obstructivos (IAH, IA o IH) ni en el grado de desaturación durante el sueño. Estos resultados contrastan con los

observados en el trabajo de O'Donoghue<sup>211</sup> en el que encuentran relación con el porcentaje de REM que, a su vez, se correlaciona con el grado de limitación al flujo inspiratorio y el IAH.

La HVN se relaciona con niveles más elevados de hemoglobina ( $152 \pm 12$  g/l vs  $143 \pm 15$  g/l) y hematocrito ( $48 \pm 5\%$  vs  $44 \pm 5\%$ ). El nivel de carboxihemoglobina, el grado de hipoxemia y la desaturación nocturna se relacionan con la poliglobulia en la EPOC<sup>74</sup> sin embargo, ninguno de estos factores justifica las diferencias encontradas en el presente estudio. No se incluyeron fumadores activos ni se encontró diferencias en el nivel de carboxihemoglobina entre el subgrupo de pacientes que desarrolló HVN y el que no. En reposo y respirando aire ambiente, ambos subgrupos presentaban el mismo grado de hipoxemia en vigilia y tampoco se encontraron diferencias en el grado de desaturación nocturna. La presencia de hipercapnia, a su vez, puede influir en el desarrollo de poliglobulia, pudiendo ser tanto causa como consecuencia de la misma. La disminución del flujo renal secundaria al incremento en la  $\text{PaCO}_2$  va a estimular la secreción de eritropoyetina que a su vez va a favorecer la presencia de policitemia y aumento de la cantidad de hemoglobina. Por otra parte la presencia de poliglobulia podría inhibir la ventilación y, como consecuencia, favorecer la hipoventilación<sup>338</sup>. Chambellan et al<sup>339</sup> analizan el nivel de hematocrito en el momento de la indicación de la oxigenoterapia domiciliaria en una población de 2524 pacientes con EPOC y encuentra correlación positiva con el nivel de  $\text{PaCO}_2$  en vigilia y el IMC. Al igual que en el presente trabajo, no encuentran asociación con el nivel basal de  $\text{PaO}_2$ . Aunque tradicionalmente se ha asociado la EPOC con poliglobulia en la actualidad se considera que entre un 10 – 15% de los pacientes con EPOC

presentan anemia (hematocrito < 39% en varones y 36% en mujeres)<sup>340</sup>. La EPOC entendida como enfermedad sistémica se asocia con cierto grado de inflamación tanto a nivel pulmonar como sistémico<sup>4</sup>. Como consecuencia encontramos niveles plasmáticos elevados de citocinas y reactantes de fase aguda que se ha demostrado que interfieren en diferentes niveles de la eritropoyesis jugando un papel importante en el desarrollo de anemia en los procesos crónicos<sup>340</sup>. La malnutrición, el tabaquismo, el tratamiento con teofilina (disminuye la proliferación de glóbulos rojos sin modificar los niveles de EPO) y la oxigenoterapia, que al inhibir el estímulo hipóxico inhibe la eritropoyesis, también influyen en la presencia de anemia en estos pacientes. En el paciente con EPOC en fase de insuficiencia respiratoria crónica los niveles de hemoglobina y hematocrito dependerán, por tanto, del equilibrio entre el efecto de la inflamación sistémica y la capacidad de la hipoxemia crónica para estimular la eritropoyesis. La presencia de poliglobulia se considera factor de buen pronóstico. En el trabajo de Chambellan comentado previamente<sup>339</sup> la supervivencia a los 3 años en aquellos pacientes con hematocrito  $\geq 55\%$  fue del 70% mientras que en los pacientes con hematocrito < 35% fue del 24%. Estos resultados coinciden con las observaciones previas de Celli y colaboradores<sup>12</sup> que encuentran niveles inferiores de hematocrito en aquellos pacientes que fallecieron (hematocrito de  $39 \pm 5\%$  frente a un  $42 \pm 5\%$  en los que sobrevivieron). La presencia de poliglobulia además se asocia con menor tasa de ingresos y reducción en la estancia media hospitalaria<sup>339</sup>.

Con el paso del tiempo se produce un declive en la función pulmonar, con mayor grado de obstrucción y aumento del atrapamiento aéreo, y riesgo de presentar, en vigilia y respirando aire ambiente, cierto grado de hipercapnia. Si la

HVN tuviese relación con la evolución de la enfermedad, tal vez se hubiera encontrado diferencias en el grado de afectación de la función pulmonar entre el grupo que desarrollo HVN y el que no. Ningún parámetro de obstrucción ni de atrapamiento aéreo mostró diferencia estadísticamente significativa. Sólo se encontraron diferencias en la  $T_{Lco}$  y  $K_{co}$  con niveles superiores en el grupo que desarrolló HVN ( $57 \pm 22\%$  vs  $44 \pm 19\%$  y  $89 \pm 19\%$  vs  $66 \pm 30\%$  respectivamente). La  $T_{Lco}$  informa sobre la superficie vascular disponible para el intercambio de gases y, en pacientes con EPOC con criterios de OCD, puede tener factor pronóstico de supervivencia<sup>341</sup>. El intercambio de gases depende de 3 factores: 1) el de membrana - incluye aquellos procesos que contribuyen al paso del gas hasta el espacio aéreo de intercambio y el paso de la membrana alveolo-capilar; 2) el capilar - o difusión del gas a la sangre y unión con la hemoglobina, depende del volumen sanguíneo en contacto con el espacio alveolar; y 3) el del flujo sanguíneo - relacionado la velocidad de paso de la sangre por el capilar pulmonar. Alteraciones en cualquiera de estos factores (alteraciones en la distribución de la ventilación, descenso de la superficie de intercambio, alteraciones en la cantidad de hemoglobina, carboxihemoglobina o volúmenes pulmonares, el ejercicio, la  $FiO_2$ , cambios posturales, maniobras que alteran las presiones intratorácicas, cambios en el gasto cardiaco e incluso el ritmo circadiano) pueden ser responsables de variaciones en el valor de la capacidad de difusión<sup>342;343</sup>. Entre las situaciones que conllevan un aumento en la  $T_{Lco}$  encontramos el asma bronquial, el shunt izquierda-derecha o la hemorragia alveolar. La presencia de poliglobulia<sup>344-346</sup>, el SAHS<sup>347</sup> y la obesidad<sup>336;347</sup> también se asocian con incremento en los índices de difusión. El incremento en la resistencia inspiratoria al flujo aéreo, la obesidad asociada y, aunque menos

probable, la hipertensión pulmonar o la presencia de policitemia secundaria a desaturación nocturna, son los factores que se consideran responsables del incremento de los valores del  $T_{Lco}$  observados en los pacientes con SAHS. La asociación entre obesidad y  $T_{Lco}$  se considera debida al hecho de ser la obesidad un factor de alto riesgo para presentar un SAHS. Sin embargo, Collard y colaboradores<sup>347</sup> demostraron que es la obesidad (por aumento del volumen sanguíneo que acompaña al incremento en el IMC), y no el SAHS *per se*, la responsable del aumento en los valores de difusión en estos pacientes. Confirman estos resultados el hecho de observar disminución en la  $T_{Lco}$  con la pérdida de peso<sup>336</sup>. En el subgrupo de pacientes que desarrolló HVN tanto el IMC como el nivel de hemoglobina eran superiores al subgrupo de pacientes que no presentó HVN lo que podría ser responsable de la  $T_{Lco}$  superior observada en el primer subgrupo.

En el trabajo de O'Donoghue<sup>211</sup> la hipoventilación nocturna se correlaciona con el nivel de  $PaCO_2$  en vigilia. En el presente estudio no se ha encontrado relación de la HVN con la  $PaCO_2$  en vigilia (respirando aire ambiente o con oxígeno), nivel de bicarbonato standard ni con el pH. A pesar de que ambos grupos (HVN y no HVN) presentaban niveles similares de  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  y pH respirando aire ambiente y en vigilia, y recibieron el mismo flujo de  $O_2$ , tanto la  $PaO_2$  conseguida como el incremento observado con la administración de oxígeno fue menor en el grupo con HVN ( $67 \pm 8$  mm Hg vs  $72 \pm 9$  mm Hg y  $12 \pm 6$  mm Hg vs  $19 \pm 10$  mm Hg). No hubo diferencias en el gradiente alvéolo – arterial de oxígeno ( $29 \pm 10$  mm Hg vs  $29 \pm 9$  mm Hg) ni el grado de desaturación durante el sueño. Si tenemos en cuenta la *ecuación del gas alveolar*, y el hecho de que la administración de oxígeno con sondas nasales no nos permite conocer la  $FiO_2$

exacta que está recibiendo el paciente (va a depender de su patrón respiratorio), la  $FiO_2$  real alcanzada podría ser menor en el grupo que desarrolló HVN y justificar el hecho de haber observado un menor incremento de la  $PaO_2$  con la oxigenoterapia en este subgrupo de pacientes. O tal vez, y teniendo en cuenta que el flujo de oxígeno se ajustó por pulsioximetría, los pacientes con HVN presenten una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La hemoglobina es la responsable del transporte de  $O_2$  y  $CO_2$  en el organismo. La interrelación de los mecanismos de transporte de ambos en cuanto a su relación con la hemoglobina es compleja. La mayor parte del  $O_2$  que ingresa se une de forma inmediata a la hemoglobina (oxihemoglobina) y sólo una pequeña parte va a permanecer disuelto en el plasma ( $PO_2$ ). La exposición a tensiones de oxígeno crecientes produce un aumento en la saturación de la oxihemoglobina hasta que casi toda la oxihemoglobina está saturada con  $O_2$  (*curva de disociación de hemoglobina*). Ciertos factores en la sangre alteran la afinidad, y con ello la relación normal entre saturación de hemoglobina y la  $PaO_2$ . La presencia de hipercapnia, acidosis e hipertermia disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (*desviación hacia la derecha* de la curva de disociación de la hemoglobina), con lo que para una  $PaO_2$  dada la capacidad de la sangre para transportar oxígeno está disminuida. El aumento de la afinidad por el oxígeno o *desviación hacia la izquierda* de la curva de disociación va a suponer un aumento en la saturación de oxihemoglobina para una  $PaO_2$  determinada. También intervienen ciertos sistemas enzimáticos que ayudan en la disociación del  $O_2$  de la hemoglobina. El más estudiado ha sido el 2,3-difosfoglicerato (2,3 DPG) que compite con el oxígeno facilitando su liberación de la hemoglobina, de forma que niveles disminuidos de esta enzima producirán aumento de la afinidad de la

hemoglobina por el O<sub>2</sub>. Aberkane<sup>348</sup> y Hartemanm<sup>349</sup> demuestran, en perros, que tanto la acidosis respiratoria aguda como la hipercapnia mantenida durante 3 días produce disminución del 2,3 DPG eritrocitario. Por su parte, García Carmona y colaboradores<sup>350</sup> analizan los gases sanguíneos y miden niveles de lactato, piruvato, ATP y 2,3 DPG en 10 pacientes con insuficiencia respiratoria que precisan ventilación mecánica, y observan que la corrección de la hipercapnia se acompaña de un incremento significativo en los niveles de 2,3 DPG. La forma de poder analizar la afinidad de la hemoglobina sin la influencia de los cambios en el pH, PCO<sub>2</sub> o temperatura es la medición de la P<sub>50</sub> (PaO<sub>2</sub> con la cual se satura el 50% de la hemoglobina) de forma que a menor P<sub>50</sub> mayor afinidad por la hemoglobina. Si además tenemos en cuenta que existe relación inversamente proporcional entre la presencia de poliglobulia y los niveles de P<sub>50</sub> y 2,3 DPG<sup>351-353</sup> aunque no hemos medido la P<sub>50</sub> ni los niveles de 2,3 DPG en los pacientes incluidos en el presente trabajo podríamos esperar que, tal vez, éstos sean inferiores en el subgrupo con HVN.

La disfunción de los músculos respiratorios en la EPOC, consecuencia de la alteración de la mecánica ventilatoria, la presencia de un músculo menos eficaz<sup>246;247</sup>, cierto grado de atrofia muscular y de desnutrición asociados a la enfermedad crónica, la disminución de aporte energético por la hipoxemia y el efecto de la acidosis respiratoria a nivel intracelular<sup>228</sup> y el uso de corticoides sistémicos<sup>251;255</sup> podría influir en el desarrollo de hipoventilación al presentar mayor tendencia a fatiga muscular. En el presente estudio, las P<sub>I</sub>max y P<sub>E</sub>max mostraron una ligera disminución (77 ± 30%v.ref y 77 ± 34%v.ref respectivamente) con una tendencia, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, a menor P<sub>E</sub>max en el grupo que desarrolló HVN (73 ± 49%v.ref vs

78 ± 33%v.ref). Se observó una importante disminución de la VVM tanto en el grupo con HVN (28 ± 6%val.ref) como en el que no desarrolló HVN (24 ± 7% val.ref). Sin embargo, la valoración de la función de los músculos respiratorios a través de las presiones respiratorias máximas no pudo realizarse en todos los pacientes ni se realizaron tests completos de resistencia (endurance) muscular. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de potasio, fósforo, calcio o magnesio, ni resto de parámetros bioquímicos analizados, que pudieran sugerir alteración funcional de los músculos respiratorios<sup>354-357</sup>. Por lo tanto, con los resultados obtenidos no hay evidencia, en el grupo de pacientes estudiados, de que el desarrollo de HVN se deba a una disfunción de los músculos respiratorios por la alteración en la mecánica ventilatoria (no diferencias en TLC, VR ni grado de obstrucción al flujo aéreo) ni en la fuerza de los músculos respiratorios obtenida con la medición de las presiones respiratorias máximas. Tampoco se ha apreciado alteración en los parámetros nutricionales analíticos ni en el uso de corticoides sistémicos entre ambos subgrupos de pacientes.

La  $P_{0.1}$  en situación basal de los pacientes estudiados coincide con la descrita en la literatura<sup>38;48;191</sup>. Si bien el grupo de pacientes que desarrolló HVN presentaba una  $P_{0.1}$  en reposo algo superior a la observada en el grupo que no desarrolló HVN (3.3 ± 3 vs 2.8 ± 0.78), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos. Se ha descrito que la  $RVCO_2$  en pacientes con hipercapnia en fase estable es inferior a la de aquellos pacientes que se mantienen con normocapnia en vigilia<sup>34;38;39</sup> aunque la variabilidad de los resultados entre los diversos trabajos es amplia. La  $RVCO_2$  (en términos de  $V_E$  y  $P_{0.1}$ ) de los pacientes que desarrollaron HVN coincide con la

descrita por Montes de Oca y colaboradores en su subgrupo de pacientes con hipercapnia<sup>38</sup>. La  $RVCO_2$  fue superior en el grupo de pacientes que no desarrolló HVN pero sin diferencias estadísticamente significativas. Tal vez, esta diferencia hubiera sido significativa si se hubieran incluido un mayor número de pacientes. Tampoco se ha analizado la  $RVCO_2$  durante el sueño, y en vigilia ambos subgrupos de pacientes (HVN y no HVN) presentaban niveles de  $PaCO_2$  similares tanto respirando aire ambiente como durante la oxigenoterapia. Se observó una  $RVO_2$  menor que la descrita en la literatura<sup>43;208</sup>. Hay que tener en cuenta que la variabilidad de la respuesta es amplia y la mayoría de los trabajos que han analizado la  $RVO_2$  no han incluido a pacientes con hipercapnia en vigilia. Para conocer mejor la respuesta de los centros respiratorios a la hipoxemia serían necesarios más estudios, y probablemente en distintas fases de la enfermedad. En los pacientes incluidos, la  $RVO_2$  no permitió diferenciar el subgrupo que desarrolló HVN del que no. Tampoco se encontraron, en situación basal y respirando aire ambiente, diferencias estadísticamente significativas en el  $V_E$ ,  $V_T$  o la  $f$  entre el grupo que desarrolló HVN y el que no. Sin embargo, contrariamente a lo descrito en la literatura<sup>199;200</sup> (los pacientes con hipercapnia presentan menor  $V_T$  y mayor  $f$  para mantener el  $V_E$ ), en el grupo HVN se observó mayor  $V_T$  ( $0,75 \pm 0,30$  L vs  $0,59 \pm 0,15$  L) con una  $f$  menor ( $18 \pm 5$  vs  $22 \pm 4$ ). Se considera que la mayor hipoxemia que se observa en los pacientes con hipercapnia<sup>199;200</sup> influye en el distinto patrón respiratorio adoptado<sup>35</sup>. Sin embargo, los dos subgrupos de pacientes analizados en el presente estudio presentaban niveles de  $PaO_2$  y  $PaCO_2$  similares en vigilia y respirando aire ambiente, condiciones en las que se realizó la medición del patrón ventilatorio. La alteración en la mecánica ventilatoria secundaria a un mayor grado de obstrucción y atrapamiento aéreo,

consecuencias de la evolución de la enfermedad, también podría influir en la modificación del patrón ventilatorio para favorecer el ahorro de energía e intentar proteger de la fatiga muscular a estos pacientes, aunque predisponiendo a un aumento del espacio muerto y mayor tendencia a la hipoventilación. Loveridge y colaboradores<sup>202</sup> cuando analizan la relación entre el patrón ventilatorio y la severidad de la enfermedad en 22 pacientes con EPOC estable, ocho de ellos en fase de insuficiencia respiratoria crónica, no encuentran diferencias en la  $V_E$ ,  $V_T$  ni f. Resultados que coinciden con los observados en los pacientes estudiados. Por lo tanto, teniendo en cuenta lo observado en el presente estudio, los pacientes con HVN presentan una tendencia a desarrollar una respuesta ventilatoria a la hipercapnia insuficiente. Además parece que este subgrupo de pacientes no adopta la típica ventilación rápida y superficial. No obstante, hubiera sido interesante, aunque técnicamente difícil, analizar la respuesta de los centros respiratorios y el patrón ventilatorio durante el sueño y con la oxigenoterapia.

La prevalencia de pacientes con IAH > 10 obtenido por poligrafía respiratoria en el presente estudio es superior a la descrita en la literatura (entre el 14 y 19%) tanto en población general como en pacientes con leve obstrucción al flujo aéreo<sup>121;358</sup>. Tal vez la mayor prevalencia observada (47%) se deba a que todos los pacientes incluidos ya presentaban insuficiencia respiratoria en vigilia y el IAH se produce a expensas del número de hipopneas en sueño de transición, frecuente en éstos, por lo que posiblemente se trate de hipoventilación nocturna asociada a su enfermedad mas que de un SAHS propiamente dicho. Cuando el punto de corte se sitúa en un IAH  $\geq 15$  y IAH  $\geq 30$  la prevalencia observada coincide con la descrita por Durán<sup>358</sup> para el grupo de edad entre 60- 70 años (25% y 10% respectivamente). Curiosamente, a pesar de que el IMC es uno de

los factores que según los resultados obtenidos predice el riesgo de desarrollar HVN, y que la obesidad es un importante factor de riesgo para presentar un SAHS, no se ha encontrado relación entre el IAH y la presencia de HVN.

Cuando se analiza la presencia de *cor pulmonale* (definida como dilatación de cavidades derechas) a través de ecocardiografía transtorácica, se observa un porcentaje superior en el subgrupo con HVN (62% vs el 51% del subgrupo que no desarrolló HVN) aunque las diferencias no fueros significativas, tal vez por el tamaño muestral. El *cor pulmonale* se ha relacionado con la mortalidad<sup>68</sup> de estos pacientes. Si a esto añadimos el efecto sobre la contractilidad cardíaca y la predisposición al aumento de arritmias en los pacientes que desarrollan acidosis respiratoria<sup>285-288;292;294;295</sup>, es lógico pensar que la presencia de HVN, a largo plazo, tenga efecto negativo sobre la supervivencia de estos pacientes. Además, al contribuir a la aparición de fallo cardíaco<sup>283;299</sup>, y con ello necesitar tratamiento con diuréticos, podría empeorar aún más la hipercapnia basal y complicar su manejo ambulatorio y empeorar aún más su CVRS. La PAP se pudo estimar en 49 pacientes (61%), porcentaje similar al encontrado por Laaban et al<sup>359</sup> cuando en un grupo de 41 pacientes con EPOC obtienen la PAP en 27 de ellos (66%) estimando una PAP media de  $38 \pm 15$  mm Hg, pero algo superior al estimado en estudios realizados con mayor número de pacientes que se sitúa entre el 26 y 38%<sup>360-362</sup>. Los pacientes en los que se pudo estimar la PAP mostraron una HTP moderada, sin apreciar diferencias entre los pacientes que desarrollaron HVN y los que no. El porcentaje de pacientes con HTP moderada – intensa fue superior al descrito en la literatura. El 84% de los pacientes presentaban una PAP  $\geq 35$  mm Hg frente al 50% reportado por Laaban<sup>359</sup> y el 5% de Bach<sup>361</sup>. El 18% de los pacientes con EPOC estudiados por Arcasoy et al<sup>362</sup> mostraban una PAP  $\geq 45$

mm Hg mientras que el porcentaje de pacientes con HTP severa en el presente estudio alcanza el 41%. La diferencia probablemente se encuentre en el hecho de que, si bien todos los trabajos previos incluyen pacientes en fases evolucionadas de la enfermedad (valorados para trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen) probablemente no presentaban el grado de insuficiencia respiratoria apreciada en los pacientes incluidos en el trabajo actual. Bach<sup>361</sup> incluye pacientes con ligera hipoxemia y sin hipercapnia en vigilia y en el trabajo de Arcasoy<sup>362</sup> no se dispone de estos datos.

La disnea desencadenada por el ejercicio es uno de los síntomas fundamentales y más limitantes en el paciente con EPOC. Tiende a hacer a los sujetos más sedentarios lo que produce decondicionamiento muscular con debilidad y atrofia muscular, obliga a reducir sus actividades diarias y tiene repercusión psicológica y social. De causa multifactorial destacan entre sus mecanismos principales el aumento del trabajo respiratorio secundario a la hiperinsuflación dinámica, la debilidad muscular, la mayor disfunción ventricular derecha por aumento de la PAP con el ejercicio y la hipoxemia. Teniendo en cuenta las diferencias encontradas en las presiones respiratorias máximas, el porcentaje de cor pulmonale y el grado de corrección de la hipoxemia con la oxigenoterapia, sería lógico esperar que los pacientes con HVN presenten peor tolerancia al esfuerzo. Sin embargo, la distancia recorrida durante la prueba de caminar de 6 minutos fue algo superior en el grupo que desarrolló HVN ( $277 \pm 104$  metros vs  $259 \pm 93$  metros) y la prueba mejor tolerada. A pesar de que ambos subgrupos partían de un grado de disnea similar en reposo, al finalizar la prueba la sensación de disnea fue superior en el grupo que no desarrolló HVN. No se ha investigado el grado de insuflación dinámica que presentaban estos

pacientes pero en situación basal no se apreciaron diferencias en el grado de atrapamiento aéreo. El patrón ventilatorio observado en el grupo que desarrolló HVN (mayor  $V_T$  y menor  $f$  que el subgrupo que no desarrolló HVN) tal vez les proteja del empeoramiento de la hiperinsuflación dinámica y con ello consigan una mejor tolerancia al esfuerzo. Asimismo, la  $TL_{CO}$  superior observada en este subgrupo permitiría mantener un intercambio gaseoso adecuado a pesar del aumento de las demandas durante el ejercicio.

La CVRS referida por el grupo de pacientes incluidos en el presente trabajo, coincide con la descrita en la literatura cuando se evalúa tanto con cuestionarios genéricos<sup>325;363</sup> como específicos de enfermedad respiratoria crónica<sup>327;363-365</sup>. Su deterioro se ha relacionado con el grado de obstrucción<sup>364</sup> y la hipoxemia<sup>365-367</sup>. Aunque los factores predictores más importante parecen ser la disnea<sup>365;366;368;369</sup> y la tolerancia al esfuerzo<sup>365</sup>. La HVN no parece afectar a la CVRS referida por estos pacientes. No se han encontrado diferencias en la percepción de la enfermedad desde las distintas áreas analizadas entre aquellos pacientes que desarrollaron HVN y los que no. El grado de disnea en situación basal tampoco difiere entre ambos (área de disnea en CRQ  $4 \pm 1,22$  en el subgrupo de HVN vs  $3,53 \pm 0,81$  en el que no desarrolló HVN). Teniendo en cuenta la tolerancia al esfuerzo observada en estos pacientes (apartado 7.5.2) no nos tendría que extrañar los resultados obtenidos. Incluso esperaríamos una mejor percepción de la enfermedad, en relación a la limitación en las actividades de la vida diaria, en aquellos pacientes con HVN. Hay que tener en cuenta que el no haber encontrado diferencias en la CVRS entre los 2 subgrupos de pacientes podría deberse al hecho de que los cuestionarios utilizados se centran en la evaluación de sensación de disnea en relación con las actividades de la vida

diaria, aspectos psicosociales y emocionales. No analizan la sintomatología secundaria a la HVN. El único que recoge, de una forma más específica, síntomas propios de la EPOC (tos, expectoración y la presencia de sibilantes) así como el posible efecto del tratamiento utilizado es el SGRQ. En el presente trabajo no se ha analizado el nivel de ansiedad – depresión, ni explorado la existencia de otras alteraciones neuropsíquicas o cognitivas en relación con el desarrollo de HVN.

En los 28 pacientes en los que se realizó una polisomnografía convencional con oxigenoterapia se ha observado una importante disminución en eficiencia total del sueño (58%) a expensas de un menor porcentaje de sueño REM. Resultados que concuerdan con lo descrito previamente en la literatura<sup>97;98;124;304</sup>. La desaturación nocturna ha sido considerada como la responsable de la fragmentación del sueño en los pacientes con EPOC<sup>97;98;118</sup>. La oxigenoterapia durante el sueño, por lo tanto, tendría que corregir en parte estas alteraciones. Sin embargo, sólo los trabajos de Kearley y Calverley<sup>97;124</sup> han descrito mejoría de la calidad de sueño en los pacientes con EPOC al administrar oxígeno. En el presente trabajo no se ha podido comprobar si realmente la oxigenoterapia podría influir en la estructura de sueño ya que no se realizaron estudios polisomnográficos respirando aire ambiente. Sin embargo, si que se observó una eficiencia media de sueño y un porcentaje de sueño paradójico bajos a pesar de la oxigenoterapia. Se ha de tener en cuenta que la PSG se realizó en el laboratorio de sueño sin noche previa de adaptación. La ansiedad por la prueba, las condiciones ambientales, así como la probable alteración en el horario habitual de sueño podrían haber influido en los resultados. Por otra parte, la hipercapnia también se presenta como potente estímulo de despertar<sup>20;23;25;315</sup>, y por lo tanto, el desarrollo de HVN podría alterar aun más el sueño de estos

pacientes. Al comparar el efecto de la HVN no se encontraron diferencias en la estructura ni en la presencia de eventos respiratorios durante el sueño entre el subgrupo que desarrolló HVN y el que no. Todos los pacientes partían de una  $\text{PaCO}_2$  elevada en vigilia. Probablemente una vez alcanzado el umbral de despertar incrementos superiores en la  $\text{PaCO}_2$  no impliquen mayor alteración. Podemos concluir, por tanto, que la desestructuración del sueño en la EPOC en fase de insuficiencia respiratoria e hipercapnia en vigilia es de causa multifactorial y que tal vez, las alteraciones en el intercambio de gases observado durante el sueño no sean los mecanismos más directamente implicados. De todos modos, para analizar el impacto real de la calidad de sueño en estos pacientes sería interesante poder realizar los estudios en el entorno habitual del paciente.

### 7.3 PREDICCIÓN DE LA HVN

El IMC, el nivel de hemoglobina y hematocrito, la  $TL_{CO}$  y la  $PaO_2$  alcanzada tras la oxigenoterapia fueron las variables que mostraron diferencias significativas entre el subgrupo que desarrolló HVN y el que no. En el análisis de regresión logística realizado con intención de obtener un modelo que permitiera determinar, a priori, aquellos pacientes con HVN se incluyeron, además, las siguientes variables que se consideraron de importancia clínica:  $FEV_1$ , RV,  $PaCO_2$  en vigilia con y sin  $O_2$ ,  $SpO_2$  media nocturna, CT90% e IAH obtenido por poligrafía respiratoria respirando aire ambiente.

Finalmente, el IMC y la diferencia de  $PaO_2$  en vigilia fueron las variables con mayor poder predictivo, de forma que a mayor IMC y menor  $PaO_2$  alcanzada con la oxigenoterapia mayor riesgo de HVN. Globalmente el modelo se puede considerar de predicción alta con un área bajo la curva de 0,814 (IC 95%: 0,718 a 0,911) y un punto de corte escogido que da un rendimiento de 82% de sensibilidad y 78% de especificidad.

El modelo multivariante propuesto puede ser de utilidad clínica en la detección de pacientes con HVN ya que incluye variables que pueden ser obtenidas de forma sencilla en vigilia. La detección de pacientes de alto riesgo de desarrollar HVN permitiría seleccionar los ingresos hospitalarios y proponer alternativas terapéuticas como la ventilación mecánica domiciliaria.

## 7.4 HVN Y MODOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA OXIGENOTERAPIA.

### 7.4.1 Incremento nocturno del caudal de oxígeno

En cuarenta y nueve pacientes se realizó, siguiendo las normativas internacionales, un estudio nocturno incrementando en 1 L/min el flujo de oxígeno ajustado en vigilia. Como era de esperar, incrementando el flujo durante el sueño conseguimos una mejor corrección de la saturación nocturna ( $SpO_2$  media de  $94 \pm 2\%$  y CT90  $4 \pm 8\%$  frente a una  $SpO_2$  media de  $92 \pm 2\%$  y CT90  $12 \pm 8\%$  cuando el estudio se realizó con el flujo ajustado en vigilia). Al analizar el incremento medio de  $PaCO_2$  durante el sueño no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambas noches de estudio. Paralelamente al incremento de  $PaCO_2$  observamos una disminución del pH que si fue significativamente mayor en la noche en la que se realizó el estudio incrementado el flujo ajustado en vigilia (pH a las 7 a.m. 7,32 vs 7,34;  $p < 0,001$ ). Además, con el incremento nocturno del flujo de oxígeno se dobló el porcentaje de pacientes que desarrolló HVN (31% vs 16%). Por lo tanto, el incremento en un 1L/min del flujo de  $O_2$  durante el sueño parece que potencia aún más los efectos no deseados de la oxigenoterapia sobre la hipoventilación nocturna. Es importante conseguir una adecuada y suficiente oxigenación nocturna pero no a expensas de favorecer el desarrollo de HVN. Por lo que, en el caso de considerar necesario el incremento del flujo de oxígeno durante el sueño (al haber observado una corrección no óptima de la desaturación nocturna), sería aconsejable comprobar que no predispone al desarrollo de HVN. En tal caso, se podría plantear la VNI como alternativa, actualmente, válida en algunos casos de pacientes con EPOC e hipercapnia.

#### 7.4.2 Administración con FiO<sub>2</sub> controlada a través de mascarilla tipo Venturi

En un subgrupo de diecisiete pacientes se analizó la respuesta nocturna a la oxigenoterapia administrada con FiO<sub>2</sub> controlada a través de mascarilla tipo Venturi. Al comparar con la noche en la que se administró el O<sub>2</sub> con sondas nasales no se encontraron diferencias en los niveles de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y pH ni en el incremento de PaCO<sub>2</sub> a lo largo de la noche entre los dos modos de administración. Aunque la SpO<sub>2</sub> nocturna media fue similar en ambas situaciones se observó mayor grado de desaturación nocturna, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, en la noche del estudio realizado con FiO<sub>2</sub> controlada (CT90 de 34 ± 36% vs 28 ± 29%). Datos que contradicen los descritos por Agustí<sup>190</sup> en pacientes hospitalizados por fallo respiratorio agudo quienes observan mayor desaturación con el uso de sondas nasales y por lo tanto, aconsejan la oxigenoterapia a través de mascarilla tipo Venturi para evitar las variaciones en la FiO<sub>2</sub> que ocurren cuando se usan sondas nasales y asegurar una correcta oxigenación incluso en pacientes con respiración bucal. Tal vez, las diferencias en la corrección de la desaturación según la forma de administración entre presente trabajo y el previamente citado se deban a que el hecho de tratarse de pacientes ingresados por agudización exija mayor control por parte del equipo médico asegurando con ello un mejor cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, con los resultados obtenidos en el grupo de pacientes estudiado parece que, en situación estable, la administración de O<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> controlada no evita el desarrollo de hipoventilación nocturna y podría no corregir de forma adecuada la desaturación durante el sueño. La oxigenoterapia nocturna a través de mascarilla facial es más incómoda y peor tolerada. Costello y colaboradores<sup>370</sup> analizan la tolerancia y cumplimiento nocturno de la oxigenoterapia administrada a través de

sondas nasales (2 a 4 L/min) y mascarilla Venturi (FiO<sub>2</sub> 24 a 28%) en un grupo de 99 pacientes hospitalizados. Con la mascarilla facial observan más retiradas involuntarias durante el sueño, lo que produce episodios intermitentes de hipoxemia. Además es más ruidosa y no permite la utilización de forma continuada durante períodos prolongados.

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo, por tanto, no se justifica el incremento del flujo de oxígeno durante el sueño ni la administración a través de mascarilla facial con FiO<sub>2</sub> controlada. Conseguir una correcta oxigenación a expensas de un mayor riesgo de acidosis respiratoria durante el sueño no es lo aconsejable. Por otra parte, la utilización de FiO<sub>2</sub> controlada en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y en fase estable, no parece que permita un control más estricto del riesgo de desarrollar HVN y, además, no nos asegura una correcta oxigenación nocturna.

Es importante optimizar el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica que desarrolla el paciente con EPOC, sobre todo si ya presenta hipercapnia en vigilia. Y, en el caso objetivar HVN, tal vez plantear la VNI. Los beneficios teóricos de la VNI en la EPOC incluyen: 1) proporcionar descanso de los músculos respiratorios; 2) mejorar la ventilación alveolar disminuyendo la hipoventilación y resensibilizando los centros respiratorios; 3) mejorar las alteraciones del intercambio gaseoso durante el descanso nocturno mejorando la calidad del sueño<sup>316;318;319</sup>; y como consecuencia de todo lo anterior aumentar la supervivencia<sup>371</sup>. Además, podría reducir el coste de la atención hospitalaria de estos pacientes al reducir el número de ingresos hospitalarios y los días total de ingreso<sup>371;372</sup>, e influir positivamente en la CVRS al disminuir la sensación de disnea<sup>318;371</sup> y aumentar la capacidad de esfuerzo<sup>318;373</sup>. En la actualidad, no se

dispone de estudios concluyentes que apoyen una indicación generalizada de la VNI en la EPOC estable. Sin embargo, si que se reconoce la existencia de un subgrupo de estos pacientes (todavía pendientes de caracterizar) que podrían beneficiarse del tratamiento. La mayoría de trabajos han analizado la respuesta clínica y funcional a corto – medio plazo en series pequeñas de pacientes con resultados contradictorios probablemente debidos tanto a los diferentes criterios de selección de los pacientes como a la técnica y modos de ventilación utilizados<sup>374-376</sup>. El único trabajo con resultados positivos es el llevado a cabo por Meecham – Jones y colaboradores<sup>316</sup> en un grupo de 18 pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnic. Comparan el tratamiento convencional (OCD) con la VNI asociada a la OCD y observan mejoría del intercambio gaseoso en vigilia y descenso de la  $PCO_2$  transcutánea durante el sueño, cambios favorables en la CVRS y mejoría de la calidad de sueño sólo en el grupo que recibió VNI. De todos los trabajos que analizan el beneficio de la VNI es el único que realmente comprueba la corrección de la hipoventilación nocturna con la VNI. Siendo además este mejor control de la ventilación durante el sueño lo que se correlaciona con la disminución de la  $PaCO_2$  en vigilia. Curiosamente, y a pesar de que los estudios clínicos realizados hasta el momento no han demostrado de forma concluyente la utilización de la VNI en la EPOC estable, en la práctica clínica diaria se ha experimentado un crecimiento en su uso<sup>377</sup>. Parece que los pacientes que más se podrían beneficiar de la VNI son aquellos con niveles más altos de  $PaCO_2$  basal en vigilia, y probablemente con mayor grado de hipoventilación nocturna<sup>378;379</sup>, condiciones que cumple el subgrupo de pacientes que desarrolló HVN. También se considera su indicación en aquellos pacientes con OCD que presentan síntomas sugestivos de hipoventilación nocturna, los que

presentan múltiples ingresos por exacerbaciones y aquellos con antecedentes de haber presentado respuesta favorable a la VNI en fase aguda<sup>4;8;380-382</sup>. Sin embargo, siguen haciendo falta estudios que analicen el impacto real de la VNI en la EPOC estable y delimiten con exactitud el subgrupo de pacientes que más se podrían beneficiar de esta modalidad terapéutica.

## 7.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente estudio sólo se han incluido pacientes que ya presentaban hipercapnia en vigilia. Por lo que no podemos saber el comportamiento nocturno de aquellos pacientes en fase de insuficiencia respiratoria crónica y por ello, con indicación de OCD, que aún mantienen la normocapnia en vigilia. Tampoco se han podido establecer diferencias por sexo. En un futuro, con los cambios en el hábito tabáquico y el incremento de mujeres fumadoras, la proporción de mujeres con EPOC aumentará y tal vez en ellas el efecto de la oxigenoterapia durante el sueño sea diferente.

La hipercapnia nocturna se ha considerado teniendo en cuenta 2 determinaciones puntuales en el tiempo, escogidas a priori, sin saber en que fase de sueño se encontraba el paciente. Las muestras de gases arteriales se han obtenido a través de catéter arterial radial por personal de enfermería entrenado, intentando no despertar al paciente. De cualquier forma si durante la extracción gasométrica el paciente hubiese sido despertado, y aún así se ha podido apreciar incremento en la PaCO<sub>2</sub>, hemos de pensar que el aumento de la misma aún hubiera sido mayor. No se ha obtenido medición continua de PCO<sub>2</sub> a lo largo de la noche pero la determinación de gases sanguíneos nos ha permitido valorar, además de la oxigenación, la PaCO<sub>2</sub> y el estado ácido-base.

Por las dificultades técnicas o presión asistencial algunas valoraciones (respuesta de los centros respiratorios a la hipoxemia e hipercapnia, polisomnografía convencional, estudios nocturnos con diferentes formas de administrar la oxigenoterapia, etc.) solo se pudieron realizar en subgrupos de pacientes. La respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia no se ha podido realizar con la oxigenoterapia ni durante el sueño.

Finalmente, el modelo predictivo presentado, a pesar de tener una gran sensibilidad y especificidad a priori, necesita ser validado con una nueva muestra de pacientes.

## 8. RESUMEN

El abandono del hábito tabáquico y la oxigenoterapia crónica domiciliaria son los únicos tratamientos que han demostrado frenar la progresión de la EPOC<sup>146;147</sup>. La administración de oxígeno, cuando el paciente ya ha desarrollado insuficiencia respiratoria, estabiliza la progresión de la hipertensión pulmonar y se asocia con cambios favorables en los parámetros hemodinámicos pulmonares<sup>66;129;133;140-143;146;147;151</sup>, mejora las alteraciones hematológicas secundarias a la hipoxemia<sup>140;146-149</sup>, aumenta la tolerancia al ejercicio<sup>140;330</sup>, protege del desarrollo de fatiga diafragmática, permite un funcionamiento más eficaz del sistema cardiorrespiratorio y reduce la sensación de disnea durante el esfuerzo<sup>158-160;171</sup>, además de mejorar las funciones neuropsíquicas<sup>86;148</sup>. Sin embargo, su utilización puede favorecer el desarrollo de hipercapnia, sobre todo durante el sueño.

La inhibición del estímulo hipóxico<sup>194;195</sup> y la alteración en la relación V/Q<sup>191;192</sup> secundaria a la inhibición de la vasoconstricción hipóxica<sup>193</sup> son los mecanismos principales que condicionan el desarrollo de hipercapnia con la oxigenoterapia. El aumento del espacio muerto debido al patrón ventilatorio que adoptan y el efecto Haldane<sup>191;193</sup> también contribuyen. Nadie discute su presencia durante las agudizaciones<sup>185-187</sup> sin embargo, se considera un fenómeno poco frecuente y, probablemente, sin relevancia clínica en fase estable<sup>205-208</sup>. Recientemente se han publicado algunos trabajos que alertan de la posibilidad de que se trate una situación más habitual de lo considerado hasta el momento<sup>210;211</sup>. Además, durante el sueño se produce cierto grado de hipoventilación que no implica cambios significativos del intercambio gaseoso en el individuo sano pero que en pacientes con EPOC, teniendo en cuenta la

alteración del control de la ventilación y de la mecánica ventilatoria, la disfunción muscular y la respiración superficial y rápida que adoptan, puede favorecer la presencia de mayor grado de hipoxemia e hipercapnia<sup>109;113-118</sup>. La oxigenoterapia mejora la desaturación nocturna pero podría empeorar aún más la hipoventilación.

La presencia de hipercapnia diurna se ha considerado como factor del mal pronóstico en la evolución de pacientes con EPOC que precisan OCD<sup>218-223</sup>. Puede acentuar la disfunción muscular<sup>228</sup>, disminuye la contractilidad del diafragma y favorece el desarrollo de fatiga muscular<sup>54;55;57;229-232</sup>. Influye en la contractilidad cardíaca<sup>285;286</sup> y favorece la presencia de arritmias<sup>287-289</sup>, además de poder producir lesiones estructurales a nivel del miocardio<sup>301;302</sup>. Produce disminución de las resistencias vasculares cerebrales con aumento de la presión intracraneal y puede potenciar la existencia de hipoxia tisular cerebral si ésta ya existe previamente. No se conoce el significado clínico ni las consecuencias a medio - largo plazo de la presencia de hipoventilación nocturna asociada a la oxigenoterapia (HVN).

La oxigenoterapia crónica domiciliaria es el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Se administra a través de un concentrador y sondas nasales. El flujo de oxígeno necesario se ajusta en vigilia, y se recomienda incrementar en 1L/min durante el sueño para evitar la posible desaturación asociada.

Considerando la posibilidad de desarrollar HVN con la oxigenoterapia, aún en fase estable, conocer la prevalencia de los pacientes con EPOC e indicación de OCD que van a desarrollar HVN puede ser importante para conseguir un mejor control de la enfermedad. Y además, el poder detectar, a priori, este subgrupo de pacientes permitiría mejorar la relación coste-eficacia del tratamiento de la

insuficiencia respiratoria. Ya que tal vez sean estos los pacientes con EPOC que más se beneficiarían de la ventilación domiciliaria.

Nos planteamos el presente trabajo, observacional, prospectivo y multicéntrico con participación de pacientes procedentes de la consulta externa de Neumología de 3 centros hospitalarios de tercer nivel con diagnóstico de EPOC en fase de IRC que cumplieran criterios de OCD, con los siguientes objetivos:

1. Analizar la prevalencia de hipoventilación nocturna secundaria a la oxigenoterapia en el paciente con EPOC estable en fase de IRC e hipercapnia en vigilia.
2. Analizar el perfil fenotípico del paciente con EPOC en fase de IRC e hipercapnia en vigilia que desarrolla HVN.
3. Desarrollar un modelo predictor, mediante el análisis de una serie de variables clínicas y funcionales respiratorias, que permita predecir que pacientes EPOC en fase de IRC e hipercapnia en vigilia van a desarrollar HVN.
4. Valorar si la forma de administración del oxígeno en estos pacientes puede influir en el desarrollo de HVN.

Con el paciente ingresado en una sala de hospitalización de Neumología se realizaron registros continuos de SpO<sub>2</sub> y determinaciones puntuales de gases arteriales a través de catéter arterial radial a lo largo de la noche. En todos los pacientes se recogieron variables antropométricas, el tratamiento médico habitual

(broncodilatadores inhalados, anticolinérgicos, corticoesteroides inhalados o sistémicos, teofilinas y diuréticos), variables funcionales respiratorias, tolerancia al esfuerzo, cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud, estudios nocturnos para el estudio de la patología respiratoria relacionada con el sueño, respuesta hiperóxica en vigilia, análisis de sangre general y un ecocardiograma. Se definió como *hipoventilación nocturna secundaria a la oxigenoterapia* (HVN), un incremento de  $\text{PaCO}_2 >$  de 10 mm Hg durante el sueño respecto a la vigilia.

La prevalencia de HVN observada en este grupo de pacientes se sitúa en el 21%. Las variables que mejor predicen su presencia son el IMC y la  $\text{PaO}_2$  en vigilia, de forma que a mayor IMC y menor  $\text{PaO}_2$  alcanzada con la oxigenoterapia mayor riesgo de desarrollar HVN. Los pacientes que desarrollan HVN presentan, además, niveles más altos de hemoglobina y hematocrito, así como menor alteración en la  $\text{TL}_{\text{CO}}$  que los pacientes que no presentaron HVN. No se ha encontrado relación con otros parámetros de función pulmonar ni con los niveles de  $\text{PaCO}_2$ , pH y bicarbonato en vigilia. Tampoco parece que se relaciona con el grado de disfunción de músculos respiratorios ni con la coexistencia de un SAHS. Aunque los pacientes que desarrollan HVN podrían tener disminuida la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, adoptan un patrón respiratorio que no favorece la hipoventilación. La HVN podría relacionarse con la presencia de dilatación de cavidades derechas sin afectar al grado de HTP. No se relaciona con la tolerancia al esfuerzo ni afecta a la calidad de vida percibida por los pacientes ni a la calidad de sueño.

El incremento del flujo de oxígeno durante el sueño favorece el desarrollo de HVN, por lo que tendríamos que ser cautos con la recomendación de las distintas normativas internacionales que aconsejan incrementar el flujo de oxígeno

durante el sueño. Por otra parte, la oxigenoterapia con  $\text{FiO}_2$  controlada no parece que previene el desarrollo de HVN y podría no asegurarnos una adecuada corrección de la hipoxemia durante el sueño.

Por lo tanto, la HVN en pacientes con EPOC en fase de insuficiencia respiratoria crónica e hipercapnia en vigilia es un fenómeno relativamente frecuente que no se modifica con la administración a través de  $\text{FiO}_2$  controlada. Puede ser predecible a través de variables fácilmente obtenidas en vigilia. Circunstancia que nos va a permitir ofrecer alternativas terapéuticas, como puede ser la ventilación domiciliaria, que podrían modificar la evolución de la enfermedad.

## 9. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de hipoventilación nocturna con la oxigenoterapia (HVN) observada en el grupo de pacientes con EPOC estable en fase de insuficiencia respiratoria crónica e hipercapnia en vigilia es del 21%.
2. Los pacientes que desarrollan HVN se caracterizan por presentar mayor IMC, menor PaO<sub>2</sub> con la oxigenoterapia en vigilia, niveles más altos de hemoglobina y hematocrito, así como menor alteración en la TL<sub>CO</sub> que los pacientes que no presentan HVN. No se ha encontrado diferencias significativas en la edad, otros parámetros de función pulmonar, parámetros analíticos, IAH ni grado de desaturación durante el sueño entre los pacientes con y sin HVN.
3. Las variables que mejor predicen la HVN son el IMC y la PaO<sub>2</sub> en vigilia, de forma que a mayor IMC y menor PaO<sub>2</sub> alcanzada con la oxigenoterapia mayor riesgo de desarrollar HVN.
4. El incremento del flujo de oxígeno durante el sueño en estos pacientes favorece el desarrollo de HVN. Por otra parte, la oxigenoterapia con FiO<sub>2</sub> controlada no parece que previene el desarrollo de HVN y podría no asegurarnos una adecuada corrección de la hipoxemia durante el sueño.

## 10. ANEXOS

### 10.1 RESPUESTA DE LOS CENTROS RESPIRATORIOS A LA HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA (ver CD adjunto)

### 10.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO (ver CD adjunto)

### 10.3 BECAS Y PREMIOS

El presente trabajo ha recibido las siguientes *becas y premios*:

- Beca para la realización de un proyecto de investigación para neumólogos con titulación reciente por el proyecto "**ESTUDIO DE LA HIPERCAPNIA NOCTURNA ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**". Societat Catalana de Pneumologia, 1999.

- Actualmente en fase inclusión de pacientes del proyecto multicéntrico de investigación del FIS - PI051789: "**VENTILACIÓN MECÁNICA DOMICILIARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) E HIPERCAPNIA NOCTURNA ASOCIADA A LA OXIGENOTERAPIA**".

- Premio a la mejor comunicación médica presentada en la *25ena Diada Pneumològica – Congrès de la Societat Catalana de Pneumologia*: "**¿ ES LA HIPOVENTILACIÓ NOCTURNA SECUNDÀRIA A LA OXIGENOTERÀPIA EN LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (MPOC) PREDICIBLE ?**". Barcelona, 23 y 24 de marzo de 2007.

### 10.4 COMUNICACIONES A CONGRESOS

#### 10.4.1 Nacionales

- J. Tárrega, A. Antón, R. Güell, E. Farrero, S. Marti, M. Mayos, E. Prats, X. Muñoz, J. Sanchis. **Utilitat dels gasos arterials, en vigília, en la detecció d'acidosi respiratòria nocturna en pacients amb MPOC i oxigenoteràpia domiciliària**. XX Diada Pneumològica, Sant Boi 2002.

- J. Tárrega, A. Antón, R. Güell, E. Farrero, S. Marti, M. Mayos, E. Prats, X. Muñoz, J. Sanchis. **Utilidad de los gases arteriales, en vigilia, en la detección de acidosis respiratoria nocturna en pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria**. XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Mas Palomas 2002.

- J. Tárrega, R. Güell, A. Antón, R. Miralda, E. Farrero, X. Muñoz, E. Prats, S. Marti, M. Mayos. **Hipercàpnia i acidosis respiratòria secundària a l'oxigenoterapia nocturna: efecte sobre l'estructura del son**. XXI Diada Pneumològica. Barcelona, 11 y 12 de Abril de 2003.

- J. Tárrega, A. Antón, M. Mayos, S. Marti, E. Prats, X. Muñoz, E. Farrero, R. Güell. **Efecte de l'increment del fluxe d'oxigen durant el son en malalts amb MPOC i oxigenoteràpia domiciliària (OCD)**. XXI Diada Pneumològica. Barcelona, 11 y 12 de Abril de 2003.

- J. Tárrega, R. Güell, A. Antón, R. Miralda, E. Farrero, X. Muñoz, E. Prats, S. Marti, M. Mayos. **Hipercapnia y acidosis respiratoria secundaria a la oxigenoterapia nocturna: efecto sobre la estructura del sueño**. XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Zaragoza, 7 -10 de Junio de 2003.

- J. Tárrega, A. Antón, M. Mayos, S. Martí, E. Prats, X. Muñoz, E. Farrero, R. Güell. **Efecto del incremento del flujo de oxígeno durante el sueño en pacientes con EPOC y oxigenoterapia domiciliaria (OCD)**. XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Zaragoza 7-10 de junio de 2003.

- J. Tárrega, A. Antón, R. Güell, M. Mayos, E. Farrero, S. Martí, E. Prats, X. Muñoz, J. Sanchos. **Cor pulmonale en pacients amb MPOC que precisen oxigenoteràpia domiciliària (OCD): rendiment de l'ecocardiografia transtoràcica**. XXII Diada Pneumològica. L'Hospitalet de Llobregat, 26 y 27 de marzo de 2004.

- J. Tárrega, A. Antón, R. Güell, M. Mayos, E. Farrero, S. Martí, E. Prats, X. Muñoz, J. Sanchis. **Cor pulmonale en pacientes con EPOC que precisan oxigenoterapia domiciliaria (OCD): rendimiento de la ecocardiografía transtoràcica**. XXXVII Congreso Nacional de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid, 5-8 de junio de 2004.

- J. Tárrega, J. Giner, P. Casan, R. Güell, A. Antón, M. Mayos, S. Martí, E. Farrero, J. Sanchis. **Utilitat de la resposta ventilatoria a la hipercapnia i hipoxemia per a detectar retenció nocturna de CO<sub>2</sub> secundària a l'oxigenoteràpia en la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)**. XXIII Diada Pneumològica. Sant Cugat del Vallès, 8 y 9 de abril de 2005.

- J. Tárrega, J. Giner, P. Casan, R. Güell, A. Antón, M. Mayos, S. Martí, E. Farrero, J. Sanchis. **Utilidad de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia para detectar retención nocturna de CO<sub>2</sub> secundaria a la oxigenoterapia en la EPOC (póster discusión)**. XXXVIII Congreso Nacional Neumología y Cirugía Torácica. Valencia, 11-14 de junio de 2005.

- J. Tárrega, A. Antón, R. Güell, M. Mayos, D. Salmosky, E. Prats, S. Martí, J. Sanchis. **¿Es la hipoventilación nocturna secundaria a l'oxigenoterapia en la MPOC predecible?**. XXV Diada Pneumològica – Congrés de la Societat Catalana de Pneumologia. Barcelona, 23 y 24 de marzo de 2007.

#### 10.4.2 Internacionales

- J. Tárrega, A. Antón, R. Güell, E. Farrero, S. Martí, M. Mayos, E. Prats, X. Muñoz, J. Sanchis. **Usefulness of daytime arterial blood gases in detection of nocturnal respiratory acidosis in COPD patients undergoing LTOT**. ERS Annual Congress, Estocolmo 2002.

- J. Tárrega, A. Antón, M. Mayos, S. Martí, E. Prats, X. Muñoz, E. Farrero, R. Güell. **Effect of the increment of oxygen flow during sleep on COPD patients undergoing LTOT**. ERS Annual Congress, Viena 2003.

- J. Tárrega, J. Giner, P. Casan, R. Güell, A. Antón, M. Mayos, S. Martí, E. Farrero, J. Sanchis. **Usefulness of ventilatory response to hypoxemia and hypercapnia to detect oxygen-induced nocturnal hypercapnia in stable COPD patients**. ERS Annual Congress, Copenhagen 2005 (comunicación oral).

#### 10.5 PUBLICACIONES

1. J. Tárrega, R. Güell, A. Antón, M. Mayos, A. Farré, FR. Jerez, J. Sanchis. **Are daytime arterial blood gases a good reflection of nocturnal gas - exchange in patients on long-term oxygen therapy?**. *Respir Care* 2002; 47 (8): 882-886.
2. D. Samolski, J. Tárrega, A. Antón, M. Mayos, S. Martí, E. Farrero, R. Güell. **Sleep hypoventilation due to an increase in nocturnal oxygen flow in hypercapnic COPD patients undergoing LTOT**. Enviado para publicar.

**11. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA et al. [Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(4):159-166.
- (2) Osman IM, Godden DJ, Friend JA et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(1):67-71.
- (3) Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9061):1269-1276.
- (4) Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-946.
- (5) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 2):S77-121.
- (6) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8(8):1398-1420.
- (7) Barbera JA, Peces-Barba G, Agusti AG et al. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(6):297-316.
- (8) Pauwels RA, Buist AS, Ma P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001; 46(8):798-825.
- (9) Schols AM, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1791-1797.
- (10) Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6):1856-1861.
- (11) Nishimura K, Izumi T, Tsukino M et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5):1434-1440.
- (12) Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-1012.
- (13) Halbert RJ, Isonaka S, George D et al. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123(5):1684-1692.
- (14) Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C et al. [Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): recruitment and field work]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(4):152-158.
- (15) Jimenez-Ruiz CA, Sobradillo V, Gabriel R et al. [Respiratory symptoms and diagnosis of COPD in smokers of various types to tobacco. Results from the IBERPOC study]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(11):530-535.
- (16) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-1504.

- (17) Martínez de Aragón MV, Yacer A. Mortalidad en España en 1991. [3], 33-48. 1995. Boletín epidemiológico semanal. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ref Type: Report
- (18) Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(5):909-939.
- (19) Douglas NJ, White DP, Weil JV et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(3):286-289.
- (20) Douglas NJ, White DP, Weil JV et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(5):758-762.
- (21) Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. *Clin Chest Med* 1985; 6(4):563-575.
- (22) Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(6):632-639.
- (23) Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984; 57(1):59-67.
- (24) Shea SA, Winning AJ, McKenzie E et al. Does the abnormal pattern of breathing in patients with interstitial lung disease persist in deep, non-rapid eye movement sleep? *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(3):653-658.
- (25) Hedemark LL, Kronenberg RS. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. *J Appl Physiol* 1982; 53(2):307-312.
- (26) White DP, Douglas NJ, Pickett CK et al. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(3):530-533.
- (27) Gothe B, Goldman MD, Cherniack NS et al. Effect of progressive hypoxia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(1):97-102.
- (28) Davis JN, Loh L, Nodal J et al. Effects of sleep on the pattern of CO<sub>2</sub> stimulated breathing in males and females. *Adv Exp Med Biol* 1978; 99:79-83.
- (29) Stradling JR, Chadwick GA, Frew AJ. Changes in ventilation and its components in normal subjects during sleep. *Thorax* 1985; 40(5):364-370.
- (30) Douglas NJ, White DP, Pickett CK et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37(11):840-844.
- (31) Kay A, Trinder J, Kim Y. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol* 1996; 81(1):282-292.
- (32) Gould GA, Gugger M, Molloy J et al. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4):874-877.
- (33) Park SS. FACTORS RESPONSIBLE FOR CARBON DIOXIDE RETENTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92:245-254.
- (34) Gelb AF, Klein E, Schiffman P et al. Ventilatory response and drive in acute and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116(1):9-16.
- (35) Bradley CA, Fleetham JA, Anthonisen NR. Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(1):21-30.

- (36) Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH et al. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(6):833-840.
- (37) Chonan T, Hida W, Kikuchi Y et al. Role of CO<sub>2</sub> responsiveness and breathing efficiency in determining exercise capacity of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(6):1488-1493.
- (38) Montes dO, Celli BR. Mouth occlusion pressure, CO<sub>2</sub> response and hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12(3):666-671.
- (39) Scano G, Spinelli A, Duranti R et al. Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1995; 8(1):78-85.
- (40) Fleetham JA, Arnup ME, Anthonisen NR. Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(1):3-7.
- (41) Mountain R, Zwillich C, Weil J. Hypoventilation in obstructive lung disease. The role of familial factors. *N Engl J Med* 1978; 298(10):521-525.
- (42) Kawakami Y, Irie T, Shida A et al. Familial factors affecting arterial blood gas values and respiratory chemosensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(4):420-425.
- (43) Berry RB, Mahutte CK, Kirsch JL et al. Does the hypoxic ventilatory response predict the oxygen-induced falls in ventilation in COPD? *Chest* 1993; 103(3):820-824.
- (44) Erbland ML, Ebert RV, Snow SL. Interaction of hypoxia and hypercapnia on respiratory drive in patients with COPD. *Chest* 1990; 97(6):1289-1294.
- (45) Sorli J, Grassino A, Lorange G et al. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54(3):295-304.
- (46) Gorini M, Spinelli A, Ginanni R et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1990; 98(5):1179-1186.
- (47) Marin JM, Montes dO, Rassulo J et al. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999; 115(5):1293-1300.
- (48) Topeli A, Laghi F, Tobin MJ. The voluntary drive to breathe is not decreased in hypercapnic patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2001; 18(1):53-60.
- (49) Altose MD, McCauley WC, Kelsen SG et al. Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction. *J Clin Invest* 1977; 59(3):500-507.
- (50) Ferrari K, Goti P, Duranti R et al. Breathlessness and control of breathing in patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52(1):18-23.
- (51) He X, Liu Z, Liu G. [Exercise tolerance in relation to ventilatory drive and respiratory muscle function in COPD]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24(8):490-493.
- (52) De Troyer A, Leeper JB, McKenzie DK et al. Neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4):1335-1340.
- (53) Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1):905-912.

- (54) Fitzgerald RS, Hauer MC, Bierkamper GG et al. Responses of in vitro rat diaphragm to changes in acid-base environment. *J Appl Physiol* 1984; 57(4):1202-1210.
- (55) Schnader JY, Juan G, Howell S et al. Arterial CO<sub>2</sub> partial pressure affects diaphragmatic function. *J Appl Physiol* 1985; 58(3):823-829.
- (56) Mainwood GW, Cechetto D. The effect of bicarbonate concentration on fatigue and recovery in isolated rat diaphragm muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58(6):624-632.
- (57) Juan G, Calverley P, Talamo C et al. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984; 310(14):874-879.
- (58) Metzger JM, Fitts RH. Role of intracellular pH in muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1987; 62(4):1392-1397.
- (59) Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(5):892-905.
- (60) Magee F, Wright JL, Wiggs BR et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43(3):183-189.
- (61) Wright JL, Lawson L, Pare PD et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(4):702-707.
- (62) Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274(6 Pt 1):L908-L913.
- (63) Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(5):716-721.
- (64) Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D et al. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 66(249):65-85.
- (65) Barbera JA, Riverola A, Roca J et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1):423-429.
- (66) Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36(10):752-758.
- (67) Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107(5):1193-1198.
- (68) Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119(6):895-902.
- (69) Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(2):131-138.
- (70) Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99(12):1600-1605.
- (71) Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):158-164.

- (72) Banchemo N. Cardiovascular responses to chronic hypoxia. *Annu Rev Physiol* 1987; 49:465-476.
- (73) Walley KR, Becker CJ, Hogan RA et al. Progressive hypoxemia limits left ventricular oxygen consumption and contractility. *Circ Res* 1988; 63(5):849-859.
- (74) Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L et al. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(5):507-510.
- (75) Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax* 1988; 43(1):61-64.
- (76) Johnson TS, Ellis JH, Steele PP. Improvement of platelet survival time with oxygen in patients with chronic obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(2):255-257.
- (77) Wedzicha JA, Syndercombe-Court, Tan KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax* 1991; 46(7):504-507.
- (78) Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324(22):1539-1547.
- (79) Wedzicha JA. Effects of long-term oxygen therapy on neuropsychiatric function and quality of life. *Respir Care* 2000; 45(1):119-124.
- (80) Prigatano GP, Parsons O, Wright E et al. Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51(1):108-116.
- (81) Fix AJ, Golden CJ, Daughton D et al. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci* 1982; 16(2):99-105.
- (82) Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ et al. Brain dysfunction in COPD. *Chest* 1980; 77(2 Suppl):308-309.
- (83) Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142(8):1470-1476.
- (84) Roehrs T, Merrion M, Pedrosi B et al. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) compared to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Sleep* 1995; 18(5):382-388.
- (85) Grant I, Prigatano GP, Heaton RK et al. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(11):999-1006.
- (86) Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973; 64(3):317-322.
- (87) Appenzeller O, Parks RD, MacGee J. Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. *Am J Med* 1968; 44(6):873-880.
- (88) Paramelle B, Vila A, Pollak P et al. [Incidence of polyneuropathies in chronic obstructive bronchopneumopathies]. *Presse Med* 1986; 15(12):563-567.
- (89) Malik RA, Masson EA, Sharma AK et al. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33(5):311-318.

- (90) Masson EA, Church SE, Woodcock AA et al. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988; 31(10):762-765.
- (91) Hampton KK, Alani SM, Wilson JI et al. Resistance to ischaemic conduction failure in chronic hypoxaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(11):1303-1305.
- (92) Low JM, Gin T, Lee TW et al. Effect of respiratory acidosis and alkalosis on plasma catecholamine concentrations in anaesthetized man. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84(1):69-72.
- (93) Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4(10):1207-1214.
- (94) Reihman DH, Farber MO, Weinberger MH et al. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1985; 78(1):87-94.
- (95) Mannix ET, Dowdeswell I, Carlone S et al. The effect of oxygen on sodium excretion in hypoxemic patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1990; 97(4):840-844.
- (96) Semple PD, Beastall GH, Watson WS et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981; 36(8):605-609.
- (97) Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ et al. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(2):206-210.
- (98) Fleetham J, West P, Mezon B et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(3):429-433.
- (99) Shepard JW, Jr., Schweitzer PK, Keller CA et al. Myocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. *Chest* 1984; 86(3):366-374.
- (100) Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982; 306(3):125-130.
- (101) Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 75(1):8-11.
- (102) von P, I, Weil MH, von Planta M et al. Hypercarbic acidosis reduces cardiac resuscitability. *Crit Care Med* 1991; 19(9):1177-1182.
- (103) Karni A, Tanne D, Rubenstein BS et al. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 1994; 265(5172):679-682.
- (104) Baharav A, Kotagal S, Gibbons V et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 1995; 45(6):1183-1187.
- (105) Somers VK, Dyken ME, Mark AL et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328(5):303-307.
- (106) Goo RH, Moore JG, Greenberg E et al. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987; 93(3):515-518.
- (107) Pollmacher T, Mullington J, Korth C et al. Influence of host defense activation on sleep in humans. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5(2):155-169.
- (108) Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol* 1993; 265(5 Pt 2):R1148-R1154.

- (109) McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117(2 Suppl):48S-53S.
- (110) Meurice JC, Marc I, Series F. Influence of sleep on ventilatory and upper airway response to CO<sub>2</sub> in normal subjects and patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 1):1620-1626.
- (111) Catterall JR, Calverley PM, MacNee W et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59(6):1698-1703.
- (112) White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ et al. Respiratory muscle activity during rapid eye movement (REM) sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50(4):376-382.
- (113) Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4):651-661.
- (114) Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(4 Pt 1):1055-1070.
- (115) Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998; 19(1):115-125.
- (116) McNicholas WT. Impact of sleep on ventilation and gas exchange in chronic lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(3):212-215.
- (117) McNicholas WT. Impact of sleep in respiratory failure. *Eur Respir J* 1997; 10(4):920-933.
- (118) Gay PC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. *Respir Care* 2004; 49(1):39-51.
- (119) Marin JM, Gascon JM, Carrizo S et al. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26(2):381-386.
- (120) Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997; 20(6):406-422.
- (121) Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(1):7-14.
- (122) Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992; 15(6 Suppl):S33-S35.
- (123) Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1):82-86.
- (124) Kearley R, Wynne JW, Block AJ et al. The effect of low flow oxygen on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation. A study of patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1980; 78(5):682-685.
- (125) McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1989; 44(3):184-188.
- (126) Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14(5):1002-1008.

- (127) Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(5):1070-1076.
- (128) Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001744.
- (129) Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest* 1984; 85(1):6-14.
- (130) Mayos M, Hernandez PL, Farre A et al. [The effect of nocturnal oxygen therapy in patients with sleep apnea syndrome and chronic airflow limitation]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(2):65-68.
- (131) Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest* 1986; 89(1):30-38.
- (132) Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER et al. The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(5):925-929.
- (133) Hunt JM, Copland J, McDonald CF et al. Cardiopulmonary response to oxygen therapy in hypoxaemic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1989; 44(11):930-936.
- (134) Lee J, Read J. Effect of oxygen breathing on distribution of pulmonary blood flow in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96(6):1173-1180.
- (135) Rebuck AS, Vandenberg RA. The relationship between pulmonary arterial pressure and physiologic dead space in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107(3):423-428.
- (136) COTES JE, PISA Z, THOMAS AJ. EFFECT OF BREATHING OXYGEN UPON CARDIAC OUTPUT, HEART RATE, VENTILATION, SYSTEMIC AND PULMONARY BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC LUNG DISEASE. *Clin Sci* 1963; 25:305-321.
- (137) PIERCE AK, PAEZ PN, MILLER WF. EXERCISE TRAINING WITH THE AID OF A PORTABLE OXYGEN SUPPLY IN PATIENTS WITH EMPHYSEMA. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91:653-659.
- (138) Bye PT, Esau SA, Levy RD et al. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132(2):236-240.
- (139) Scano G, van Meerhaeghe A, Willeput R et al. Effect of oxygen on breathing during exercise in patients with chronic obstructive lung disease. *Eur J Respir Dis* 1982; 63(1):23-30.
- (140) Levine BE, Bigelow DB, Hamstra RD et al. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med* 1967; 66(4):639-650.
- (141) Abraham AS, Cole RB, Bishop JM. Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis. *Circ Res* 1968; 23(1):147-157.
- (142) Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(4):493-498.

- (143) Ashutosh K, Mead G, Dunskey M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(4):399-404.
- (144) Selinger SR, Kennedy TP, Buescher P et al. Effects of removing oxygen from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1):85-91.
- (145) Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113(1):65-70.
- (146) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93(3):391-398.
- (147) Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222):681-686.
- (148) Block AJ, Castle JR, Keitt AS. Chronic oxygen therapy. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease at sea level. *Chest* 1974; 65(3):279-288.
- (149) Strom K, Odeberg H, Andersson AC et al. S-erythropoietin levels decrease in patients with chronic hypoxia starting domiciliary oxygen therapy. *Eur Respir J* 1991; 4(7):820-823.
- (150) Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143(10):1941-1947.
- (151) Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970; 72(5):621-626.
- (152) Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M. Benefit from long-term O<sub>2</sub> therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiration* 1992; 59 Suppl 2:14-17.
- (153) Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52(8):674-679.
- (154) Vyas MN, Banister EW, Morton JW et al. Response to exercise in patients with chronic airway obstruction. II. Effects of breathing 40 per cent oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103(3):401-412.
- (155) Stein DA, Bradley BL, Miller WC. Mechanisms of oxygen effects on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81(1):6-10.
- (156) Raimondi AC, Edwards RH, Denison DM et al. Exercise tolerance breathing a low density gas mixture, 35 per cent oxygen and air in patients with chronic obstructive bronchitis. *Clin Sci* 1970; 39(5):675-685.
- (157) Bradley BL, Garner AE, Billiu D et al. Oxygen-assisted exercise in chronic obstructive lung disease. The effect on exercise capacity and arterial blood gas tensions. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(2):239-243.
- (158) Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Oxygen relieves breathlessness in "pink puffers". *Lancet* 1981; 1(8226):907-909.

- (159) Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Relationship between ventilation and breathlessness during exercise in chronic obstructive airways disease is not altered by prevention of hypoxaemia. *Clin Sci (Lond)* 1984; 67(5):515-519.
- (160) Davidson AC, Leach R, George RJ et al. Supplemental oxygen and exercise ability in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988; 43(12):965-971.
- (161) Zack MB, Palange AV. Oxygen supplemented exercise of ventilatory and nonventilatory muscles in pulmonary rehabilitation. *Chest* 1985; 88(5):669-675.
- (162) Liker ES, Karnick A, Lerner L. Portable oxygen in chronic obstructive lung disease with hypoxemia and cor pulmonale. A controlled double-blind crossover study. *Chest* 1975; 68(2):236-241.
- (163) Leggett RJ, Flenley DC. Portable oxygen and exercise tolerance in patients with chronic hypoxic cor pulmonale. *Br Med J* 1977; 2(6079):84-86.
- (164) Morrison DA. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: the right ventricular hypothesis. *Chest* 1987; 92(3):387-389.
- (165) Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992; 102(2):542-550.
- (166) Petty TL, Finigan MM. Clinical evaluation of prolonged ambulatory oxygen therapy in chronic airway obstruction. *Am J Med* 1968; 45(2):242-252.
- (167) Crockett AJ, Moss JR, Cranston JM et al. The effects of home oxygen therapy on hospital admission rates in chronic obstructive airways disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48(5):445-446.
- (168) Stewart BN, Hood CI, Block AJ. Long-term results of continuous oxygen therapy at sea level. *Chest* 1975; 68(4):486-492.
- (169) Clini E, Vitacca M, Foglio K et al. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1996; 9(8):1605-1610.
- (170) Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2002; 20(1):38-42.
- (171) BARACH AL. Ambulatory oxygen therapy: oxygen inhalation at home and out-of-doors. *Dis Chest* 1959; 35(3):229-241.
- (172) Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax* 2000; 55(7):539-543.
- (173) Spence DP, Graham DR, Ahmed J et al. Does cold air affect exercise capacity and dyspnea in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Chest* 1993; 103(3):693-696.
- (174) Sant'Anna CA, Stelmach R, Zanetti Feltrin MI et al. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2003; 123(1):136-141.
- (175) McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD et al. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 1):1616-1619.
- (176) Eaton T, Garrett JE, Young P et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20(2):306-312.

- (177) Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW et al. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Respir J* 1996; 9(11):2335-2339.
- (178) Andersson A, Strom K, Brodin H et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J* 1998; 12(6):1284-1289.
- (179) Lock SH, Blower G, Prynne M et al. Comparison of liquid and gaseous oxygen for domiciliary portable use. *Thorax* 1992; 47(2):98-100.
- (180) Sanchez AL, Cornudella R, Estopa MR et al. [Guidelines for indications and use of domiciliary continuous oxygen (DCO) therapy. SEPAR guidelines]. *Arch Bronconeumol* 1998; 34(2):87-94.
- (181) Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli JL et al. Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. A multicentric study. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(4):547-551.
- (182) Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5(3):301-307.
- (183) Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO<sub>2</sub> greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101(3):649-655.
- (184) Petty TL, Stanford RE, Neff TA. Continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Observations on possible oxygen toxicity and survival. *Ann Intern Med* 1971; 75(3):361-367.
- (185) Rudolf M, Banks RA, Semple SJ. Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure. Hypothesis revisited. *Lancet* 1977; 2(8036):483-486.
- (186) HUTCHISON DC, Flenley DC, DONALD KW. CONTROLLED OXYGEN THERAPY IN RESPIRATORY FAILURE. *Br Med J* 1964; 5418:1159-1166.
- (187) Campbell EJ. The J. Burns Amberson Lecture. The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96(4):626-639.
- (188) Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2001; 357(9255):526-528.
- (189) Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC et al. Oxygen therapy for hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure: a randomized, controlled pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30(1):113-116.
- (190) Agusti AG, Carrera M, Barbe F et al. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14(4):934-939.
- (191) Aubier M, Murciano D, Fournier M et al. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(2):191-199.
- (192) Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J et al. Effects of the administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(5):747-754.

- (193) Hanson CW, III, Marshall BE, Frasch HF et al. Causes of hypercapnia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1996; 24(1):23-28.
- (194) Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA et al. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1524-1529.
- (195) Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. Oxygen-induced hypercapnia in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1):526-530.
- (196) West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N Engl J Med* 1971; 284(22):1232-1236.
- (197) Leitch AG, Clancy LJ, Leggett RJ et al. Arterial blood gas tensions, hydrogen ion, and electroencephalogram during sleep in patients with chronic ventilatory failure. *Thorax* 1976; 31(6):730-735.
- (198) Burrows B, Saksena FB, Diener CF. Carbon dioxide tension and ventilatory mechanics in chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1966; 65(4):685-700.
- (199) Javaheri S, Blum J, Kazemi H. Pattern of breathing and carbon dioxide retention in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1981; 71(2):228-234.
- (200) Parot S, Miara B, Milic-Emili J et al. Hypoxemia, hypercapnia, and breathing pattern in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(5):882-886.
- (201) Parot S, Saunier C, Gautier H et al. Breathing pattern and hypercapnia in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(6):985-991.
- (202) Loveridge B, West P, Kryger MH et al. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(5):930-934.
- (203) Loveridge B, West P, Anthonisen NR et al. Breathing patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(5):730-733.
- (204) Yanos J, Wood LD, Davis K et al. The effect of respiratory and lactic acidosis on diaphragm function. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(3):616-619.
- (205) Cherniack RM, Hakimpour K. The rational use of oxygen in respiratory insufficiency. *JAMA* 1967; 199(3):178-182.
- (206) Spier S, Rivlin J, Hughes D et al. The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(5):712-718.
- (207) Sassoon CS, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(4):907-911.
- (208) Dick CR, Liu Z, Sassoon CS et al. O<sub>2</sub>-induced change in ventilation and ventilatory drive in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2):609-614.
- (209) Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G et al. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984; 310(7):425-429.
- (210) Tarrega J, Guell R, Anton A et al. Are daytime arterial blood gases a good reflection of nighttime gas exchange in patients on long-term oxygen therapy? *Respir Care* 2002; 47(8):882-886.

- (211) O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003; 21(6):977-984.
- (212) Boushy SF, Thompson HK, Jr., North LB et al. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108(6):1373-1383.
- (213) Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(1):14-20.
- (214) Postma DS, Gimeno F, van der Weele LT et al. Assessment of ventilatory variables in survival prediction of patients with chronic airflow obstruction: the importance of reversibility. *Eur J Respir Dis* 1985; 67(5):360-368.
- (215) Weitzenblum E, Chaouat A, Faller M et al. [Chronic respiratory insufficiency: evaluation, evolution, prognosis]. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182(6):1123-1136.
- (216) Postma DS, Burema J, Gimeno F et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119(3):357-367.
- (217) MacNee W. Predictors of survival in patients treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1992; 59 Suppl 2:5-7.
- (218) Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42(2):105-110.
- (219) Cooper CB, Howard P. An analysis of sequential physiologic changes in hypoxic cor pulmonale during long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100(1):76-80.
- (220) Skwarski K, MacNee W, Wraith PK et al. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100(6):1522-1527.
- (221) Strom K, Boe J. Quality assessment and predictors of survival in long-term domiciliary oxygen therapy. The Swedish Society of Chest Medicine. *Eur Respir J* 1991; 4(1):50-58.
- (222) Strom K, Boman G. Long-term oxygen therapy in parenchymal lung diseases: an analysis of survival. The Swedish Society of Chest Medicine. *Eur Respir J* 1993; 6(9):1264-1270.
- (223) Foucher P, Baudouin N, Merati M et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998; 113(6):1580-1587.
- (224) Keller R, Ragaz A, Borer P. Predictors for early mortality in patients with long-term oxygen home therapy. *Respiration* 1985; 48(3):216-221.
- (225) Dubois P, Jamart J, Machiels J et al. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994; 105(2):469-474.
- (226) Chailleux E, Binet F, Sadoul P. [Prognostic factors in survival of patients with obstructive respiratory insufficiency treated by long-term oxygen therapy. Data from the ANTADIR registry]. *Rev Mal Respir* 1992; 9(6):603-611.
- (227) Chailleux E, Fauroux B, Binet F et al. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996; 109(3):741-749.
- (228) Macklem PT. Respiratory muscles: the vital pump. *Chest* 1980; 78(5):753-758.

- (229) Schnader J, Howell S, Fitzgerald RS et al. Interaction of fatigue and hypercapnia in the canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1988; 64(4):1636-1643.
- (230) Shee CD, Cameron IR. The effect of pH and hypoxia on function and intracellular pH of the rat diaphragm. *Respir Physiol* 1990; 79(1):57-68.
- (231) Jonville S, Delpech N, Denjean A. Contribution of respiratory acidosis to diaphragmatic fatigue at exercise. *Eur Respir J* 2002; 19(6):1079-1086.
- (232) Ameredes BT, Clanton TL. Accelerated decay of inspiratory pressure during hypercapnic endurance trials in humans. *J Appl Physiol* 1988; 65(2):728-735.
- (233) Mador MJ, Wendel T, Kufel TJ. Effect of acute hypercapnia on diaphragmatic and limb muscle contractility. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1590-1595.
- (234) Rafferty GF, Lou HM, Polkey MI et al. Effect of hypercapnia on maximal voluntary ventilation and diaphragm fatigue in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1):1567-1571.
- (235) Adler S, ROY A, RELMAN AS. INTRACELLULAR ACID-BASE REGULATION. I. THE RESPONSE OF MUSCLE CELLS TO CHANGES IN CO<sub>2</sub> TENSION OR EXTRACELLULAR BICARBONATE CONCENTRATION. *J Clin Invest* 1965; 44:8-20.
- (236) Adler S, ROY A, RELMAN AS. INTRACELLULAR ACID-BASE REGULATION. II. THE INTERACTION BETWEEN CO<sub>2</sub> TENSION AND EXTRACELLULAR BICARBONATE IN THE DETERMINATION OF MUSCLE CELL PH. *J Clin Invest* 1965; 44:21-30.
- (237) Heisler N. Intracellular pH of isolated rat diaphragm muscle with metabolic and respiratory changes of extracellular pH. *Respir Physiol* 1975; 23(2):243-255.
- (238) Cechetto D, Mainwood GW. Carbon dioxide and acid base balance in the isolated rat diaphragm. *Pflugers Arch* 1978; 376(3):251-258.
- (239) LADE RI, BROWN EB, Jr. Movement of potassium between muscle and blood in response to respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1963; 204:761-764.
- (240) McAfee DA. Calcium currents in excitable membranes: introduction. *Fed Proc* 1981; 40(8):2128-2129.
- (241) Nakamaru Y, Schwartz A. Possible control of intracellular calcium metabolism by [H<sup>+</sup>]: sarcoplasmic reticulum of skeletal and cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1970; 41(4):830-836.
- (242) Nakamaru Y, Schwartz A. The influence of hydrogen ion concentration on calcium binding and release by skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol* 1972; 59(1):22-32.
- (243) Fuchs F, Reddy Y, Briggs FN. The interaction of cations with the calcium-binding site of troponin. *Biochim Biophys Acta* 1970; 221(2):407-409.
- (244) Katz AM, Hecht HH. Editorial: the early "pump" failure of the ischemic heart. *Am J Med* 1969; 47(4):497-502.
- (245) Hermansen L. Effect of metabolic changes on force generation in skeletal muscle during maximal exercise. *Ciba Found Symp* 1981; 82:75-88.
- (246) Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132(1):42-47.

- (247) Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55(1 Pt 1):8-15.
- (248) Rochester DF, Braun NM, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119(2 Pt 2):151-154.
- (249) Matthews AW, Howell JB. Assessment of responsiveness to carbon dioxide in patients with chronic airways obstruction by rate of isometric inspiratory pressure development. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50(3):199-205.
- (250) Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983; 38(8):616-623.
- (251) Decramer M, Lacquet LM, Fagard R et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(1):11-16.
- (252) Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(3):800-802.
- (253) Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76(2 Pt 1):234-242.
- (254) Janssens S, Decramer M. Corticosteroid-induced myopathy and the respiratory muscles. Report of two cases. *Chest* 1989; 95(5):1160-1162.
- (255) Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992; 5(8):997-1003.
- (256) van Balkom RH, van der Heijden HF, van Herwaarden CL et al. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med* 1994; 45(3):114-122.
- (257) Aubier M, Murciano D, Viires N et al. Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(2):148-154.
- (258) Jones DA, Howell S, Roussos C et al. Low-frequency fatigue in isolated skeletal muscles and the effects of methylxanthines. *Clin Sci (Lond)* 1982; 63(2):161-167.
- (259) Howell S, Fitzgerald RS, Roussos C. Effects of aminophylline and salbutamol on diaphragmatic force during compensated metabolic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(3):407-413.
- (260) Howell S, Fitzgerald RS, Roussos C. Effects of aminophylline, isoproterenol, and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132(2):241-247.
- (261) Howell S, Roussos C. Isoproterenol and aminophylline improve contractility of fatigued canine diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(1):118-124.
- (262) Aubier M, Murciano D, Viires N et al. Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline: role of extracellular calcium. *J Appl Physiol* 1983; 54(2):460-464.
- (263) Wanke T, Merkle M, Zifko U et al. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6):1545-1549.
- (264) Supinski GS, Deal EC, Jr., Kelsen SG. The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(3):429-433.

- (265) Aubier M, De Troyer A, Sampson M et al. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305(5):249-252.
- (266) Siafakas NM, Stoubou A, Stathopoulou M et al. Effect of aminophylline on respiratory muscle strength after upper abdominal surgery: a double blind study. *Thorax* 1993; 48(7):693-697.
- (267) Shee CD, Wright AM, Cameron IR. The effect of aminophylline on function and intracellular pH of the rat diaphragm. *Eur Respir J* 1990; 3(9):991-996.
- (268) Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y et al. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311(6):349-353.
- (269) Ward ME, Magder SA, Hussain SN. Oxygen delivery-independent effect of blood flow on diaphragm fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(5):1058-1063.
- (270) Howell S, Fitzgerald RS, Roussos C. Effects of neostigmine and salbutamol on diaphragmatic fatigue. *Respir Physiol* 1985; 62(1):15-29.
- (271) Bowman WC, Nott MW. Actions of sympathomimetic amines and their antagonists on skeletal muscle. *Pharmacol Rev* 1969; 21(1):27-72.
- (272) Rogus EM, Cheng LC, Zierler K. beta-Adrenergic effect on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> transport in rat skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1977; 464(2):347-355.
- (273) Begin P, Grassino A. Chronic alveolar hypoventilation helps to maintain the inspiratory muscle effort of COPD patients within sustainable limits. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 1):271S-273S.
- (274) Rochester DF. The diaphragm in COPD. Better than expected, but not good enough. *N Engl J Med* 1991; 325(13):961-962.
- (275) Rochester DF. Respiratory muscle weakness, pattern of breathing, and CO<sub>2</sub> retention in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1):901-903.
- (276) Pardy RL, Roussos C. Endurance of hyperventilation in chronic airflow limitation. *Chest* 1983; 83(5):744-750.
- (277) Gitelman DR, Prohovnik I, Tatemichi TK. Safety of hypercapnic challenge: cardiovascular and neurologic considerations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(6):1036-1040.
- (278) Brofman JD, Leff AR, Munoz NM et al. Sympathetic secretory response to hypercapnic acidosis in swine. *J Appl Physiol* 1990; 69(2):710-717.
- (279) Rasmussen JP, Dauchot PJ, DePalma RG et al. Cardiac function and hypercarbia. *Arch Surg* 1978; 113(10):1196-1200.
- (280) Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5):1458-1466.
- (281) Mas A, Saura P, Joseph D et al. Effect of acute moderate changes in PaCO<sub>2</sub> on global hemodynamics and gastric perfusion. *Crit Care Med* 2000; 28(2):360-365.
- (282) Thorens JB, Jolliet P, Ritz M et al. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996; 22(3):182-191.

- (283) Rose CE, Jr., Van Benthuyzen K, Jackson JT et al. Right ventricular performance during increased afterload impaired by hypercapnic acidosis in conscious dogs. *Circ Res* 1983; 52(1):76-84.
- (284) Walley KR, Lewis TH, Wood LD. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res* 1990; 67(3):628-635.
- (285) Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258(6 Pt 1):C967-C981.
- (286) Foex P, Fordham RM. Intrinsic myocardial recovery from the negative inotropic effects of acute hypercapnia. *Cardiovasc Res* 1972; 6(3):257-262.
- (287) Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest* 1996; 109(5):1215-1221.
- (288) Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 1997; 58(3):287-292.
- (289) Sarubbi B, Ducceschi V, Esposito V et al. [Assessment of dispersion++ of ventricular recovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Cardiologia* 1995; 40(4):247-251.
- (290) Ramirez J, Totapally BR, Hon E et al. Oxygen-carrying capacity during 10 hours of hypercapnia in ventilated dogs. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1918-1923.
- (291) Torbati D, Mangino MJ, Garcia E et al. Acute hypercapnia increases the oxygen-carrying capacity of the blood in ventilated dogs. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1863-1867.
- (292) Cingolani HE, Koretsune Y, Marban E. Recovery of contractility and pHi during respiratory acidosis in ferret hearts: role of Na(+)-H+ exchange. *Am J Physiol* 1990; 259(3 Pt 2):H843-H848.
- (293) Harrison SM, Frampton JE, McCall E et al. Contraction and intracellular Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, and H<sup>+</sup> during acidosis in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992; 262(2 Pt 1):C348-C357.
- (294) Poole-Wilson PA. Acidosis and contractility of heart muscle. *Ciba Found Symp* 1982; 87:58-76.
- (295) Poole-Wilson PA. Regulation of intracellular pH in the myocardium; relevance to pathology. *Mol Cell Biochem* 1989; 89(2):151-155.
- (296) Fry CH, Poole-Wilson PA. Effects of acid-base changes on excitation--contraction coupling in guinea-pig and rabbit cardiac ventricular muscle. *J Physiol* 1981; 313:141-160.
- (297) Bettice JA, Wang BC, BROWN EB, Jr. Intracellular buffering of heart and skeletal muscles during the onset of hypercapnia. *Respir Physiol* 1976; 28(1):89-98.
- (298) Kazmaier S, Weyland A, Buhre W et al. Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1998; 89(4):831-837.
- (299) Gabinski C. Left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. *Cor Vasa* 1980; 22(4):238-244.
- (300) Anand IS, Chandrashekhkar Y, Ferrari R et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal

- function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation* 1992; 86(1):12-21.
- (301) Reichart E, Moravec J, Moravec M et al. [The rat ventricular myocardium in chronic hypercapnia. Electron microscopic study]. *Pathol Biol (Paris)* 1975; 23(9):677-681.
- (302) Wang J, Wang C, Pang B. [Histopathological changes of lung and right ventricle induced by high concentration of carbon dioxide in rats]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24(7):410-413.
- (303) Cormick W, Olson LG, Hensley MJ et al. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986; 41(11):846-854.
- (304) Brezinova V, Catterall JR, Douglas NJ et al. 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(2):123-130.
- (305) Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994; 105(1):151-154.
- (306) Orr WC, Shamma-Othman Z, Levin D et al. Persistent hypoxemia and excessive daytime sleepiness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1990; 97(3):583-585.
- (307) Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Visual attention in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biol Psychol* 1995; 41(3):295-305.
- (308) Breslin E, van der SC, Breukink S et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998; 114(4):958-964.
- (309) Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(4):907-909.
- (310) Phillipson EA, Sullivan CE, Read DJ et al. Ventilatory and waking responses to hypoxia in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 1978; 44(4):512-520.
- (311) Henderson-Smart DJ, Read DJ. Ventilatory responses to hypoxaemia during sleep in the newborn. *J Dev Physiol* 1979; 1(3):195-208.
- (312) Jeffery HE, Read DJ. Ventilatory responses of newborn calves to progressive hypoxia in quiet and active sleep. *J Appl Physiol* 1980; 48(5):892-895.
- (313) Anthonisen NR, Kryger MH. Ventilatory and arousal responses to hypoxemia in sleep. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(1):1-2.
- (314) DeMarco FJ, Jr., Wynne JW, Block AJ et al. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "Blue and Bloated" syndrome. *Chest* 1981; 79(6):621-625.
- (315) Ayas NT, Brown R, Shea SA. Hypercapnia can induce arousal from sleep in the absence of altered respiratory mechanoreception. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):1004-1008.
- (316) Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(2):538-544.
- (317) Clini E, Sturani C, Rossi A et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20(3):529-538.

- (318) Elliott MW, Simonds AK, Carroll MP et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax* 1992; 47(5):342-348.
- (319) Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997; 112(3):623-628.
- (320) Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22(3):217-224.
- (321) Morales P, Sanchis J, Cordero PJ et al. [Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population]. *Arch Bronconeumol* 1997; 33(5):213-219.
- (322) Belda J, Giner J, Casan P et al. [A new device for measuring occlusion pressure]. *Arch Bronconeumol* 1996; 32(8):410-413.
- (323) Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967; 16(1):20-32.
- (324) Rebuck AS, Campbell EJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109(3):345-350.
- (325) Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc )* 1995; 104(20):771-776.
- (326) Guell R, Casan P, Sangenis M et al. [The Spanish translation and evaluation of a quality-of-life questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 1995; 31(5):202-210.
- (327) Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9(6):1160-1166.
- (328) A.Rechtschaffen and A.Kales. Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for the sleep stages of human subjects. 204[Washington, DC.: US. Government Printing Office]. 1968.
- Ref Type: Generic
- (329) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15(2):173-184.
- (330) COTES JE, GILSON JC. Effect of oxygen on exercise ability in chronic respiratory insufficiency; use of portable apparatus. *Lancet* 1956; 270(6928):872-876.
- (331) Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A et al. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117(3):679-683.
- (332) Dempsey JA, Reddan W, Balke B et al. Work capacity determinants and physiologic cost of weight-supported work in obesity. *J Appl Physiol* 1966; 21(6):1815-1820.
- (333) Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975; 59(3):343-348.
- (334) Burki NK, Baker RW. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(4):538-543.

- (335) NAIMARK A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15:377-382.
- (336) Ray CS, Sue DY, Bray G et al. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3):501-506.
- (337) Partridge MR, Ciofetta G, Hughes JM. Topography of ventilation-perfusion ratios in obesity. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978; 14(6):765-773.
- (338) Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M et al. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1824-1828.
- (339) Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128(3):1201-1208.
- (340) Similowski T, Agusti A, MacNee W et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(2):390-396.
- (341) Dubois P, Machiels J, Smeets F et al. CO transfer capacity as a determining factor of survival for severe hypoxaemic COPD patients under long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1990; 3(9):1042-1047.
- (342) MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4):720-735.
- (343) Pellegrino R, Decramer M, van Schayck CP et al. Quality control of spirometry: a lesson from the BRONCUS trial. *Eur Respir J* 2005; 26(6):1104-1109.
- (344) Clark EH, Woods RL, Hughes JM. Effect of blood transfusion on the carbon monoxide transfer factor of the lung in man. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54(6):627-631.
- (345) Mohsenifar Z, Brown HV, Schnitzer B et al. The effect of abnormal levels of hematocrit on the single breath diffusing capacity. *Lung* 1982; 160(6):325-330.
- (346) Marrades RM, Diaz O, Roca J et al. Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1):236-241.
- (347) Collard P, Wilputte JY, Aubert G et al. The single-breath diffusing capacity for carbon monoxide in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 1996; 110(5):1189-1193.
- (348) Aberkane H, Azoulay E, Lecompte F et al. [Hemoglobin oxygen transport during experimental acute hypercapnia (author's transl)]. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1975; 11(2):179-192.
- (349) Hartemann D, Horsky P, Garcia CT et al. [Intermediates of erythrocyte glycolysis during three days hypercapnia in the dog (author's transl)]. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12(1):185-198.
- (350) Garcia CT, Polu JM, Saunier C et al. [Transient blood modifications of glycolysis in hypercapnic patients with artificial ventilation (author's transl)]. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12(1):199-208.
- (351) Denis P, Feret J, Nouvet G et al. [Study of P50 and 2,3-diphosphoglycerate in 23 bronchoemphysema patients as a function of hypoxia and hemoglobin concentration]. *Poumon Coeur* 1977; 33(3):183-187.
- (352) Vanuxem D, Guillot C, Fornaris E et al. Secondary polycythaemia in chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1977; 32(3):317-321.

- (353) Koizumi M. [Oxyhemoglobin dissociation curve and 2,3-diphosphoglycerate in chronic hypoxemia]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 29(5):547-553.
- (354) Ebashi S, Endo M. Calcium ion and muscle contraction. *Prog Biophys Mol Biol* 1968; 18:123-183.
- (355) Dhingra S, Solven F, Wilson A et al. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(3):497-498.
- (356) Brown RS. Potassium homeostasis and clinical implications. *Am J Med* 1984; 77(5A):3-10.
- (357) Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C et al. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1994; 105(5):1392-1398.
- (358) Duran J, Esnaola S, Rubio R et al. 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(3 Pt 1):685-689.
- (359) Laaban JP, Diebold B, Zelinski R et al. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96(6):1258-1262.
- (360) Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B et al. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J* 1991; 12(2):103-111.
- (361) Bach DS, Curtis JL, Christensen PJ et al. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 114(4):972-980.
- (362) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-740.
- (363) Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5):680-685.
- (364) Ferrer M, Alonso J, Morera J et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127(12):1072-1079.
- (365) Guell R, Casan P, Sangenis M et al. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J* 1998; 11(1):55-60.
- (366) Guyatt GH, Townsend M, Berman LB et al. Quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Br J Dis Chest* 1987; 81(1):45-54.
- (367) Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51(1):44-47.
- (368) Mahler DA, Faryniarz K, Tomlinson D et al. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102(2):395-401.

- (369) Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 7. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49(2):162-170.
- (370) Costello RW, Liston R, McNicholas WT. Compliance at night with low flow oxygen therapy: a comparison of nasal cannulae and Venturi face masks. *Thorax* 1995; 50(4):405-406.
- (371) Clini E, Sturani C, Porta R et al. Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 1998; 92(10):1215-1222.
- (372) Leger P, Bedicam JM, Cornette A et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105(1):100-105.
- (373) Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003; 124(1):337-343.
- (374) Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(6):1234-1239.
- (375) 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(6):533-542.
- (376) 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(2 Pt 1):353-358.
- (377) de Lucas RP, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Paz GL et al. [Current status of home mechanical ventilation in Spain: results of a national survey]. *Arch Bronconeumol* 2000; 36(10):545-550.
- (378) Rossi A. Noninvasive ventilation has not been shown to be ineffective in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1):688-689.
- (379) Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20(3):511-514.
- (380) Escarrabill J, Monasterio C, Estopa R. [Noninvasive mechanical ventilation]. *Arch Bronconeumol* 1994; 30(2):109-113.
- (381) Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; 116(2):521-534.
- (382) [Consensus Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Madrid, Spain, 25-26 November 2002. Proceedings]. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 Suppl 3:1-47.