

## EFFECTS OF EXERCISE TRAINING IN PATIENTS WITH SAHS-COPD OVERLAP SYNDROME

E. Márquez-Martín<sup>1</sup>, P. Cejudo<sup>1</sup>, F. Ortega<sup>1</sup>, R. Vázquez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratoria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

<sup>2</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratoria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumour 15/2011

### Resumen

**Objetivo:** comprobar el efecto beneficioso sobre la capacidad de esfuerzo de un programa de entrenamiento al ejercicio combinado (RR) con tratamiento de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), frente a cada uno de ellos de forma aislada, en pacientes con síndrome *overlap* EPOC-SAHS.

**Método:** estudio analítico experimental en el que los pacientes se incluyeron de forma prospectiva y con asignación aleatoria a seguir la terapia habitual con VMNI o formar parte del grupo en programa RR. Un tercer grupo tuvo las dos intervenciones; RR y VMNI. Se estudió la repercusión sobre el tiempo de resistencia (test de ejercicio submáximo) y la distancia recorrida (prueba de paseo de los 6 minutos). Se midió también repercusión sobre síntomas medidos con mMRC y CRDQ así como el intercambio gaseoso. Se analizaron parámetros inflamatorios como IL6, IL8, PCR y TNF.

**Resultados:** se analizaron un total de 30 pacientes distribuidos de forma homogénea en los 3 brazos del estudio. Los pacientes sometidos a RR, tanto de forma aislada como combinada con VMNI obtuvieron una mejoría en el tiempo de endurance (grupo RR 8,89 min pre, 25,9 min post,  $p = 0,008$ ; grupo RR-VMNI 6,8 min pre, 12,2 min post,  $p = 0,03$ ) mientras que sólo el grupo sometido a VMNI-RR obtuvo mejoría estadísticamente significativa en el T6MM (282 m pre, 323 m post,  $p = 0,017$ ). Los tres grupos obtuvieron mejoría en los cuestionarios de calidad de vida medidos por el CRDQ mientras que sólo el grupo sometido a VNI y el grupo mixto obtuvieron mejoría en la mMRC. En cuanto a parámetros gasométricos, sólo el grupo mixto obtuvo mejoría en los niveles de pCO<sub>2</sub> (56 mmHg pre, 48 mmHg post,  $p = 0,02$ ). No hubo mejorías estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de parámetros inflamatorios.

**Conclusiones:** este trabajo demuestra el efecto beneficioso sobre la capacidad de esfuerzo de un programa de entrenamiento al ejercicio combinado con tratamiento de VMNI, frente a cada uno de ellos de forma aislada, en pacientes con síndrome *overlap*.

**Palabras clave:** EPOC, SAHS, rehabilitación respiratoria, ventilación mecánica no invasiva.

### EFFECTS OF EXERCISE TRAINING IN PATIENTS WITH SAHS-COPD OVERLAP SYNDROME

#### Abstract:

**Objective:** To compare the beneficial effect of an exercise training program (RR) combined with non-invasive mechanical ventilation (NIMV) on effort capacity, compared to each treatment separately, in patients with COPD-SAHS overlap syndrome.

**Methods:** An experimental analytical study in which patients were prospectively included and randomly assigned to receive habitual NIMV therapy or form a part of the RR program group. A third group underwent both RR and NIMV treatments. The effects on endurance time (submaximal exercise test) and distance covered (6-minute walk test) were studied. The effect on symptoms measured with mMRC and CRDQ as well as gas exchange were also studied. Inflammatory parameters like IL6, IL8, CRP and TNF were analyzed.

**Results:** A total of 30 patients homogeneously distributed between the three arms of the study were analyzed. Patients who underwent RR, both alone and in combination with NIMV, showed an improvement in endurance time (RR group: 8.89 min pre, 25.9 min post,  $p = 0.008$ ; RR-NIMV group: 6.8 min pre, 12.2 min post,  $p = 0.03$ ) while only the group undergoing RR-NIMV showed statistically significant improvement in the 6MWT (282 m pre, 323 m post,  $p = 0.017$ ). All three groups showed improvement with regard to quality of life measured by the CRDQ while only the group undergoing NIMV and the mixed group showed improvement in the mMRC. With regard to gasometric parameters, only the mixed group showed improvement in pCO<sub>2</sub> levels (56 mmHg pre, 48 mmHg post,  $p = 0.02$ ). There were no statistically significant improvements with regard to the evolution of inflammatory parameters.

**Conclusions:** This study shows the beneficial effect of an exercise training program combined with NIMV treatment on effort capacity, compared to each treatment separately, in patients with COPD-SAHS overlap syndrome.

**Keywords:** COPD, SAHS, respiratory rehabilitation, non-invasive mechanical ventilation.

Recibido: 04.01.2018. Aceptado: 05.10.2018

Dr. Márquez Martín.

[eduardomartinezmartin@neumour.net](mailto:eduardomartinezmartin@neumour.net)

## INTRODUCCIÓN

La combinación en un mismo paciente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) fue denominado síndrome *overlap* por el escocés David Flenley en 1985<sup>1</sup>. Se trata de la conjunción de dos patologías con un alta prevalencia, si bien se ha visto que la de SAHS en pacientes con EPOC no es mayor comparado con la población general, y que la presencia de EPOC puede empeorar el desarrollo de SAHS o viceversa<sup>2</sup>. La EPOC y el SAHS representan, por tanto, dos de las enfermedades respiratorias más prevalentes en la práctica clínica, y el término síndrome *overlap* es comúnmente usado para definir la coexistencia de estas dos entidades, cuya prevalencia mínima estimada es del 1% en adultos varones<sup>3</sup>.

Desde un punto de vista clínico, se trata de dos patologías de larga evolución, con una gran morbilidad, inexorablemente progresivas e incurables. Parece claro que los pacientes con síndrome *overlap* tienen un peor pronóstico que los pacientes que padecen una sola de las dos enfermedades por diversos motivos. Durante el sueño, los pacientes con EPOC y SAHS tienen episodios más frecuentes de desaturación y el tiempo total de sueño con hipercapnia e hipoxemia es mayor que en los pacientes con SAHS sin EPOC. Las apneas se asocian a mayor riesgo de arritmias cardíacas y se ha observado una mayor mortalidad por eventos cardiovasculares en los pacientes con síndrome *overlap*<sup>4</sup>.

La coexistencia del SAHS y la EPOC es importante porque cada patología por sí misma desencadena una respuesta inflamatoria que puede contribuir a la patogénesis de toda la comorbilidad asociada, particularmente la de origen cardiovascular. Así, marcadores inflamatorios como interleucinas 6 u 8 (IL-6, IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o la proteína C reactiva (PCR) estarán elevados en ambas patologías y, por tanto, cuando se dan las dos de manera conjunta y sus variaciones pueden ser consecuencia de las distintas intervenciones terapéuticas<sup>5</sup>.

Las únicas medidas que han demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes EPOC son el abandono de hábito tabáquico y la oxigenoterapia domiciliaria en fases avanzadas de la enfermedad. Por ello, la mayoría de los tratamientos disponibles van dirigidos a reducir la sintomatología (broncodilatadores), paliar las limitaciones que la enfermedad ocasiona sobre la actividad cotidiana del sujeto y mejorar su estado de bienestar en el amplio sentido de la palabra,

superando lo estrictamente organicista. Es de sobra conocido que en la EPOC, el grado de incapacidad no se correlaciona directamente con las medidas comunes de función respiratoria (FEV1), y que actuaciones terapéuticas que no guardan relación con la obstrucción de la vía aérea condicionan no pocas veces que el paciente se sienta mejor, e incluso con mayores niveles de autonomía en su vida diaria<sup>6</sup>.

Una de las modalidades de tratamiento que es útil para mejorar la calidad de vida de los EPOC, es el entrenamiento al ejercicio. Además de aumentar la capacidad de esfuerzo, éste tipo de tratamiento disminuye la utilización de recursos sanitarios por parte de los pacientes e incluso podría aumentar su supervivencia<sup>7</sup>.

El tratamiento primario del SAHS es la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en modo de presión positiva aérea continua (CPAP). Este tratamiento ha demostrado en los pacientes con síndrome *overlap* que mejora la supervivencia y disminuye el número de hospitalizaciones ¡Error! Marcador no definido., siendo la adherencia al tratamiento similar a los pacientes con sólo SAHS y necesitando casi en el 20% de los pacientes necesidad de suplementar el tratamiento con oxígeno o aplicar la VMNI en modo BiPAP<sup>8</sup>. Se desconoce si la CPAP por sí sola puede mejorar la capacidad de esfuerzo de estos pacientes.

Por estos motivos, parece razonable que la suma de las dos intervenciones, que han demostrado beneficios en las dos patologías de forma aislada (entrenamiento al ejercicio y VMNI), produzca un mayor beneficio que cualquiera de las dos de forma aislada. Disponemos de estudios que demuestran el beneficio de la VMNI en los pacientes que padecen síndrome *overlap* pero, hasta la fecha, desconocemos que se hayan realizado estudios donde se valore el efecto del entrenamiento al ejercicio en este tipo de pacientes ni tampoco donde se combinen las dos intervenciones.

Por esto, nuestro objetivo fue comprobar el efecto beneficioso sobre la capacidad de esfuerzo de un programa de entrenamiento al ejercicio, combinado con tratamiento de VMNI, frente a cada uno de ellos de forma aislada, en pacientes con síndrome *overlap*. La mejoría será valorada mediante aumento del tiempo de resistencia (test de ejercicio submáximo) y de la distancia recorrida (prueba de paseo de los 6 minutos). Como objetivos secundarios compararemos las aportaciones del tratamiento combinado sobre intercambio de gases, síntomas, calidad de vida así como control de la respuesta inflamatoria sistémica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio analítico experimental, en el que los pacientes se incluyeron de forma prospectiva y con asignación aleatoria (muestreo aleatorio simple mediante tablas de número aleatorios), a seguir la terapia habitual con VMNI o a formar parte del grupo en programa de entrenamiento al ejercicio (RR). Un tercer grupo realizó las dos intervenciones; RR y VMNI.

Para ello, estudiamos pacientes diagnosticados de síndrome *overlap*. Los pacientes debían tener el diagnóstico de EPOC según guías<sup>9</sup>: mayores de 40 años, antecedente tabáquico y FVC/FEV1 <0,7, presentando una obstrucción al menos moderada al flujo aéreo (FEV1 <80%) y con una repercusión clínica de su enfermedad. Además, debían presentar un SAHS al menos moderado con IAH >15. Los pacientes debían estar estables y con terapia apropiada.

Se establecieron como criterios de exclusión la presencia de patología osteomuscular que limitase la realización de los ejercicios; presencia de enfermedad cardíaca que imposibilitase la realización de ejercicio físico; pacientes con bronquiectasias u otra afectación respiratoria distinta de la EPOC o incapacidad o disconformidad para participar en el programa de ejercicio o de ventilación no invasiva.

El programa de entrenamiento (grupos entrenados) se efectuó durante 12 semanas y en sesiones de 40 minutos de duración: 20 minutos de bicicleta ergométrica, con un nivel de carga inicial de alrededor de 70% del consumo de oxígeno máximo inicial, aumentando la misma cada dos semanas según tolerancia. Levantamiento de pesas en 2 series de 6 repeticiones de 5 ejercicios sencillos. Estos se realizaron en una estación multigimnástica (Centro Fitness CLASSIC, KETTLER) y fueron los siguientes:

- Flexión simple de brazos (tracción de cable al pecho “*Chest pulls*”).
- Extensión simple de brazos (fuerza a la nuca “*Neck press*”).
- Flexión y extensión de brazos contra resistencia (mariposa “*Butterfly*”).
- Extensión de piernas (“*Leg extension*”).
- Flexión de piernas (“*Leg curls*”).

La resistencia se fue incrementando progresivamente desde el 50% del peso máximo que puede levantar el paciente en una ocasión, al principio de la semana, hasta el 85%. Cada dos semanas, el peso máximo fue reevaluado para reajustar la carga de entrenamiento en cada paciente (Test 1 RM).

Los grupos a los que se les aplicó el programa de VMNI también lo hicieron durante 12 semanas. Se inició ventilación no invasiva con presión de soporte aplicada mediante un respirador de presión continua positiva (CPAP). Si con este dispositivo no conseguía normalizar los niveles de SatO<sub>2</sub> nocturna se añadía oxigenoterapia nocturna al tratamiento o se utilizaba VMNI en modo BiPAP en modo ST. La VMNI se aplicó inicialmente mediante una mascarilla nasal (Respironics) de tamaño adecuado al paciente, fijada mediante arneses elásticos sujetos con velcro, y con suficiente firmeza para impedir las fugas. Los pacientes se ventilaron de forma ininterrumpida durante las horas nocturnas (un mínimo entre 6 - 8 horas por noche).

Una vez completadas las 12 semanas del tratamiento aplicado, según cada grupo de estudio, se repitieron todas las pruebas basales y se compararon los resultados. Como criterios de salida del estudio, se establecieron la descompensación clínica del paciente, la pérdida de 3 sesiones seguidas o de 5 discontinuas o por iniciativa del propio paciente. Se recopilaron los siguientes datos para los 30 pacientes que completaron el estudio, según técnicas descritas en publicaciones anteriores<sup>10</sup>:

La prueba máxima de ejercicio cardiopulmonar se realizó en un cicloergómetro<sup>11, 12</sup>. Específicamente, la prueba de resistencia submáxima se realizó con cicloergómetro al 70% de la tasa máxima de trabajo alcanzado en la prueba de ejercicio cardiopulmonar máxima<sup>13</sup>. La capacidad para realizar esfuerzo se midió también mediante la prueba de marcha de 6 minutos (6MWD), analizando también el índice BODE<sup>14</sup>. Realizamos pruebas de función pulmonar completas, midiendo espirometría, pletismografía y capacidad de difusión de CO y medimos la gasometría arterial. La disnea se evaluó utilizando la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC)<sup>15</sup> y la calidad de vida utilizando el Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica (CRDQ)<sup>16</sup>. Evaluamos como biomarcadores la PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 por la técnica de ELISA llamada citoquina humana Matriz 1 (“*SearchLight*”).

Los investigadores se comprometieron a acatar los postulados éticos de la Declaración de Helsinki, así como la normativa vigente en la Comunidad Autónoma de Andalucía sobre las investigaciones en seres humanos. Los datos recogidos para el estudio fueron tratados con la confidencialidad debida y de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, (LOPD), Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del

paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El estudio se presentó para su aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Andalucía, para que certificase que se garantizaban todos los aspectos éticos y se salvaguardara la confidencialidad de los pacientes participantes. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa de análisis SPSS® 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY USA). Cada uno de los parámetros de capacidad funcional y calidad de vida siguió un modelo lineal, considerando los factores de tiempo, tratamiento e interacción entre tiempo y tratamiento. Todos los pacientes entraron en el estudio y, aleatoriamente, se incluyeron en el análisis contemplando el cumplimiento del tratamiento u otra desviación del protocolo. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico. La comparación antes y después de la respuesta a la intervención en cada grupo se realizó usando el test de la T-Student para medidas apareadas o repetidas si la variable seguía una distribución normal o el test de Wilcoxon cuando la variable no seguía una distribución normal. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 30 pacientes distribuidos de forma homogénea en los 3 brazos del estudio.

Los datos generales de los parámetros analizados de los pacientes antes de comenzar el estudio se recogen en la tabla 1. En la tabla 2 observamos resultados de los parámetros de esfuerzo antes y después de cada intervención, medidos mediante el tiempo de resistencia (test de ejercicio submáximo), figura 1, y de la distancia recorrida (6MWT), figura 2. En la tabla 3 se describen los resultados antes y después de cada intervención según los distintos grupos en cuanto al intercambio gaseoso (figura 3) y en la tabla 4 los parámetros de síntomas (disnea, figura 4) y calidad de vida, figura 5. Por último, en la tabla 5 se recogen los resultados en cuanto a parámetros inflamatorios.

Los pacientes sometidos a RR, tanto de forma aislada como combinada con VMNI, obtuvieron una mejoría en el tiempo de endurance (grupo RR 8,89 min pre, 25,9 min post,  $p = 0,008$ ; grupo RR-VMNI 6,8 min pre, 12,2 min post,  $p = 0,03$ ) mientras que sólo el grupo sometido a VMNI-RR obtuvo mejoría estadísticamente significativa en el 6MWT (282 m pre, 323 m post,  $p = 0,017$ ).

Los tres grupos obtuvieron mejoría en los cuestionarios de calidad de vida medidos por el CRDQ mientras que sólo el grupo sometido a VNI y el grupo mixto obtuvieron mejoría en la mMRC.

En cuanto a parámetros gasométricos, sólo el grupo mixto obtuvo mejoría en los niveles de  $pCO_2$  (56 mmHg pre, 48 mmHg post,  $p = 0,02$ ). No hubo mejorías estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de parámetros inflamatorios.

Tabla 1

N	30	
Edad (años)	68 [64-73]	
	FVC (ml)	2410 [1857-3020]
	FVC (%)	76 [57-91]
	FEV1 (ml)	1115 [740-1860]
	FEV1 (%)	42 [31-63]
	TLC (ml)	6570 [5580-7252]
Función respiratoria	TLC (%)	107 [98-128]
	VR (ml)	3710 [2970-4712]
	VR (%)	153 [131-187]
	KCO (%)	82 [52-101]
	$pO_2$ (mmHg)	56 [49-59]
	$pCO_2$ (mmHg)	52 [45-57]

Parámetros de esfuerzo	Potencia (W)	50 [40-62]	
	Potencia (%)	43 [33-51]	
	VO2 (ml/min)	1.04 [0.67-1.32]	
	VO2 (%)	50 [47-77]	
	VO2 (ml/kg/min)	13.3 [11-16.2]	
	T6MM (m)	323 [279-449]	
	Endurance (minutos)	7.5 [5.2-10.2]	
	Endurance (metros)	2610 [1950-3900]	
Disnea y calidad de vida	mMRC	2 [2-3]	
	CRQ	total	4.4 [3.8-5]
		disnea	2.3 [2.1-4]
		fatiga	5 [3.7-5.06]
		función emocional	5.45 [5-5.9]
		control de la enferm.	5 [4,1-5.5]
BODE	5 [4-6]		
Reactantes de fase aguda	IL-6	6.4 [2.1-13.8]	
	IL-8	3.5 [2.3-5.7]	
	PCR	12 [5.2-25]	
	TNF	16.6 [13.1-33.8]	

Tabla 2

	VNI			RH			VNI-RH		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p
T6MM (m)	311 [212-383]	329 [250-379]	,22	419 [300-520]	427 [407-544]	,09	282 [279-323]	323 [320-330]	,017
endurance (min)	4,46 [4,18-8]	6,82 [5-11,3]	,43	8,89 [7,2-13,4]	25,9 [15,4-43,2]	,008	6,8 [5-11,3]	12,2 [10,1-13,2]	,03

Tabla 3

	VNI			RH			VNI-RH		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p
pCO2 (mmHg)	51 [48-55]	49,5 [42-54]	,37	47 [39-65]	44 [44-60]	,39	56 [45-58]	48 [44-51]	,02
pO2 (mmHg)	51 [46-56]	52 [50-54]	,34	61 [49-71]	65 [50-70]	,09	56 [53-58]	59 [55-60]	,46



Tabla 4

	VNI			RH			VNI-RH		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p
mMR	2	1	,03	2	2	,1	3	2	,000
C	[1-3]	[1-2]		[2-2]	[1-2]		[2-4]	[1-2]	
CRQ	4,3	4,7	,01	4,6	5,7	,001	4,4	5,1	,002
	[4-5]	[4,3-5,5]		[3,6-5,2]	[5,6-5,8]		[3,8-4,4]	[4,8-5,3]	

Tabla 5

	VNI			RH			VNI-RH		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p
PCR	12	6,5	,2	15,9	10	,053	6,3	5,4	,11
	[5,6-34]	[4,4-12-3]		[11,5-25]	[6,7-20]		[4,2-22-,2]	[2,9-7,1]	
TNF	16,6	53	,01	19,3	35,6	,047	15	39,9	,14
	[11,2-37,3]	[9,9-68,5]		[13,8-33,8]	[13,8-68,5]		[10,8-23,4]	[10,4-52,4]	
IL-6	5,4	11,1	,04	4,6	9,6	,23	8,5	12,2	,19
	[3,9-12,2]	[8,1-12,2]		[2,1-13-,2]	[0,7-12,2]		[0,1-15,8]	[8,1-26]	
IL-8	3,4	3,6	,9	3,5	4,4	,3	5,9	6,1	,9
	[2,3-5,5]	[2,2-5,2]		[2,3-5,5]	[1,9-6]		[3,3-10,9]	[5,1-11,4]	

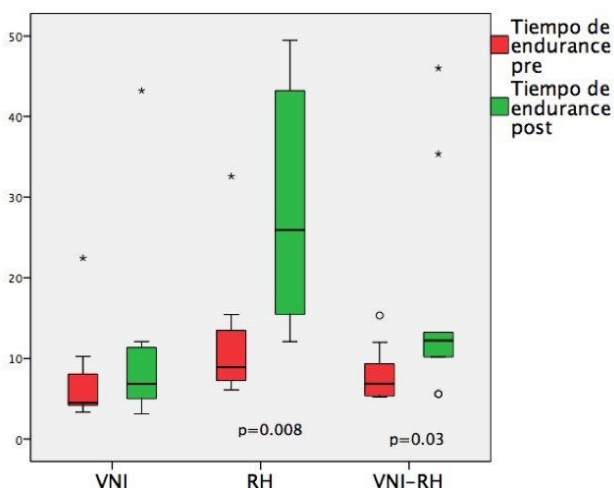


Figura 1 Diferencias en tiempo de endurance antes y después de cada intervención.

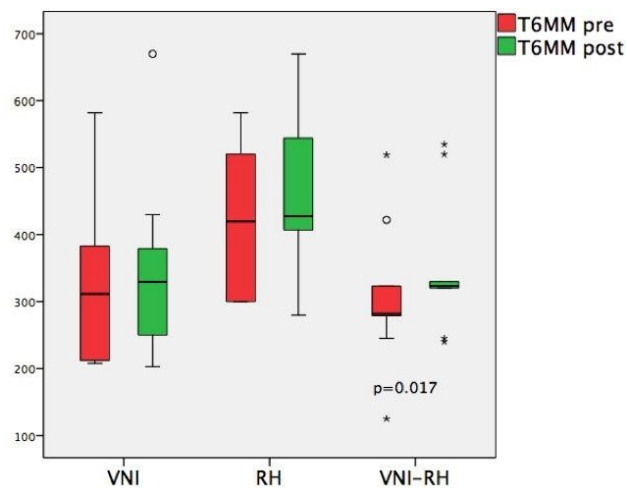
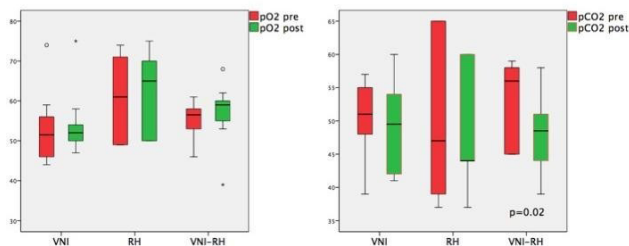
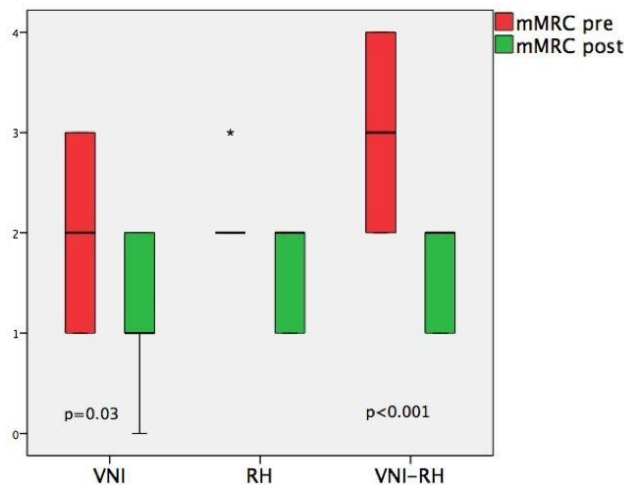


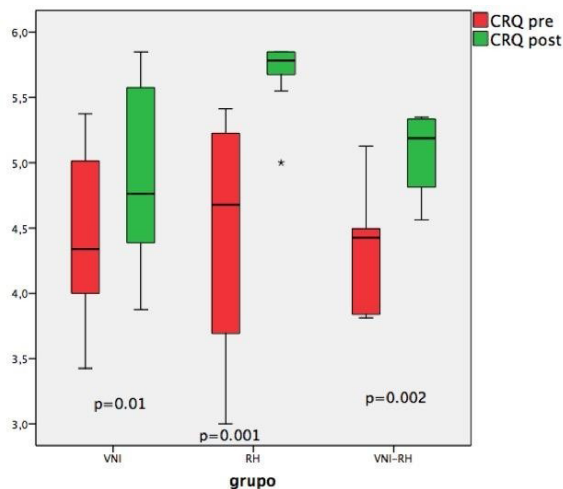
Figura 2 Diferencias en 6MWT antes y después de cada intervención.



**Figura 3** Diferencias en gases arteriales antes y después de cada intervención.



**Figura 4** Diferencias en disnea antes y después de cada intervención



**Figura 5** Diferencias en calidad de vida antes y después de cada intervención

## DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra el efecto beneficioso sobre la capacidad de esfuerzo de un programa de entrenamiento al ejercicio, combinado con tratamiento de VMNI, frente a cada uno de ellos de forma aislada, en pacientes con síndrome *overlap*. La mejoría se ha demostrado mediante aumento del tiempo de resistencia (test de ejercicio submáximo), tanto en el grupo sujeto a entrenamiento como en el grupo sometido a las terapias de entrenamiento y VMNI y de la distancia recorrida (6MWT), que sólo mejora en el grupo mixto.

Además, se ha mostrado una mejoría en el intercambio gaseoso en el grupo mixto, demostrada por un descenso de la pCO<sub>2</sub> y una mejoría en la repercusión sobre la sintomatología del paciente, disminuyendo la disnea en el grupo sometido a VMNI y en el grupo mixto y mejorando la calidad de vida en los tres grupos.

Son de sobra conocidos los beneficios que aporta en cuanto a tolerancia al esfuerzo la RR en pacientes con EPOC<sup>17</sup>. Incluso se ha comprobado cómo el uso de VNI de forma complementaria a la RR aporta más beneficios que cuando se aplican de forma aislada en un grupo determinado de pacientes. Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan podido demostrar los beneficios que el entrenamiento al ejercicio aporta en enfermos con SAHS<sup>18</sup>. Conocemos que la capacidad de esfuerzo es menor en pacientes con SAHS en comparación con sujetos no SAHS con características antropométricas similares, fundamentalmente en el sentido de una menor capacidad aeróbica y de trabajo máximo y de una menor fuerza muscular periférica<sup>19</sup>. Asimismo, existen pocos estudios que aporten datos de la respuesta al ejercicio evaluada mediante el 6MWT en dos grupos de pacientes con apnea de sueño y síndrome *overlap*, arrojando unas cifras promedio inferiores a la media para sujetos normales<sup>20</sup>. Nuestro trabajo, sin embargo, ha demostrado no sólo beneficios en el grupo sometido a RR, sino también en el grupo que recibían las dos terapias, siendo en este grupo en el que se han obtenido mejoras en el 6MWT.

En cuanto al intercambio gaseoso, los beneficios que la VMNI aporta a los enfermos con EPOC son discutidos<sup>21</sup>. Los aparatos de CPAP, aunque se ha visto que producen alguna mejoría clínica y funcional, no han objetivado cambios significativos en el intercambio de gases durante el día en pacientes con EPOC<sup>22</sup>, aunque son los pacientes con EPOC y SAHS los que experimentan una respuesta mejor a la CPAP en términos de hipoxemia y función pulmonar, especialmente si

se asocia hipoventilación alveolar<sup>23</sup>. En nuestro trabajo, hemos utilizado VMNI en modo BiPAP, encontrado mejoría tan sólo en el grupo que fue sometido a VMNI y RR. Un estudio con presiones altas (>18 cmH<sub>2</sub>O) en pacientes con EPOC grave mostró disminuciones pequeñas, pero significativas, en la eficiencia y en el tiempo total de sueño<sup>24</sup>. Es posible que la VMNI sea efectiva en el manejo de gases de algunos grupos de pacientes con EPOC, como los que tienen fatiga e hipersomnia diurna a pesar de tratamiento médico óptimo, incluido el oxígeno, y tienen una PaCO<sub>2</sub> >55 mmHg; los pacientes que presentan hipoventilación al administrar oxígeno nocturno (si se ha descartado SAHS previamente), o los pacientes con SAHS y EPOC con hipoventilación, en quienes no se haya conseguido una normalización de la insuficiencia respiratoria tras un período de administración de CPAP o en los que presenten una tolerancia mejor a la presión espiratoria con un sistema de doble presión que con una CPAP solamente<sup>25, 26</sup>. En nuestro estudio, los resultados beneficiosos se han obtenido en el grupo que además de ser ventilado fue entrenado. Estos hallazgos pueden explicarse debido a que en la EPOC, con el paso del tiempo, se desarrolla una hipertrofia de las glándulas mucosas, un engrosamiento de la pared de las vías respiratorias, hiperplasia muscular y fibrosis peribronquiolar, con la consiguiente reducción del calibre de la vía aérea. Por otra parte, la destrucción de las paredes alveolares provoca una pérdida de la retracción elástica. Estas alteraciones bronquiales y pulmonares condicionarán una alteración en el intercambio gaseoso, con deterioro de los gases sanguíneos y la aparición de insuficiencia respiratoria, inicialmente hipoxémica, y en estadios más avanzados aparecerá la retención de anhídrido carbónico. La pérdida de la retracción elástica, junto con el incremento de la distensibilidad pulmonar, lleva a un aumento de la capacidad residual funcional, produciendo hiperinsuflación pulmonar. Por otra parte, la pérdida de los anclajes favorece que, durante la espiración se produzca el colapso de las vías aéreas de pequeño calibre, impidiendo el vaciamiento total del aire pulmonar y provocando el consiguiente atrapamiento aéreo y la existencia de una presión positiva teleespiratoria, que es la autoPEEP o PEEP intrínseca. Esta presión supone una sobrecarga inspiratoria adicional, que da lugar a un incremento del trabajo respiratorio y favorece la sensación de disnea. Tanto el aumento de la capacidad residual funcional como el de la presión teleespiratoria colocan a los músculos respiratorios en una situación de desventaja

mecánica, disminuyendo la fuerza de contracción de los mismos y produciendo un incremento del trabajo respiratorio. Ambos factores van a contribuir de forma decisiva al desarrollo de fatiga muscular y como consecuencia a la aparición de disnea y de hipoventilación. El uso de RR añadido a la VMNI ayudaría a proporcionar un descanso de los músculos respiratorios e incrementar y mejorar la ventilación alveolar, disminuyendo la hipoventilación, resensibilizando los centros respiratorios. La hipercapnia crónica, frecuentemente acompañada de alcalosis metabólica compensadora, pueden dar lugar a una pérdida de la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales, que agrava y perpetúa la situación. La corrección de la hipercapnia durante las horas de ventilación mecánica permitiría la recuperación de la sensibilidad de los centros respiratorios, de manera que fueran capaces de mantener unos niveles más adecuados de ventilación minuto a lo largo del día, reduciendo la hipercapnia diurna y mejorando la oxigenación.

Es sabido que los pacientes con síndrome *overlap* tienen peor calidad de vida que los pacientes que sólo tienen EPOC o SAHS<sup>27</sup>. En nuestro trabajo mostramos cómo medidas que ya habían demostrado haber mejorado la calidad de vida de forma independiente, como son la RR o la VMNI, mejoran los síntomas y la calidad de vida en el grupo mixto, sometido a las dos terapias. Este hecho, probablemente, sea debido a la mejora que se producido en la capacidad de esfuerzo, que ha repercutido en un mayor control sintomático, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Tanto la EPOC como el SAHS se asocian con un aumento de inflamación sistémica debido al estrés oxidativo que genera la hipoxia<sup>22</sup>. Estos mecanismos producen una disfunción endotelial y favorecen la arteriosclerosis. Además, la EPOC se asocia con una activación del sistema nervioso simpático y con la degradación del tejido conectivo, en particular con el incremento de la actividad elastolítica, que tiene como resultado un endurecimiento arterial. En el SAHS, la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño producen un aumento del sistema nervioso simpático, estrés oxidativo y disregulación metabólica, así como una alteración en el metabolismo de la insulina y en el metabolismo de los lípidos. La inflamación y el estrés oxidativo producen una disfunción endotelial, y la combinación de estos mecanismos produce el desarrollo de arteriosclerosis y de enfermedad cardiovascular<sup>28</sup>. La superposición de los mecanismos inflamatorios en ambas enfermedades



indica que existe una vía inflamatoria común. Así, tanto el SAHS como la EPOC se asocian con grados elevados de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8, que también causan estrés oxidativo. La hipoxia es un factor clave en la producción elevada del TNF- $\alpha$  en el SAHS, y es especialmente importante en el síndrome *overlap*<sup>22</sup>. Es posible incluso, dada la alta prevalencia del SAHS y de la EPOC en los ancianos, que se pudiese considerar a ambas entidades dentro del síndrome de inflamación crónica sistémica<sup>29</sup>.

En nuestro trabajo no hemos podido demostrar que terapias como la RR o la VMNI hayan disminuido estos parámetros inflamatorios, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Las principales limitaciones del trabajo derivan de las características clínicas de estos pacientes. Nos encontramos con un grupo de trabajo en donde los individuos están, en su mayoría, muy sintomáticos y limitados funcionalmente. Este es, sin duda, un inconveniente a la hora de cumplimentar un programa de entrenamiento de la duración del nuestro (12 semanas), lo que ha hecho disminuir el número de pacientes incluidos.

El coste sanitario de enfermedades crónicas, como la EPOC y el SAHS, es alto, ya que provoca una elevada mortalidad y morbilidad, consumiendo importantes recursos sanitarios. Los programas de rehabilitación respiratoria, tan difundidos en otros países, han demostrado no sólo utilidad en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes, sino también reduciendo el número de días de hospitalización y el uso de recursos farmacológicos, aunque en nuestro país no están lo suficientemente extendidos.

Dada la escasa experiencia existente sobre la utilización conjunta de la rehabilitación respiratoria y la VMNI en el síndrome *overlap* EPOC-SHAS, creemos que es útil el diseño de un programa de entrenamiento al ejercicio para éste tipo de pacientes, añadido al soporte ventilatorio nocturno, dados los beneficios que hemos demostrado que aporta su utilización a cada uno de ellos de forma aislada. En general, es de indudable interés el intentar profundizar en este campo con nuevos programas de rehabilitación, como el que se aborda en nuestro estudio, con posible aplicabilidad práctica y rutinaria en el medio sanitario y en el medio socio-familiar de estos pacientes.

En resumen, nuestro trabajo parece mostrar el efecto beneficioso sobre la capacidad de esfuerzo, síntomas y calidad de vida de un programa de entrenamiento al ejercicio, combinado con tratamiento de VMNI, frente a cada uno de ellos de forma aislada, en pacientes con síndrome *overlap*.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Flenley DC. Sleep in Chronic obstructive lung Disease. Clin Chest Med. 1985; 6: 51-61.
- 2.- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med. 1994; 154: 2219-24.
- 3.- Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominately mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:7-14.
- 4.- Marín JM, Soriano JB, Carrizo SJ et al. Outcomes in Patients with Chronic obstructive pulmonary Disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 325-31.
- 5.- McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary Disease and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 692-700.
- 6.- T Montemayor, F Ortega, Cejudo P et al. Entrenamiento muscular periférico en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Tratado de Rehabilitación Respiratoria. Barcelona: Rosa Güell Rous y Pilar de Lucas Ramos, Ed; 2005. p 209-219.
- 7.- Troosters T, Casaburi R, Gosselink R et al. Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 19-38.
- 8.- Marín JM, Boldova A. EPOC y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Arch Bronconeumol. 2009; 45: 54-58.
- 9.- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017; 53: 324-35.
- 10.- Márquez-Martín E, Ortega Ruiz F, Cejudo Ramos P et al. Randomized trial of non-invasive ventilation combined with exercise

- training in patients with chronic hypercapnic failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2014; 108: 1741-51.
- 11.- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
  - 12.- Ward SA, Palange P. Clinical exercise testing. European respiratory monograph. Plymouth, UK: E.R.S. Latimer Trend and Co. Ltd; 2007.
  - 13.- Ortega F, Montemayor T, Sanchez A et al. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 747-51.
  - 14.- 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: 1005-12.
  - 15.- Sweer L, Zwillich CW. Dyspnea in the patient with chronic obstructive pulmonary: etiology and management. *Clin Chest Med* 1990; 11:417-45.
  - 16.- 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: 202-10.
  - 17.- Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G et al. Pulmonary rehabilitation. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 332-44.
  - 18.- Ozsarac, N Bayram, M Uyar et al. Effects of positive airway pressure therapy on exercise parameters in obstructive sleep apnea. *Ann Saudi Med* 2014; 34: 302-307.
  - 19.- M Abad Arranz, P Cejudo Ramos, C Carmona Bernal et al. Estudio de la función muscular periférica y de la capacidad de ejercicio en pacientes con Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño. *Rev Esp Patol Torac* 2016; 28: 208-213.
  - 20.- Nowiński A, Bieleń P, Jonczak L et al. Influence of treatment with continuous positive airway pressure on respiratory muscle function and physical fitness in patients with obstructive sleep apnoea and overlap syndrome. *Pneumonol Alergol Pl* 2007; 75: 46-56.
  - 21.- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355: 1931-5.
  - 22.- Petrof BJ, Kimoff RJ, Levy RD et al. Nasal continuous positive airway pressure facilitates respiratory muscle function during sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 928-35.
  - 23.- De Miguel J, Cabello J, Sanchez-Alarcos JM et al. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath*. 2002; 6: 3-10.
  - 24.- 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: 538-44.
  - 25.- Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS. Nocturnal Noninvasive Ventilation. *Chest*. 2008; 133: 1275-86.
  - 26.- J. Durán-Cantolla, L. Cancelo Díaz y A. Álvarez Ruiz-Larrinaga. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 2-10.
  - 27.- Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 207-11.

- 28.- Mc Nicholas WT. Pulmonary perspective COPD and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 692-700.
- 29.- Carratu P, Resta O. Is obstructive sleep apnea a comorbidity of COPD and is it involved in chronic systemic inflammatory syndrome? *Eur Respir J.* 2008; 31: 1381-2.