

T 23533

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**  
**DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



X-53-381997-X

**NIVELES DE ERITROPOYETINA**  
**EN UNA POBLACIÓN DE DONANTES**  
**VOLUNTARIOS DEL HOSPITAL 12 DE**  
**OCTUBRE.**  
**MODIFICACIONES EN PACIENTES CON**  
**SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DE**  
**SUEÑO.**

Madrid, Abril de 1999



BIBLIOTECA

# INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. ANGEL DEL PALACIO PÉREZ-MEDEL, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGÍA GENERAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE:

CERTIFICA: Que el presente trabajo:

" NIVELES DE ERITROPOYETINA EN UNA POBLACION DE DONANTES VOLUNTARIOS DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MODIFICACIONES EN PACIENTES CON SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO "

HA SIDO REALIZADA POR D. LUIS DOMINGUEZ ORTEGA, Y CUYO TITULO HA SIDO ACEPTADO ANTES DE OCTUBRE DE 1.996, bajo mi dirección y en mi criterio reúne las condiciones para ser defendido como Tesis Doctoral.

EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: \_\_\_\_\_  
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(Fecha y firma)

DNI 50651511

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. EDUARDO DIAZ RUBIO, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. LUIS DOMINGUEZ ORTEGA titulado: "NIVELES DE ERITROPOYETINA EN UNA POBLACION DE DONANTES VOLUNTARIOS DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MODIFICACIONES EN PACIENTES CON SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO" dirigido por el Prof. Dr. ANGEL DEL PALACIO PEREZ-MEDEL, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

El Director del Departamento

21 ABR. 1999



Fdo.: \_\_\_\_\_  
(Fecha y firma)

**“TESIS REALIZADA BAJO LA DIRECCIÓN DEL  
PROFESOR DR. D. ÁNGEL DEL PALACIO PÉREZ  
MÉDEL, EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA QUE,  
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR,  
PRESENTA D. LUIS DOMÍNGUEZ ORTEGA.”**

*A mi familia*

# PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

La realización de una tesis doctoral supone la culminación de la vida académica.

En esta tesis doctoral, realizada en varios años, se ha planteado un estudio sobre los niveles de eritropoyetina, en alguna medida inducido por el Doctor Germán Nino-Murcia, fallecido hace unos años.

Esta tesis ha sido posible gracias no solo a la colaboración de todos los miembros del hospital, sino al aprendizaje que el trabajo diario y la asistencia a los enfermos me ha aportado. A todos mis pacientes cuya enfermedad y dolor he tratado de aliviar, y a los que han trabajado conmigo, mi mas sincero agradecimiento.

Quiero empezar recordando a todos los compañeros del Hospital que han contribuido de una u otra forma, al desarrollo de esta tesis y, de forma específica, en primer lugar a las enfermeras del servicio de Hematología, en representación de todas las demás que contribuyeron a este estudio, como D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Teresa Martí , D<sup>a</sup> Dolores Escribano y D<sup>a</sup>. Carmen Delgado por su ayuda, también a los Dres. López Pascual, Casanueva y J. Montero, este último Jefe del Servicio de Hematología.

También agradecer a todo el personal de Laboratorio, específicamente al Dr. Alberto Martínez así como a la Dras. Pilar Gómez, Carmen Coca, Carmela Vargas y Pilar Díaz Rubio, que colaboraron en la realización de las analíticas, a la Dra. Juana Estenoz a quien se deben las técnicas de R.I.A. para las determinaciones de eritropoyetina.

Quiero agradecer especialmente a un grupo de personas magníficas que trabajan conmigo en la Unidad del Sueño de la Clínica Ruber, a todas gracias, y en primer lugar, a D<sup>a</sup> Elena Díaz Gállego, psicóloga, a las técnicas, Concha Herradón, Elvira Martín, Elena Dominguez y M<sup>a</sup> Luz Herraiz, así como a las secretarias, Elena Die Badolato y Pilar Del Barrio y a José Luis Domínguez, que trabajó en dar forma a los textos.

Específicamente, tengo que agradecer al Dr. Angel del Palacio y Pérez Medel, en la actualidad Jefe del Servicio de Medicina Interna, por la dirección de esta tesis y al Dr. Antonio Damiano, Jefe del Departamento, el haber permitido que desarrollara esta tesis. Agradecer también al Profesor Enriquez de Salamanca por su ayuda y consejos.

Mi agradecimiento al Dr. Francisco Pozo, experto epidemiólogo, así como a D<sup>a</sup> Wigberta Roncero y a todo el personal de la biblioteca de este Hospital.

Así mismo a todos aquellos que aunque no hayan sido nombrados, en alguna medida, contribuyeron a la realización de esta tesis.

## INDICE GENERAL

<b>I.- INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1.- Introducción.</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2.- Eritropoyetina (EPO).</b> .....	<b>8</b>
1.2.1.- Descripción. ....	8
1.2.2.- Estructura. ....	12
1.2.3.- Producción. ....	13
1.2.4.- Modificaciones de la EPO en situaciones patológicas. ....	17
<b>1.3.- Ritmos circadianos y sueño.</b> .....	<b>25</b>
1.3.1.- El ritmo circadiano intrínseco en el hombre. ....	25
1.3.2.- Localización del marcapasos circadiano. ....	29
1.3.3.- Ritmos circadianos: Relación con el sueño. ....	30
1.3.4.- Clasificación de los trastornos de sueño. ....	36
1.3.5.- Melatonina. ....	42
1.3.6.- Ritmo circadiano de la eritropoyetina. ....	49
<b>1.4.- Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS).</b> .....	<b>51</b>
1.4.1.- Historia. ....	51
1.4.2.- Fisiología respiratoria durante el sueño en el SAOS. ....	53
1.4.3.- Clínica de la apnea obstructiva del sueño. ....	55
1.4.3.1.- Síntomas nocturnos. ....	55
1.4.3.2.- Síntomas diurnos. ....	57
1.4.4.- Evaluación clínica del SAOS. ....	59
1.4.5.- Factores que pueden agravar el SAOS. ....	61
1.4.6.- Cambios hemodinámicos durante el SAOS. ....	62
1.4.7.- Polisomnografía del SAOS. ....	64

1.4.8.- Tratamiento del SAOS. ....	65
1.4.8.1.- La CPAP (Presión positiva continua en la via aerea). ....	66
1.4.8.2.- Complicaciones de tratamiento con CPAP. ....	67
1.4.8.3.- Técnicas quirúrgicas en el tratamiento del SAOS. ....	69
1.4.9.- Apnea central de sueño. ....	70
1.4.10.- Alteraciones hormonales en el SAOS. ....	70
<b>II.- OBJETIVOS</b> .....	<b>76</b>
2.1.- Objetivos. ....	77
<b>III.- MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>78</b>
3.1.- Material y métodos. ....	79
3.1.1.- Población. ....	79
3.1.1.1.- Población de donantes del H. 12 de Octubre. ....	79
3.1.1.2.- Población de la Unidad de sueño. ....	80
3.1.2.- Diseño del estudio. ....	81
3.1.2.1.- Diseño del estudio del H. 12 de Octubre. ....	81
3.1.2.2.- Diseño del estudio de la Unidad de Sueño. ....	82
3.1.3.- Métodos de laboratorio. ....	82
3.1.3.1.- Determinación de eritropoyetina. ....	82
3.1.3.2.- Métodos de laboratorio. ....	86
3.1.4.- Polisomnografía. ....	87
3.1.4.1.- Caracterización de las fases de sueño. ....	90
3.1.5.- Análisis de los datos. ....	94
<b>IV.- RESULTADOS</b> .....	<b>96</b>
4.1.- Resultados. Ambito del estudio: H. 12 de Octubre. ....	97
4.1.1.- Variables sociodemográficas. ....	97
4.1.1.1.- sexo y edad (tablas 1 y 2). ....	97
4.1.1.2.- Hábitos (tablas 3 y 4). ....	100
4.1.2.- Variables antropométricas. Peso, talla e IMC. ....	102
4.1.3.- Otras variables analíticas (tablas 6 y 7). ....	103
4.1.3.1.- Eritropoyetina (EPO). ....	103
4.1.4.- Análisis multivariable. ....	110

<b>4.2.- Resultados. Ambito del estudio: Unidad de sueño de C. Ruber.</b> .....	<b>113</b>
<b>4.2.1.- Análisis descriptivo.</b> .....	<b>113</b>
<b>4.2.1.1.- Edad, sexo y hábito tabáquico (tabla 12).</b> .....	<b>113</b>
<b>4.2.1.2.- Peso, talla, IMC (tabla 13).</b> .....	<b>114</b>
<b>4.2.2.- Otras variables analíticas (tablas 14 y 15).</b> .....	<b>115</b>
<b>4.2.3.- Análisis bivariante.</b> .....	<b>117</b>
<b>V.- DISCUSIÓN</b> .....	<b>124</b>
<b>5.1.- Discusión.</b> .....	<b>125</b>
<b>VI.- CONCLUSIONES</b> .....	<b>136</b>
<b>6.1.- Conclusiones.</b> .....	<b>137</b>
<b>VII.- RESUMEN</b> .....	<b>138</b>
<b>7.1.- Resumen.</b> .....	<b>139</b>
<b>VIII.-BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>144</b>
<b>8.1.- Bibliografía.</b> .....	<b>145</b>
<b>IX.- ABREVIATURAS</b> .....	<b>191</b>
<b>9.1.- Abreviaturas.</b> .....	<b>192</b>

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1.- INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica de 34.000 Daltons cuyo descubrimiento no sólo ha permitido el conocimiento de sus funciones y su síntesis, si no que esto nos ha servido para sus aplicaciones prácticas, suponiendo su utilización médica una mejora de la calidad de vida de muchos enfermos.

Desde los trabajos iniciales de Carnot y Deflandre de 1906 hasta la actualidad han sido muchas las etapas por las que ha transcurrido el conocimiento de la eritropoyetina. Inicialmente se realizó la identificación de sus funciones y de las áreas de su producción y posteriormente su síntesis y las aplicaciones farmacológicas, con campo fundamental en la anemia de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y en otros tipos de anemia. Los mecanismos por los cuales la EPO actúa son complejos, estando implicada de forma fundamental en la eritropoyesis. Normalmente, cuando disminuyen los niveles de oxígeno, como en el caso de la hipoxia fisiológica, el nivel de eritropoyetina en el sistema circulatorio se eleva y estimula una mayor producción de glóbulos rojos (Golde, Gassos, 1988).

Nuestra respiración se modifica en función de la vigilia o del sueño, de tal manera que nuestros niveles de oxígeno pueden ser muy inferiores durante los periodos de sueño. Las diferencias a veces pequeñas, se transforman en grandes cuando hablamos de pacientes que tienen un trastorno respiratorio de sueño.

La Apnea de Sueño afecta a un grupo de población muy grande que según autores oscila entre el 2-4% de la población como enfermedad severa, aunque con un menor índice de apnea el número de la población afectada es mayor

Los hombres tienen una mayor prevalencia de apnea del sueño que las mujeres en todos los grupos de edad; presentan de 2,0-3,7 veces más trastornos respiratorios del sueño que las mujeres. En nuestro país las cifras son similares.

Eso hace que la enfermedad tenga un gran compromiso social puesto que como consecuencia de ella se producen unas patologías derivadas importantes como son la hipertensión arterial (HTA), que se desarrolla hasta en un 40% de los pacientes que tienen una SAOS, insuficiencia cardíaca, lesiones isquémicas miocárdicas, accidentes cerebrales y un largo etcétera de patología derivada del compromiso hemodinámico así como un gran grupo de trastornos secundarios debidos a uno de los síntomas cardinales de esta enfermedad que es la Hipersomnia.

La hipersomnia es causa en nuestra sociedad de innumerables accidentes de tráfico, Coleman en su libro "Wide Awake at 3:00 a.m." señala la importancia de la madrugada, describiendo los lamentables accidentes de tren que se podrían haber evitado si el maquinista hubiese estado alerta. Siendo numerosos los estudios realizados, internacionalmente y en nuestro país son de destacar los artículos de Sánchez Armengol y col. (1997), así como el editorial sobre el SAOS en

conductores escrito por Zamarron Sanz (1997).

Hasta un 20% de accidentes laborales es debido a los trastornos de sueño que causan excesiva somnolencia, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Narcolepsia, etc. (Coleman R.M.).

Por lo anteriormente expuesto, parece razonable esperar que los niveles de EPO en un grupo de pacientes con Hipoxia, como el SAOS podría explicar la poliglobulia que existe en tales enfermos.

Para ayudar a una mejor comprensión de estos fenómenos, he planteado en esta tesis un estudio sobre la distribución de los valores de EPO en una población sana de donantes voluntarios buscando la existencia de un modelo matemático que permita conocer qué variables antropométricas y clínicas pueden explicar los niveles de EPO y finalmente he planteado utilizar esta metodología en un estudio piloto sobre pacientes con síndrome de apnea obstructiva de sueño.

## **1.2.- ERITROPOYETINA (EPO)**

### **1.2.1.- Descripción.**

Permanentemente nuevas células sanguíneas están siendo generadas a partir de células madre en la médula ósea hemopoyética. Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales tienen la capacidad de autoreplicarse y de producir progenia dirigida a cualquiera de las diferentes líneas de células sanguíneas. Se conoce poco acerca de los mecanismos que controlan la diferenciación de las células madre pluripotenciales. La hormona glicoproteica eritropoyetina estimula la proliferación y diferenciación de las células progenitoras encargadas de la línea eritrocítica.

El anatomista francés Viault (1908) fue el primero en observar que la eritropoyesis se estimula tras una exposición a bajas presiones de O<sub>2</sub> en altitud. Cuando Viault viajó a Morococha (4400 m) en Perú, el número de eritrocitos en su sangre aumentó de 5 a 8 millones por microlitro en 23 días. Más recientemente, el entrenamiento físico de los atletas a grandes altitudes se ha aplicado para mejorar su resistencia.

La existencia de un factor humoral ("*hémopoïétine*") que controle la eritropoyesis fue propuesta por primera vez por Carnot y Deflandre (1906). Cuando estos investigadores inyectaron suero de conejos ligeramente anémicos a animales normales, el número de glóbulos rojos aumentó en los receptores en 2 días. Sin embargo, los estudios subsecuentes fallaron en confirmar esta respuesta rápida y potente.

Además, se ha demostrado previamente que la eritropoyetina induce la reticulocitosis sólo tras un lapso de 2-4 días.

El concepto de control hormonal de la eritropoyesis no fue generalmente aceptado hasta que Ruhstroth-Bauer y Reissmann publicaron sus estudios de parabiosis. En animales parabióticos, la formación de reticulocitos se incrementó en ambos animales cuando se indujo anemia o hipoxemia en uno de ellos. Erslev llevó a cabo una reinvestigación del experimento de Carnot y Deflandre. Observó una reticulocitosis y -a largo plazo- un aumento en el hematocrito en conejos a los que se había infundido repetidamente grandes cantidades (100-200 ml) de plasma de varios conejos donantes anémicos. Este estudio proporcionó evidencia real de la existencia de un factor humoral estimulante de la eritropoyesis. Erslev predijo que “el aislamiento y purificación de este factor proporcionaría un agente útil en el tratamiento de las condiciones asociadas con la depresión eritropoyética, como la infección crónica y la enfermedad renal crónica”.

La hipoxia tisular es el estímulo fundamental para la síntesis de eritropoyetina. En la anemia severa o la hipoxemia los niveles de eritropoyetina pueden alcanzar las 10.000 mU/ml de plasma, comparado con el nivel normal de 10 mU/ml. El importantísimo papel del riñón en la elaboración de eritropoyetina fue señalado por Jacobson y col.(1957), que encontraron que la nefrectomía bilateral elimina la respuesta eritropoyética en ratas anémicas. Kuratowska y col.(1961) y Fisher y

Birdwell (1961) fueron los primeros en publicar la producción de eritropoyetina en riñones aislados perfundidos con sangre. Durante algunos años, se creyó que las células renales no podían sintetizar eritropoyetina directamente, sino que producían una enzima capaz de romper la proeritropoyetina sintetizada por el hígado. Sin embargo, este concepto se hizo menos popular cuando Erslev (1974) demostró la existencia de eritropoyetina en el perfundido libre de suero de riñones aislados. Más tarde se extrajo eritropoyetina de la corteza de riñones hipóxicos lavados de sangre. La prueba final de un origen directo renal de la hormona se obtuvo con la demostración de la existencia de ARNm de eritropoyetina en el riñón. Probablemente, las células capilares peritubulares en la corteza del riñón son el lugar de producción de la eritropoyetina.

También se ha encontrado ARNm de la eritropoyetina en el hígado. Se cree que el hígado es el principal lugar de producción extrarrenal de eritropoyetina. Estudios recientes en cultivos de células de hepatomas humanos han proporcionado alguna evidencia de que la proteína intracelular hemática está involucrada en el mecanismo por el que la hipoxia estimula la síntesis de eritropoyetina.

La purificación de eritropoyetina de orina humana ha sido seguramente uno de los pasos más importantes en la investigación de la eritropoyetina. La disponibilidad de eritropoyetina pura ha permitido a los investigadores desarrollar inmunoensayos fiables para esta hormona, que están siendo

utilizados cada vez más en vez de los ensayos establecidos hace tiempo con ratones policitémicos hipóxicos o hipertransfundidos. La identificación parcial de la secuencia de aminoácidos de la eritropoyetina urinaria purificada humana fue el paso inicial en el aislamiento y la expresión in vitro del gen de la eritropoyetina humana en células cultivadas de mamíferos. Las células ováricas del hamster chino (células CHO) están siendo utilizadas en la producción industrial de eritropoyetina humana recombinante con propósitos clínicos.

La disponibilidad de eritropoyetina recombinante humana ha supuesto una nueva herramienta en el tratamiento de anemias severas. Winearls y col.(1986) y Eschbach y col.(1987) fueron los primeros en publicar que la terapia de sustitución con eritropoyetina puede devolver el hematocrito a niveles normales en pacientes con fracaso renal terminal, previniendo así la necesidad de transfusiones con su riesgo de infección y sobrecarga de hierro.

En 1977, Miyake, Kung y Goldwasser, aislaron por primera vez la eritropoyetina en orina, obtenida de 2.550 litros de orina de enfermos con anemia aplásica.

Winearls, Oliver, Pippard, Reid, Downing y Cotes (1986), y Eschbach, Egrie, Downing Browne y Adamson (1987), mostraron más tarde que el tratamiento sustitutivo con EPO en la insuficiencia renal terminal reestablece la normalidad del hematocrito evitando transfusiones y sobrecargas de hierro innecesarias.

Se ha conseguido localizar el gen encargado de la producción de EPO, el cual está situado en el brazo largo del cromosoma 7 (Gordon, Cooper y Zanjani, 1967; y Jacobs, Shoemaker, Rudersdorf, Neill, Kaufman, Mufson, Seehra, Jones Hewick, Fritsch, Kawakita, Shimizu y Miyake, 1985). El gen contiene 5 exones y 4 intrones, y codifica una estructura polipeptídica, cuyos 27 primeros aminoácidos contienen la clave de la secreción.

### **1.2.2.- Estructura:**

La hormona natural aislada en orina humana (Recny, Scoble y Kim, 1987) contiene dos componentes: uno proteico y otro glicídico (Lai, Everett, Wang, Arakawa y Goldwasser, 1986). La estructura proteica está compuesta por 166 aminoácidos con Pm 18.400; de los cuales 39 tienen carga, 18 ácida y 21 básica. Las porciones N y C terminales tienen una carga mayor que porciones centrales de la molécula.

Se elucubra sobre la posibilidad de formación de arquitecturas helicoidales en las porciones 4 a 27 y 130 a 150, dada la deficiencia en glicina y prolina de estas zonas de la cadena. Existen 2 puentes disulfuro (CIS 7-161 y CIS 29-33) que le confieren una importante función biológica a la hormona (Papayannopoulou y Finch, 1972; Ruhestroth-Bauer, 1950); y 4 lugares de glicosilación, 3 de ellos en posición N (Davis, Arakawa, Strickland et al., 1987<sup>1</sup>; De Klerk, Rosengarten, Vet y Goudsmit, 1981; Williams, Jackson, Iscove y Dukes, 1984 ) y uno en posición O.

La porción glicídica (Sasaki, Bothner, Dell y Fukuda, 1987) de la EPO es responsable de su actividad in vitro. Con su caracter hidrofílico es posible que mantenga la conformación de la estructura polipeptídica hidrofóbica. Sin estar necesariamente implicada en la interacción con receptores celulares para EPO también le confiere antigenicidad y está involucrada en su turnover. La mayoría de los sacáridos son tetratenarios (85'1%). Un 13'5% son triatenarios y un 1'4% bicatenarios.

Actualmente disponemos de una hormona sintética obtenida por técnicas de recombinación genética (Lin F-K, Suggs, Lin C-H et al., 1985; Lee-Huang, 1984; Davis, Arakawa, Strickland et al., 1987) a partir de células ováricas de hamster, la cual es muy similar a la EPO nativa, existiendo mínimas diferencias estructurales (Recny, Scoble y Kim, 1987; Sasaki, Bothner, Dell et al., 1987) (sobre todo a nivel de la porción hidrocarbonada, con distintos grados de sialización de sus cadenas bi, tri y tetracatenarias), que no afectan demasiado a su eficacia biológica. La hormona recombinante no contiene ningún neoantígeno que dificulte su uso clínico.

### **1.2.3.- Producción:**

Los principales estímulos para la producción de ertitropoyetina son:

- 1-. La hipoxia tisular (Caro y Erslev, 1984; Fried, Johnson y Heller, 1970; Lechermann y Jelkmann, 1985; Tyndall, Teitel, Lutin, Clemons y Dallman, 1987), objetivándose un incremento exponencial de la misma en relación con la progresión de la severidad de la hipoxia.

En individuos sometidos a incrementos importantes de altitud (Abbrecht y Littell, 1972; Scaro y Guidi, 1970; Faura, Ramos, Reynafarje, English, Finne y Finch, 1969), se objetiva un aumento de producción de EPO que se hace patente aproximadamente a las dos horas, permaneciendo elevada durante los dos primeros días y descendiendo paulatinamente después a un nivel intermedio. En habitantes de grandes altitudes, sólo un 10% tienen elevaciones séricas de la EPO. Tampoco es evidente siempre un incremento de la EPO en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, sin embargo, dichos sujetos responden a una hipoxemia aguda con elevaciones séricas de la hormona (Wedzicha, Cotes, Empey, Newland, Royston y Tam, 1985).

Todo ello sugiere la respuesta ante un estímulo hipóxico agudo, existiendo en los casos crónicos, diferentes mecanismos de adaptación que permiten la normalización de las cifras hormonales.

2-. La anemia (Jelkmann y Seidl, 1987; Pagel, Jelkmann y Weiss, 1988), es otro poderoso estímulo para la producción de EPO sobre todo si es aguda y no coexiste con enfermedades crónicas o renales. Se ha objetivado un incremento exponencial de la producción de EPO en relación al grado de anemia (De Klerk, Rosengarten, Vet y Goudsmit, 1981; Erslev, Caro, Miller y Silver, 1980; Van Dyke, Layrisse, Lawrence, Garcia y Pollycove, 1961; Erslev, Wilson y Caro, 1987).

La localización de las células productoras de eritropoyetina ha tenido lugar tras múltiples estudios experimentales que han arrojado las

siguientes conclusiones:

A) El lugar principal de producción de EPO son las células endoteliales de los capilares peritubulares (Koury ST, Bondurant y Koury MJ, 1988; Lacombe, Da Silva, Bruneval, Fournier, Wendling, Casadevall, Camilleri, Bariety, Varet y Tambourin, 1988) situados en la corteza y médula renal; en estas zonas es donde se realiza la mayor parte de absorción electrolítica que conlleva un gran consumo energético, de modo que es posible que dichas zonas renales sean especialmente sensibles a la hipoxia.

B) Los lugares extrarrenales (Bondurant y Kourny, 1986) de producción de EPO aportan un 10% de la EPO total en condiciones normales son: el hígado, el bazo y la médula osea.

C) Una subpoblación de macrófagos (Hume y Gordon, 1983; Rich, Heit y Kubanek, 1982) expresan un gen que regula la producción de EPO. El antígeno F 4/80 se ha identificado en estas células.

Las células diana de la EPO son las células progenitoras medulares de la serie roja, comenzando por las últimas líneas de maduración de las BFU-E (Burst Forming Units-E) (Kannourakis y Johnson, 1988; Strife, Lambek, Wisniewski, Gulati, Gasson, Golde, Welte, Gabilove y Clarkson, 1987), y siendo de máxima eficacia sobre las CFU-E (Colony Forming Units-E) (Kennedy, Alpen y Garcia, 1980; Dessypris, Gleaton y Armstrong, 1987; Koike, Shimizu, Miyake, Ihle y Ogawa, 1986; Papayannopoulou y Finch, 1972; Williams, Jackson, Iscove y Dukes, 1984.) Los estadios más tempranos de la maduración celular son

controlados por otras sustancias tales como: IL-3, GM-CSF (GM-Colony Stimulating Factor), G-CSF (G-Colony Estimating Factor) y M-CSF (M-Colony Stimulating Factor) (Hoang, Haman, Goncalves, Letendre, Mathieu, Wong y Clark, 1988; Goodman, Hall, Miller y Shinpock, 1985;).

Existen otros compuestos biológicos que también pueden actuar sobre los BFU-E y los CFU-E junto con la EPO para su proliferación y diferenciación, entre ellos: IGF-1, IGF-2, insulina, andrógenos, hormonas tiroideas y agentes beta adrenérgicos.

Hay disponible una considerable cantidad de información que demuestra que los macrófagos juegan un papel importante en la eritropoyesis. Sin embargo, el interés en los macrófagos no se limita a su posible papel en la eritropoyesis, sino que abarca su papel como célula reguladora de la hematopoyesis en general.

Los resultados utilizando macrófagos cultivados confirmaron los estudios originales que utilizaban ADN de eritropoyetina marcado radiactivamente. De hecho, los estudios de hibridación in situ no radiactivos han demostrado que del 98% de la población de macrófagos presentes, tras 14 días, aproximadamente el 34% expresan tanto el gen de la eritropoyetina como el antígeno F4/80, indicando que una subpoblación de macrófagos es responsable de esta función biológica.

Así es que, resumiendo, una subpoblación de los macrófagos de la médula ósea puede expresar el gen de la eritropoyetina bajo condiciones normales y estables. En otras palabras, la expresión del gen de la

eritropoyetina aparece en los puntos de eritropoyesis. Esto implica que el macrófago no sólo juega un papel activo en el microambiente celular hemopoyético, sino que también actúa regulando un sistema biológico del que a su vez forma parte.

#### **1.2.4.- Modificaciones de la EPO en situaciones patológicas**

La EPO se modifica en muchas patologías por exceso y en otra por defecto, como en la Insuficiencia Renal Crónica (I.R.C.), en la que su disminución provoca anemia.

En la anemia aplásica y anemia de Fanconi (Hammond, Shore y Movassaghi, 1968; McGonigle, Ohene-Frempong, Lewy y Fisher, 1985; Napier, Dunn, Ford y Price, 1977; Pavlovic-Kentera, Milenkovic, Ruvodic, Jovanovic y Biljanovic-Paunovic, 1979), se han encontrado los valores más elevados de EPO.

Existen situaciones patológicas (Waldmann y Rosse, 1964; Thorling, 1972; Hammond y Winnick, 1974) renales o extrarrenales que pueden conducir a un incremento innecesario en la producción de EPO entre las que destacan los tumores renales (Kazal y Erslev, 1975; Hagiwara, Chen, McGonigle, Beckman, Kasten y Fisher, 1984; Murphy, Mirand, Johnston, Gibbons, Jones y Scott, 1967; Kenny, Mirand, Staubitz, Allen, Trudel y Murphy, 1970) malignos o benignos. Así de los 179 tumores de riñón estudiados por Hammond y Winnick, 120 eran hipernefromas, 3 tumores de Wilms y 2 sarcomas. La resolución de la eritrocitosis tras la resección quirúrgica del tumor es una prueba directa de que la eritrocitosis

paraneoplásica resulta de la producción inapropiada por parte de las células tumorales.

El hepatocarcinoma (Kew y Fisher, 1986; Okabe, Urabe, Kato, Chiba y Takaku, 1985; McFadzean, Todd y Tso, 1967), el hemangioblastoma cerebeloso, el Síndrome de Von-Hippel-Lindau y algunos tumores de músculo liso, también producen ese aumento.

En la policitemia vera, los valores de EPO se hallan muy disminuidos (Cotes, Doré, Liu Yin, Lewis, Messinezy, Pearson y Reid, 1986; Garcia, Ebbe, Hollander, Cutting, Miller y Cronkite) lo que es útil para su diagnóstico.

En enfermedades crónicas o malignas, la EPO se encuentra disminuida, y si coexiste anemia, la EPO puede ser normal o estar incluso elevada, pero siempre en menor grado que en otro tipo de anemia (Firat y Banzon, 1971; Ward, Kurnick y Pisarczyk, 1971; Cox, Musial y Gyde, 1986; Douglass y Adamson, 1975; Roodman, 1987).

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) terminal presentan invariablemente anemia de etiología multifactorial (Markson y Rennie, 1956) aunque su causa principal es la disminución de EPO renal. Dichos enfermos presentan una EPO sérica generalmente normal pero menor a la de otros pacientes con igual grado de anemia sin enfermedad renal.

En sujetos prediálisis los valores de EPO dependen de la enfermedad renal de base, desapareciendo estas diferencias cuando son dializados. El papel de los inhibidores de la eritropoyesis en la anemia de la

insuficiencia renal crónica fue sugerido por Markson y Rennie, 1.956. Ellos demostraron el efecto inhibidor del suero azotémico en un cultivo de suspensión sobre la maduración de los normoblastos. Se ha sugerido la insensibilidad relativa de la médula ósea a la acción de la eritropoyetina en presencia de plasma urémico que contenga inhibidores. McGonigle y col. (1985), encontraron que la incubación de eritropoyetina urinaria humana y suero urémico hacía desaparecer marcadamente la inmunoreactividad de la eritropoyetina y su actividad biológica. Muchos investigadores han realizado esfuerzos para aclarar este tema, pero la importancia de la inhibición de la eritropoyesis específica en el desarrollo de la anemia del fallo renal es aún incierta.

Varios factores presentes en el suero de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica han sido implicados como inhibidores de la eritropoyesis. Se destacan los lípidos y los polipéptidos de bajo peso molecular, y se atribuye a los niveles excesivos de hormona paratiroidea en sangre una responsabilidad parcial en esta anemia. Las investigaciones sobre el efecto de la hormona paratiroidea en la eritropoyesis no han producido resultados consistentes. McGonigle y col.(1984), no pudieron encontrar una relación significativa de los niveles de hormona paratiroidea en suero ni con la anemia ni con la inhibición de la eritropoyesis en los pacientes urémicos. Se ha demostrado que la espermina y la espermidina son claramente inhibidoras del crecimiento eritroide en colonias, y la antiespermina y anticuerpo, efectivamente neutralizan el efecto inhibidor

del suero urémico sobre el crecimiento eritroide en colonias. El significado fisiopatológico de la inhibición del crecimiento eritroide en colonias de la espermina y la espermidina fue cuestionado por los autores que encontraron que estas poliaminas, también inhiben el crecimiento en colonias de CFU-GM y CFU-MK, y fueron incapaces de superar estas inhibiciones con estimulantes específicos (EPO y CSF). El suero urémico inhibitorio mostró una actividad ribonucleasa desmesuradamente incrementada, y la ribonucleasa purificada produjo inhibición dosis dependiente del crecimiento eritroide en colonias, pero no pudo establecerse una relación entre la actividad ribonucleasa serológica y los valores hematocritos de los pacientes. Fraccionando el suero urémico en un gel Sephacryl, Freedman y col. (1983) localizaron la actividad inhibitoria para el crecimiento eritroide colonial en las fracciones de peso molecular entre 47.000 y 150.000.

Existen varias líneas de evidencia que señalan el papel de los inhibidores urémicos en la relativa insensibilidad de las células progenitoras eritroides a la acción de la eritropoyetina en los pacientes azotémicos. El paciente anéfrico descrito por Ortega JA. Malekzadeh y col. (1977) ilustra la posible importancia de los inhibidores de la eritropoyesis. Estaba severamente anémico y dependía de las transfusiones, sin embargo, mostraba una alta actividad biológica de eritropoyetina en suero. In vitro, su suero inhibía claramente la eritropoyesis estimulada por la eritropoyetina en células medulares

humanas normales. Evidencia adicional es la anemia de la enfermedad renal de fase terminal aún en pacientes con niveles de eritropoyetina más altos de lo normal. La retirada de algunos inhibidores de la eritropoyesis podría explicar la mejoría de la anemia en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento o diálisis peritoneal cuando no hay cambios en los niveles de eritropoyetina circulatoria. La diálisis peritoneal ambulatoria continua ha demostrado ser más eficaz que la hemodiálisis para retirar “moléculas medias” implicadas como inhibidoras de la eritropoyetina, y, por tanto, más eficaz en la mejoría de la anemia de la enfermedad renal en fase terminal.

Sueros de pacientes hemodializados tratados con eritropoyetina recombinante no consiguieron suprimir el crecimiento in vitro de los progenitores eritroides a pesar de la persistencia de un estado urémico. La mejoría referida de la anemia en un paciente con enfermedad renal en fase terminal después de la iniciación de diálisis peritoneal ambulatoria continua, estaba acompañada por un nivel de eritropoyetina incrementado, indicando que el “*milieu*” mejorado había sido proporcionado por la diálisis peritoneal para la producción de eritropoyetina. La existencia de niveles altos de eritropoyetina en plasma tras iniciar diálisis peritoneal ya había sido publicado previamente.

Cuando existe una disminución del flujo renal, se produce un incremento lineal de EPO (Cooper y Nocenti, 1961; Fisher, Schofield y Porteus, 1965), pero incluso cuando la perfusión renal se ve

comprometida hasta el 10% de su valor normal, sólo se detectan pequeños incrementos en la producción de EPO.

Ello sugiere que la hipoxemia renal aislada es un estímulo menor en la producción de EPO que la hipoxemia global, lo cual hace pensar en algún mecanismo humoral o nervioso que incentive la producción hormonal por parte del riñón. También es posible que la disminución del flujo glomerular secundario a la estenosis de la arteria renal disminuya la absorción tubular de sodio y que, con ello, se reduzcan significativamente las necesidades de oxígeno.

Se han estudiado dos grupos de sujetos como modelos de policitemia secundaria asociada a hipoxia: niños con enfermedad cardiaca cianótica congénita y adultos con enfermedad pulmonar hipóxica crónica. Ambos modelos muestran que en la hipoxia crónica asociada con el desarrollo de policitemia la EPO frecuentemente está en el nivel normal, tal y como aparece también durante la exposición prolongada a grandes altitudes.

En la enfermedad cardiaca cianótica congénita en niños, los estudios llevados a cabo por Hägä y Cotes (1987), encontraron que en el 89% (24 de 27) de los niños de 4 meses a 10 años de edad con enfermedad cardiaca cianótica congénita, la EPO era la misma que en niños con enfermedad cardiaca acianótica congénita y adultos normales. El resultado de una concentración normal en el grupo cianótico era inesperado, ya que estos niños estaban severamente hipóxicos (con una  $\text{PaO}_2$  entre 5,0 - 8,9 kPa). Existían mecanismos compensatorios que operaban claramente en estos

niños, manifestados por incrementos en la hemoglobina, el hematocrito, la P50 y el contenido en oxígeno arterial comparado con los niños con enfermedad cardíaca acianótica congénita. Aun así, Hägä señala que la compensación a la hipoxia es ciertamente incompleta, puesto que el crecimiento está dificultado, aunque no significativamente más que en los niños acianóticos. En los niños cianóticos, al igual que en los adultos expuestos a grandes altitudes, un incremento en la severidad de la hipoxia (como ocurre en los alpinistas al ascender a altas altitudes) es seguido de un incremento en la EPO.

En los pacientes con enfermedad pulmonar hipoxémica crónica (Wedzicha y col.), la EPO inmunoreactiva serológica estaba aumentada en un 69% de los 16 pacientes con enfermedad pulmonar hipoxémica crónica y policitemia secundaria. En el 31% restante estaba dentro de los límites normales. Entre estos pacientes no se pudieron demostrar elementos predictivos de los niveles, elevados o normales, de EPO. Pero la reducción de la masa de glóbulos rojos por eritroféresis estaba asociada a un incremento en la EPO, sugiriendo que la policitemia podría haber inducido un descenso compensatorio en la EPO.

La policitemia por sobreproducción inapropiada de EPO en una localización normal o ectópica se soluciona eliminando una lesión localizada que produce EPO. En algunos casos, que pueden ser familiares, se encuentra una lesión secretora de EPO no localizada. Estos casos se diagnostican basándose en una concentración de EPO en suero

anormalmente alta, y en uno de estos casos la anomalía fue intermitente.

### **1.3.- RITMOS CIRCADIANOS Y SUEÑO**

#### **1.3.1.- El Ritmo Circadiano Intrínseco en el Hombre.**

En relación a la anatomía y fisiología del sistema circadiano en mamíferos, parece existir un sistema jerarquizado de "osciladores" entre los que se encuentran un regulador muy complejo en el Sistema Nervioso Central (SNC), y múltiples estructuras periféricas subordinadas pero, a la vez, capaces de modificar los efectos de el sistema principal (Pittendrigh, 1974; Mistlberger, 1992; Rusak, 1982; Moore-Ede, Sulzman y Fuller, 1982), de hecho, en modelos animales, determinadas funciones circadianas pueden permanecer prácticamente inalteradas tras la ablación de los elementos responsables dentro del SNC (Fuller, Lydic, Sulzman, et al., 1981; Satinoff y Prosser, 1988; Terman y Terman J., 1985).

Además de la regulación circadiana del sueño en los mamíferos, existen procesos homeostáticos que influyen en él (Massaquoi y McCarley, 1992; Achermann y Borbély, 1992; Borbély y Tobler, 1989; Borbély, Achermann, Trachsel y Tobler, 1989).

El marcador comportamental más sobresaliente en adultos humanos es el ciclo diario sueño-vigilia. En los recién nacidos, el sueño ocupa entre 16-18 h. de 24 h., y la evidencia de la ritmicidad diurna es oscura. A los 3 ó 4 meses tras el nacimiento, los bebés duermen algo menos (14 o 15 h. al día) en 4 ó 5 turnos diarios. En esta fase del desarrollo, aproximadamente dos tercios del sueño se producen en la fase nocturna. Alrededor de los 6 meses de edad, la mayoría de los niños han alcanzado un patrón de sueño

los zeitgebers. Hay determinadas horas en que estos marcapasos son mucho más sensibles al reajuste por estímulos horarios ambientales, y otras horas en las que son resistentes al reajuste.

La dirección y la magnitud de la respuesta del marcapasos circadiano humano a la luz dependen del momento o "fase" en que ocurre el estímulo lumínico. Esta relación, limitada la curva fase-respuesta, significa que hay momentos (por ejemplo, durante la mitad del día) en que la exposición a la luz no hace cambiar la fase del ritmo circadiano. Por otra parte, la exposición a la luz al principio de la noche causa un retraso de fase (alargamiento del ciclo). La exposición a la luz al final de la noche causa un avance de fase (acortamiento del ciclo). Esta dependencia del efecto de la luz en la fase en que se aplica es una característica constante en todas las especies de mamíferos. La razón del uso de la luz para alterar la fase circadiana terapéuticamente se basa en el conocimiento de estas respuestas. El reajuste de fase es el mecanismo que permite al oscilador circadiano ajustarse tras el desplazamiento del zeitgeber. En el "jet lag", la sincronización con el nuevo horario local ocurre como consecuencia del estímulo de la luz del sol local produciendo avances o retrasos de fase. Los estudios de laboratorio han demostrado que el oscilador humano puede cambiar su posición hasta en 12 h. (180 grados) en 3 días con el cuidadoso control del horario de la exposición luz-oscuridad. Sin embargo, estudios actuales del "jet lag" sugieren una respuesta mucho más lenta y más variable.

“fijo” en el que el sueño nocturno está bien consolidado. Los mecanismos de sincronización y la secuencia específica de los sucesos de sincronización en los humanos se desconocen. Probablemente, un oscilador intacto (núcleo supraquiasmático) se asocia con una vía aferente (tracto retinohipotalámico) y se desarrollan los mecanismos efectores apropiados para permitir al niño responder a los estímulos ambientales (por ejemplo, la luz).

Aunque podría pensarse que los humanos tuvieran un ciclo perfecto de 24 h. ligado a la rotación del planeta, éste no es el caso. Se puede determinar el ritmo circadiano intrínseco de un individuo por los procedimientos de aislamiento temporal que permiten al sujeto un “ritmo libre”. Uno puede entonces medir los cambios en una variable fisiológica. Estos estudios muestran claramente que el ciclo circadiano intrínseco de los humanos es de aproximadamente 25 h. Puesto que el periodo del ciclo circadiano intrínseco difiere de 24h, algún factor debe resincronizar el ciclo biológico intrínseco del paciente con el tiempo externo. Aunque existe un gran número de parámetros ambientales con periodicidad de 24h. que pueden servir potencialmente como influencia para la sincronización (“zeitgebers”), existe gran evidencia que sugiere que el ciclo luz-oscuridad es el zeitgeber más importante en los humanos así como en otras especies de mamíferos. Se ha demostrado que la exposición a la luz brillante puede cambiar la fase del reloj circadiano humano. El marcapasos circadiano no tiene capacidad constante de ser reajustado por

Generalmente se piensa que la gente tiene un único ritmo circadiano, los estudios de investigación han demostrado que algunas funciones fisiológicas durante el “ritmo libre” pueden dissociarse o desincronizarse. Por ejemplo, un grupo de funciones puede oscilar en un periodo diferente que otro grupo de funciones. Este proceso, denominado “desincronización interna”, conduce a la aparición de dos periodicidades diferentes en los datos fisiológicos. Algunas funciones (por ejemplo, temperatura corporal, sueño REM, secreción de cortisol) continúan oscilando en un periodo circadiano (cerca de 24 h.), mientras que otras funciones (por ejemplo, sueño de onda lenta y secreción de hormona del crecimiento) muestran periodicidades más largas y más variables. (Moore-Ede, 1983). Algunos investigadores especulan que esta separación representaba la contribución de dos osciladores anatómicos distintos. Ahora parece más bien que las funciones de periodos más largos, ligadas al ciclo descanso-actividad, están marcando el curso horario de la influencia homeostática en el sueño. Así, cuando ocurre esta desincronización interna, algunas funciones pueden estar en fase con el ciclo descanso-actividad, mientras que otras pueden oscilar con el ciclo de la temperatura corporal.

### **1.3.2.- Localización del Marcapasos Circadiano.**

Obviamente, es imposible determinar la localización exacta de las células ejecutantes involucradas en la fisiología del ritmo circadiano en los humanos con la misma exactitud que en los animales de experimentación. Sin embargo, estudios neuroanatómicos han encontrado homologías entre las estructuras animales que se sabe que actúan en el mantenimiento de “horarios” circadianos y el cerebro humano. No se tiene evidencia directa de un reloj biológico funcionando en los fetos humanos. En roedores, se ha documentado la existencia de actividad oscilatoria en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, evidenciado por la actividad metabólica de este núcleo (captación de 2-deoxiglucosa) al ritmo materno. Esta actividad oscilatoria se observa en fetos de rata en el día 19 de la gestación, que es entre 2 y 3 días antes del nacimiento, y está directamente ligado a los ritmos maternos, no a la luz ambiental. Sin embargo, la expresión postnatal de los ritmos circadianos de las crías de rata, por ejemplo, generalmente no se ve durante varias semanas. La documentación previa de un ritmo circadiano de “avance libre” en condiciones constantes era el ritmo de la temperatura del centro corporal comenzado 5 días después del nacimiento. Así, aunque el núcleo supraquiasmático alcanza la capacidad oscilatoria prenatalmente, la expresión de un ritmo abierto controlado por ese núcleo requiere un mecanismo efector intacto; la disponibilidad del núcleo al input ambiental, requiere además una vía aferente intacta, como el tracto

retinohipotalámico.

En los humanos, la presencia del núcleo supraquiasmático ha sido establecida mediante la localización in vitro de receptores de melatonina en el tejido hipotalámico en la 18 semana de gestación. Aunque muchos procesos fisiológicos muestran un ritmo de 24 h. en los humanos, se cree que éstos son conducidos pasivamente por los ritmos maternos y no por un oscilador intrínseco al feto. Por otra parte, se han demostrado ritmos fetales en un grupo de primates, el mono ardilla, en el que los estudios de 2-deoxiglucosa muestran ritmicidad del núcleo supraquiasmático indicando una actividad mascapasos sincronizada con el ambiente. Estos datos no están disponibles en humanos, y la actividad rítmica diaria postnatal de muchos sistemas aparece sólo en las primeras semanas o meses de desarrollo postnatal, aunque evidencia en bebés pretérmino registrada en condiciones constantes (por ejemplo, incubadora) indica que pueden observarse ritmos abiertos incluso en la 29 semana de gestación.

### **1.3.3.- Ritmos circadianos: Relación con el sueño.**

Se reconocen la existencia de ciertas oscilaciones cíclicas en la vida del hombre que afectan a multitud de funciones, la mayoría neurohormonales. Esto es conocido como ritmos circadianos, el más conocido y evidente de los cuales es el ciclo sueño-vigilia, que está en estrecha relación con el ciclo oscuridad-luz.

Múltiples sistemas endocrinos se modifican conjuntamente a las fases de descanso y vigilia del hombre; así, sabemos que la hormona del

crecimiento (GH) (Born, Muth y Fehm, 1988; Medelson, 1987) es secretada en un 80% durante el sueño (en uno o dos largos pulsos en los estadios NREM 3 y 4 del mismo).

Entre las primeras observaciones acerca de la secreción de GH por la noche está una publicación de Hunter, Friend y Strong (1966), que tomaron medidas cada hora de concentraciones de GH durante el día y hasta tres medidas por la noche en nueve sujetos. Las concentraciones de la hormona del crecimiento por la noche se encontró que eran elevadas, lo cual se pensó que era una respuesta en los sujetos que llevaban varias horas sin comer. Quabbe, Schilling y Helge (1966), estudiando sujetos humanos en ayunas, encontraron concentraciones pico de GH varias veces a lo largo de la noche que no estaban relacionadas con los niveles de glucosa en sangre. Aunque no se realizó monitorización EEG, sugirieron que los picos de GH estaban relacionados con los periodos de sueño "más profundos". La relación entre un pico de GH con el comienzo del sueño fue demostrada cuidadosamente por Takahashi, Kipnis y Daughaday (1968). En siete de ocho sujetos humanos apareció un pico de GH en plasma (13-72 ng/ml) durante los primeros 90 min de sueño y duró entre 1,5-3,5 h (Fig. 5-2 y 5-3). Si se retrasaba el comienzo de sueño, el pico de GH también aparecía más tarde. Si se despertaba a los sujetos durante 2-3h y luego se les permitía volver a dormirse, aparecía otro pico de GH. Aparecían picos más pequeños durante la noche y parecían estar relacionados con las fases 3 y 4; el 43% de los picos estaban en estas

fases, aunque sólo suponían un 15% del tiempo total de sueño. La secreción de GH no estaba relacionada con los niveles plasmáticos de glucosa, insulina o cortisol. Los patrones de secreción de GH en un periodo de 24 h varían mucho con la edad. En las primeras semanas de vida, los niveles de GH plasmáticos no muestran ninguna diferencia entre el sueño y la vigilia, y ninguna diferencia entre el sueño “tranquilo” y “activo”. Después del tercer mes, los niveles en vigilia caen considerablemente y son significativamente menores que los niveles durante el sueño. Aproximadamente en este momento, el sueño “tranquilo”, que se cree que es análogo al sueño de ondas lentas del adulto, acaba por dominar el ciclo de sueño del niño. Los niños prepúberes segregan GH durante el sueño pero muy poco durante el estado de vigilia. Durante la adolescencia, aumentan tanto la secreción relacionada con el sueño como la diurna. En adultos jóvenes la secreción relacionada con el sueño es algo menor que en los adolescentes; en los ancianos la secreción relacionada con el sueño está reducida. Se ha especulado que esta secreción disminuída en los ancianos está relacionada con su sueño de onda lenta acortado.

Inicialmente, la secreción de GH parecía estar muy relacionada con el sueño, puesto que había poca evidencia de una influencia circadiana. Sassin y col. (1969), por ejemplo, encontraron que un retraso de 12 h en el ciclo sueño-vigilia se seguía inmediatamente de un retraso en el patrón de secreción de GH, que permanecía relacionado al sueño de onda lenta.

Evidencia más reciente sugiere que también puede haber aspectos circadianos en la regulación de la secreción de GH. Un estudio del jet lag, por ejemplo, descubrió que después de que los sujetos volaran desde Chicago a Bruselas, la GH tendía a secretarse durante la última parte de la noche. Vuelos en cualquier dirección resultaban en una secreción incrementada de GH, debido fundamentalmente al aumento en la magnitud de los picos; la vuelta a la normalidad se retrasaba más (al menos 11 días) después de un vuelo hacia el oeste.

La naturaleza de la relación entre la secreción de GH y el sueño de onda lenta necesita una descripción más detallada. Tal y como se ha mencionado anteriormente, Takahashi y col. (1968) notaron originalmente que aparecía una cantidad desproporcionada de secreción durante el sueño de onda lenta. También es posible que la secreción de GH esté influenciada por el sueño de onda lenta durante los periodos de sueño anteriores al que se esté estudiando. Othmer y col. (1974), estudiando la secreción de GH durante las siestas matutinas, encontraron que no estaba relacionada con la cantidad de sueño de onda lenta durante la siesta ni con la cantidad secretada de GH durante la noche anterior. Se encontró, sin embargo, que los sujetos que más GH secretaban durante las siestas matutinas eran aquellos que tenían la fase 3 más corta durante la noche anterior. Puede merecer la pena seguir la hipótesis de que la secreción de GH está determinada no sólo por la fase de sueño presente en el momento de la secreción, sino también por el patrón de fases del sueño durante el

periodo de 24 h previo.

La relación, si existe alguna, entre la secreción de GH y el sueño REM no está clara. Estudios acerca de la secreción de GH durante la privación de sueño REM no han encontrado ni una secreción de GH cambiada ni aumentada. Una explicación tentadora podría ser que el sueño REM inhibe la secreción del factor liberador de GH. En el estudio del jet lag mencionado anteriormente, las cantidades totales de GH secretada durante el sueño se correlacionaban negativamente con la cantidad de sueño REM y no estaban significativamente relacionadas con el sueño de onda lenta.

La prolactina (PRL) está estrechamente modulada por el sueño, aumentando significativamente durante el mismo. La PRL disminuye durante el sueño REM y aumenta durante el subsiguiente NREM. Van Contes et al. (1981) descubren un ritmo bimodal.

La melatonina, N-acetil-5-triptamina, (Shanahan y Czeisler, 1991; Lewy y Sack, 1989) conocida vulgarmente como "hormona de la oscuridad", es secretada por la glándula pineal durante la noche, siendo prácticamente indetectable durante el día. Existen lazos tan estrechos entre los niveles de melatonina en el hombre y el sistema circadiano sueño-vigilia, que es utilizada como un "marcador" de dicho sistema.

Otras sustancias hormonales tales como el cortisol y la hormona tiroidea, no aparecen en tan estrecha relación con el ciclo sueño-vigilia, manteniendo un ritmo circadiano independiente en parte. Así, en el caso

del cortisol, (Czeisler, Kronaver y Allan, 1989) existe un pico en las primeras horas de la mañana, descendiendo sus niveles a lo largo del día con su nadir en la tarde-noche. El sueño, en sí, únicamente afecta de forma leve a la secreción de corticotropina y cortisol.

Respecto a las hormonas tiroideas, (Parker, Pekary y Hershman, 1987) parecen existir dos diferentes modalidades en la regulación de su secreción circadiana: una de ellas que está sujeta al ciclo sueño-vigilia, disminuyendo la producción de hormona estimulante tiroidea durante la noche; y otra, que presenta un ritmo circadiano propio e independiente.

## EJEMPLOS DE RITMOS CIRCADIANOS EN MEDICINA Y FISIOLOGÍA

### Sistema Orgánico

Función Renal	Excreción Urinaria de $K^+$ , $Na^+$ , $Cl^-$ , $Ca^{++}$ , $Mg^{++}$ , $H_2O$
Sistemas Endocrinos	Cortisol, Hormona del crecimiento, insulina, renina, aldosterona, testosterona, tirotropina, Hormona Lutinizante, esteroides gonadales, melatonina.
Sistema	
Gastrointestinal	Secreción ácida, función hepática.
Función Respiratoria	Broncoconstricción.
Sistema Cardiovascular	Presión sanguínea, output cardíaca, ritmo cardíaco.
Termoregulación	Temperatura en un período de 24-h.
Hematología	Recuento leucocitario, hemostasis, factores de coagulación.
Sistema Inmune	Hipersensibilidad inmedita, función leucocitaria, de-toxificación de toxinas bacterianas.
Metabolismo de Drogas	Salicilatos, anfetaminas, sulfonamidas, opiáceos, anestésicos, histamina, heparina.
Síntesis de ADN	Médula osea, tracto intestinal
Células Neoplásicas	Modelos animales, resistencia y susceptibilidad a qui-mioterapia y radioterapia.

### **1.3.4.- Clasificación internacional de trastornos del sueño.**

Se ha utilizado la clasificación de trastornos de sueño de la asociación norteamericana de trastornos de sueño (A.S.D.A.) de 1990 que sustituía a la utilizada hasta esa fecha que era la de 1979.

#### **Esquema de clasificación:**

##### ***1. Dissomnias:***

- a) Trastornos intrínsecos del sueño.
- b) Trastornos extrínsecos del sueño.
- c) Trastornos circadianos del sueño.

##### ***2. Parasomnias:***

- a) Trastornos del despertar (arousal).
- b) Trastornos de transición sueño-vigilia.
- c) Parasomnias habitualmente asociadas al sueño REM.
- d) Otras parasomnias.

##### ***3. Trastornos del sueño médico/psiquiátricos:***

- a) Asociados a trastornos mentales.
- b) Asociados a trastornos neurológicos.
- c) Asociados a otros trastornos médicos.

#### **4. *Enfermedades propuestas como trastornos de sueño.***

##### **1. *Dissomnias:***

###### *a) Trastornos intrínsecos de sueño:*

1. Insomnio psicofisiológico.
2. Sensación subjetiva errónea de sueño.
3. Insomnio idiopático.
4. Narcolepsia.
5. Hipersomnia recurrente.
6. Hipersomnia idiopática.
7. Hipersomnia postraumática.
8. Síndrome de apnea obstructiva de sueño.
9. Síndrome de apnea central de sueño.
10. Síndrome de hipoventilación alveolar central.
11. Trastorno de movimiento periódico de un miembro.
12. Síndrome de piernas inquietas.
13. Otros trastornos DIMS no especificados.

###### *b) Trastornos extrínsecos del sueño:*

1. Inadecuada higiene de sueño.
2. Trastorno de sueño ambiental.
3. Insomnio de altitud.
4. Trastorno de sueño de adecuación.
5. Síndrome de sueño insuficiente.
6. Trastorno de deshorario.

7. Trastorno asociado al inicio del sueño.
8. Insomnio por alergia alimentaria.
9. Síndrome del comedor (bebedor) nocturno.
10. Trastornos de sueño causados por hipnóticos.
11. Trastornos del sueño causados por estimulantes.
12. Trastornos del sueño causados por el alcohol.
13. Trastornos del sueño causados por agentes tóxicos.
14. Otros trastornos no especificados.

c) *Trastornos circadianos del sueño:*

1. Síndrome de cambio de zona horaria (Jet-lag).
2. Trastornos de sueño causados por trabajo continuado.
3. Patrón irregular de sueño-vigilia.
4. Síndrome de fase retrasada de sueño.
5. Síndrome de fase adelantada de sueño.
6. Ausencia del ciclo sueño-vigilia de 24 horas.
7. Otros trastornos circadianos no especificados.

**2. Parasomnias:**

a) *Trastornos al despertar (arousal):*

1. Despertar confusional.
2. Sonambulismo.
3. Terrores nocturnos.

b) *Trastornos de transición sueño-vigilia:*

1. Trastornos de movimiento rítmico.

2. Sobresaltos/contracciones repentinas al iniciarse el sueño.
3. Parlamentos nocturnos.
4. Calambres de piernas nocturnos.

c) *Parasomnias habitualmente asociadas al sueño REM:*

1. Pesadillas.
2. Parálisis de sueño.
3. Sueño alterado por la erección.
4. Erecciones dolorosas durante el sueño.
5. Asistolia nocturna desencadenada en sueño REM.
6. Trastorno conductual del sueño REM.

d) *Otras parasomnias:*

1. Ataques de bruxismo durante el sueño.
2. Enuresis.
3. Síndrome de deglución anormal durante el sueño.
4. Disonía paroxística nocturna.
5. Síndrome de muerte súbita nocturna sin explicación.
6. Ronquido primario (no obstructivo).
7. Apnea del sueño en la infancia.
8. Síndrome de hipoventilación central en la infancia.
9. Síndrome de muerte súbita del lactante.
10. Mioclonus nocturno benigno neonatal.
11. Otras parasomnias no especificadas.

### **3. Trastornos del sueño asociados a trastornos médico/psiquiátricos:**

#### *a) Asociados a trastornos mentales:*

1. Psicosis.
2. Trastornos emocionales.
3. Trastornos de ansiedad.
4. Trastornos de pánico.
5. Alcoholismo.

#### *b) Asociados a trastornos neurológicos:*

1. Trastornos cerebrales degenerativos.
2. Demencia.
3. Parkinson.
4. Insomnio familiar progresivo.
5. Epilepsia nocturna.
6. Status epilepticus del sueño.
7. Migraña nocturna.

#### *c) Asociados a otros trastornos médicos:*

1. Enfermedad del sueño.
2. Isquemia cardiaca nocturna.
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
4. Asma nocturna.
5. Reflujo gastroesofágico durante el sueño.
6. Úlcera péptica.
7. Fibrositis.

#### **4. Trastornos de sueño propuestos:**

1. Patrón de sueño corto.
2. Patrón de sueño alargado.
3. Síndrome de pseudovigilancia.
4. Mioclonus parcial.
5. Hiperhidrosis del sueño.
6. Trastornos del sueño relacionados con la menstruación.
7. Trastornos del sueño relacionados con el embarazo.
8. Alucinaciones hipnagógicas terroríficas.
9. Taquipnea neurogénica de sueño.
10. Laringoespasma de sueño.
11. Síndrome de ahogo durante el sueño.

### **1.3.5.- Melatonina.**

La melatonina es una sustancia de características neuroendocrinas, producida fundamentalmente por la glándula pineal.

Su aislamiento fue realizado por Lerner et al. (Lerner y col., 1958) a partir de extractos pineales bovinos. En 1984, Vakkuri y col., descubrieron la iodomelatonina, lo cual permitió el estudio de la farmacocinética, segundos mensajeros, mecanismos de acción de la melatonina, así como el estudio y distribución de sus receptores.

Químicamente, la melatonina es N-Acetil-5-Metoxitriptamina, y se sintetiza a partir del triptófano. Es una sustancia filogenéticamente muy antigua, presente en la mayoría de las especies animales, incluso las más inferiores, y que ha sufrido pocas variaciones bioquímicas a lo largo de la evolución.

En ausencia de luz (noche en el ciclo luz-oscuridad) se produce un aumento de la síntesis de melatonina por la glándula pineal en respuesta a estímulos eléctricos originados en neuronas procedentes del núcleo supraquiasmático (Moore y Klein, 1974). Estas neuronas, a su vez, reciben impulsos procedentes de la retina, y envían señales vía núcleo paraventricular, al Sistema Nervioso Simpático (SNS) cervical (ganglio cervical superior); desde aquí, surgen terminaciones nerviosas en conexión con la membrana de los pinealocitos.

También han sido halladas fibras nerviosas entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y la glándula pineal que pueden tener su función en la

síntesis de melatonina, la que se une a receptores alfa y beta adrenérgicos en la membrana del pinealocito provocando una serie de mecanismos intracelulares que regulan la síntesis de melatonina.

Es posible, sin embargo, que existan otros mecanismos diferentes, directamente dependientes del ciclo luz-oscuridad, implicados en la melatoninogénesis (Deguchi, 1979).

Se conocen diversos lugares extrapineales productores de melatonina, entre ellos la retina, el cuerpo ciliar del iris (Aimoto y col., 1985), la glándula de Harderian (Menéndez-Pelaez y col., 1987), la glándula lacrimal (Mhatre y col., 1988), existiendo, al igual que en la glándula pineal, una ritmicidad en su producción con niveles máximos nocturnos (Aimoto y col., 1985; Menéndez-Pelaez y col., 1987; Mhatre y col., 1988; Yu y col., 1981; Nowak y col., 1989).

En el ojo, se ha demostrado fehacientemente la producción endógena de melatonina (Quay, 1965). La melatonina retiniana se produce con una ritmicidad paralela a la de la pineal, bien directamente regulada por el SNC o por el ciclo luz-oscuridad.

Asimismo, los ritmos pineal y retiniano de melatonina son independientes (Yu y col., 1981) como lo demuestra la continuidad en la producción de esta sustancia por la retina tras la sección del nervio óptico, aunque, sin embargo, la piealectomía eleva de forma compensatoria la melatonina producida por la retina.

La melatonina producida por el cuerpo ciliar del iris también tiene una

ritmicidad paralela a la pineal (Yu y col., 1990) y es posible que esté implicada, a nivel local, en la regulación del humor acuoso y la presión intraocular.

Los receptores de la melatonina en el organismo tienen una amplia distribución en el SNC: (Dubocovich, 1985; Vanecek, 1988) hipotálamo, cortex frontal, plexos coroideos, arterias vertebrales y arterias del polígono de Willis, y órganos periféricos, ojo (Dubocovich y Takahashi, 1987; Dubocovich, 1985), Glándula de Harderian (López González y col., 1991), bazo (Lee y col., 1991), glándulas adrenales, tracto gastrointestinal de algunas especies y ciertas neoplasias.

El metabolismo de la melatonina es fundamentalmente hepático y renal, excretándose en orina como hidroximelatonina.

Se postulan una gran variedad de acciones para esta hormona, que permanecen, sin embargo, desconocidas en profundidad. La acción de la melatonina retiniana parece ser puramente local, pudiendo afectar al movimiento retinomotor, migración de pigmentos y proliferación celular (Davson, 1990). Tal vez su más importante función biológica sea su implicación en los ritmos circadianos (Armstrong, 1989). Es bien conocido que la melatonina es producida durante las horas de oscuridad y que la exposición a una elevada intensidad de luz durante la noche suprime la secreción de melatonina. En condiciones normales, durante las horas de luz, la melatonina en plasma es prácticamente indetectable.

En vertebrados, se ha sugerido que el sistema circadiano esté localizado

en diferentes estructuras interrelacionadas entre sí: la retina, el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal. Se postula la capacidad de la melatonina como sustancia cronobiótica, es decir, capaz de restaurar el ritmo circadiano en trastornos que afecten al ciclo sueño-vigilia a corto y largo plazo y/o prevenir su aparición. De hecho, múltiples experimentos parecen apoyar el papel beneficioso de la melatonina en trastornos por retraso de la fase del sueño (Dahlitz y col., 1991) al ser administrada exógenamente durante el tiempo y en el momento adecuados, así como en el llamado jet-lag (Skene y col., 1989; Petrie y col., 1989), aunque otros muestran resultados controvertidos (Sack y Lewy, 1988).

Es conocida también la existencia de trastornos del ciclo sueño-vigilia en pacientes ciegos, probablemente por la falta de supresión diurna en la secreción de melatonina. Algunos autores obtienen resultados alentadores mediante el tratamiento exógeno con melatonina (Sarrafzadeh y col., 1990; Sack y col., 1990).

En un estudio publicado recientemente (Czeisler y col., 1995), se demuestra que una determinada subpoblación de enfermos ciegos es capaz de suprimir el pico endógeno de melatonina tras la exposición a la luz brillante.

Ninguno de estos pacientes tenía historia previa de insomnio, al contrario de los sujetos con respuesta negativa a la luz. Los resultados de este ensayo parecen establecer la existencia de un sistema independiente de interconexión entre la retina y el SNC, o bien la mayor sensibilidad de

los humanos a la percepción de la luz que a la influencia circadiana de la misma.

Otra de las funciones asignadas, es su posible influencia en el mecanismo de envejecimiento celular (Reiter y col, 1993), actuando como factor protector, al ser una sustancia con propiedades antioxidantes. También se postula su capacidad de protección de los sistemas nucleares celulares ante diferentes lesiones en estudios en los que se establece su capacidad anticancerígena (Blask, 1993).

En relación al sistema inmunológico, la melatonina parece promover la respuesta inmune (Ader y col., 1991) cuando dicho sistema esté previamente estimulado y, al ser administrada exógenamente, únicamente presenta esta acción si es administrada al comienzo de la fase nocturna, siendo inefectiva durante las horas del día, como muestran experimentos con animales. Su acción se centra preferentemente sobre antígenos T-dependientes.

Otros estudios (Maestron y col., 1986), atribuyen a la melatonina la capacidad de revertir los efectos deletéreos sobre el sistema inmune del stress y ciertas drogas inmunodepresoras si se administra en el momento adecuado.

En la inmunoterapia del cáncer, se ha utilizado como experimental la melatonina de forma coadyudante al tratamiento con interleukina-2, encontrándose que su administración conjunta permite reducir la dosis efectiva de esta última y disminuir algunos efectos secundarios de la

misma.

Determinadas enfermedades autoinmunes pueden empeorar en condiciones de supresión a la luz (niveles de melatonina continuamente elevados) como muestran experimentos con ratones (Hansson y col., 1990).

El sistema termorregulador en humanos parece estar muy estrechamente relacionado con el ritmo endógeno de melatonin, de forma que, cuando los niveles de melatonina son máximos (pico nocturno), la temperatura corporal es la mínima detectada.

La supresión de la síntesis de melatonina mediante exposición a luz brillante durante la noche, provoca asimismo la elevación de la temperatura corporal (Badia y col., 1990). Si la exposición a la luz brillante ocurre durante las horas del día, no se aprecian modificaciones en la temperatura basal, es decir, que el efecto de la luz intensa sobre la temperatura corporal está restringida al periodo melatonínico nocturno. Asimismo, la melatonina produce un descenso de la temperatura basal al ser administrada exógenamente.

Existen conexiones nerviosas entre el área preóptica del hipotálamo y la médula espinal (responsables de los cambios de temperatura) y la glándula pineal, que establecen la base anatomofisiológica que implica a la melatonina en la termorregulación.

Se ha demostrado también que los fármacos que inhiben la síntesis de melatonina, tales como los antiinflamatorios no esteroideos, pueden elevar

la temperatura corporal (Badia y col., 1992), sobre todo la nocturna. Estos medicamentos provocan insomnio en determinados sujetos, probablemente por su efecto melatonin-dependiente de la afectación del ciclo sueño-vigilia.

Existen enfermedades como la esquizofrenia y algunos trastornos alimentarios (Ferrari y col., 1990) como la Bulimia y la Anorexia, en las que la temperatura basal se encuentra descendida, al contrario que los niveles de melatonina. En la depresión endógena y premenstrual, la melatonina nocturna aparece descendida y la temperatura corporal elevada.

En 1996 Shafii; MacMillan., Key y col. miden en niños y adolescentes deprimidos los niveles de melatonina en un grupo de pacientes cuya edad oscila entre 8 y 17 años y concluyen que es utilizable para el diagnóstico diferencial entre depresión mayor con ó sin psicosis y de los controles siendo mayor el nivel en los que no tenían psicosis. Este estudio parece interesante si se comprueba en series más amplias y de una manera clara.

Durante el ciclo menstrual, se aprecia un aumento de la temperatura basal durante la ovulación, coincidiendo con un pico de melatonina nocturno más débil. También con la edad (Iguchi y col., 1982), se observa un ascenso de la temperatura corporal y un pico melatonínico más corto.

Otras funciones orgánicas probablemente afectadas por la melatonina son: la reproductiva, el estímulo de la producción de hormonas suprarrenales, cierta acción reguladora de la tensión arterial, y un efecto

benzodiacepínico a nivel del SNC.

### **1.3.7.-Ritmo circadiano de eritropoyetina.**

Existen numerosos estudios acerca de la variación diaria de los niveles séricos de eritropoyetina, la mayoría de los cuales (Fitzpatrick y col., 1993; Cahan y col., 1992; McKeon y col., 1990; Wide y col., 1989) encuentran, en sujetos sin patología relacionada con el sueño, un punto en el que la eritropoyetina plasmática es máxima y un momento en que sus niveles son mínimos. Ello varía según los autores, de forma que el zenit se obtiene a las 20, 22 y 1 hora, y el nadir a las 8, 5 y 13 horas respectivamente (las determinaciones de esta Tesis se hicieron entre 8 - 10 horas a.m.).

Los pacientes con Síndrome de Apnea del Sueño poco severa mantienen en algunos estudios un ritmo de secreción de EPO similar al de los sujetos sanos, mientras que en los grados más severos de la enfermedad parece perderse este ritmo circadiano. Otros ensayos, por el contrario, no muestran variación de los niveles de EPO obtenidos a diferentes horas del día en sujetos con y sin apneas del sueño.

De todos estos ensayos, de apariencia tan discordante, parece posible, sin embargo, extraer ciertas conclusiones preliminares: La EPO, siempre que no estén alterados los mecanismos de su producción y permanezcan intactos los sensores que estimulan su secreción, se elevaría ante niveles de hipoxemia tisular variables; según la agudeza o cronicidad del proceso, y actuaría como una llave a nivel medular, permitiendo que los efectos

producidos a dicho nivel (poliglobulia fundamentalmente) fuesen suficientes para cubrir la demanda actual, pudiendo, por lo tanto, normalizar su secreción hasta que un nuevo cambio en las necesidades tisulares volviese a disparar su producción.

## **1.4.- SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO (SAOS).**

### **1.4.1.- Historia.**

Se define Apnea del Sueño (Gotfried y Quan, 1984; Tobin y col., 1983) como la ausencia de flujo de aire que ocurre durante el sueño, de una duración mínima de diez segundos, considerándose normal la aparición de hasta 5 apneas por hora de sueño. Según la American Sleep Disorders Association (1990), se define por la presencia en el polisomnograma de más de 5 apneas obstructivas de una duración superior a 10 segundos, por hora de sueño, asociadas a desaturación de oxígeno, “despertares” frecuentes y braditaquicardia, con o sin un Test de Latencia Múltiple de Sueño (MSLT) que muestre una latencia media al sueño inferior a 10 minutos. No siempre el diagnóstico es polisomnográfico completo por razones, entre otras, la escasez de unidades de sueño. Se utiliza también técnicas de despistaje para el estudio de la enfermedad, por ejemplo, los estudios ambulatorios en los que puede hacerse una polisomnografía incompleta dirigida fundamentalmente a parámetros respiratorios como ocurre con el MESAN IV o incluso la simple pulsioximetría, que se han valorado de forma distinta según las escuelas, siendo a este respecto interesante la editorial de García Rio y Villamor León (1996) con motivo del estudio publicado por Sánchez –Alarcos, Alvarez Sala y col. (1996) con un estudio de 100 pacientes con un equipo portátil.

Desde la descripción de Burwell y col. (1956) de la obesidad extrema asociada a hipoventilación (síndrome de Pickwick), han sido numerosos

los estudios que nos han llevado al conocimiento actual de esta patología. Gastaut y col. (1965), y Jung y col. (1965) fueron los primeros que, simultáneamente realizaron estudios poligráficos en pacientes con el denominado “síndrome de Pickwick”. Así, pronto se puso de manifiesto que la apnea se presentaba también en pacientes que no mostraban las características del síndrome descrito originariamente por Burwell (fallo cardíaco derecho, policitemia, obesidad y somnolencia), como queda reflejado en el trabajo publicado por Guilleminault y col. (1972), a partir del cual se introduce el concepto de Apnea Obstructiva del Sueño.

A mediados de los ochenta, Lugaresi y col. (1984) indicaron que el ronquido podría ser el “estadio 0” del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Recientes investigaciones de Guilleminault y Stoohs (1991) han cuestionado nuevamente esta noción al demostrar que una resistencia anormal de la vía aérea, frecuentemente acompañada de una respiración ruidosa (aunque no siempre), que no produce una significativa disminución de la saturación de oxígeno y no afecta cuantitativamente al registro de flujos aéreos puede, sin embargo, fragmentar el sueño dando lugar a la queja clínica de cansancio, somnolencia, o ambas, entidad que conocemos como Síndrome de Resistencia Aumentada en la Vía Aérea.

El último trabajo que evalúa la prevalencia de la enfermedad, realizado por Young y col. (1993) sobre una muestra de 602 sujetos con edades comprendidas entre 30 y 60 años, señala que el 4% de las mujeres y el 9% de los hombres tienen 15 ó más episodios de apnea-hipopnea por hora de

sueño, nivel que requiere consideración de tratamiento en la mayoría de los centros. Dichos autores concluyen que el 2% de las mujeres y el 4% de los hombres padecen un grado importante de Apnea Obstructiva de Sueño.

#### **1.4.2.- Fisiología respiratoria durante el sueño en el SAOS.**

La progresiva disminución en la permeabilidad de la vía aérea que demuestra un ronquido temprano tendrá consecuencias sobre el flujo aéreo, la ventilación, la estimulación del sistema nervioso autónomo y el sueño, tanto en términos de continuidad como del número de horas dormidas. La modificación de estas variables influirá, asimismo, en los componentes implicados en el funcionamiento normal y la coordinación de la vía aérea durante el sueño.

Las quejas, signos y síntomas que definen este síndrome son el resultado de la repetida obstrucción, parcial o completa, de la vía aérea durante el sueño. Mientras la obstrucción parcial o HIPOPNEA se define como la reducción en los flujos aéreos de un 50% sobre el nivel basal con una duración de al menos 10 segundos, la obstrucción completa o APNEA se define como una ausencia de flujo de aire de igual duración.

Si el esfuerzo respiratorio permanece durante la apnea, se denomina OBSTRUCTIVA, mientras que si la apnea ocurre sin esfuerzo respiratorio se denomina CENTRAL. En algunos casos, empieza siendo central (ausencia de flujos y esfuerzos) y termina siendo obstructiva (ausencia de flujos con esfuerzos respiratorios), caso de la apnea MIXTA.

Durante el sueño N-REM (Non Rapid Eye Movement), o No-MOR (no Movimiento Ocular Rápido), la actividad de los músculos inspiratorios, faríngeos y de la laringe disminuye, mientras que la actividad del músculo diafragmático se conserva igual que en el estado de vigilia. Durante el sueño REM (Rapid Eye Movement), o MOR (Movimiento Ocular Rápido), el tono de estos músculos disminuye o desaparece. En los animales se observa que la respuesta de activación cortical a la hipercapnia, hipoxia, y estimulación de la laringe y vías respiratorias, es menor durante el sueño MOR con respecto al N-MOR, lo que explica que durante sueño MOR las apneas puedan ser más prolongadas y severas.

En el sujeto despierto, cada inspiración se acompaña de un aumento de la actividad de los músculos de la faringe, que produce una pequeña dilatación de su apertura, necesaria para combatir la disminución que ocurre durante la inspiración por presión intraluminal. Durante el sueño, especialmente en la fase MOR, existe una disminución de la actividad de estos músculos durante la inspiración y, por lo tanto, la presión negativa intraluminal es más negativa, siendo menor la fuerza de aquellas que intentan dilatar la faringe, por lo que puede desarrollarse una obstrucción parcial que produce ronquido por aumento de la velocidad del aire y vibración de partes blandas del paladar y pilares. Se ha comentado si existiría una afectación en las fibras musculares de los músculos faríngeos o reducción de las motoneuronas alfa y de fibras tipo I y IIb y aumento del tipo IIa (Smirne y col. 1991).

### **1.4.3.- Clínica de la Apnea Obstructiva del Sueño.**

No siempre la presentación clínica del SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño) es fácil y evidente. Los pacientes pueden no reconocer o malinterpretar parte de sus síntomas por lo que resulta muy importante la colaboración de la familia o compañeros de habitación o dormitorio. Asimismo, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes muestran todo el complejo sintomático, que estará en parte relacionado con el tiempo y la severidad del cuadro clínico. Cabría distinguir entre dos tipos de síntomas: los que aparecen durante el sueño y los que aparecen durante la vigilia.

#### **1.4.3.1.- Síntomas nocturnos:**

*Ronquido.* La más frecuente causa de consulta. Ruidoso y frecuentemente asociado con bufidos e interrumpido por periodos de silencio (episodios de apnea), con una explosión final muy ruidosa, es la más común de las características clínicas. En una revisión de 358 pacientes examinados en nuestra unidad, un 33% acudieron con la queja fundamental de ronquido. Puede alcanzar más de 65 decibelios. Está presente en el 68% de los casos de Síndrome de Apnea de Sueño (SAOS) desde una edad temprana (comienzo de los 20), habiendo empeorado considerablemente en los últimos años anteriores a la consulta. La atención que se ha prestado a este hecho ha sido escasa y, sin embargo, representa una importante causa de problemas familiares que conduce frecuentemente a la utilización de dormitorios separados o incluso al

divorcio.

*Actividad motora anormal durante el sueño.* Los pacientes pueden quejarse de un sueño agitado, que viene reflejado por un aumento en los cambios posturales y sacudidas durante la noche. El tipo de movimiento varía desde el simple movimiento de las extremidades hasta amplios movimientos de brazos y piernas que conducen a inconscientes manotazos o patadas al compañero de cama. Con frecuencia se asocia a Mioclonus.

*Fragmentación del sueño.* Los síntomas previamente descritos producen un sueño más fragmentado, aunque los pacientes no sean conscientes de la frecuencia e intensidad de dicha fragmentación. Sin embargo, pueden encontrarse despiertos en mitad de la noche, refiriendo quejas de insomnio, lo cual es más frecuente en pacientes con síntomas moderados o leves, en los primeros estadios de la enfermedad o en el caso de pacientes con una apnea central.

*Episodios de asfixia durante el sueño.* Algunos pacientes se despiertan con la sensación de falta de aire o de ahogo durante la noche. Este fenómeno puede ser mayor en pacientes con gran laxitud de la ATM (articulación temporo-mandibular).

*Reflujo gastroesofágico.* La obstrucción de la vía aérea superior se asocia con significativos cambios en la presión gástrica y esofágica. Los cambios en la presión gástrica pueden explicar las quejas de acidez y reflujo (frecuentes incluso en la población sin SAOS, pudiendo justificar en ocasiones una queja de insomnio) que refieren numerosos pacientes

con SAOS.

La monitorización de la presión gástrica mediante un balón esofágico muestra que, en sujetos con un buen tono muscular abdominal, la presión gástrica alcanza una presión positiva que puede fácilmente producir reflujo. Igualmente, se ha observado en algunos pacientes con SAOS el excepcional desarrollo de laringoespasma con frecuentes síntomas de reflujo durante el sueño, así como crisis de broncoespasmo.

*Nicturia.* Constituye una queja frecuente en pacientes con SAOS. Un 28% refiere de 4 a 7 micciones nocturnas. En ocasiones, requiere un diagnóstico diferencial con el prostatismo, que además podría darse asociado. Se cree que la confusión, el aumento de la presión intraabdominal y, probablemente, la secreción de péptido natriurético auricular pueden contribuir a este síntoma.

*Sudoración nocturna.* Este síntoma se relaciona con lo agitado del sueño y los cambios posturales frecuentes de estos pacientes. Es referido por el 66% de los pacientes con SAOS.

#### **1.4.3.2.- Síntomas diurnos:**

*Somnolencia diurna excesiva.* Queja común en los pacientes con SAOS, aunque puede no percibirse como excesiva, dada la subjetividad del término. Sin embargo, incluso antes de cualquier valoración objetiva, la mera observación durante la entrevista revela que dichos pacientes pueden ser conscientes de que se amodorrán mientras ven televisión o leen el periódico, o bien referir dificultades para permanecer alerta

mientras conducen durante largas distancias. En ocasiones, la somnolencia es más obvia para el entorno que para el propio paciente. Las consecuencias de una somnolencia excesiva son que los pacientes pueden referir conductas automáticas, deterioro del rendimiento, incapacidad para concentrarse, deterioro de la memoria y el enjuiciamiento, incapacidad para tomar decisiones rápidas e incluso desorientación temporal y confusión matutina. En ciertas ocasiones, una somnolencia severa puede conducir también a la aparición de alucinaciones hipnagógicas.

*Cambios en la personalidad.* Accesos de conducta anormal y cambios en la personalidad pueden ser la consecuencia de un sueño nocturno fragmentado y la excesiva somnolencia diurna. Agresividad, marcada irritabilidad, repentinas explosiones de ansiedad y reacciones depresivas constituyen los cambios más frecuentes.

*Problemas sexuales.* Es una queja que los pacientes no suelen referir de forma espontánea, aunque se ha señalado que un 28% refiere disminución de la libido o incluso impotencia.

*Cefaleas.* Los dolores de cabeza pueden despertar al paciente en mitad de la noche, o bien ser matutinos. Se describen frecuentemente como frontales o difusos. En general, mejoran o desaparecen una vez que el paciente se ha despertado pero pueden durar varias horas. Es frecuente su aparición tras largas siestas. En ocasiones, resulta difícil de diferenciar de la cefalea en racimo que pueden presentarse durante el sueño en algunos pacientes.

*Pérdida de audición.* Aunque no es un síntoma muy importante en este cuadro, debemos cuestionarnos en qué medida el fuerte ronquido y los otros mecanismos que se producen en la faringe pudieran contribuir a su desarrollo.

#### **1.4.4.- Evaluación clínica del SAOS.**

Como en cualquier otra patología, los pacientes requieren una historia clínica así como una exploración física general completa, con especial atención al sistema respiratorio, neurológico, hematológico, digestivo y cardíaco, sin olvidar que todos los sistemas, o la mayoría de ellos, pueden estar implicados en este trastorno. De cualquier forma, sólo nos referiremos a aquéllos más fundamentales en su evaluación.

*Obesidad.* La obesidad contribuye de manera importante al desarrollo del SAOS en muchos casos. Al menos dos tercios de una muestra de mil personas con SAOS muestran sobrepeso (por encima del 20% del peso ideal para su edad y estatura). Es especialmente importante evaluar la infiltración grasa del abdomen, cuello y garganta. La distribución de la presión atmosférica en el tejido corporal es diferente en posición supina o erecta. La infiltración grasa del cuello contribuirá a la disminución del espacio faríngeo. Igualmente, resulta importante la relación peso-estatura o índice masa corporal. Se ha señalado, además, que la hipertensión está más directamente unida a la obesidad que al SAOS, aunque un efecto independiente del ronquido, per se, no puede ser excluído.

*Macizo facial.* La exploración de la anatomía oronasofacial nos aportará importantes datos para evaluar a estos pacientes. Hay que evaluar la presencia o no de dentadura o prótesis dentales, tamaño y consistencia de la lengua, presencia o no de edema faríngeo o coloración rojiza anormal de la faringe, aspecto del paladar blando y su tamaño, longitud y posición de la úvula, presencia o no de tejido linfoide (hipertrofia amigdalár) y su cantidad, aspecto de las fosas nasales, incluyendo su colapso con la inspiración particularmente en posición supina, y cualquier evidencia de trauma o anomalía congénita. Es conveniente realizar una cefalometría que nos servirá para medir el espacio aéreo posterior, la longitud del paladar blando y posición del hioides y la posible presencia de retrognatía y cualquier otra anomalía craneofacial.

*Policitemia.* La policitemia es frecuente. Los gases arteriales suelen ser normales, aunque en algunos casos puede haber hipoxia e hipercapnia, sobre todo cuando se asocia a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En experimentación animal se ha comprobado que la hipoxemia intermitente produce un incremento del hematocrito y el peso del ventrículo derecho. También se ha demostrado en algunos sujetos con EPOC una elevación de la concentración de eritropoyetina durante la noche. La hipoxemia es un estímulo para la eritropoyesis, lo que supone en estos pacientes un aumento del hematocrito y la hemoglobina. Todo ello hace que en algunos pacientes la presencia de una policitemia no clara nos deba hacer pensar en el despistaje de SAOS.

#### **1.4.5.- Factores que pueden agravar el SAOS.**

Una serie de factores que, en cierta medida, el paciente puede controlar pueden agravar un SAOS. Entre otros, se incluyen factores ambientales, tóxicos y elementos higiénicos.

Particularmente el alcohol cuando es ingerido cerca de la hora de acostarse, aumenta el número de obstrucciones completas y prolonga su duración. Igualmente, los fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), como los hipnóticos o tranquilizantes, ingeridos próximos a la hora de acostarse, producen un efecto similar al del alcohol. La privación parcial de sueño puede tener también un impacto en determinados sujetos. De forma similar, las alergias respiratorias y factores ambientales como el tabaco, determinados ámbitos laborales o estar a una altitud superior a 1.500 metros pueden agravar apneas obstructivas de sueño moderadas.

El SAOS puede asociarse a otros trastornos así un paciente con apnea obstructiva de sueño puede padecer otro síndrome clínico, parcial o completamente responsable de la obstrucción intermitente de la vía aérea durante el sueño. Así, la apnea obstructiva de sueño puede asociarse con trastornos pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con trastornos neuromusculares que envuelvan la caja torácica, como la distrofia miotónica, la poliomielitis o la cifoescoliosis, o con trastornos endocrinológicos, como la enfermedad de Cushing o el hipotiroidismo, o agravar o complicarse por un trastorno digestivo como el reflujo

gastroesofágico o la hernia de hiato.

#### **1.4.6.- Cambios hemodinámicos durante el SAOS.**

La presión arterial sistémica y la pulmonar se ven afectadas por la apnea obstructiva del sueño, elevándose con cada episodio de apnea, para regresar a los niveles basales cuando se reinicia la ventilación. La hipertensión arterial se presenta en un 40% de los pacientes con SAOS, y entre el 20-40% de los hipertensos muestran apneas nocturnas, fenómeno que se suele relacionar con un aumento de la actividad simpática secundaria a la hipoxia. Cuando los episodios de apnea ocurren en rápida sucesión pueden alcanzarse valores de presión diastólica tan altos como 130/160 mmHg. De forma similar, la presión arterial pulmonar aumenta cíclicamente con cada episodio de apnea, alcanzándose valores sistólicos de 50 a 90 mmHg. Este aumento puede dividirse en dos segmentos, un incremento gradual durante los dos primeros tercios del suceso y posteriormente un aumento brusco al final del episodio de apnea. En pacientes con apneas repetidas, estos cambios hemodinámicos cíclicos pueden conducir a hipertensión arterial sistémica o pulmonar severa al final de la noche.

Dos importantes estudios sobre hipertensión y ronquido, llevados a cabo en poblaciones de varios cientos de individuos han llegado a la misma conclusión: cuando otros factores como la obesidad se eliminan, el ronquido correlaciona significativamente con hipertensión.

El gasto cardíaco decrece gradualmente durante el curso de la apnea, pudiendo disminuir hasta un 50% con respecto al nivel preapneico. Al final de la apnea aumenta, alcanzando niveles del 150% sobre el nivel preapneico.

Durante el suceso obstructivo en el sueño N-REM, la frecuencia cardíaca es más baja durante el primer tercio de la apnea y aumenta desde ese momento hasta el final. Durante la fase REM, la frecuencia cardíaca media es menor durante el último tercio del suceso obstructivo. La presión arterial sistólica, diastólica y media aumenta durante el sueño REM y N-REM, independientemente de si el gasto cardíaco se mantiene, incremento que se interpreta como indicación de un aumento global en la resistencia periférica durante el suceso obstructivo. Las arritmias cardíacas en relación con la apnea son comunes. Se observan asociadas a los sucesos obstructivos y esencialmente cuando la saturación de oxígeno cae por debajo del 70%. Las más observadas en una amplia muestra de 400 pacientes revisados fueron el "paro sinusal" de una duración entre 2,5 a 13 segundos (11%) y la bradicardia sinusal, con frecuencia cardíaca por debajo de 30 latidos por minuto (7%). El bloqueo auriculoventricular de segundo grado, la taquicardia auricular, la fibrilación auricular paroxística, el flúter auricular y la taquicardia ventricular se han observado también en estos pacientes.

Las crisis convulsivas aunque raras, comparadas con la frecuencia de los problemas cardiovasculares, pueden ocurrir en asociación con importantes

desaturaciones de oxígeno. Suelen ser crisis tónico-clónicas generalizadas que pueden poner en peligro la vida del paciente.

Asimismo, uno de nuestros pacientes que acudió para estudio de sueño por presentar crisis convulsiva, presentaba únicamente episodios de desaturación importantes que coincidían con obstrucción del espacio aéreo durante el sueño debido a gran laxitud en la articulación temporomandibular que permitía que en decúbito supino se produjera la oclusión del espacio aéreo durante la relajación muscular del sueño. Este paciente no está incluido en las serie de casos de esta tesis.

#### **1.4.7.- Polisomnografía del SAOS.**

El registro polisomnográfico es obligado. Dado que el sueño no constituye una conducta uniforme sino que envuelve dos estadios muy diferentes, el sueño REM y N-REM, durante los cuales se producen modificaciones fundamentales en los controles del Sistema Nervioso Central (SNC), es obligatorio que importantes segmentos de ambos períodos sean registrados. Un número pequeño de pacientes puede mostrar una respiración anormal sólo durante el sueño REM. Puesto que el sueño REM tiene lugar predominantemente entre las 3 y las 6 de la madrugada, el registro de sueño diurno (la siesta) no permite evaluar la severidad del SAOS ni los factores de riesgo asociados. Se deben valorar el tipo, frecuencia y duración de apneas o hipopneas, la saturación de oxígeno y las arritmias cardíacas, aunque dependiendo de los síntomas de otras variables como el pH esofágico o el CO<sub>2</sub> expirado podrían ser

sistemáticamente registradas. El polisomnograma aporta distintos índices. El más común es el de apneas más hipopneas, nos da el número de sucesos respiratorios anormales por hora de sueño.

Como mencionábamos al principio, la presencia aislada de somnolencia diurna no descarta el diagnóstico de resistencia anormal en la vía aérea. Incluso cuando otros síntomas de la apnea obstructiva no están presentes, la monitorización demuestra un brusco aumento en el esfuerzo con aparición transitoria de ritmo alfa en el EEG de entre 2 y 3 segundos de duración en el “síndrome de resistencia aumentada en la vía aérea”.

Igualmente, la polisomnografía nos servirá para establecer el diagnóstico diferencial con otros trastornos que cursan con hipersomnia, o bien para confirmar la presencia de otro trastorno de hipersomnia asociado, como la narcolepsia.

#### **1.4.8.- Tratamiento del SAOS.**

Afortunadamente, el tratamiento del SAOS ha evolucionado de forma muy favorable desde los tiempos en que sólo se contaba con la traqueostomía como medida urgente, o con un manejo médico en el que se combinaban con medidas higiénicas de dieta e higiene de sueño fármacos como la protriptilina, la medroxiprogesterona o la acetazolamida, todos ellos de dudosa utilidad, hasta la actualidad en que las últimas investigaciones han culminado en una eficaz terapéutica, como la CPAP (Presión Positiva Continua sobre la Vía Aérea) desarrollada por Sullivan y col, (1981).

En general, podemos considerar que el tratamiento actual de los pacientes con SAOS debe regirse por las siguientes normas:

- Control de peso o reducción ponderal.
- Abstinencia del alcohol.
- Los pacientes con SAOS no deben recibir ningún hipnótico o sedante mientras su enfermedad no esté controlada.
- Higiene de sueño.
- CPAP (Continuous Positive Air way Pressure).
- Cirugía en los casos en los que no se tolera la CPAP o en aquellos pacientes en los que puede solucionar de forma definitiva el cuadro, por ejemplo, amigdalectomía en el caso de los niños o uvulopalatofaringoplastia (UPPP) en adultos muy bien seleccionados. Las cirugías mandibulares deben reservarse para casos muy específicos.

#### **1.4.8.1.- La CPAP (Presión positiva continua en la vía aérea).**

La CPAP actúa inyectando un flujo continuo de aire a más presión de la ambiental sobre la vía aérea. La idea que sustenta su desarrollo es que la oclusión de la orofaringe es el resultado de un desequilibrio en las fuerzas que normalmente mantienen abierta la vía aérea. La CPAP elevaría la presión en la orofaringe de forma que revertiría el gradiente de presión transmural a través de la vía faríngea. La forma en que la presión es administrada es crucial para lograr una presión adecuada en la orofaringe, debiendo considerarse la presión estática y la presión durante el esfuerzo inspiratorio. El aparato que proporciona la presión vía mascarilla nasal

debe poseer la capacidad de mantener cualquier presión dada durante la inspiración - expiración.

Para asegurarse que la presión utilizada resulta suficiente para prevenir no sólo la aparición de apneas en cualquier fase de sueño y en cualquier postura, sino también el ronquido, es obligatorio realizar un registro polisomnográfico nocturno durante la primera noche de tratamiento. La posición supina puede requerir una presión de CPAP mayor que la lateral, siendo generalmente necesarias presiones más altas durante el sueño REM.

Los pacientes con SAOS severo muestran lo que se conoce como un “rebote” de REM e incluso de fase 4 N-REM durante la primera noche de tratamiento, una vez que se ha alcanzado la presión que asegura la apertura de la vía aérea, y que por tanto la desestructuración del sueño que había producido la enfermedad ha sido corregida.

#### **1.4.8.2.- Complicaciones del tratamiento con CPAP:**

Dormir con una máscara nasal junto a la sensación del aire a presión, cuando no displacentero, es ciertamente una experiencia diferente. Así pues, es importante contar con una enfermera o técnico experimentado para explicar su utilización al paciente y facilitar así su adaptación y adhesión al tratamiento. Además, la exposición previa del médico es esencial para minimizar la ansiedad del paciente y asegurar su compromiso con el tratamiento.

Aunque la mayoría no tienen dificultad en dormir con la mascarilla de CPAP, hay pacientes que no pueden o no quieren utilizarlo, siendo las tasas de adhesión al tratamiento distintas según las diferentes instituciones (50-80%). Sin embargo, no hay duda de que la mayor parte de los pacientes que inician el tratamiento continuarán siguiéndolo de forma regular durante años si fuera preciso. La razón más importante es que el empleo de CPAP mejora inmediatamente el rendimiento diurno que actúa como una potente motivación.

A pesar de su simplicidad, su utilización no está exenta de problemas de cuyo manejo temprano depende el éxito del tratamiento a largo plazo. Los más importantes y frecuentes son:

- El buen ajuste y comodidad de la mascarilla que, en caso contrario, puede provocar irritación e incluso ulceración del puente nasal. La ausencia de dentadura superior puede impedir un buen ajuste de la mascarilla.

- Cuando el cuadro se controla con una presión baja, generalmente no hay problemas con ninguna mascarilla. Sin embargo, cuando la presión que se requiere excede los 12 cm de H<sub>2</sub>O las fugas de aire y los problemas de ajuste de la mascarilla se vuelven comunes. Por eso es importante utilizar la mínima presión necesaria para mantener abierta la vía aérea.

- La congestión nasal puede hacer necesario el uso regular de métodos que permitan humidificar la mucosa y el ambiente.

### **1.4.8.3.- Técnicas quirúrgicas en el tratamiento del SAOS.**

Entre las principales técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento del SAOS cabría mencionar, entre otras, la traqueostomía, de uso limitado en la mayoría de los centros y sólo se condiciona la cirugía a casos muy seleccionados; la reconstrucción nasal y la reconstrucción faríngea o uvulopalatofaringoplastia (UPPP), cuyas complicaciones inmediatas son la posible obstrucción de la vía aérea superior en el postoperatorio y las hemorragias e inflamaciones severas de la garganta, mientras que las complicaciones a más largo plazo pueden incluir la regurgitación nasal y la imposibilidad para pronunciar diversos sonidos.

Debemos recordar, no obstante, que aunque tras la UPPP el ronquido haya desaparecido porque algunos de los tejidos que producían el ruido al vibrar han sido retirados, el paciente puede seguir mostrando apneas. De ahí que sea importante realizar una evaluación polisomnográfica postquirúrgica.

En ocasiones, el SAOS no identificado preoperatoriamente puede suponer un riesgo importante durante el postoperatorio, por lo que creemos que en el estudio preoperatorio de cualquier paciente debe siempre excluirse la presencia de un SAOS (Domínguez Ortega y col., 1993).

#### **1.4.9.- Apnea central del sueño.**

La apnea central del sueño es poco frecuente. Puede ser asintomática, por lo que su prevalencia exacta se desconoce. Se considera patológica cuando los episodios de apnea perturban el sueño o producen hipoxemia o cambios cardíacos. En la mayoría de los casos se encuentra combinada con una apnea obstructiva o mixta. La presión arterial  $PCO_2$  tiene una gran influencia en la respiración, se puede inducir apnea cuando durante el sueño de forma experimental se reduce la  $PCO_2$  de 1 a 3 mmHg por debajo de la presión en reposo.

El paciente con apnea central de sueño se queja principalmente de insomnio y no de hipersomnias. Las causas más frecuentes de apnea de sueño de origen central, en orden de frecuencia, son: fallo del ventrículo izquierdo, síndromes neurológicos, medicación que disminuye el control cerebral de la respiración y obstrucción nasal. El paciente con esta patología muestra una constitución más bien delgada, no ronca o ronca poco y se queja principalmente de insomnio, sobre todo de no poder mantener el sueño. El tratamiento de la apnea central de sueño incluye medroxiprogesterona, acetazolamida, teofilinas, clohimipramida, oxígeno, CPAP y ventilación mecánica, en función de la patología desencadenante.

#### **1.4.10.- Alteraciones hormonales en el SAOS.**

Centrándonos un poco más en la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), numerosas interrelaciones han sido establecidas entre determinadas funciones endocrino-metabólicas y dicha patología. Es bien conocida la

asociación de obesidad, edad avanzada y predominio del sexo masculino en el SAOS.

Intentos terapéuticos hormonales tales como progesterona y análogos de la somatostatina en el SAOS han sido probados sin resultados satisfactorios. Asimismo, está demostrado un empeoramiento de la misma en pacientes tratados con testosterona (Matsumoto y col., 1985) por lo que se recomienda un seguimiento estrecho sobre la aparición de SAOS en sujetos a los que, por variadas razones (tratamiento sustitutivo, contracepción hormonal), se les vaya a administrar tratamiento con testosterona.

En el Síndrome de Apnea Obstructiva, es frecuente la aparición de impotencia, disfunción eréctil (HirshKowitz y col., 1989; Pressman y col., 1986) y pérdida de la libido. Se ha comprobado una disminución de los niveles de testosterona total y libre, así como de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) en estos pacientes, independientemente de la edad y grado de obesidad.

Dichos cambios hormonales pueden ser revertidos (Grunstein y col., 1989) tras el tratamiento con CPAP nasal.

Se piensa en una anormalidad hipotalámica secundaria a la Apnea del Sueño que condicione los bajos niveles de testosterona, y es posible que el déficit de andrógenos en esta patología sea un mecanismo homeostático adaptativo para conseguir la disminución del trastorno de sueño.

En sujetos acromegálicos (producción de hormona del crecimiento

(GH) autónoma por un macro o microadenoma hipofisario) es frecuente la asociación con SAOS (Grunstein y col., 1991) por diversas razones:

1-. Macroglosia y crecimiento de partes blandas de la vía aérea superior.

2-. Probable anomalía del centro respiratorio, lo cual, conlleva a un aumento en la prevalencia de Apnea de Sueño Central.

3-. Posible implicación de la somatostatina (Kalia y col., 1984; Melmed, 1990) en la generación de pausas de apnea como muestran experimentos animales. Se ha encontrado somatostatina en centros del SNC encargados de la regulación de la respiración. La somatostatina es el principal regulador de la hormona del crecimiento. El grupo Alvarez Sala hizo una tesis sobre SAOS y acromegalia.

4-. Es posible también, que la propia hormona del crecimiento (GH) o su mediador, la somatomedina C, actualmente conocida como IGF-1, afecten directa o indirectamente al centro respiratorio.

El Síndrome de Apnea de Sueño parece tener un papel pronóstico importante en pacientes acromegálicos pues añade un riesgo más de hipertensión, así como de asociación a mayores problemas respiratorios. Tras el tratamiento de la acromegalia mediante cirugía hipofisaria la evolución del trastorno del sueño es muy variable (desde la curación hasta la no modificación) según los pacientes.

Inversamente, en sujetos con SAOS, se han determinado niveles de IGF-1 (factor de crecimiento insulín-like, mediador inmediato de la GH).

La secreción de GH es pulsátil, y dicha hormona tiene una vida media muy corta por lo que sus niveles en un momento dado no ofrecen información sobre su secreción en 24 horas. Los niveles de IGF-1 o somatomedina C, son estables durante las 24 horas del día, dando una información más fiable sobre la secreción de GH (Melmed, 1990).

El IGF 1 está descendido (Grunstein y col., 1989) en la apnea del sueño en relación directa con la severidad de la apnea y sus niveles vuelven a la normalidad tras instauración del tratamiento con CPAP nasal.

Parece ser que el origen del déficit de GH en el SAOS se encuentra a nivel hipotalámico. En niños con SAOS, se detectan problemas de crecimiento que pueden ser corregidos con la eliminación de la obstrucción de la vía aérea superior (Broulliete y col., 1982).

En adultos, el déficit de GH inducido por el problema de sueño, es posible que favorezca el acúmulo de grasa y acelere el envejecimiento pues, la administración exógena de GH en sujetos deficitarios ha mostrado un aumento de la masa muscular y corporal así como la tolerancia al ejercicio, disminuyendo la masa grasa y frenando la pérdida ósea (Rudman y col., 1990).

Es probable que la GH y su mediador IGF-1 estén descendidas en el Síndrome de la Apnea del Sueño como mecanismo homeostático para evitar el empeoramiento del mismo.

Con respecto a la función tiroidea, está comprobado que los pacientes hipotiroideos presentan con frecuencia una apnea de sueño. Ambos

trastornos tienen una prevalencia elevada (2-4% para el Síndrome de Apnea de Sueño; 7% para el hipotiroidismo en mujeres de edad) (Sawin, 1985) por lo que en ocasiones ambos trastornos, aunque coexistan, son independientes.

La razón de un incremento del Síndrome de Apnea Obstructiva en el hipotiroidismo, es la mayor laxitud de los tejidos que conforman la vía aérea superior y la disminución de la función muscular a dicho nivel.

El efecto del reemplazo hormonal sobre el trastorno del sueño es variable, siendo lo más frecuente su desaparición o mejoría (Orr y col., 1981), pero objetivándose casos de persistencia (Grunstein y Sullivan, 1988) por ser, hipotiroidismo y Apnea del Sueño, trastornos independientes en ocasiones, tal como hemos indicado previamente.

La CPAP (presión positiva continua sobre la vía aérea) nasal es una forma excelente de tratamiento en pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño e hipotiroidismo. Los tejidos pueden estar habituados a un consumo bajo de oxígeno, que con el reemplazo hormonal se eleva bruscamente siendo los aparatos cardiovascular y respiratorio incapaces de satisfacer dicha demanda, sirviendo la CPAP, como profilaxis de complicaciones cardiovasculares en estadios iniciales de reemplazamiento hormonal. Está demostrado un incremento de la morbi-mortalidad en dichos estadios, sobre todo, si la restitución hormonal es rápida y existen enfermedades cardiovasculares previas. En cualquier caso la CPAP debe mantenerse hasta que el estado eutiroideo sea restablecido y comprobada

la necesidad o no del mantenimiento del tratamiento con CPAP.

En cuanto a la obesidad, esta es la anomalía metabólica más común en el Síndrome de Apnea del Sueño (Wittels, 1985). Numerosos estudios indican que la disminución de peso mejora el trastorno de sueño, sin embargo, no existe información acerca de si la SAOS (OSA) favorece la obesidad, aunque en algunos estudios, se ha objetivado el inicio de la pérdida de peso en sujetos obesos con Apnea Obstructiva del Sueño, tras inicio con CPAP (Grunstein y col., 1986).

Es posible la veracidad de la hipótesis que indica que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, pueden inducir cambios en el control central del metabolismo y la alimentación.

## II. OBJETIVOS

## **2.1.- OBJETIVOS.**

Los objetivos de la Tesis se pueden concretar en:

- 1°. Evaluar los niveles de EPO en un grupo de sujetos sanos donantes voluntarios del Hospital 12 de Octubre y su distribución en grupos de edad y sexo.**
  
- 2°. Evaluar el impacto de las variables antropométricas (peso, talla, BMI) sobre las concentraciones de EPO en un grupo de donantes sanos del Hospital 12 de Octubre.**
  
- 3°. Evaluar que impacto tiene el hábito de fumar en las concentraciones de EPO en sujetos sanos donantes.**
  
- 4°. Evaluar en la distribución global de la concentración plasmática de EPO en pacientes con SAOS de la Unidad de Sueño de la clínica Ruber así como la distribución por características clínicas relevantes y sus modificaciones tras el tratamiento con CPAP.**

## III.MATERIAL Y MÉTODOS

### **3.1.- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1.1.- Población.**

##### **3.1.1.1.- Población de donantes del H. 12 de Octubre.**

El estudio se ha realizado en el hospital Universitario 12 de Octubre, concretamente con personas reclutadas de la Unidad de Donantes de Sangre del Servicio de Hematología. Los donantes son personas que ofrecen sangre de forma voluntaria y altruista, cuyo aparentemente buen estado de salud será comprobado mediante estudios clínicos protocolizados por el servicio de hematología. Los donantes pueden proceder de cualquier zona de Madrid aunque preferentemente del Area de Salud 11, que atiende el Hospital 12 de Octubre.

El Area de Salud 11 de Madrid es la más poblada de la Comunidad. Está constituida por una población de 665.168 habitantes en 1996. A pesar de esto viene perdiendo habitantes, en torno a un 2 % cada cinco años. Su estructura demográfica refleja un perfil estacionario, con marcada tendencia a la regresión. Es la segunda área más envejecida de toda la Comunidad. Presenta baja tasa de natalidad con progresión descendente, lo cual favorecerá aún más el ya importante envejecimiento. No se observan grandes diferencias en el resto de indicadores demográficos respecto a la Comunidad de Madrid.

Independientemente de la zonificación sanitaria, el área de referencia para hospitalización desciende a 550.234 habitantes, aunque mantiene una estructura demográfica superponible. La población atendida por los cinco

CEPs del área asciende a 794.421 habitantes.

Nuestra población presenta un nivel educativo y socioeconómico bajo y una tasa de paro superior a la Comunidad de Madrid. Su actividad laboral se desarrolla preferentemente en el Sector Servicios.

En cuanto a las características de las viviendas, respecto a la Comunidad de Madrid, destacamos un mayor porcentaje de viviendas pequeñas y el doble de viviendas sin teléfono. Estos datos han sido tomados del Plan Estratégico del Hospital 12 de Octubre (Marzo 1998).

Para los propósitos de este estudio se describe como **fumador** aquel individuo que continúa fumando en la actualidad o abandonó el hábito hace menos de dos años y como **no fumador** aquel individuo que no ha fumado nunca o abandonó el hábito tabáquico hace dos o más años.

### **3.1.1.2.- Población de la unidad de sueño de la Clínica Ruber de Madrid.**

Estos son los casos que han sido aportados y estudiados en la Unidad de sueño de la Clínica Ruber de Madrid, siendo pacientes que se incorporaron consecutivamente y que aceptaron participar en el estudio, previa información y consentimiento, durante el periodo Enero a Diciembre de 1994. En ese periodo se atendieron un total de 150 pacientes nuevos de los cuales se incluyeron 60 pacientes, de ellos 2 se negaron a participar.

### **3.1.2.- Diseño del estudio.**

#### **3.1.2.1.- Diseño del estudio del H. 12 de Octubre.**

El estudio se ha configurado como un muestreo poblacional por incorporación consecutiva de los donantes atendidos en el Hospital 12 de Octubre que dieron su consentimiento, para extraerles una cantidad adicional de 10 c.c. de sangre, informándoles que era para la realización de un estudio no relacionado con ninguna patología relevante para ellos y que no produciría información aplicable a ellos mismos. También se les garantizó total confidencialidad sobre sus datos personales, responsabilidad exclusiva del investigador principal del estudio. Por razones logísticas la recogida de muestras se limitó al turno de mañana de los días lunes y miércoles durante dos años. Las extracciones se realizaron entre las 8 y 10 a.m.

Un total de 270 donantes aceptaron participar en el estudio, respondiendo a un cuestionario breve y aceptando la extracción de 10cc adicionales de sangre. De acuerdo con el protocolo del Servicio de Hematología, en activo y autorizado en el Hospital, se excluyeron 44 donantes por presentar algún parámetro anormal en el estudio analítico. En consecuencia, la muestra quedó reducida a 226 sujetos de estudio. Es de notar que la presente no es una muestra aleatoria sino de oportunidad, condicionada a la elegibilidad de los sujetos de estudio para donar sangre y a su aceptación del estudio.

### **3.1.2.2.- Diseño del estudio de la Unidad de Sueño. C. Ruber.**

Se estudiaron por incorporación consecutiva un grupo de 60 pacientes de los cuales 2 se negaron a participar, el resto de los pacientes eran aquellos que aceptaron someterse a la extracción voluntaria para determinación de EPO antes de la noche de registro polisomnográfico y por la mañana al despertarse. A los 58 pacientes que aceptaron se les extrajeron 10 cm<sup>3</sup> de sangre y las muestras fueron centrifugadas y conservadas para su posterior análisis a -20 °C. A todos los pacientes se les realizó un registro polisomnográfico nocturno y aquellos cuyo diagnóstico final fue de SAOS, se les realizó una segunda noche de estudio para calcular el nivel de presión de CPAP.

### **3.1.3.-Metodos de laboratorio.**

La EPO se determinó en la muestra de donantes voluntarios del servicio de hematología del Hospital 12 de Octubre y en los pacientes con SAOS atendidos en la unidad sueño de la clínica Ruber.

#### **3.1.3.1- Determinación de eritropoyetina.**

##### **RIA:**

El radioinmunoensayo (Golde y col., 1987; Cotes y col., 1961) I EPO - Trac de INCSTAR, que se utilizó en nuestro estudio, es un procedimiento de enlace competitivo y desequilibrio que utiliza eritropoyetina humana recombinante tanto para trazadores como para estándares. las muestras se incuban con el anticuerpo primario de cabra para EPO - Trac (antiEPO de cabra) y se deja que reaccione durante 2 horas antes de agregar trazador

de EPO - Trac marcado con yodo 125. Después de una incubación durante toda la noche, se agrega a los tubos de ensayo del análisis específico un anticuerpo secundario del complejo precipitante anticabra de burro (DAG-PPT). El DAG-PPT es un suero anticabra de burro que se precipita previamente con un suero normal de cabra y un surfactante. El DAG-PPT se incuba con estándares o muestras, anticuerpos primarios y trazador, durante treinta minutos antes de centrifugar los tubos de ensayo para separar el trazador enlazado del que no lo está. El trazador no enlazado se retira, decantando el sobrenadante de cada tubo de ensayo. A continuación el trazador enlazado en el complejo DAG-PPT restante se cuenta en un contador gamma durante 1 minuto. Los conteos de (Golde y col., 1988; Braunwald y col., 1987; Cotes y col., 1961) son inversamente proporcionales a la cantidad de eritropoyetina presente en cada muestra. los resultados se pueden cuantificar mediante una comparación con la curva normal y se dan en mU/mL.

*Recolección y almacenamiento de suero o plasma:*

Entre las 8 y 10 a.m. se recogió asépticamente una muestra adecuada de sangre de una vena en un tubo de vidrio esterilizado y al vacío de 10 mL, para dar un mínimo de 400  $\mu$ L de suero por ensayo (para 2 determinaciones). Se utilizó EDTA (72 mg/5 mL de sangre) como anticoagulante para el plasma.

El suero o el plasma EDTA se colocó en tubos de almacenamiento cubiertos estériles y se congeló a  $-20^{\circ}$  C en un congelador sin

autodeshielo. Las muestras fueron tomadas en ayunas.

*Gama normal del método utilizado:*

Los valores de laboratorio se obtienen con técnica controlada que se apoya en los estudios siguientes. Se midieron los niveles de eritropoyetina en suero en ciento cuatro (104) hombres y mujeres normales (45 hombres y 61 mujeres) de Minneapolis, Minesota, utilizando el estuche de radioinmunoensayo EPO - Trac. Se descubrió que el promedio de EPO era de  $17.7 \pm 7.5$  mU/mL. Los valores individuales fueron de un mínimo de 4.9 a un máximo de 52.7 mU/mL. El nivel promedio de EPO en suero fue de 18,3 mU/mL en las mujeres y 16.6 mU/mL en los hombres normales. No se observaron diferencias estadísticas ( $p=0.27$ ) entre los niveles de EPO en hombres y mujeres.

En algunos estudios se obtuvieron diferencias significativas, aunque pequeñas, entre los hombres y las mujeres, de tal modo que las mujeres tuvieron valores ligeramente más altos que los de los hombres (García y col., 1982; Rhyner y col., 1989).

*Sensibilidad (límites de detección):*

La concentración mínima detectable de eritropoyetina es de 4.4 mU/mL, cuando se define como la concentración evidente a 3 desviaciones estándar de los contajes a lecturas máximas o cero. Las muestras problemas con lecturas inferiores a la sensibilidad de este ensayo se deberán expresar como  $< 4,4$  mU/mL.

### *Especificidad:*

Los resultados de un experimento de reactividad cruzada, utilizando el sistema de radioinmunoensayo EPO - Trac y ocho proteínas naturales del suero, demostraron una reactividad cruzada de < 0.001% al medirse al nivel de sensibilidad del ensayo (4.4 mU/mL).

<b>Substancias</b>	<b>% de reactividad cruzada</b>
Albúmina humana	<0.001
Factor estimulante de colonia macrófaga granulocítica	<0.001
Interleucina	<0.001
Antitripsina alfa-1	<0.001
Gonadotropina coriónica humana	<0.001
Glucoproteína ácida alfa-1	<0.001
IgG humano	<0.001

La secuencia genética de la eritropoyetina se comparó con todas las secuencias genéticas humanas en las bases de datos de Genbank y EMBL. En la búsqueda no se encontraron genes que fueran significativamente similares a la secuencia de la eritropoyetina. Estos datos han sido tomados de los datos aportados por el fabricante y distribuidor de esta técnica.

### 3.1.3.2- Métodos de laboratorio.

En el estudio se ha incluido información sobre el hematocrito, la hemoglobina, las plaquetas, los leucocitos, hematíes, creatinina, hierro, GOT, GPT y ferritina, etc.

Las cifras del sistemático de sangre fueron realizadas con el sistema Technicon en el que los hematíes se analizan mediante difracción de un rayo laser, tras un ligero tratamiento por el que los hematíes se transforman en esferocitos conservando su volumen.

Las determinaciones bioquímicas fueron procesadas en un analizador multicanal de flujo continuo (SMAC de TECHNICON). Cuyos métodos de determinación son:

#### METODOS ANALITICOS EN EL SMAC

<b>PARAMETRO BIOQUIMICO</b>	<b>METODO</b>
GLUCOSA .....	<i>GLUCOSA OXIDASA-PEROXIDASA</i>
CREATININA .....	<i>PICRICO EN SOLUCION ALCALINA</i>
ACIDO URICO .....	<i>FOSFOTUNGSTICO</i>
FOSFORO INORG .....	<i>MOLIBDATO AMONICO</i>
SODIO .....	<i>ELECTRODO-ION-SELECTIVO</i>
POTASIO .....	<i>ELECTRODO-ION-SELECTIVO</i>
CLORO .....	<i>TIOCIANATO MERCURICO</i>
CO <sub>2</sub> TOTAL.....	<i>FENOFTALEINA</i>
HIERRO .....	<i>FERROCINE</i>
COLESTEROL.....	<i>COLEST. ESTERASA-COLEST. OXIDASA</i>

TRIGLICERIDOS.....	LIPASA-GLICEROL KINASA
PROTEINAS TOTALES .....	BIURET
ALBUMINA.....	VERDE DE BROMOCRESOL
BILIRRUBINA.....	CAFEINA-BENZOATO SODICO
C P K.....	C P / A D P (37° C)
FOSFATASA ALCALINA.....	P-NITRO FENIL FOSFATO (37° C)
L D H.....	LACTICO-PIRUVICO (37° C)
ASAT.....	L-ALANINA-OXALACETATO (37° C)
ALAT.....	L-ALANINA-PIRUVATO (37° C)
CALCIO.....	CRESOFTALEINA-COMPLEXONA

### 3.1.4.- Polisomnografía.

En todos los pacientes de sueño, se ha utilizado la polisomnografía para la evaluación del trastorno de sueño, las medidas y parámetros que se han empleado se describen a continuación. En todos se midió E.E.G., E.M.G., Movimiento ocular, respiración torácica y abdominal, flujo nasal y oral, saturación de oxígeno, pulso y movimiento de piernas. Las características de los registros fueron las siguientes:

Todos los pacientes realizaron al menos un registro polisomnográfico para confirmar el diagnóstico de sospecha y en los pacientes que requirieron CPAP se realizó un segundo con las mismas características pero para calibración de CPAP. Para todos se utilizó polígrafo de papel marca Nicolet; modelo EEG 1A97 de 18 canales, siendo los parámetros registrados EEG (central y occipital), EOG, EMG submentoniano, EKG, EMG de los músculos anterior tibial izquierdo y derecho, flujos (oral y nasal), esfuerzo torácico y abdominal y saturación de oxihemoglobina

mediante pulsioxímetro marca OHMEDA, modelo BIOX 3740.

Se han realizado dos tipos de montajes diferentes, el primero (I) para la realización del estudio de sueño basal y un segundo montaje (II), para poder realizar la calibración de CPAP en los que se retiran los electrodos de medición de flujos nasal y oral y se coloca la máscara de CPAP nasal para la titulación de presión.

Los montajes utilizados son los que a continuación se describen:

**I**

CANAL	DERIVACIÓN
1 EEG	C3 - A2 ó C4 - A1
2 EEG	O1 - A2 ó O2 - A1
3 EMG	Submentoniano
4 EOG ROC	ROC - A1
5 EOG LOC	LOC - A2
6 EKG	EKG
9 EMG	Tibial anterior derecho
10 EMG	Tibial anterior izquierdo
12 Flujo nasal.	
13 Flujo oral.	
15 Esfuerzo torácico.	
16 Esfuerzo abdominal.	
18 Pulsioxímetro	

En el caso de calibración de CPAP:

**II**

CANAL	DERIVACIÓN
1 EEG	C3 - A2 ó C4 - A1
2 EEG	O1 - A2 ó O2 - A1
3 EMG	Submentoniano
4 EOG ROC	ROC - A1
5 EOG LOC	LOC - A2
6 EKG	
15 Esfuerzo torácico	
16 Esfuerzo abdominal	
18 Pulsioximetría	

Los electrodos utilizados para EEG, EOG y todos los tipos de EMG fueron los típicos de cazoleta dorada, termistores para los flujos, bandas para los esfuerzos y sonda de dedo para la oximetría.

En todos los casos se utilizó el sistema internacional 10-20 para la localización y emplazamiento del EEG mediante técnica de colodión. Los electrodos de referencia ( $A_1 - A_2$ ) se situaron en el mastoides izquierdo y derecho. Los electrodos de EMG se fijaron mediante arandela autoadhesiva y esparadrapo.

### 3.1.4.1.- Caracterización de las fases de sueño.

Para el estudio de las fases de sueño son precisos tres tipos de registros electrofisiológicos, los cuales deben ser realizados al unísono. Ellos miden unas actividades bioeléctricas que constituyen los “*indicadores fundamentales del sueño*”:

- Actividad electroencefalográfica (EEG)
- Actividad electrooculográfica (EOG)
- Actividad electromiográfica (EMG)

Gracias a estos tres “*indicadores fundamentales*” y a los cambios cíclicos que experimentan nos es relativamente sencillo distinguir las diferentes fases en el adulto. Hoy en día se aceptan las reglas de clasificación dadas en 1968 por Rechtschaffen y Kales, y que, de una manera resumida, son las siguientes:

#### **Fase w o de vigilia:**

Características EEG: Actividad alpha (8-13 Hercios (Hz))

Características EOG: Pueden haber movimientos oculares rápidos (de tipo voluntario).

Características EMG: Tono muscular elevado.

### **Fase I:**

Características EEG: Frecuencias mezcladas de un relativo bajo voltaje con un predominio de actividad theta en el rango de 2-7 Hz. Pueden aparecer ondas del vértice.

Características EOG: Movimientos oculares lentos.

Características EMG: Tono muscular elevado pero menor que en vigilia.

### **Fase II:**

Características EEG: Presencia de husos de sueño (actividad de 12-14 Hz. con una duración mayor de 0.5 segundos (seg.) y complejos K (onda de duración superior a 0.5 seg. formada por un componente negativo seguido de un componente positivo) y ausencia de actividad lenta y de suficiente amplitud para definir la presencia de fases 3 ó 4.

Características EOG: Ausencia de movimientos oculares.

Características EMG: Tono muscular presente.

### **Fase III:**

Características EEG: Ondas de 2 Hz. o más lentas y con amplitudes mayores de 75  $\mu$ V (microvoltios) en más del 20% pero en menos del 50% del registro (época). Pueden haber complejos K y husos de sueño.

Características EOG: Ausencia de movimientos oculares.

Características EMG: Tono muscular presente.

#### **Fase IV:**

Características EEG: Ondas de 2 Hz. o más lentas con amplitudes mayores de 75  $\mu$ V en más del 50% del registro. Pueden haber complejos K y husos de sueño.

Características EOG: Ausencia de movimientos oculares.

Características EMG: Tono muscular presente.

#### **Fase REM:**

Características EEG: Actividad de frecuencias mezcladas, de relativo bajo voltaje, similar a la de la fase I. Pueden aparecer ondas en "*dientes de sierra*". No se observan ondas del vértice ni husos de sueño ni complejos K.

Características EOG: Presencia de movimientos oculares rápidos.

Características EMG: Ausencia de tono muscular.

Las ondas del vértice, los complejos K y los husos de sueño son los fenómenos que adornan la actividad EEG de base del sueño NREM ligero. Las ondas del vértice y los complejos K parecen ser "*ondas de respuesta*" generadas en la corteza cerebral, equivalentes a los potenciales evocados. Al complejo K a menudo se le sobrepone un huso de sueño pero, de forma ocasional, un tren de husos puede preceder a un complejo K. Los husos de sueño son ondas de origen talámico, con un muy probable significado protector del sueño. La valoración y estadiage de sueño se ha realizado siguiendo los estudios de Rechtsaffen y Kales de 1.964.

### Términos de EEG:

Para designar los fenómenos específicos del EEG, se adopta la propuesta del Comité de Terminología de la Federación Internacional para Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica así como el Sistema de Veinte Electrodo de la Federación Internacional para designar la colocación de los electrodos.

TABLA 1	
Distribución porcentual del sueño de un joven sano	
<i>Fase NREM %</i>	<i>Fase REM %</i>
Estadio 1: 2 - 5%	75 - 80% 20 - 25%
Estadio 2: 45 - 55%	
Estadio 3: 3 - 8%	
Estadio 4: 10 - 15%	

Para la lectura de los registros se utilizaron los criterios recogidos por Reschafen y Kales (1968).

### 3.1.5.- Análisis de los datos.

Se realizó el estudio utilizando para ello el program estadístico SAS. Se han realizado análisis univariable y bivariable de la serie de donantes y de la serie de la unidad de sueño. Y análisis multivariable con técnica de regresión múltiple. Las técnicas de Regresión Múltiple se basan en producir un modelo algebraico (una línea, recta o curva) que prediga o explique (**Modelos Predictivos o Explicativos**) el valor de una variable (Eritropoyetina), o variable a predecir, explicada o *dependiente*, a partir de los valores de una serie de variables predictoras, explicativas o *independientes*.

Estas técnicas analíticas son tambien muy apropiadas para estudiar qué variables, dentro de un conjunto mayor de ellas, retienen su correlación con la variable *independiente* cuando son analizadas de forma simultánea en el conjunto de las variables de interés (**Modelo Asociativo**). El conjunto de las variables independientes configura un espacio bidimensional, tridimensional o hipergeométrico, y la tarea a desarrollar es conseguir un modelo que pase los más cerca posible de todos y cada uno de los puntos de ese hiper-espacio, definidos por los valores que toma la eritropoyetina para cualquier conjunción de valores de Edad, Sexo, Índice de Masa Corporal, Hábito Tabáquico, Hematocrito, Hemoglobina, etc.

En consecuencia, el objetivo del análisis que planteamos multivariable con técnicas de Regresión Múltiple es:

1.-Indagar sobre la relación de las variables independientes (predictoras, explicativas) entre sí y con la variable dependiente (eritropoyetina). En otras palabras, configurar un buen Modelo Asociativo,

2.-Comprobar si existe un Modelo Predictivo/Explicativo que ajuste suficientemente bien a los datos de esta muestra, al objeto de poder anticipar los valores de la Eritropoyetina para cualquier combinación de valores del resto de las variables.

De acuerdo con lo anterior planteamos un modelo máximo de Regresión Múltiple en que se incluyeron las variables Sexo, Hábito Tabáquico, Edad (en años o por décadas), IMC y variables relacionadas con el metabolismo del hierro/serie roja como Hemoglobina, Hematocrito, CHCM, Hematíes, Ferritina. Este último conjunto de variables muestra un alto grado de correlación (multicolinealidad) por lo que sus componentes fueron introducidos en el modelo de uno en uno

## IV. RESULTADOS

## **4.1.- RESULTADOS. AMBITO DEL ESTUDIO: H. 12 DE OCTUBRE.**

### **4.1.1.- Variables sociodemográficas.**

#### **4.1.1.1.- Sexo y edad (Tablas 1 y 2).**

La edad promedio de los sujetos de estudio fue de 36 años (+/-13.4), con una mediana de 33, un rango global de 46 años y un rango intercuartil de 21. El número de mujeres presentes en el estudio fue de 106, lo que representa el 47% de la muestra y describe una distribución equilibrada de la composición por sexos.

Las mujeres tienden a ser más jóvenes que los hombres, con una media de edad de 33 (+/- 12) y 38 (+/-14.3), respectivamente, cuya diferencia es estadísticamente significativa ( $t\text{-test}=2.43$ ,  $p=0.0159$ ). Al estratificar la edad en 6 grupos de 10 años (décadas de 10 a 20, de 20 a 30, 40 a 50, de 50 a 60, y más) se comprueba un cierto predominio de hombres sobre mujeres, que es más pronunciado en las segunda, quinta y sexta décadas. Sin embargo, esta distribución no alcanza a ser estadísticamente significativa ( $X^2 = 10.43$  con 5 gl,  $p=0.064$ ).

**Tabla 1 Análisis UNIVARIABLE.**  
**Variable medida en escala nominal/ordinal.**  
**Hospital 12 de Octubre**

Variable	Grupo	N (%)
Sexo	Mujer	106 ( 4.7 )
	Varón	120 ( 5.3 )
Grupo edad	< 20	10 ( 4.4 )
	20-30	82 (36.2)
	30-40	54 (23.9)
	40-50	33 (14.6)
	50-60	36 (15.9)
	>60	11 ( 4.9 )

**Tabla 2 Análisis UNIVARIABLE.  
Variable medida en escala ordinal.  
Hospital 12 de Octubre**

TABLA DE GRUPOS DE EDAD POR SEXO			
GRUPOS DE EDAD	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
10 – 20			
Numero	16	8	24
% total	7.08	3.54	10.62
%linea	66.67	33.33	
%columnas	15.09	6.67	
21 – 30			
	36	39	75
	15.93	17.26	33.19
	48.00	52.00	
	33.96	32.50	
31 – 40			
	22	26	48
	9.73	11.50	21.24
	45.83	54.17	
	20.75	21.67	
41 – 50			
	18	15	33
	6.19	10.18	16.37
	37.84	62.16	
	13.21	19.17	
51 – 60			
	14	23	37
	6.19	10.18	16.37
	37.84	62.16	
	13.21	19.17	
mayores de 60			
	0	9	9
	0.00	3.98	3.98
	0.00	100.00	
	0.00	7.50	
TOTAL			
	106	120	226
	6.90	53.10	100.00

#### 4.1.1.2.- Hábitos (Tablas 3 y 4).

**Tabaco.** Para los propósitos de este estudio se describe como fumador aquel individuo que continúa fumando en la actualidad o abandonó el hábito hace menos de dos años y como no fumador aquel individuo que no ha fumado nunca o abandonó el hábito tabáquico hace dos o más años.

De acuerdo con esta clasificación el 52% de los sujetos de estudio son fumadores actuales.

El hábito tabáquico es más frecuente entre los hombres (68%) que entre las mujeres (32%). La asociación entre el hábito de fumar y el sexo varón es de un *odds ratio* de 4.34 con unos intervalos de confianza entre 2.5 y 7.6. En general para todas las décadas de vida estudiadas los hombres tienden a fumar más que las mujeres de manera que en un análisis estratificado de Mantel-Haenszel se obtiene como estimador común un *Odds Ratio* de 3.9 con intervalo de confianza del 95% entre 2.3 y 6.7. Este estimador debe ser considerado con precaución porque existe una notable heterogeneidad entre los Odds Ratio, correspondientes a las distintas décadas (test de Breslow,  $p=0.001$ ). Por grupos de edad el predominio de los fumadores en el grupo entre 30 y 50 años. Siendo la distribución para las edades <30 y >50 similar. En todos los grupos de edad, predominan los hombres fumadores sobre las mujeres, excepto en el <30, que están igualados, (21 mujeres/23 hombres), siendo el 79% de los fumadores de

edades inferiores a los 50 años, y la mitad de ellos tienen menos de 30 años.

**Tabla 3 Análisis UNIVARIABLE.  
Variable medida en escala nominal.  
Hospital 12 de Octubre**

<b>Variable</b>	<b>Grupo</b>	<b>N (%)</b>
Fumador actual	Si	117 (51.8)
	No	109 (48.2)
Consumo anovulatorios en mujeres	Si	24 (22.6)
	No	82 (77.4)

**Anovulatorios.** En nuestro estudio el 23% de las mujeres de la muestra estaban en el momento de la extracción de sangre utilizando anovulatorios. Las mujeres que toman anovulatorios tienden también a fumar más, siendo la fuerza de la asociación entre estas variables un *Odds Ratio* de 2.5, con un intervalo de confianza al 95% entre 1.008 y 6.5, y una p asociada de 0.044.

Siendo así que las mujeres que consumen anovulatorios, tienden a fumar más de forma estadísticamente significativa.

**Tabla 4 Análisis BIVARIABLE.**  
**Variable medida en escala nominal**  
**Hospital 12 de Octubre**

Variable	Variable		
	Sexo	Habito fumador	Consumo anovulat
Sexo	•	4.40 <sup>(1)*</sup>	•
Habito fumador	4.40 <sup>(1)*</sup>	•	2.76*
Consumo Anvulatorios	•	2.76 <sup>(2)*</sup>	•

(1)\* Odds Ratio de 4.4 a favor del hombre,  $p < 0.05$

(2)\* Odds Ratio de 2.76 a favor de las consumidoras de anovulatorios,  $p < 0.05$

#### 4.1.2.- Variables Antropométricas. Peso, Talla e Índice de Masa Corporal.

**Peso.** El promedio del conjunto de los sujetos de estudio es de 70 Kg (+/-12.4), con un rango global de 74 y un rango intercuartil de 19.

**Talla.** El promedio de los sujetos de estudio es de 1,66 metros (+/-0.08), la mediana de 1.65, un rango global de 0.4 y un rango intercuartil de 0.12.

**Índice de masa corporal.** El IMC muestra un valor promedio de 25 (+/-3.8), una mediana de 24.6, un rango global de 20 y un rango

intercuartil de 5.

La distribución del IMC por sexos muestra entre la mujeres un valor promedio de 24 (+/-3.8) y entre los hombres un valor promedio de 26 (+/-3.6). Aunque el índice de masa corporal de los hombres es sólo algo superior al de las mujeres, la diferencia es estadísticamente significativa (t-test= -4.02, p=0.0001). Se observa en el conjunto de los sujetos de estudio un grado sustancial de correlación entre IMC y edad, que es estadísticamente significativa. (r= 0.49, p=0.0001). El índice de masa corporal se distribuye por igual entre fumadores y no fumadores siendo las medias en ambos grupos prácticamente similares (25 y 25.5 respectivamente, con un t-test de-1.16 y una p asociada de 0.25.)

**Tabla 5 Análisis UNIVARIABLE.  
Variables medidas en escala dimensional  
Hospital 12 de Octubre**

<b>Variable</b>	<b>media (DS)</b>	<b>Rango</b>
Peso (kgs)	70.0 (12.4)	74.0
Talla (cm)	166.6 (8.0)	40.0
Índice Masa Corporal (IMC)	25.3 (3.8)	19.7

#### **4.1.3.- Otras variables analíticas (tablas 6 y 7).**

##### **4.1.3.1.- Eritropoyetina (EPO).**

Los niveles séricos promedios de EPO en el global de sujetos de estudio se distribuyen con una media de 13.8 mUI/ ml (+/-7.4), una

mediana de 12.3mUI/ml y una moda de 10mUI/ml, con rango global de 70 e intercuartil de 7.12 mUI/ml. Esa distribución está muy cerca de la normalidad gaussiana, lo que facilita su tratamiento estadístico.

No se aprecia diferencia entre los niveles de Eritropoyetina entre **hombres y mujeres**, con concentraciones promedio de 14.4 mUI/ml y de 13.2 mUI/ml respectivamente. Por su parte, los valores de EPO entre individuos que **fuman y no fuman** se distribuye de manera similar con una media de 14.6 mUI/ml y 13.5 mUI/ml respectivamente. En cuanto al uso de **anovulatorios**, las mujeres que los toman no tienen niveles EPO distintos de los que no las toman siendo 13.2mUI/ml para ambos grupos.

Por su parte, las concentraciones séricas de EPO tienen una correlación débil aunque estadísticamente significativo con la **edad** ( $r=0.22$ ,  $p=0.0012$ ). Agrupando a los pacientes por décadas de vida, se observa que los niveles séricos de EPO van aumentando consistentemente desde la década de los 20 a la de los 60 (análisis de varianza,  $F=2.86$ ,  $p=0.016$ ) siendo el rango de las medias correspondientes a las décadas extremas (la de los 20 y la de los 60 o más años) de 9.8mUI/ml a 19.06 mUI/ml, que son diferencias estadísticamente significativas (test de Duncan,  $p<0.05$ ).

**Tabla 6 Análisis BIVARIABLE.  
Detalle de las concentraciones de EPO  
por grupos de edad  
Hospital 12 de Octubre**

Grupo de edad	Valor medio EPO (mUI/ml.)
< 20	9.86
21-30	12.71
31-40	13.28
41-50	15.23
51-60	15.58
> 60	19.06

En la tabla T7 se muestra la distribución de los valores de las variables Hematocrito, hemoglobina, sideremia, ferritina, creatinina y eritropoyetina (EPO, con su media, desviación estándar y rango.

**Tabla 7 Análisis UNIVARIABLE.**  
**VARIABLES MEDIDAS EN ESCALA DIMENSIONAL**  
**HOSPITAL 12 DE OCTUBRE**

	<b>Media (DS)</b>	<b>Rango</b>
Hematocrito (%)	44.7 (4.4)	22.0
Hemoglobina (gr/dl)	14.8 (1.5)	6.8
Sideremia (ug/dl)	108.3 (44.7)	256.0
Ferritina (ug/dl)	69.5 (69.0)	485.0
Creatinina (mg/dl)	0.98 (0.18)	1.0
EPO (mUI/ml)	13.8 (7.4)	70.2

En relación con el **sexo**, la tabla 8 muestra la distribución según sexo, entre los parámetros relacionados con el metabolismo de la hemoglobina. Sólo los valores séricos de ferritina, tienen valores distintos, estadísticamente significativos.

**Tabla 8 Análisis BIVARIABLE.**  
**Variable escala dimensional**  
**Hospital 12 de Octubre**

<b>Variable</b>	<b>Clase sexo</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
EPO (mUI/ml)	Mujer	13.2	0.07
	Varón	14.4	
Edad (años)	Mujer	33.5	0.06
	Varón	37.7	
IMC (%)	Mujer	24.2	0.40
	Varón	26.2	
Hcto (%)	Mujer	41.5	0.28
	Varón	47.5	
Hb (gr/dl)	Mujer	13.7	0.5
	Varón	15.8	
Fe (ng/ml)	Mujer	103.2	0.6
	Varón	112.3	
Ferritina (ug/L)	Mujer	34.5	0.001
	Varón	100.3	
GPT (UI)	Mujer	17.7	0.89
	Varón	20.8	
GPT (UI)	Mujer	16.1	0.001
	Varón	21.8	
Creatinina (mg/dl)	Mujer	0.87	0.06
	Varón	1.07	

En relación con el Hábito tabáquico (tabla 9), las variables dimensionales descritas se comportan de manera muy similar a como lo hacen con la variable sexo. Los fumadores muestran valores más elevados

en el hematocrito, hemoglobina, leucocitos, hematíes, hierro, y ferritina que es estadísticamente significativa como la GPT, siendo similares los valores medios para el resto de las variables bioquímicas.

**Tabla 9 Análisis Bivariable.  
Variables escala dimensional  
Hospital 12 de Octubre**

Variable	Clase fumador	Media	P
EPO (mUI/ml)	No	14.6	0.4
	Si	13.1	
IMC (%)	No	24.9	0.13
	Si	25.5	
Hcto (%)	No	43.1	0.24
	Si	46.1	
Hb (gr/dl)	No	14.3	0.80
	Si	15.2	
Fe (ng/ml)	No	104.3	0.28
	Si	111.7	
Ferritina (ug/L)	No	50.9	0.001
	Si	86.7	
GOT (UI)	No	19.4	0.05
	Si	19.3	
GPT (UI)	No	18.4	0.02
	Si	19.9	
Creatinina (mg/dl)	No	0.94	0.85
	Si	1.01	

La tabla 10 muestra la matriz de correlaciones entre las variables dimensionales más importantes. Cabe destacar la correlación entre IMC y edad, nivel de Eritropoyetina (EPO) y edad, EPO e IMC, y Hematocrito e IMC.

**Tabla 10 Análisis BIVARIABLE.**  
**Matiz de correlaciones variables continuas.**  
**Hospital 12 de Octubre**

Variable	Edad	IMC	Hcto	Hb	Ferritina	Fe	Epo
Edad	•						
IMC	0.49*	•					
Hcto	0.14*	0.22*	•				
Hb	0.06	0.17*	0.90*	•			
Ferritina	0.14*	0.16*	0.41*	0.43*	•		
Fe	-0.05	-0.03	0.06	0.12*	0.03	•	
EPO	0.21*	0.25*	0.01	0.05	-0.05	-0.10	•

\* (p < 0.05)

Resumiendo, las variables correlacionadas (asociadas) con los niveles séricos de Eritropoyetina son *Edad* e *Índice de Masa Corporal*, que a su

vez están asociadas con variables como *Sexo, Hábito Tabáquico* y **Variab**les relacionadas con el metabolismo del hierro. Para clarificar la relación de las variables de estudio entre sí y con los niveles séricos de Eritropoyetina se precisa diseñar un análisis multivariable de Regresión Múltiple que se describe a continuación.

#### **4.1.4.- Análisis multivariable**

Para ajustar el modelo, se comienza con un “modelo máximo” que contiene todas las variables que muestran asociación con EPO en el análisis bivariable, y se eliminan sucesivamente una a una aquellas que no muestran una asociación estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Con la eliminación progresiva de las variables que no aportan al modelo se llega a un “modelo final” que contiene las variables Índice Masa Corporal y edad. El impacto de la variable edad sobre EPO es más importante por décadas que año a año. En cada modelo intermedio se hizo un diagnóstico de regresión y se valoraron posibles efectos de confusión e interacción.

En la tabla T11 se muestran los datos numéricos del modelo, y a continuación se ofrece una descripción conceptual del mismo.

**Tabla 11 ANALISIS MULTIVARIABLE.**  
**Selección pautada de variables. Producción Modelo Final.**  
**Hospital 12 de Octubre**

Variable	m máximo	m2	m3	m4	Modelos finales	
	P(coeficiente)	P(coeficiente)	P(coeficiente)	P(coeficiente)	P(coeficiente)	coeficiente
Sexo	0.19					
Hb	0.58	0.86				
Fuma	0.05	0.19	0.19			
BMI	0.0006	0.0002	0.0001	0.01	0.02	0.35
Edad en año	0.11	0.09	0.09	0.09	—	—
Edad en década	—	—	—	—	0.04	0.09
F modelo	4.06	4.83	6.51	8.46	9.28	
P modelo	0.0015	0.0001	0.0003	0.0003	0.0001	
R <sup>2</sup>					0.07	

El modelo matemático que se ha producido y las variables que lo componen es mejor que la media aritmética para estimar los valores individuales de la eritropoyetina ( $F=9.28$ ,  $p=0.0001$ ). *Índice de Masa corporal* y *Edad por décadas* mantienen de forma independiente su correlación con la concentración sérica de *Eritropoyetina*, lo que quiere decir que IMC y Edad ejercen una influencia positiva (a más IMC y Edad,



mayor concentración de Eritropoyetina) y conjunta y sumatoria por la naturaleza del modelo matemático. De entre las dos variables, la que tiene más peso asociativo con la eritropoyetina es el **IMC** (0.35) seguido de **edad por décadas** (0.09).

El modelo ha funcionado bien al identificar variables predictoras independientes y eliminar otro conjunto de variables que no aportan información. Sin embargo, alcanza a explicar sólo un 7 % de la variabilidad de los niveles de EPO, lo que indica que, aunque IMC y edad son variables predictoras de niveles séricos de EPO, no son los únicos y probablemente no son los más importantes, indicando que sin duda existen otras variables desconocidas que aportarían el grueso de la predicción-explicación. Probablemente otros factores muy importantes, como pueden ser los datos hematológicos, los niveles de oxígeno, la altitud, y otros factores no bien conocidos serían necesarios para explicar o predecir de forma más exhaustiva los niveles de EPO.

En consecuencia, se debe ser muy cauto a la hora de utilizar este modelo para predecir niveles de EPO. Para la edad expresada en décadas y para la expresada en años, el modelo matemático es respectivamente.

$$\underline{\text{Nivel sérico de EPO} = 2.42 + 0.35(\text{IMC}) + 0.09(\text{Edad en décadas})}$$

$$\underline{\text{Nivel sérico de EPO} = 2.42 + 0.02(\text{IMC}) + 0.35(\text{Edad en años})}$$

## **4.2.- RESULTADOS. AMBITO DEL ESTUDIO: UNIDAD DE SUEÑO DE C. RUBER.**

### **4.2.1.- Análisis descriptivo.**

#### **4.2.1.1.- Edad, sexo y hábito tabáquico (tabla 12).**

Este grupo está formado por 58 pacientes de los que 6 eran mujeres. La edad media del conjunto de la muestra fue de 52 años (+/-12) con una mediana de 52 y con un rango global intercuartil de 48 y 15 respectivamente. El 66% de los pacientes eran fumadores, definida esta variable ya previamente. El 62% de los pacientes tenían síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). La definición de SAOS se ajusta a la de *American Sleep Disorders Association (ASDA)*: Un índice de apnea-hipopnea superior a 5 y al menos una desaturación inferior a 4 puntos sobre la basal. Todos estos pacientes cumplen los criterios clínicos de hipersomnia, ronquido, cefalea, etc., descritas con anterioridad. Si la definición operacional de SAOS se hubiera atendido a la recomendación de la *American Thoracic Society (ATS)* de un índice de apnea-hipopnea de 15 o más, el porcentaje de alteración respiratoria del sueño en la muestra hubiese sido de 43 %.

**Tabla 12 ANALISIS UNIVARIABLE.**  
**VARIABLES CATEGÓRICAS**  
**UNIDAD DE SUEÑO**

Variable	N presente	%
Fumador (si)	38	65.5
Sexo (varón)	52	89.7
SAOS (si) [5]	36	62.1
CPAP	25	43.1

**4.2.1.2.- Peso, talla, IMC (tabla 13).**

El índice de masa corporal del conjunto de los sujetos de estudio tiene una media de 30 (+/- 6.2), una mediana de 28 y un rango global intercuartil de 31 y 6.5 respectivamente. Siendo el peso mínimo de 53 Kg. Y el máximo de 135 Kg. La talla mínima es de 155 cm. Y la máxima de 191 cm.

**Tabla 13 Distribución de las variables antropomórficas en la muestra estudiada. Unidad de Sueño.**

VARIABLE	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
TALLA: (cm)	58	171.55	8.00	155	191
PESO: (Kg.)	57	84.98	17.40	53	135
IMC: (%)	57	28.91	6.1670292	18.68	49.53

#### **4.2.2.- Otras variables analíticas. (tablas 14 y 15)**

La saturación basal de oxígeno en estos pacientes muestra una media de 95 una desviación estándar de 2.3, una mediana de 95 y un rango global de 12 e intercuartil de 2. La saturación basal mínima de oxígeno alcanza valores promedio de 77 % (+/- 14.8) con una mediana de 82 y rango global e intercuartil de 46 y 20 respectivamente.

Estos valores corresponden a la saturación obtenida a lo largo del estudio de los pacientes en los cuales los episodios de apnea de duración variable producen en algún momento desaturaciones tan bajas como las aquí referidas.

**Tabla 14 ANALISIS UNIVARIABLE.**  
**VARIABLES CUANTITATIVAS.**  
**UNIDAD DE SUEÑO.**

Variable	N	Media (DS)	Rango
Edad	58	51 (11.9)	48
IMC	57	28.9 (6.2)	31
EPOBASAL	55	23.2 (21.1)	121
Hb	45	15.3 (1.7)	34
S <sub>O</sub> <sub>2</sub> B	56	94.7 (2.3)	12
S <sub>O</sub> <sub>2</sub> BB	55	76.6 (18.1)	46
Miocl.	56	39.3 (63.3)	267
ITRS	55	22.2 (26.7)	99

Se ha analizado también un conjunto de variables bioquímicas que en estudios previos han mostrado cierto grado de asociación, con las concentraciones séricas de eritropoyetina. El valor medio de triglicéridos es de 137 (+/-150.4). Los pacientes con apnea obstructiva de sueño tienen los niveles de triglicéridos más altos que los no portadores de SAOS, siendo la media para los primeros de 156.38 contra 100.78 para los no SAOS.

**Tabla 15 Concentración de las variables analíticas.  
Unidad de Sueño.**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango global</b>	<b>Rango intercuartil</b>
<b>TG</b>	40	136.9 (50.4)	97.5	178	70
<b>Col</b>	44	212 (43.6)	215.5	173	69
<b>Hb</b>	45	15.3 (1.7)	15.5	10.1	1.1
<b>Hto</b>	45	45.6 (4.6)	46.3	34	3
<b>Hties</b>	45	5.040 (402)	5.080	1460	4.20
<b>Leucos</b>	45	6357 (2149)	6500	8875	220
<b>Pla</b>	38	223 (61)	215	294	83
<b>EPO</b>	47	19.03 (8.5)	16.21	32.5	8.6

#### **4.2.3.- Análisis Bivariable.**

En este análisis bivariable se han sometido a correlación las variables **EPO**, **edad**, saturación basal de O<sub>2</sub> (SO<sub>2</sub>B) y saturación mas baja de O<sub>2</sub> durante el estudio de sueño (SO<sub>2</sub>BB) así como el numero de mioclonías (MIOCL) y la Hb. Y la condición de fumador, observándose una correlación entre EPO y Hb., IMC y SO<sub>2</sub>BB y mioclonías y saturación O<sub>2</sub> y IMC así como entre IMC e índice de trastorno respiratorio ITRS en unas positivas y en otras negativas como se ve en la tabla 16.

**Tabla 16 ANALISIS BIVARIABLE.**  
**Correlación variables cuantitativas.**  
**Unidad de Sueño**

	<b>EPOB</b>	<b>Edad</b>	<b>IMC</b>	<b>SO<sub>2</sub>BB</b>	<b>SO<sub>2</sub>B</b>	<b>MIOCL</b>	<b>ITRS</b>	<b>FUMA</b>	<b>HB</b>
<b>EPOB</b>	•								
<b>Edad</b>	0.006	•							
<b>IMC</b>	0.123	0.11	•						
<b>SO<sub>2</sub>BB</b>	0.15	-0.16	-0.65*	•					
<b>SO<sub>2</sub>B</b>	0.10	-0.24	-0.62*	0.68*	•				
<b>MIOCL.</b>	0.01	0.04	0.56*	-0.28	-0.47*	•			
<b>ITRS</b>	0.09	0.14	0.49*	-0.62*	-0.35	0.18	•		
<b>FUMA</b>	-0.07	-0.16	-0.03	-0.14	0.06	-0.14	0.004	•	
<b>Hb</b>	-0.46*	0.12	0.05	-0.26	-0.035	-0.40*	-0.18	0.18	•

\* p<0.05

En la tabla 17 se analizan los niveles de EPO basal en relación con el sexo, la condición de fumador, teniendo en cuenta los que nunca han fumado o lo dejaron y los actuales, así como la relación con el índice de apnea de 15 o mas o de 5 o mas apneas por hora de sueño.

**Tabla 17 Análisis BIVARIABLE**  
**Distribución de EPOBASAL según categorías**  
**Unidad de Sueño**

<b>MUESTRA</b>	<b>CATEGORÍA N.</b>	<b>MEDIA</b>	<b>P</b>	
<b>EPOBASAL</b>	<b>SEXO</b>			
	Mujer		35.6	
	Hombre		21.9	0.047
	<b>FUMADOR ACTUAL</b>			
	No:	38	21.7	
	Sí:	17	26.5	0.0004
	<b>FUMADOR HASTA HACE 2 AÑOS</b>			
	No:	18	19.7	
	Sí:	37	24.9	0.0019
	<b>SAS (+15)</b>			
	No:	31	25.2	
	Sí:	24	20.7	0.007
	<b>SAOS (+5)</b>			
	No:	22	24.7	
Sí:	36	22.3	0.66	

En la tabla 18 se describen las asociaciones entre las variables cualitativas más importantes (*sexo, SAS y hábito tabáquico*) identificadas con sus

correspondientes *Odds Ratio* e intervalos de confianza. El **sexo varón** tiende a estar asociado con un mayor porcentaje de **fumadores**.

**Tabla 18 Análisis BIVARIABLE.**  
**Asociaciones.**  
**Unidad de Sueño**

VARIABLE 1	VARIABLE 2	OR	IC 95%
SAS	SEXO	0.73	(0.13-3.98)
SAS	FUMADOR ACTUAL	0.78	(0.25-2.4)
SAS	FUMADOR HASTA 2 AÑOS	0.65	(0.21-1.9)
SEXO	FUMADOR ACTUAL	2.4	(0.26-22.4)
SEXO	FUMADOR HASTA 2 AÑOS	2.4	(0.27-21.5)

**Eritropoyetina.** Las concentraciones medias de eritropoyetina basal son de 20.7 mUI/ml en los pacientes con apnea obstructiva de sueño y de 18 mUI/ml en los pacientes sin SAOS. Estas variaciones no son estadísticamente significativas y verosimilmente debidas al azar.

Por su parte, las concentraciones basales de eritropoyetina son ligeramente más altas entre los fumadores (17.8 mUI/ml) que entre los no fumadores (15.9 mUI/ml) aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas probablemente debido al escaso tamaño de la muestra.

En la tabla 19 se describen la media y el rango de presión de CPAP, miocloías e índice de apnea y de trastorno respiratorio de sueño.

**Tabla 19 ANALISIS UNIVARIABLE.  
Pacientes con CPAP  
Unidad de Sueño.**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Media (DS)</b>	<b>Rango</b>
Presión CPAP	25	9.7 (1.9)	9
Mioclonus	26	39.3	267
Índice hipopnea	26	0.54 (1.9)	7.9
Índice apnea	26	1.4 (4.3)	18.3
Índice TR sueño	26	2 (5.6)	19.69

Entre los 25 pacientes que fueron tratados con CPAP. la EPO basal media fue ligeramente más alta (17.7 mUI/ml) que el nivel de eritropoyetina realizada después del tratamiento con CPAP. (14.06 mUI/ml). Estas diferencias no son estadísticamente significativas probablemente por el tamaño de la muestra.

**Tabla 20 ANÁLISIS UNIVARIABLE.**  
**Evolución niveles de EPO**  
**en relación con CPAP. N = 32**  
**Unidad de Sueño.**

1ª EPO sin CPAP		2ª EPO con CPAP	
n	media (ds)	n	media (ds)
17	17.5 (7.9)	15	14 (5.2)

p= 0.12

Los niveles de EPO tienden a caer tras el tratamiento con CPAP aunque la diferencia media no alcanza niveles significativos, lo que si indica es una corrección válida de los niveles de EPO.

Entre los sujetos fumadores están, elevados valores de HB, leucocitos, hematíes, hierro y ferritina siendo similares los valores medios para el resto de las variables.

**Tabla 21 ANALISIS MULTIVARIABLE.**  
**Regresión múltiple.**  
**Variable Predicha EPOBASAL.**  
**Unidad de Sueño.**

Variable	Modelo máximo	Modelo 2	Modelo final	Coeficiente
	P (coeficiente)	P (coeficiente)	P (coeficiente)	
Hb	0.003	0.0015	0.0002	-6.1
Fumador	0.35	0.26		
SAS	0.26			
F modelo	4.5	6.1	10.8	
P modelo	0.0084	0.005	0.002	
R <sup>2</sup>	0.20	0.20	0.20	

La Hb Tabla 21 es un predictor negativo de los niveles basales EPO, que sugiere que es fisiológicamente activa y actúa como feed-back negativo en los niveles basales de EPO.

## V. DISCUSIÓN

### 5.1.- DISCUSIÓN

En nuestra serie de estudio la edad promedio de los sujetos fue de 36 años, siendo el número de mujeres estudiadas de 106. No se aprecian diferencias en los niveles de eritropoyetina entre hombres y mujeres con niveles promedio de 14.4 en los hombres y de 13.2 mUI/ml en las mujeres. Si tiene una correlación aunque débil estadísticamente significativa en relación a la edad. Si agrupamos a los pacientes por décadas de vida observamos que los niveles de EPO aumentan consistentemente desde la década de los 20 a los sesenta, observando que el rango de las medias correspondientes a las décadas extremas es de 9.8 mUI/ml a 19.05 mUI/ml, diferencias que son estadísticamente significativas. El peso y el IMC son en alguna medida un mejor predictor, mostrando los niveles de EPO una correlación positiva ligera pero estadísticamente significativa con el índice de masa corporal, manteniendo la edad por décadas en el análisis multivariable su correlación independiente con la concentración sérica de EPO, lo que puede traducir que el IMC y edad, ejercen una influencia y conjunta (a más IMC y edad, mayor concentración de EPO), siendo el IMC la variable que tiene más peso asociativo con los niveles de EPO seguido de la edad por décadas.

Los pacientes con SAOS son más frecuentes en la población de pacientes con insuficiencia renal que en la población general. En nuestro estudio ni los donantes ni los pacientes con SAOS tenían insuficiencia renal crónica.

Cotes comparó 20 resultados publicados separadamente de concentraciones serológicas de EPO y encontró que los rangos (intervalos de confianza del 95% calculados de estas estimaciones) suponían concentraciones entre 2,5 y 4000 mU/ml (entre 1 y 1000 pmol/l). Estas estimaciones probablemente estaban basadas en métodos con especificidades diferentes o, en algunos casos, con estándares de valores que habían sido asignados erróneamente.

La cantidad de EPO en el compartimento plasmático está determinada por el equilibrio entre su entrada y salida. La entrada se hace desde los lugares de síntesis, fundamentalmente en las células peritubulares del riñón en el adulto (Lacombe y col., 1988), con quizás un 10% de producción extrarenal (probablemente hepática). Mientras que la síntesis de EPO está controlada por un sensor de oxígeno, su eliminación lo está tanto por receptores efectores específicos localizados en progenitores eritroides, BFU-E y CFU-E, como por receptores no efectores, no necesariamente específicos para la hormona y quizás incluyendo enzimas degradatorias. Parte de la EPO, normalmente entre 0,5-9 IU/día, es excretada en la orina. No está claro si esto es por secreción directa de la EPO a los túbulos renales o por excreción de la hormona plasmática. (Adamson y col., 1966).

En los niños normales de edades comprendidas entre los 3 meses y los 16 años las estimaciones de EPO son esencialmente las mismas que en adultos.

Las estimaciones en radioinmunoensayo de la concentración de EPO en suero de sujetos normales coinciden bastante entre laboratorios que han usado ensayos basados en varios antisueros diferentes, siendo del mismo orden que las estimaciones obtenidas mediante bioensayos in vivo y frecuentemente están entre 15 y 30 mIU/ml. No encontramos ninguna diferencia entre las estimaciones en hombres y mujeres, y, en los casos en que se han publicado semejantes diferencias, éstas son pequeñas. Tampoco cambia la concentración de EPO en suero con la edad en los adultos. En estudio realizado, Gilsanz y col., 1996 se refieren a los valores de referencia para el diagnóstico de anemia en el anciano, que a excepción de la EPO, los valores son los de referencia en los adultos. Ellos encuentran los niveles más altos en los de más edad, con relación al rango control ( $p < 0.001$ ).

En nuestro estudio el nivel de EPO es mayor en la edad, pero quizás tenga relación además con el IMC que sí es claramente un predictor independiente. Durante el ciclo menstrual, las concentraciones de EPO en muestras de suero recolectadas durante las fases folicular y lútea son similares. En nuestro estudio los niveles de EPO en las mujeres que toman anovulatorios que eran el 23% de la muestra no tenían cifras de EPO diferentes de aquellas que no los utilizaban siendo el valor de 13.2 mUI/ml para ambos grupos.

La EPO sérica generalmente es relativamente constante, pero se vio un

claro patrón de cambio diurno en un sujeto varón sano no fumador que fue estudiado en dos ocasiones. Se obtuvo una tendencia similar en otro sujeto de un total de 8 analizados. Este fenómeno probablemente es relativamente raro (Miller y col., 1981), puesto que no se vió en otra serie de 17 sujetos normales aunque apareció en pacientes con enfermedad pulmonar hipóxica. En nuestro estudio el 52% de los sujetos del mismo son fumadores siendo el hábito tabáquico más frecuente entre los hombres (68%), que entre las mujeres. Los valores de EPO no se diferencian entre hombres y mujeres siendo el nivel promedio de 14.4 mUI/ml en los hombres y de 13.2 mUI/ml en las mujeres siendo en los fumadores la media de 14.6 mUI/ml en los hombres y de 13.5 mUI/ml en las mujeres, no siendo por tanto una diferencia significativa.

Diferentes estudios han demostrado niveles de eritropoyetina elevados en el cordón umbilical de madres fumadoras cuyos fetos presentan retraso en el crecimiento (FGR). Pero recientemente se demuestra que fumar se asocia con aumento de la eritropoyetina incluso en niños sin restricción en el crecimiento por un mecanismo que se atribuye a la hipoxia. Las mujeres que fuman más de 20 cigarrillos al día tienen niveles de EPO mayores que las que fuman menos.

En el embarazo normal, la EPO comienza a aumentar en un momento dado tras la 8ª semana y continúa creciendo a lo largo de la gestación. Los cambios no están relacionados ni con indicadores de la función hematológica ni renal, ni con el peso del niño al nacer, ni con otros

indicadores del estado endocrino, con excepción del lactógeno placentario (HPL).

En la exposición inicial a grandes altitudes hay un incremento en la EPO pero, con una exposición continua, en 3 o 4 días, la EPO tiende a disminuir. Esto fue descrito por Abbrecht, y Littell, en 1972, pero una inadecuada sensibilidad del estudio impidió una estimación de la EPO en las muestras primeras y últimas. Milledge y Cotes utilizaron un radioinmunoensayo para estimar la EPO y confirmaron los resultados de Abbrecht y Littell, mostrando que con una exposición continua a grandes altitudes la EPO podía volver a las concentraciones del nivel del mar previas a la exposición, aunque casi con seguridad aun existía una compensación incompleta a la hipoxia. Con una hipoxia más severa a mayores altitudes (6300 m durante 2-4 semanas y entre 4-6 semanas por encima de los 4500 m) la EPO se mantenía alta por encima de los valores al nivel del mar.

La producción de eritropoyetina depende de la tensión parcial de oxígeno transportada por los eritrocitos. El mecanismo para medir la tensión parcial de oxígeno por el sensor biológico es desconocido. Tampoco existe información sobre cómo se traduce la señal en un aumento ó descenso en la producción de eritropoyetina. Bajo condiciones normales, la  $PO_2$  en el punto celular de la producción de eritropoyetina es más baja que la existente en el sistema venoso (aproximadamente 45 mm Hg). Esto se debe a la presencia de gradientes de oxígeno que resultan en

valores de  $PO_2$  que oscilan entre 15-45 mmHg o menos. Asumiendo que esta es la situación bajo condiciones normales, ¿qué ocurre bajo condiciones de hipoxia u otro tipo de estrés en las que la  $PO_2$  inicial es mucho más baja? ¿la  $PO_2$  que llega al sensor de oxígeno de la eritropoyetina está disminuída hasta tal punto que estas condiciones extremas no pueden ser traducidas apropiadamente a una respuesta? Si no, ¿es ésta la razón por la que la producción de eritropoyetina se ha transferido a otros órganos? No existe suficiente información como para solucionar ninguna de estas dudas. Aun así, deben existir señales que regulen el lugar y la producción de eritropoyetina bajo condiciones normales. Estas pueden ser defectuosas, estar enmascaradas, inhibidas o incluso ausentes bajo condiciones fisiopatológicas.

La enfermedad crónica de la montaña puede desarrollarse cuando el hematocrito alcanza niveles muy altos. Si la persona permanece a altitudes muy altas, aparecen flujo sanguíneo periférico insuficiente, trombosis y embolismo, hipertensión pulmonar e hipertrofia cardíaca derecha.

Freedman y Penington (1963) descubrieron que antes que los pacientes con fallo respiratorio crónico y cianosis tienden a ser policitémicos secundariamente a una producción incrementada de eritropoyetina. Sin embargo, estudios más recientes han apuntado que, a diferencia de la respuesta a la hipoxia en la altitud, no hay una relación clara entre la masa de glóbulos rojos y la  $PO_2$  arterial o la saturación de  $O_2$  en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tampoco se ha encontrado

relación entre la aparición de policitemia y el nivel de eritropoyetina bioactiva o inmunoreactiva. Vichinsky y col. (1988) estudiaron la eritropoyesis en pacientes hipóxicos que sufrían de fibrosis quística. La concentración de hemoglobina y los niveles de eritropoyetina en estos enfermos no estaban elevados. Es más, un tercio de estos pacientes eran anémicos. Es de notar que la hipercapnia está frecuentemente asociada al fallo respiratorio crónico. Existe alguna evidencia de que la síntesis de eritropoyetina depende del pH. Niveles plasmáticos bajos de eritropoyetina se observan en ratas anémicas hipercápnicas.

Parece que una reducción en la oferta total corporal de  $O_2$  es un poderoso estímulo para la producción de eritropoyetina. Por otra parte, el nivel de eritropoyetina en la sangre aumenta muy poco cuando se reduce únicamente el suministro de  $O_2$  a los riñones, mediante reducción del flujo sanguíneo renal. Así pues, la producción de eritropoyetina parece depender no solamente del suministro de  $O_2$  a los riñones. En el caso de la insuficiencia renal crónica, el tratamiento con R-EPO induce, al parecer, un estímulo inicial de la porfinosíntesis con corrección de la hipoactividad de la enzima ALA-D eritrocitaria, sugiriendo que en la anemia de la Insuficiencia renal crónica, los trastornos en la biosíntesis del hemo, pueden ser un factor coadyuvante.

La respuesta de la eritropoyetina a la anemia implica que la  $PO_2$  arterial no es el determinante primordial de la producción de eritropoyetina, porque la  $PO_2$  arterial no disminuye en la anemia. En vez de eso, las

células sensibles al  $O_2$  relevantes que controlan la hormona deben estar localizadas en el lado venoso de la microcirculación. Así, el contenido en  $O_2$  de la sangre es el parámetro más importante que está determinado tanto por la capacidad transportadora de  $O_2$  como por la  $PO_2$ . Además, la afinidad por el  $O_2$  y la proporción de flujo sanguíneo tienen algunos efectos sobre la  $PO_2$  de los tejidos.

La eritrocitosis secundaria a  $PO_2$  arterial baja, aparece en pacientes con enfermedad cardíaca cianótica congénita. La concentración de eritropoyetina en la sangre de los pacientes se ha encontrado que varía considerablemente. Mientras que Tyndall y col. (1987) han publicado niveles altos de eritropoyetina (por encima de las 30 mU/ml) en pacientes con  $PO_2$  arterial baja y baja saturación arterial de  $O_2$ , otros investigadores no pudieron demostrar una correlación del nivel de eritropoyetina con la concentración de hemoglobina, el hematocrito, la  $PO_2$  arterial o la saturación de  $O_2$  arterial. La proporción de pacientes con eritropoyetina plasmática anormalmente alta en estos estudios osciló entre el 76% y el 11%. La razón de la amplia variabilidad en el nivel plasmático de eritropoyetina en pacientes con enfermedad cardíaca cianótica congénita no se conoce. Jindal y col. (1989) han propuesto que podría alcanzarse una nueva fase estable en los pacientes con baja eritropoyetina plasmática. En otras palabras, la saturación arterial de  $O_2$  reducida, quizás está compensada por el aumento en la capacidad de transporte de  $O_2$  de la sangre.

La eritrocitosis secundaria se debe a una sobreproducción de eritropoyetina, lo cual da lugar a un incremento en la viscosidad de la sangre por lo que se podrían desarrollar trombosis venosas e insuficiencia cardíaca.

Se han realizado estudios para valorar los niveles de eritropoyetina en pacientes con síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS), ninguno de ellos ha sido realizado con series de casos amplias, no apreciándose en ninguno de ellos modificaciones significativas. En el trabajo de Mc Keon, Saunders y col. en 1990 se dice que los niveles nocturnos son mayores que los de la mañana en pacientes normoxémicos, las mediciones se hicieron a las 10:00 pm y a las 6:00 am, después del registro polisomnográfico (RPSNG). En trabajo posterior de Klement Cahan, Michel Decker, Jean Arnol et al en 1992 utilizando extracciones entre una y dos horas en pacientes sanos y con SAOS todos con pesos elevados como ocurre en pacientes SAOS con sobrepeso encuentran el valor máximo de la EPO a la 1:00 am pero observan gran variabilidad en sanos y afectados de SAOS. En estos estudios no encuentran relación entre peso o índice de masa corporal y niveles de EPO que sí parecen tener relación con bajos niveles de saturación de O<sub>2</sub>. Los estudios fueron realizados con 12 pacientes SAOS y 9 controles sanos. Gimiga, Withelg, Gunther y col. en 1996 realizan un estudio con 29 hombres a los que se restringe la alimentación, se aumenta el ejercicio y se reduce el sueño observando una disminución de los niveles de EPO con un rápido aumento durante la

recuperación.

Cahan, Decker, Arnold, Golwaser, Strohl en 1995 concluyen que la CPAP nasal durante la noche reduce los niveles basales de EPO. Los pacientes tenían un índice de apnea hipopnea (A.H.I) previo de 62 siendo los posteriores al uso de CPAP de 9. El tiempo de desaturación por debajo del 88 % fue del 27 % (+/- 9), siendo la concentración antes de CPAP de 61 (+/- 14) y la posterior de 38 (+/- 10 ) mUI/ml. En nuestro estudio de enfermos de SAOS la desaturación mínima alcanzada tiene unos valores promedio de 77% (+/- 14.8) con una mediana de 82 y un rango global e intercuartil de 46 y 20 respectivamente. Las concentraciones medias de eritropoyetina basal son de 20.7 mUI/ml en los pacientes con SAOS y de 18 mUI/ml en los pacientes sin SAOS siendo las concentraciones basales ligeramente más altas entre los fumadores (17.8 mUI/ml) que entre los no fumadores (15.9 mUI/ml). De los pacientes que fueron tratados con CPAP, la EPO basal fue de 17.7 mUI/ml, más alta que la EPO determinada después de la primera noche con CPAP.

En 1992 Carlson, Hedrer y col., refieren que los trastornos respiratorios de sueño son comunes entre los pacientes con policitemia no explicada y que el grado de desaturación de O<sub>2</sub> está relacionado con la hemoconcentración, si bien pacientes con desaturación severa, no tenían niveles de EPO significativamente diferentes. Muy probablemente ello se debe a que los cambios son agudos y tienden a normalizarse con rapidez.

Shahrokh Javeri y Corbets (1998) en un estudio de 59 pacientes con

insuficiencia cardíaca izquierda con Fracción de Eyección inferior a 45 % y con una  $P_aCO_2$  baja tienen una inestabilidad ventilatoria y apnea centrales durante el sueño, presentando episodios de taquicardias ventriculares 20 veces más frecuentes que en los eucápnicos durante el sueño. De ahí su importancia para la prevención de los trastornos de ritmo.

Los resultados de los estudios que se han realizado por Koeffler 1981, García 1982, y los nuestros se ven en la tabla siguiente:

Estudio	Sexo	n	Media $\pm$ 1 D.E. mUI /ml
Koeffler 1981	ambos	26	14.9 (+) 4.2
García 1982	hombres	364	17.2 (+) 5.5
	Mujeres	199	18.8 (+) 6.2
Ryner 1989	hombres	50	8.0 (+) 3.2
	Mujeres	50	11.3 (+) 3.4
Presente Estudio	hombres	120	14.4
	Mujeres	106	13.2

## VI. CONCLUSIONES

## 6.1.- CONCLUSIONES

1. Los valores medios de Eritropoyetina en la población de donantes del H. 12 de Octubre son muy similares a las cifras citadas en la literatura internacional. No se encontraron variaciones significativas entre ambos sexos. Si encontramos que con el incremento de la edad, existe un aumento discreto de los niveles de EPO.
2. Los valores de EPO en relación con el hábito de fumar muestran en la población de donantes sanos unos valores sin modificaciones entre los fumadores y no fumadores. Sin embargo, en el estudio de pacientes con SAOS las concentraciones de EPO son ligeramente más altas en los fumadores, aunque no de forma estadísticamente significativa, quizás por el tamaño de la muestra.
3. Los valores de EPO relacionados con los índices antropométricos, demuestran que el índice de masa corporal (IMC) es el de mayor valor predictivo, lo mismo que el peso, si bien con la fórmula de regresión realizada, el modelo sólo explica un 7 % de la variabilidad de los niveles de EPO de la muestra.
4. Los valores de EPO en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva de sueño se modifican basalmente siendo mayores en los fumadores. En el grupo de SAOS, tratados con CPAP nasal se produce una clara disminución de las concentraciones de EPO tras la primera noche con CPAP en la que se ha corregido la saturación de O<sub>2</sub> lo cual supone una corrección rápida de los niveles de EPO.

## VII. RESUMEN

## 7.1.- RESUMEN.

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica de 34.000 Daltons cuyo descubrimiento no sólo ha permitido el conocimiento de sus funciones y su síntesis, sino también su utilización terapéutica.

Desde los trabajos iniciales de Carnot y Deflandre de 1906 hasta la actualidad han sido muchas las etapas por las que ha transcurrido el conocimiento de la eritropoyetina. Inicialmente se realizó la identificación de sus funciones y de las áreas de su producción y posteriormente su síntesis y las aplicaciones farmacológicas, con campo fundamental en la anemia de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y en otros tipos de anemia. Los mecanismos por los cuales la EPO actúa son complejos, estando implicada de forma fundamental en la eritropoyesis. Normalmente, cuando disminuyen los niveles de oxígeno, como en el caso de la hipoxia fisiológica, el nivel de eritropoyetina en el sistema circulatorio se eleva y estimula una mayor producción de glóbulos rojos (Golde, Gassos, 1988).

El estudio realizado en los donantes ha sido realizado como un muestreo poblacional por incorporación consecutiva de donantes. En nuestra serie, los donantes se suponen con niveles normales que tras la extracción sufrirían un incremento de la EPO.

La asociación entre SAOS y Enfermedad Pulmonar Crónica no es infrecuente. Pero en esos pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ni la hipoxia ni la insuficiencia respiratoria producen elevaciones de EPO,

y sin embargo las hipoxias agudas si producen elevaciones séricas, de ahí que sea muy interesante la evaluación de pacientes en los que, aparte del trastorno que pueda desencadenar su enfermedad pulmonar obstructiva crónica cuando está asociada, o el trastorno crónico que desencadena el Síndrome de Pickwick, la CPAP que restablece en alguna medida de manera fisiológica los niveles de oxígeno tisular evitando las apneas.

La Apnea de Sueño (SAOS) afecta a un grupo de población muy grande que según autores oscila entre el 2-4% de la población como enfermedad severa, aunque con un menor índice de apnea el número de la población afectada es mayor. Es una enfermedad caracterizada por dos hechos fundamentales: uno la interrupción del ciclo normal del sueño con modificación de todos los parámetros de sueño y en segundo lugar los descensos en los niveles de  $O_2$  durante las apneas. El SAOS es el resultado de sucesos anormales que aparecen durante el sueño; por tanto, es fundamental estudiar a los pacientes durante el sueño. Puesto que el sueño no tiene un comportamiento uniforme sino que supone dos estados muy diferentes -sueño REM y noREM-, durante los cuales hay grandes cambios en los controles del Sistema Nervioso Central- también es fundamental que se monitoricen segmentos largos de ambas fases. Algunos pacientes tienen trastornos de la respiración sólo durante el sueño REM. Puesto que el sueño REM aparece predominantemente entre las 3 y las 6 a.m., realmente entre los 60 y 90 minutos antes de iniciar el sueño (en el sueño nocturno, no en las siestas diurnas), debe estudiarse para

apreciar la severidad del SAOS y el riesgo de los factores asociados a él. El análisis debe monitorizar, de la forma menos invasiva posible, un número de variables. Deben conocerse el tipo, la frecuencia y la duración de las apneas e hipopneas; la saturación de oxígeno y el ritmo cardiaco también deben monitorizarse sistemáticamente. Pueden obtenerse algunos índices en el polisomnograma; el más común es el índice de apnea más hipopnea (A+HI) (terminología de Stanford), que es similar al índice de trastorno respiratorio de otros autores. Para obtener el (A+HI), se divide el número total de sucesos respiratorios anormales entre el tiempo total de sueño en minutos, multiplicado por 60. Así, el (A+HI) da el número total de sucesos respiratorios anormales por unidad de tiempo. Hay varios índices relacionados con medidas de saturación de oxígeno. Uno mide el número de sucesos con saturación de oxígeno inferior a un determinado nivel (menor de 90%, 80% o 70%); otro mide la cantidad de sueño por debajo de un nivel específico de saturación de oxígeno. Estos índices de saturación de oxígeno pueden expresarse en minutos de sueño o en tiempo total de sueño. Un índice de frecuencia cardiaca da el número de latidos por unidad de tiempo, independientemente del tipo de arritmia. Estos índices son útiles para determinar la severidad del problema inicial del paciente y la eficacia del tratamiento o tratamientos escogidos. En un futuro cercano, técnicas ambulatorias que utilicen telemetría u otras formas de registro de variables biológicas estarán probablemente al alcance de los centros médicos. Sin embargo, la necesidad de confirmar

objetivamente la presencia de apnea obstructiva de sueño aún existirá.

Tal y como ya se ha indicado, la presencia de somnolencia diurna aislada no debería desechar el diagnóstico de resistencia anormal de las vías respiratorias altas, aunque falten la mayor parte de los síntomas del SAOS. Sin duda, la existencia de ronquidos regulares ayudará en el diagnóstico. La monitorización de un aumento agudo en el esfuerzo con aparición repentina de un despertar EEG alfa transitorio (que generalmente se ve mejor en los electrodos occipitales) incrementará la posibilidad del diagnóstico anormal en las vía aérea responsable del despertar EEG alfa transitorio. El uso de la CPAP nasal como método terapeutico será la última elección del proceso diagnóstico si los síntomas son escasos y aislados, y aún más si los ronquidos están ausentes o son intermitentes.

El SAOS es secundario a los déficits de permeabilidad de las vías respiratorias altas durante el sueño. Este déficit se localiza esencialmente a nivel faríngeo, aunque se han encontrado algunos pacientes con problemas en las cuerdas vocales que conducen al SAOS. Un número de factores, que constituyen una red compleja de interrelaciones, llevan a una pérdida de permeabilidad en las vías respiratorias altas y finalmente a un funcionamiento diario alterado con modificaciones en la concentración de oxígeno que a su vez desencadenan mecanismos de respuesta compensatorios como pueden ser la HTA, la insuficiencia cardíaca congestiva, la nicturia y una largo etcétera.

En nuestro estudio, los niveles de EPO en la población de donantes tienen unos valores muy próximos a los descritos en la población normal por Koefler en 1981 ( $14.9 \pm 4.2$  mUI/ml) y García en 1982 que refiere diferencias entre hombres y mujeres, siendo los valores de  $17.2 \pm 5.5$  mUI/ml para los hombres de  $18.8 \pm 6.2$  mUI/ml y para las mujeres en nuestro estudio, los valores muestran una cifra de  $14.4$  mUI/ml y de  $13.5$  mUI/ml, sin que el uso de anovulatorios suponga ninguna modificación significativa de los niveles. El tabaco en la serie estudiada “sana” tampoco tiene modificaciones significativas de los niveles de Eritropoyetina. De todos los parámetros analizados, son el IMC y la edad los que tienen un mayor valor predictivo, quizás porque existe una buena correlación entre edad y peso.

La CPAP corrige de forma rápida los valores de EPO, si bien y quizás por el tamaño de la muestra las diferencias no son significativas. En los pacientes no tratados los valores de EPO fueron de  $17.7$  mUI/ml y de  $14.06$  mUI/ml tras el empleo de CPAP.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

## 8.1.- BIBLIOGRAFÍA

- Abbrecht PH, Littell JK. Plasma erythropoietin in men and mice during acclimatization to different altitudes. *J Appl Physiol* 32: 54-58. 1972.
- Achermann P, Borbély AA. Combining Various models of sleep regulation. *J Sleep Res* 1: 144-147. 1992.
- Adamson JW, Alexanian R, Martinez C, Finch CA. Erythropoietin excretion in normal man. *Blood* 28: 354-364. 1966.
- Adamson JW., Eschbach JW. La anemia de la insuficiencia renal crónica: Fisiopatología y tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología*. 10: 28-33. 1990.
- Ader R, Felten DL, Cohen N. Eds. *Psychoneuroimmunology II*. Academic Press, San Diego. 1991.
- Aguilera JC., Alcaraz A., Andres A., Andres E., Bartolome J., Fernández Rivera C., Genoves A., Gil Vernet S., Griño JM., Hernández Simancas R., Lampreabe I., López de Novales E., Marine M., Martín MJ., Miguel JL., Moll R., Muñoz J., Otxaran J., Pérez García A., Pérez Fontan M. Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina. *Nefrología*. 10: 59-70. 1990.
- Aimoto T, Rhode BH, Chiov G CJ, Lauber JK. N-Acetyltransferase activity and melatonin level in the eyes of glaucomatous chickens. *J Ocular Pharmacol* 1: 149.1985.

- Akerstedt T, Froberg J, Friberg W, Wetterberg L. Melatonin excretion, body temperature, and subjective arousal during 64 hours of sleep deprivation. *Psychoneuroendocrinology* 4: 219.1979.
- Alexanian R. Erythropoietin excretion in bone marrow failure and hemolytic anemia. *J Lab Clin Med* 82: 438-445.1973.
- Alexanian R. Urinary excretion of erythropoietin in normal men and women. *Blood* 28: 344-353.1966.
- Anagnostou A, Kurtzman NA. The anemia of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 5: 115-127.1985.
- Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M: Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: A study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation* 67:995-1000. 1983.
- Arenas Gracia M., Abad Gosalvez A., Colomina Avilés J., Pascual Pérez R., Ferriz Moreno P. Eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia del mieloma múltiple con insuficiencia renal. *An. Med. Interna.* 12: 187-188. 1995.
- Arendt J, Alhous M, English J, Marks V, Arendt JH. Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 30: 1379.1987.

- Arkininstall WW, Atkins ME, Harrison D, Stewart JH: Once daily sustained-release theophylline reduces diurnal variation in spirometry and symptomatology in adult asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 135:316-321. 1987.
- Armada E., Sanz Moreno C., Estrada J., Fernández Girón F., Alcañiz J., Sanz Guajardo D., Botella J. Análisis del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG) en los pacientes de hemodiálisis (HD) en tratamiento con eritropoyetina (EPO). *Nefrología*. 10: 58. 1990.
- Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties. *Med Hypotheses* 34: 300.1991.
- Armstrong SM. Melatonin and circadian controls in mammals. *Experientia* 45(10): 932.1989.
- Aschoff J: Circadian Rythms: General features and endocrinological aspects. En Krieger DT (ed): *Endocrine Rythms*. New York, Raven Press, pp 1-61. 1979.
- Askenasy, J.J.M. Alteraciones del sueño en neurología. *Jano*, 1085, 59-60. 1994.
- Asuero MS., Rubial M. Métodos de ahorro de sangre en el paciente quirúrgico. *Revista Española de Anest. y Rea.* 42: 290-295. 1995.

- Aulesa C., Alonso JL., Pena M., Ortega JJ. Eritropoyetina: Valoración de una técnica de determinación (RIA) y aplicación al estudio de enfermedades eritrocitarias en niños. *Biología & Clínica Hematológica*. 12: 53-60. 1990.
- Avery D, Wildschiotz G, Rafaelson OJ. Nocturnal temperature in affective disorders. *J Affective Disord* 4: 61.1982.
- Bader D, Blondheim O, Jonas R, Admoni O, Abend-Winger M, Reich D, Lanir A, Tamir A, Eldar I, Attias D. Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity. *Acta Paed.*85 (4). 496-501. 1996.
- Badia P, Culpepper J, Myers B, Boecker M, Hargh J. The immediate effect of bright and dim light on body temperature. *Sleep Res* 19: 386.1990.
- Badia P, Myers BL, Murphy PJ. Effects of non steroidal anti-inflammatory drugs on body temperature and melatonin. *Sleep Res* 21: 365.1992.
- Badia R., Torre R., Segura J. Eritropoyetina: Potencial abuso en el deporte y métodos posibles para su detección. *Biología & Clínica Hematológica*. 14: 177-184. 1992.

- Ballester E., Badia J. R., Hernández L., Farré R., Navajas D., Montserrat J. M. Nasal Prongs in the Detection of Sleep-Related Disordered Breathing in the Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome. *Eur Respir J.* 11: 880-883. 1998.
- Barril G., Bernis G., Hernández Jaras J., Alvarez V., Paraíso V., García Canton C., Rincón B., Traver JA. ¿Es preciso modificar las pautas de hemodiálisis como consecuencia de la utilización de eritropoyetina humana recombinante (EPO)? *Nefrología.* 9: 57. 1989.
- Bartter FC, Chan JCM, Simpson HW: Chronobiological aspects of plasma renin activity, plasma aldosterone, and urinary electrolytes. En Krieger DT (ed): *Endocrine Rhythms.* New York, Raven Press, pp 225-245. 1979.
- Blask DE. Melatonin in oncology. En: *Melatonin:* Yu HS, reiter RJ. eds: Press Boca raton: 447-476.1993.
- Bolitschek J., Schmeiser-Rieder A., Schobersberger R., Rosenberger A., Kunze M., Aigner K. Impact of nasal continuous positive airway pressure treatment on quality of life in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 11: 890-894. 1998.
- Bommer J, Alexiou C, Müller-Bühl U, Eifert J, Ritz E. Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients - dose determination an clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 2: 238-242.1987.

- Bondurant MC, Kourny MJ. Anemia induces accumulation of erythropoietin m-RNA in the kidney and liver. *Hol Cell Biol* 6: 2731.1986. Abstrat.
- Borbély AA, Achermann P, Trachsel L, Tobler Y. Sleep initiation and sleep intensity: Interaction of homeostatic and circadian Mechanisms. *J Biol Rhythms* 4: 149-160.1989.
- Borbély AA, Tobler Y. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev* 69: 605-670.1989.
- Born J, Muth S, Fehm HL. The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 13: 233-243.1988.
- Braunwald, E., K.J. Isselbacher, J.D. Wilson, J.B. Martin y A.S. Fauci (eds), "Harrison's Principles of Internal Medicine", 14th Edition, McGraw-Hill, 149, 636-680. 1998.
- Bravo J., Benitez M., Hernández Magdalena J., Fernández Feijó MA., Montes A., Pino MD., Asensio C. Cinética de la eritropoyetina recombinante en pacientes con IRC. *Nefrología*. 10: 53. 1990.
- Bravo JA., Galindo P., Biechy MM., Osorio JM. Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina. *Nefrología*. 14: 687-694. 1994.

- Brod J, Fencel V: Diurnal variations of systemic and renal hemodynamics in normal subjects and in hypertensive diseases. *Cardiologia (Basel)* 31:494-499. 1957.
- Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 100: 31-40.1982.
- Burchard G.D., Radloff P., Philipps J., Nkeyi M., Knobloch J., Kremsner P.G. Increased erythropoietin production in children with severe malarial anemia. *Am J Trop Med Hyg.* 53. 547-551. 1995.
- Burkart F, Osswald S. Mechanism of myocardial ischemia and circadian fluctuations of ischemic episodes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 81: 171-175.1992.
- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am. J. of Med.* 21, 811-818. 1956.
- Bruchett G, Trenner Y, Niethammer D, Gupta D. Circadian variations in the immunomodulatory role of the pineal gland. *Neuroendocrinol Lett* 10: 65.1988.
- Cahan C, Decker MJ, Arnold JL, Washington LH, Veldhuis JD, Goldwasser E, Strohl KP. Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol.* 72: 2112-7.1992.

- Cahan C, Decker MJ, Arnold JL, Goldwasser E, Strohl KP. Erythropoietin levels with treatment of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 79. 1278-1285. 1995.
- Carlson JT, Hedner J, Fagerberg B, Ejnell H, Magnusson B, Fyhrquist F. Secondary polycythemia associated with nocturnal apnea, a relationship not mediated by erythropoietin?. *J Intern Med.* 231: 381-7.1992.
- Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hémopoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang. *CR Acad Sci Paris* 143: 432-435.1906.
- Caro J, Erslev AJ. Biologic and immulogic erythropoietin in extracts from hypoxic whole rat kidneys and in their glomerular and tubular fractions. *J Lab Clin Med* 103: 922-931.1984.
- Caro, J., S. Brown, O. Miller, T. Murray, A.J. Erslev, Erythropoietin Levels in Uremic Nephric and Anephric Patients, *J. of Lab. Clin. Med.*, 93: 449-458. 1979.
- Csati S., Moia M. Evaluación de la hemostasis en pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología.* 10: 55-58. 1990.
- Casati S, Passerini P, Campisi MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Ponticelli C. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295: 1017-1020.1987.

- Cascinu S., Del Ferro E., Fedeli A., Ligi M., Alessandrini P., Catalano G. Recombinant Human erythropoietin treatment in elderly cancer patients with cisplatin associated anemia. *Oncology*. 52. 422-426. 1995.
- Cases A., Escolar G., Reverter JC., Garrido M., Ordinas A., López Pedret J., Castillo R., Revert L. Efecto del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana sobre la hemostasia primaria en pacientes urémicos. *Med. Clin.* 95: 644-647. 1990.
- Cases A., Reverter JC., Escolar G., Sorribés J., López Pedret J. Efecto del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana sobre la coagulación y la fibrinólisis. *Nefrología*. 14: 87-91. 1994.
- Catlin D. H., Murray T. H. Performance - enhancing drugs, fair competition, and Olympic sport. *JAMA*. 276: 3. 231-237.
- Celada A., Martínez JL., Herreros V. Niveles plasmáticos de eritropoyetina en pacientes en diálisis de mantenimiento medidos por un procedimiento de inhibición de la hemaglutinación. *Biométrica*. 7: 57-60. 1982.
- Coccagna G., Mantovani M., Brignani F., Parchi C., Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bulletin of physiopathology and respiration*. 8, 1159-1172. 1972.

- Chandra M. Patogénesis de la anemia de la insuficiencia renal crónica. Papel de la eritropoyetina. *Nefrología*. 10: 12-22. 1990.
- Chediak AD. Apnea del sueño. *Jano*, 1085,53-54. 1994.
- Cheshire K., Engleman H., Deary I., Shapiro C., Douglas N.J. Factors impairing Daytime performance in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Intern Med*. 152. 1992.
- Chiov GCJ, Aimoto T, Chiov LJ. Melatonergic involvement in diurnal changes of intraocular pressure in rabbit eyes. *Ophthalmic Res* 17: 373.1985.
- Clark TJ: Diurnal rythm of asthma. *Chest* 91:1375-1415. 1987.
- Cohen J.A., Brattch M. Epoetin alfa: focus on maintaining a higher, stable, htc. Case study of the anemic patient. *Anna J*. 24 . 574-580. 1997.
- Cooper GW, Nocenti MR. Unilateral renal ischaemia and erythropoietin. *Proc Soc Exp Biol Med* 108: 546-549.1961.
- Cotes PM, Doré CJ, Liu Yin JA, Lewis SM, Messinezy M, Pearson TC, Reid C. Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. *N Engl J Med* 315: 283-287.1986.
- Cotes PM, Pippard MJ, Reid CDL, Winearls CG, Oliver DO, Royston JP. Characterization of the anaemia of chronic renal failure and the mode of its correction by erythropoietin (r-HuEPO). An investigation of the pharmacokinetics of intravenous r-HuEPO and its effects on erythrokinetics. *Q J Med New Senes* 70: 113-137.1989.

- Cotes, A.L., M.V. Musset, The second international reference preparation of erythropoietin, human, urinary, for bioassay, Bull. Wld. Hlth. Org., 47: 99-112. 1972.
- Cotes, M.P., D.R. Bangham, Bio-assay of erythropoietin in mice made polycythaemic by exposure to air at reduced pressure, Nature, 191: 1065-1067. 1961.
- Cotes, M.P., Quantitative Estimation of Erythropoietin, Annals of the New York Academy of Sciences, 149: 12-17. 1968.
- Cortés Funes H. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Agente biológico con enorme potencial terapéutico en oncología. Rev. Clin. Esp. 186: 173-174. 1990.
- Cox R, Musial T, Gyde OHB. Reduced erythropoietin levels as a cause of anaemia in patients with lung cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 22: 511-514.1986.
- Czeisler CA, Kronaver RE, Allan JS, et al. Bright light induction of strong (type O) resetting of the human circadian pacemaker. Science 244: 1328-1333.1989.
- Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. N Engl J Med 332: 6-11.1995.

- Dahlitz MJ, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep-phase syndrome: response to melatonin. *Lancet* 337: 1121.1991.
- Davis JM, Arakawa T, Strickland TW et al. Characterization of recombinant human erythropoietin produced in chinese hamster ovary cells. *Biochemistry* 26: 2633-2638.1987.
- Davson H. *Physiology of the eye*. 5th de. Pergamon Press, New York.1990.
- De Klerk G, Rosengarten PCJ, Vet RJWM, Goudsmit R. Serum erythropoietin (ESF) titers in anemia. *Blood* 58: 1164-1170.1981.
- De Klerk G, Rosengarten PCJ, Vet RJWM, Goudsmit R. Serum erythropoietin (ESF) titers in polycythemia. *Blood* 58: 1171-1174.1981.
- Decousos H, Croze M, Levi F, et al: Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. *Br Med J* 290:340-344. 1985.
- Decousus H, Ollagnier M, Cherrah Y, et al: Chronokinetics of ketoprofen infused intravenously at a constant rate. *Annu Rev Chronopharmacol* 3:321-322. 1986.
- Deguchi T. Circadian rhythm of serotonin N-Acetyltransferase activity in organ culture of chicken pineal gland. *Science* 203: 1245.1979.

- Dessypris EN, Gleaton JH, Armstrong OL. Effect of human recombinant erythropoietin on human marrow megakaryocyte colony formation in vitro. *Br J Haematol* 65: 265-269.1987.
- Díaz López B., Colmenero Urquijo M.D., Marín Fernández B. Capacidad antioxidante de la melatonina: Su papel defensivo contra afecciones relacionadas con la edad. *Med clin. (Barc)*. 110: 668-676. 1998.
- Djukanovic L., Clemons GK., Lezaick V., Radmilovic A., Milosavljevic M., Gajic M., Pavloc-Kentera. Diferencias individuales en la respuesta a la eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología*. 14: 316-321. 1994.
- Domínguez Ortega L. Narcolepsia. *Anales de Medicina Interna*. 9, (5). 211-213. 1992.
- Domínguez Ortega L, Cubedo Cervera R, Cortés Funés H, Díaz Gállego E. Sleep protects against chemotherapy induced emesis. *Cancer*. 77: 8. 1566-1570.1996.
- Domínguez Ortega L, Cubedo Cervera R, Cortés Funés H, Díaz Gállego E. Protection against chemotherapy induced emesis with sleep. *Lancet*. 343: 8908: 1298. 1994.
- Domínguez Ortega L, Carnevali Ruiz D, Díaz Gállego E. Sleep apnea and the risk of perioperative myocardial infarction. *Ann. Int. Med*. 119: 953.1993.

- Douglas SW, Adamson JW. The anemia of chronic disorders: studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood* 45: 55-65.1975.
- Dubocovich ML, Takahashi JS. Use of 2-(125 I) iodomelatonin to characterize melatonin binding sites in chicken retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 3916.1987.
- Dubocovich ML. Characterization of a retinal melatonin receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 234: 395.1985.
- Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8: 349-357.1953.
- Erslev AJ, Caro J, Miller O, Silver R. Plasma erythropoietin in health and disease. *Ann Clin Lab Sci* 10: 250-257.1980.
- Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. *J Lab Clin Med* 109: 429-433.1987.
- Erslev AJ. In vitro production of erythropoietin by kidneys perfused with a serum-free solution. *Blood* 44: 77-85.1974.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the renal anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316: 73-78.1987.
- Eschbach, J.W. and J.W. Adamson, Anemia of End-Stage Renal Disease (ESRD), *Kidney Int.*, 28: 1-5. 1985.

- Eschbach, J.W., The Anemia of Chronic Renal failure: Pathophysiology and the Effects of Recombinant Erythropoietin, *Kidney Int.*, 35: 134-148. 1989.
- Faura J, Ramos, Reynafarje C, English E, Finne P, Finch CA. Effect of altitude on erythropoiesis. *Blood* 33: 668-676.1969.
- Fernández A. Efectos hemodinámicos del tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología*. 1: 477-482. 1991.
- Fernández A., Vega N., Hortal L., plaza C., Rodriguez JC., Perdomo M., Palop L. Comportamiento peritoneal en pacientes tratados con eritropoyetina. *Nefrología*. 10: 104-107. 1990.
- Fernández P., García MC., Lucas J. Roldán V., Verdú JJ., Bauza J., Mut E., Calatayud R. Determinación por inmunoquimioluminiscencia de eritropoyetina en sujetos. *Revista de Diagnóstico Biológico*. 43: 239-241. 1994.
- Ferrari E, Fraschini F, Brambilla F. Hormonal circadian rhythms in eating disorders. *Biol Psychiatry* 27: 1007.1990.
- Ficker J. H., Dertinger S. H., Siegfried W., König H. J., Pentz M., Sailer.D, Katalinic.A, Hahn.E.G. Obstructive Sleep Apnoea and Diabetes Mellitus: The role of Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Eur Respir*. 11: 14-19. 1998.
- Firat D, Banzon J. Erythropoietic effect of plasma from patients with advanced cancer. *Cancer Res* 31: 1353-1359.1971.

- Fisher JW, Birdwell BJ. The production of an erythropoietic factor by the in situ perfused kidney. *Acta Haematol* 26: 224-232.1961.
- Fisher JW, Schofield R, Porteus DD. Effects of renal hypoxia on erythropoietin production. *Br J Haematol* 11: 382-388.1965.
- Fitzpatrick MF, Mackay T, Whyte KF, Allen M, Tam RC, , Dore CJ, Henley M, Cotes PM, Douglas NJ. Nocturnal desaturation and serum erythropoietin: A study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci.* 84: 319-24.1993.
- Fontanellas A., Herrero JA., Morán NJ., Coronel F., Santos JL., Tornero F., Salamanca RE., Barrientos A. Efecto de la eritropoyetina humana recombinante (R-EPO) sobre el metabolismo de las porfirinas. *Nefrología.* 10: 55. 1990.
- Fried W, Johnson C, Heller P. Observations on regulation of erythropoiesis during prolonged periods of hypoxia. *Blood* 36: 607-616.1970.
- Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. *Blood* 40: 671-677.1972.
- Frifelt J.J., Tvedegaard E., Bruun K., Steffensen G., Cistin C., Breddam M. Domínguez H., Jorgensen J.D. Efficacy of recombinant human erythropoietin administered subcutaneously to CAPD patients once weekly. *Perit Dial Int.* 16. 594-598. 1996.

- Fuller CA, Lydic R, Sulzman FM, et al. Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Am J Physiol* 241: 385-391.1981.
- Gallar P., Oliet A., Hernández E., Vigil A. Establecimiento de la dosis de mantenimiento de eritropoyetina recombinante (EPO) IV en hemodiálisis. *Nefrología*. 10: 53. 1990.
- García F., Villamor J. El diagnóstico del síndrome de apneas durante el sueño. *An Med Intern*. 13: 53-54. 1996.
- Garcia JF, Ebbe SN, Hollander L, Cutting HO, Miller ME, Cronkite EP. Radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J Lab Clin Med* 99: 624-635.1982.
- Garcia JF, Sherwood J, Goldwasser E. Radioimmunoassay of erythropoietin. *Blood Cells* 5: 405-419.1979.
- Garcia, JF., S.N. Ebbe, L. Hollander, H.O. Cutting, M.E. Miller and E.P. Cronkite, "Radioimmunoassay of Erythropoietin: Circulating Levels in Normal and Polycythemic Human Beings", *Journal of Laboratory Clinical Medicine*, 99 (5): 624-635. 1982.
- García JR., Carrasco ML., Barroso MT., Pascual S., Santos J., Abaigar P., Torres G. Estudio prospectivo aleatorio a doble ciego del efecto de la eritropoyetina sobre la actividad intelectual. *Nefrología*. 10: 60-60. 1990.

- García Río FJ., Álvarez-Sala R., Villasante C. Efectos del sueño sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med. Clin.* 14, 188-193. 1992.
- García Río FJ., Díaz Lobato S., Prados C., Pino JM. Síndrome de apnea del sueño, catecolaminas e hipertensión arterial. *Med. Clin.* 16, 102, 638. 1994.
- García Triana Y., Gudim IV. Metodos biológicos para estudiar la eritropoyetina. Estado actual. *Sangre.* 26: 1111-1120. 1981.
- Gastaut H., Tassinari CA., Duron B. Études poligraphiques des manifestations episodiques hypniques et respiratoires diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick. *Revue Neurologique.* 112, 573-579. 1965.
- Gilsanz F., Gómez Tabera C., Torres M., Barredo M., Esténoz J., López Carbajo A., Millán I. Valores de referencia para el diagnóstico de la anemia en el anciano. *Rev Clin Esp* 196: 289-292. 1996.
- Gimferrer E. La eritropoyetina. La situación en 1981. *Biología & Clínica Hematológica.* 3: 215-227. 1981.
- Golde, D.W., J.C. Gassos, "Hormones That Stimulate the Growth of Blood Cells", *Scientific American*, p. 62. 1988.
- Goldenheim PD, Schein LK: Chronotherapy of reversible airways disease with once-daily evening doses of a controlled-release theophylline. *Ann NY Acad Sci* 618:490-503. 1991.

- Gómez Roldal C., Gómez Sánchez M., Vigil A., Gallar P., Alcazar de la Ossa JM., Saenz de la Calzada C. Efecto de eritropoyetina a dosis bajas sobre el tamaño y la función cardiaca. *Nefrología*. 10: 54. 1990.
- Goodman JW, Hall EA, Miller KL, Shinpock SG. Interleukin promotes erythroid burst formation in "serum free" without detectable erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 3291-3295.1985.
- Goodnough L.T., Marcus R.E. The erythropoietic response to erythropoietin with reumatoid arhtritis. *J. Lab. Clin Med*. 130 (4). 381-386. 1997.
- Gordon AS, Cooper GW, Zanjani DE. The kidney and erythropoiesis. *Semin Hematol* 4: 337-358.1967.
- Gotfried MH, Quan SF. Obstructive Sleep Apnea-Pathogenesis and treatment. *Lung* 162: 1-3.1984.
- Gould GA., White KF., Rhind GB., Airlie MA., Catteral JR., Shapiro CM. The sleep hypopnea syndrome. *American Review of Respiratory Disease*. 142, 295-300. 1990.
- Grunstein RR, Dodd MJ, Costas L, Sullivan CE. Home nasal CPAP for sleep-acceptance of home therapy and its usefulness. *Aust NZ J Med* 16(4): 635.1986. (Abstrat).

- Grunstein RR, Handlesman DJ, Lawrence S, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by nasal continuous positive airways pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 352-358.1989.
- Grunstein RR, Ito KY, Sullivan CE. Acromegaly and sleep apnea. *Ann Intern Med* 115: 527-532.1991.
- Grunstein RR, Sullivan CE. Hypothyroidism and sleep apnea. Mechanism and management. *Am J med* 85: 775-779.1988.
- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. En Kryger, Roth, Dement (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. 667-677. 1994.
- Guilleminault C., Connolly S., Winkle R. Cardiac arrhythmia during sleep in 400 patients with obstructive sleep apnea. *Am J Card* 52: 490-494. 1983.
- Guilleminault C., Eldridge F., Dement WC. Insomnia, narcolepsy and sleep apnea. *Bulletin of physiopathology and respiration* 8: 1127-1138. 1972.
- Guilleminault C., Miles L. Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome: the abnormal esophageal reflux and laryngospasm during sleep. *Sleep research*, 9: 200. 1980.
- Guilleminault C., Motta J., Mihm F., Melvin K. Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest*, 89: 331-334. 1986.

- Guilleminault C., Stoohs R. Upper airway resistance syndrome. *Sleep research*, 20: 250. 1991.
- Gunga H.C., Wittels P., Gunther T., Kanduth B., Vormann J. Rocker L., Kirsch K. Erythropietin in 29 men during and after prolonged physical stress combined with food and fluid deprivation. *Eur J Appl Physiol*. 73 (1-2) 11-6. 1996.
- Hagiwara M, Chen IL, McGonigle R, Beckman B, Kasten FH, Fisher JW. Erythropoietin production in a primary culture of human renal carcinoma cells maintained in nude mice. *Blood* 63: 828-835.1984.
- Halstenson C.E., Macres M., Katz S.A., Schnieders J.R., Watanabe M., Sobota J.T., Abraham P.A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol*. 50. 702-712. 1991.
- Hammond D, Shore N, Movassaghi N. Production, utilization and excretion of erythropoietin: I. Chronic anemias. II. Aplastic crisis. III. Erythropoietic effects of normal plasma. *Ann NY Acad Sci* 149: 516-527.1968.
- Hammond D, Winnick S. Paraneoplastic erythrocytosis and extopic erythropoietins. *Ann NY Acad Sci* 230: 219-227.1974.
- Hansson Y, Holmdahl R, Mattson R. Constant darkness enhances autoimmunity to type II collagen and exaggerates development of collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *J Neuroimmunol* 27: 79.1990.

- Hetzel MR, Clark TJH: The clinical importance of circadian factors in severe asthma. En Reinberg A, alberg F (eds): Chronopharmacology. New York, Pergamon Press, pp 213-221. 1979.
- HirshKowitz M, Karacan Y, Gurakar A, Williams RL. Hypertension, erectile dysfunction, and occult sleep apnea. Sleep 12: 223-232.1989.
- Hoang T, Haman A, Goncalves O, Letendre F, Mathieu M, Wong GG, Clark SC. Interleukin 1 enchances growth factor-dependent proliferation of the clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia and of normal human primitive hemopoietic precursors. J Exp Med 168: 463-474.1988.
- Hoffstein V. How and why should we stabilize the upper airway?. Sleep. 9: 57-60. 1996.
- Hoffstein V., Herridge M., Mateika S., Redline S., Strohl K.P. Hematocrit levels in sleep apnea. Chest 106. 3. 1994.
- Hrushesky WJM, Langer R, Theeuwes F: Temporal control of drug delivery. Ann NY Acad Sci618:1-626. 1991.
- Huang T.P., Lin C.Y. Intraperitoneal recombinant human erythropoietin therapy: Influence of the duration of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment and peritonitis. Am J Nephrol. 15. 312-317. 1995.

- Hume DA, Gordon S. Mononuclear phagocyte system of mouse defined by immunohistochemical localization of antigen F4/80. *J Exp Med* 157: 1704-1709.1983.
- Ianhez LE, Da Fonseca JA, Chocair P, Maspes V, Sabbage E. Polycythemia after kidney transplantation. Influence of the native kidneys on the production of hemoglobin. *Urol Int* 32: 382-392.1977.
- Iguchi H, Kato K, Ibayashi H. Age dependent reductin in serum melatonin concentrations in healthy human subjets. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 27.1982.
- Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313: 806-810.1985.
- Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 179: 633-634.1957.
- Jarret RJ: Rythms in insuline and glucose. Krieger DT (ed): *Endocrine Rythms*. New York, Raven Press, pp 247-258. 1979.
- Javaheri S., Corbett W.S. Association of low PaCO<sub>2</sub> With central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Annals of Internal Med*. 128: 3. 204-207. 1998.

- Jazayeri A., Tsibris J., Spellacy W.N. Umbilical cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by maternal smoking. *Am J Obstet Gynecol.* 178. 433-435. 1998.
- Jazayeri A., Tsibris J., Hunt L.T., Spellacy W.N. Umbilical plasma erythropoietin correlations with blood gases and gestational age in appropriately ground infants. *Am J Perinatol.* 13. 227-230. 1996.
- Jensen J.D., Jensen L.W., Madsen J.K., Poulsen L. The metabolism of erythropoietin in liver cirrhosis patients compared with healthy volunteers. *Eur J Haematol.* 54. 111-116. 1995.
- Jelkmann W, Seidl J. Dependence of erythropoietin production on blood oxygen affinity and hemoglobin concentration in rats. *Biomed Biochim Acta* 46: S 304-S 308.1987.
- Jindal SK, Gupka B, Mohanty D, Das KC, Bidwai PS, Wahi PL. Study of erythropoiesis, erythropoietin and haematological adjustments in congenital cyanotic heart disease. *En Erythropoietin. Indian J Med Res.* 67: 1019-1028. 1978.
- Jones T.W. and Others. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N. Engl J. Med.* 338: 1657-1662. 1998.
- Jung R., Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *En Albert, Bally, Stradle (eds), Sleep Mechanisms.* 140-159. 1965.

- Kalia M, Fuxe K, Agnati LF, Hokfelt T, Harfstrand A. Somastotatin produces apnea and is localiced in medullar respiratory nuclei: a possible role in apneic syndromes. *Brain res* 296: 339-344.1984.
- Kallenback JM, Panz VR, Joffe BI, et al: Nocturnal events related to “morning dipping” in bronquial asthma. *Chest* 93:751-757. 1988.
- Kannourakis G, Johnson GR. Fractionation of subsets of BFU-E from normal human bone marrow: responsiveness to erythropoietin, human placental-conditioned medium, or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 71: 758-765.1988.
- Kazal LA, Erslev AJ. Erythropoietin production in renal tumors. *Ann Clin Lab Sci* 5: 98-109.1975.
- Kennedy WL, Alpen EL, Garcia JF. Regulation of red blood cell production by erythropoietin: normal mouse bone marrow in vitro. *Exp Hematol* 8: 1114-1122.1980.
- Kenny GM, Mirand EA, Staubitz WJ, Allen JE, Trudel PJ, Murphy GP. Erythropoietin levels in Wilm's tumor patients. *J Urol* 104: 758-761.1970.
- Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 58: 2485-2488.1986.
- Kimoff R.J. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 19: 61-66. 1996.

- Klein DC: Circadian rhythms in the pineal gland. Krieger DC (ed): Endocrine Rhythms. New York, Raven Press, pp 203-223. 1979.
- Kleitman M, Ramsaroop A: Periodicity in body temperature and heart rate. *Endocrinology* 43:1-20. 1948.
- Kling P.J., Schmidt R.L., Rovers R.A., Witness J.A. Serum erythropoietin levels during infancy: Associations with erythropoiesis. *J Pediatr.* 128. 791-796. 1996.
- Knaupp W, Khilnani S, Sherwood J, Scharf S, Steinberg H. Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *J Appl Physiol.* 73: 837-40.1992.
- Koeffler, H.P. and E. Goldwasser, Erythropoietin radioimmunoassay in evaluating patients with polycythemia, *Ann. Intern. Med.*, 94: 44-47. 1981.
- Koike K, Shimizu T, Miyake T, Ihle JN, Ogawa M. Hemopoietic colony formation by mouse spleen cells in serum-free culture supported by purified erythropoietin and/or interleukin 3. Levine RF, Williams N, Levine J, Evatt BL (eds) *Megakaryocyte development and function*. Liss, New York: 33-49.1986.
- Konskenzuo M., Kaprio J., Partinen M., Langinvainio R., Sarna S., Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*, 1: 893-896. 1985.

- Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 71: 524-527.1988.
- Krieger DT (ed): *Endocrine Rhythms*. New York, Raven Press. 1979.
- Kryger M., Quesney LF., Holdre D., Gloor P., MacLeod P., The sleep deprivation syndrome of the obese patient: A problem of periodic nocturnal upper airway obstruction. *AM J Med*, 56: 531-539. 1974.
- Kuratowska Z, Lewartowski B, Michalak E. Studies on the production of erythropoietin by isolated perfused organs. *Blood* 18: 527-534.1961.
- Laaban J-P., Cassuto D., Orvoën-Frija E., Lliou M. C., Mundler O., Léger D., Oppert J. M. Cardiorespiratory consequences of sleep apnoea syndrome in patients with massive obesity. *Eur Respir J*. 11: 20-27. 1998.
- Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P. Peritubular capillary cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest* 81: 620-623.1988.
- Lai PH, Everett R, Wang FF, Arakawa T, Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem* 261: 3116-3121.1986.

- Lamperi S, Carozzi S, Manca F, Valente U. Erythropoietin-independent erythropoiesis in polycythemic transplanted patients. *Transplant Proc* 17: 86-88.1985.
- Laupacis A. Calidad de vida y capacidad de ejercicio en pacientes hemodializados anémicos tratados con eritropoyetina. *Nefrología*. 10: 130-132. 1990.
- Lechermann B, Jelkmann W. Erythropoietin production in normoxic and hypoxic rats with increased blood O<sub>2</sub> affinity. *Respir Physiol* 60: 1-8.1985.
- Lee PPN, Hong GX, Pang SF. 2(125-I) Iodomelatonin binding sites in spleen of birds and mammals. *Neurosci Lett* 125: 175.1991.
- Lee-Huang S. Cloning and expression of human erythropoietin cDNA in *Escherichia Coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 2708-2712.1984.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *En Melatonin. J Am Chem Soc* 80: 2587.1958.
- Lévy P., Robert D. From snoring to sleep apnea syndrome: Therapeutic approach. *Sleep*. 19 . 55-56. 1996.
- Lewy AJ, Sack RL. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int* 6: 93-102.1989.
- Lin F-K, Suggs S, Lin C-H et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7580-7584.1985.

- Lindberg E., Hanson C., Gislason T., Svärdsudd K., Hetta J., Boman G. Snoring and Hypertension: a 10 Year follow-up. *Eur Respir J.* 11: 884-889. 1998.
- López González MA, Calvo JR, Rubio A, Goberna R, Guerrero JM. Characterization of melatonin binding sites in the harderian gland and median eminence of the rat. *Life Sci* 48: 1165.1991.
- Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Montagna P. Clinical significance of snoring. *Sleep and Breathing.* 284-289. 1984.
- Maestron GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. *J Neuroimmunol* 13: 19.1986.
- Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 14: 33-38.1990.
- Martín Rivas J., Pérez García A., Moll R., Cervero A. Acción directa de la eritropoyetina humana recombinante (R-HUEPO) sobre el funcionalismo plaquetar en pacientes urémicos en hemodiálisis. *Nefrología.* 16: 46-53. 1996.
- Massaquoi S, McCarley RW. Extension of the limit cycle reciprocal interaction model of REM cycle control: An integrated sleep control model. *J Sleep Res* 1: 138-143.1992.

- Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al. Testosterone replacement in hypogonadal males: effects on Obstructive Sleep Apnea, respiratory drives and sleep. *Clin Endocrinol* 22: 713.1985.
- Mayer G, Steffenelli T, Cada EM, Thum J, Stummvoll HK, Graf H. Blood pressure and erythropoietin (letter). *Lancet* 1: 351-352.1988.
- McFadzean AJS, Todd D, Tso SC. Erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma. *Blood* 29: 808-811.1967.
- McGonigle RJS, Ohene-Frempong K, Lewy JE, Fisher JW. Erythropoietin response to anaemia in children with sickle cell disease and Fanconi's hypoproliferative anaemia. *Acta Haematol* 74: 6-9.1985.
- McGonigle, R.J.S., J.D. Wallin, R.K. Shadduck and J.W. Fisher, "Erythropoietin deficiency and inhibition of erithropoiesis in renal insufficiency", *Kidney Int.*, 25: 437-444. 1984.
- McKeon JL, Saunders NA, Murree-Allen K, Olson LG, Gyulay S, Dickeson J, Houghton A, Wlodarczyk J, Hensley MJ. Urinary uric acid: creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 142: 8-13.1990.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 322: 966-977.1990.
- Mendelson WB: Neuroendocrinology and sleep. *En Human Sleep: Research and Clinical Care.* New York, Plenum Medical Book Company. 129-179.1987.

- Menéndez-Pelaez A, Howes KA, González-Brito A, Reiter RJ. N-Acetyl-Transferase activity hydroxyindole-O-methyltransferase activity, and melatonin levels in the harderian glands of the female syrian hamster: changes during the light: dark cycle and the effect of 6-parachlorophenylalanine administration. En melatonin. Biochem Biophys Res Commun 145: 1231.1987.
- Meyers S, Balter, Daniak N, Kenneth R, Chapman, Sorba SA, Rebuck AS. Erythropoietin response to acute hypoxemia in patients with chronic pulmonary disease. Chest 102: 482-85.1992.
- Mhatre MC, Van Jaarsveld AS, Reiter RJ. Melatonin in the lacrimal gland: first demonstration and experimental manipulation. En Melatonin. Biochem Biophys Res Commun 153: 1186.1988.
- Miguel JL., Traver JA., Jofre RM., López JM., Otero A., Esteban JA., Grande J., Díaz HF., Sánchez E., Cubero JJ. Martín J., Chacón JC., Rubio F. Tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal con eritropoyetina humana recombinante (R-HUEPO) en pacientes no dializados. Nefrología. 15: 148-155. 1995.
- Miller ME, Garcia JF, Cohen RA, Cronkite EP, Moisia G, Acevedo J. Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects and subjects with chronic lung disease. Br J Haematol 49: 189-200.1981.
- Mills JN, Stambury SW: Persistent 24 hour renal excretory rythm on a 12-hour cycle of activity. J Physiol 117:22-37. 1952.

- Mistlberger RE. Non-photic entrainment of circadian activity rhythms in suprachiasmatic nuclei ablated hamster. *Behav Neurosci* 102: 192-202.1992.
- Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, et al: Catastrophes, sleep and public policy: Consensus report. *Sleep* 11:100-109. 1988.
- Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 252: 5558-5564.1977.
- Monne J., Soriano B., Carrera A., Olmos A., Bartolomé A., Rodriguez J. Dosificación de hemoglobina y ferritina como indicadores de la respuesta al tratamiento con eritropoyetina. (XXV Cong. Nac. Med. Nucl.) *Rev. Esp. Med. Nucl.* 9:39-40. 1990.
- Moore JG, Englert E: Circadian rhythm of gastric acid secretion in man. *Nature* 226:1261-1262. 1970.
- Moore RJ, Klein DC. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-Acetyltransferase activity. *Brain Res* 71: 17.1974.
- Moore-Ede MC, Herd JA: Renal electrolyte circadian rhythms. Independence from feeding and activity patterns. *Am J Physiol* 232:128-135. 1977.
- Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA: *The Clocks That Time Us*. Cambridge, Oxford University Press, pp 353-360. 1982.

- Moore-Ede MC: Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 14:925-935. 1971.
- Moreno F., Aracil FJ., Pérez García R., Valderrábano F. Estudio controlado sobre la mejoría de la calidad de vida de los pacientes de edad avanzada en hemodiálisis tras la corrección de la anemia con eritropoyetina. *Nefrología*. 15: 476-485. 1995.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 313:1315-1322. 1985.
- Murphy GP, Mirand EA, Johnston GS, Gibbons RP, Jones RL, Scott WW. Erythropoietin release associated with Wilm's tumor. *Johns Hopkins Med J* 120: 26-32.1967.
- Napier JAF, Dunn CDR, Ford TW, Price V. Pathophysiological changes in serum erythropoiesis stimulating activity. *Br J Haematol* 35: 403-409.1977.
- Nissenson AR. Efectos neuroconductuales de la eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología*. 10: 47-50. 1990.
- Nowak JZ, Zurawska E, Zawilska J. Melatonin and its generating system in vertebrate retina: circadian rhythm, effect of environmental lighting and interaction with dopamine. *Neurochem Int* 14: 397.1989.

- Okabe T, Urabe A, Kato T, Chiba S, Takaku F. Production of erythropoietin-like activity by human renal and hepatic carcinomas in cell culture. *Cancer* 55: 1918-1923.1985.
- Oliet A., Hernández Martínez E., Llanos M. Efecto de la eritropoyetina humana recombinante sobre las subpoblaciones. *Nefrología*. 12: 59-62. 1992.
- Orr WC, Males JL, Imes NK. Myxedema and obstructive sleep apnea. *A J Med* 70: 1061-6.1981.
- Ortega JA., Malekzadeh MH., Dukes PP., Andrew MA., Pennisi AV., Fine PN., Shore NA. Exceptionally high serum erythropoietin activity in a anephric patient with severe anemia. *Am J Hematol* 2: 299-306. 1977.
- Pagel H, Jelkmann W, Weiss C. A comparison of the effects of renal artery constriction and anemia on the production of erythropoietin. En *Erythropoietin*. *Plügers Arch* 413: 62-66.1988.
- Papayannopoulou T, Finch CA. On the in vivo action of erythropoietin: a quantitative analysis. *J Clin Invest* 51: 1179-1185.1972.
- Parker DC, Pekary AE, Hershman JM. Effect of 64-hour sleep deprivation on the circadian waveform of thyrotropin (TSH): further evidence of sleep-related inhibition of TSH release. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 157-161.1987.

- Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. Principles and practice of sleep medicine. 706-721. 1994.
- Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia. Implications for management. JAMA 265: 386-390.1991.
- Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet-lag after long haul flights. Br Med J 298: 705.1989.
- Petty TL. Circadian variations in chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 85 (Suppl 1B): 21-23.1988.
- Pokala P., Llanera M., Sherwood J., Scharf S., Steinberg H. Erythropoietin response in subjects with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit care med. 151(6). 1862-1865. 1995.
- Pressman MR, Dipillipo MA, Kendrik JI, Conroy K, Fry JM. Problems in the interpretation of nocturnal penile tumescence studies: disruptions of sleep by occult sleep disorders. J Urol 136: 595-8.1986.
- Powell NB., Guilleminault C., Riley RW. Surgical therapy for obstructive sleep apnea. Principles and practice of sleep medicine. 706-721. 1994.
- Puchdevall Gallego V., Laudo Pardos C. Melatonina. Uso y abuso. Med Clin. (Barc). 109: 297-299. 1997.
- Quay WB. Retinal and pineal hydroxyindole-O-methyltransferase activity in vertebrates. Life Sci 4: 983.1965.

- Radzialowski FM, Bousquet WF: Circadian rythm in hepatic drug metabolizing activity in the rat. *Life Sci* 6:2545-2548. 1967.
- Ramos FJ., Cañizo MD., Nieto MJ., Corral M. Uso clínico actual de los factores de crecimiento hematopoyético. *Sangre*. 40: 311-325. 1995.
- Rauscher H., Popp W., Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest*, 102. 367-371. 1992.
- Reinberg AE: Concepts of circadian chronopharmacology. *Ann NY Acad Sci* 618:102-115. 1991.
- Reisenberg K., Egarter C., Kapiotis S., Sternberger B., Gregor H., Husslein P. Transfer of erythropoietin across the placenta perfused in vitro. *Obstet Gynecol*. 89 (5 pt 1). 738-742. 1997.
- Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 15: 103-116.1993.
- Remacha A. La eritropoyetina: Bioquímica, genética, fisiología, utilidad en el diagnóstico y en el tratamiento médico. *Biología & Clínica hematológica*. 9: 145-162. 1987.
- Remacha A., Barceló MJ., Ubeda J., Gimferrer E. Desarrollo de un bioensayo in vitro para la determianción de la actividad estimulante eritropoyetica (eritropoyetina) utilizando la incorporación de timidina tritiada en las células esplénicas de ratones tratados con fenilhidrazina. *Biología & Clínica Hematológica*. 9: 163-167. 1987.

- Remacha Sevilla AF. Fisiología de la eritropoyetina: Papel en la Eritropoyesis. *Biología & Clínica hematológica*. 14: 1-16. 1992.
- Remacha Sevilla AF. La eritropoyetina. Presente y futuro. *Biología & Clínica hematológica*. 12: 35-36. 1990.
- Remacha AF., Barceló MJ., García Die F., Pastor M. La actividad estimulante eritropoyética o eritropoyetina en las policitemias. *Biología & Clínica hematológica*. 12: 127-133. 1990.
- Remacha AF., Barceló MJ., Gimferrer E. Valoración de la actividad estimulante eritropoyética o eritropoyetina en las anemias. *Biología & Clínica hematológica*. 12: 99-105. 1990.
- Remacha AF., Barceló MJ., Gimferrer E. Valoración de la actividad estimulante eritropoyética (eritropoyetina): Estudios preliminares utilizando dos bioensayos in vitro. *Biología & Clínica hematológica*. 7: 195-202. 1985.
- Rengel M., Gallego E., Millán P., Chisvert J., Junco E., Anaya F., Gómez F., Pérez R., Luño J., Valderrabano F. Niveles plasmáticos de eritropoyetina (EPO) en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT). *Nefrología*. 10: 53-53. 1990.
- Rhyner, K., F. Egli, M. Niemoller, A. Wiczorek, P. Greminger and W. Vetter, "Serum Erythropoietin Levels in Various Diseases", *Nephron*, 51 (suppl. 1) 39-46. 1989.

- Rich IN, Heit W, Kubanek B. Extrarenal erythropoietin production by macrophages. *Blood* 60: 1007-1018.1982.
- Rivkees SA, Cassone VM, Weaver DR, Reppert SM. Melatonin receptors in chicken brain: characterization and location. *Endocrinology* 125: 363.1989.
- Rocco M.V., Flanigan M.J., Beaver S., Frederick P., Gentile D.E., McClellan W.M., Polder J., Prowant B.F., Taylor L., Helgerson S.D. Report from the 1995 Core indicators for peritoneal dialysis study group. *Am J Kidney Dis.* 30 165-173. 1997.
- Roodman GD. Mechanism of erythroid suppression in the anemia of chronic disease. *Blood Cells* 13: 171-184.1987.
- Rudman D, Feller AG, Nagray HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323: 1-6.1990.
- Ruhenstroth-Bauer G. Versuche zum Nachweis eines spezifischen erythropoetischen Hormons. *En Erythropoietin. Arch Exp Pathol Pharmacol* 211: 32-56.1950.
- Rusak B. Physiological models of the rodent circadian system. Aschoff J, Daan S, Groos GA (eds): *Vertebrate Circadian Systems: Structure and Physiology.* New York, Springer-Verlag: 69-74.1982.

- Russo G.E., Giusti S., Vitaliano E., Caramiello M.S., Maurici M., De Marco C.M., Pennaccia M., D'Auria F., Bonello M., Bruno C., Marigliano V. Efficacy of recombinant erythropoietin on the quality of life in patients over 60 years of age undergoing hemodialysis. *Clin Ter.* 148. 89-93. 1997.
- Sack RL, Lewy AJ. Melatonin administration phase advances endogenous rhythms in humans. *Sleep res* 17: 396.1988.
- Sack RR, Stevenson J, Lewy AJ. Entrainment of a previously free-running blind man with melatonin administration. *Sleep RES* 19: 404.1990.
- Sánchez Alarcos J.M., Alvarez Sala J.L., Jimenez Alfaro C., Cabello J., Casas J.M., Bascuñana J., Azuela I., García casasola G., Espinos D. El diagnóstico del síndrome de apnea del sueño con un equipo portatil. Nuestra experiencia con 100 casos. *An Med Intern.* 13: 2. 55-58. 1996.
- Sánchez Armengol A., Cano Gómez S., Capote Gil F., García díaz E., Carmona Bernal C., Castillo Gómez J. Detección del síndrome de apnea obstructiva del sueño en una población de conductores profesionales. *An Med Intern.* 14: 11. 547-553. 1997.
- Sánchez Rodriguez L., Martín Escobar E., Usón J., Tornero. Eritropoyetina a dosis bajas en hemodiálisis. Utilidad y eficacia de la vía subcutánea. *Nefrología.* 12: 32-36. 1992.

- San Miguel A., Carnero A., Ruiz A., San Miguel R., Domínguez E. Determinación de niveles de eritropoyetina en suero, en individuos sanos y en gestantes de nuestra población. *Revista de Diagnóstico Biológico*. 45: 88-91. 1996.
- Sarrafzadeh A, Wirz-Justice A, Arendt J. Melatonin stabilizes sleep onset in a blind man, In: *Sleep'90: Horne J. De. Gustav Fisher-Verlag, Stuttgart: 51.1990.*
- Satinoff E, Prosser RA. Suprachiasmatic nuclear lesions eliminate circadian rhythms of drinking and activity, but not of body temperature, in male rats. *J Biol Rhythms* 3: 1-22.1988.
- Sawin CT. Hypothyroidism. *Med Clin North Am* 69: 989-1004.1985.
- Scaro JL. Eliminación urinaria de eritropoyetina durante la aclimatación de seres humanos a una altura de 4300 metros sobre el nivel del mar. *Sangre*. 29: 31-35. 1984.
- Schaefer RM, Leschke M, Srtauer BE, Heidland A. Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol* 8: 449-453.1988.
- Scheving LE, Burns ER, Pauly JE, et al: Survival and cure of leukemic mice after circadian optimization with treatment of cyclophosphamide and 1-beta-D arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 37:3648-3655. 1977.

- Scheving LE, Tsai TH, Scheving LA, Feuers RJ. The potential of using the natural rhythmicity of cell proliferation in improving cancer chemotherapy in rodents. *Ann NY Acad Sci* 618: 182-227.1991.
- Shanahan TL, Czeisler CA. Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 227-235.1991.
- Sherwood, J.B., E. Goldwasser, R. Chilcote, L.D. Carmichael and R.L. Nagel, Sick Cell Anemia Patients Have Low Erythropoietin Levels for Their Degree of Anemia, *Blood*, 67: 46-49. 1986.
- Skene DJ, Aldhous ME, Arendt J. Melatonin, jet-lag and the sleep-wake cycle. *Sleep*'88: 39.1989.
- Smolensky MH, Barnes PJ, Reinberg A, McGovern JP: Chronobiology and asthma: Day-night differences in bronchial patency and dyspnea and circadian rhythm dependencies. *J Asthma* 23:321-343. 1986.
- Spivak, J.L., D.C. Barnes, E. Fuchs and T.C. Quinn, "Serum Immunoreactive Erythropoietin in HIV-Infected Patients", *JAMA*, 261: 3104-3107. 1989.
- Steinberg H., Saravay S.M., Wadhwa N., Pollack S., Maesaka J. Erythropoietin and visual hallucinations in patients on dialysis. *Psychosomatics*. 37(6). 556-563. 1996.

- Stephen H. Sheldon. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled. *Lancet*. 351. 1998.
- Strife A, Lambek C, Wisniewski D, Gulati S, Gasson JC, Golde DW, Welte K, Gabilove JL, Clarkson B. Activities of four purified growth factors on highly enriched human hematopoietic progenitor cells. *Blood* 69: 1508-1523.1987.
- Sullivan CE., Issa FF., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1: 862-865. 1981.
- Terman M, Terman J. A circadian pacemaker for visual sensitivity?. *Ann NY Acad Sci* 453: 147-161.1985.
- Teruel J.L., Aguilera A., Marcen R., Navarro Antolín J., García Otero G., Ortuno J. Androgen therapy for anaemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin era. *Scand J Urol Nephrol*. 30. 403-408. 1996.
- Thomas RM, Canning CE, Cotes PM, Linch DC, Rodeck CH, Rossiter CE, Huehns ER. Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. *Br J Obstet Gynaecol* 90: 795-800.1983.

- Tilkian AG., Guilleminault C., Schroeder JS., Lehrman KL., Simmons FB., Dement WC. Sleep induced sleep apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*, 63: 348-358. 1977.
- Tobin MJ, Cohn MA, Sackner MA. Breathing abnormalities during sleep. *Arch Intern Med* 143: 1221-1228.1983.
- Tyndall MR, Teitel DF, Lutin WA, Clemons GK, Dallman PR. Serum erythropoietin levels in patients with congenital heart disease. *J Pediatr* 110: 538-544.1987.
- Uberos Fernández J., Muñoz Hoyos A., Molina Carballo A., Bonillo Perales A., García del Rio C., Ruíz Cosano C., Valenzuela Ruíz A., Molina Font JA. Evaluación de la eritropoyetina en cordón umbilical: importancia de la edad gestacional y reología sanguínea. *Ann Esp Ped.* 43: 355-369. 1995.
- Vakkuri O, Leppaluoto J, Vuolteenaho O. Development and validation of a melatonin radioimmunoassay using radioiodinated melatonin as tracer. *Acta Endocrinol* 196: 152.1984.
- Valera Sánchez E., Capote Gil F., Ramos Ruiz A., Rodríguez Becerra E., Castillo Gómez J. Efecto de la Presión Positiva Continua en la Vía Aérea a través de la Nariz sobre la Función Ventricular Derecha en el Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño. *Med Clin.* 101: 128-131. 1993.

- Valderrábano F. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica (ponencia). *Ann Med Inter (Madrid)*. 8: 22-23. 1991.
- Van Dyke DC, Layrisse M, Lawrence JH, Garcia JF, Pollycove M. Relation between severity of anemia and erythropoietin titer in human beings. *Blood* 18: 187-201.1961.
- Vanecek J. Melatonin binding sites. *J Neurochem* 51: 1436.1988.
- Varkarakis MJ, Sampson D, Gerbas JR, Bender MA, Mirand EA, Murphy GP. Polycythemia following renal transplation unrelated to the allograft. *J Surg Oncol* 3: 157-161.1971.
- Viault F. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *CR Acad Sci Paris* 111: 917-918.1908.
- Vichinsky EP, Pennathur-Das R, Nickerson B, Minor M, Kleman Higashino S, Lubin B. Inadequate erythroid response to hypoxia in cystic fibrosis. *J. Pediatr. En Erythropoietin*. 105: 15-21. 1984.
- Vihervuori E., Virtanen M., Koistinen H., Koistinen R., Seppala M., Siimes M.A. Hemoglobin level is linked to wrouth hormone-dependent proteins in short children. *Blood* 87 (5). 2075-2081. 1996.
- Ward HP, Kurnick JE, Pisarczyk MJ. Serum level of erythropoietin in anemias associated with chronic infection, malignancy, and primary hematopoietic disease. *J Clin Invest* 50: 332-335.1971.

- Warner CW, McIsaac RL. The evolution of peptic ulcer therapy: A role for temporal control of drug delivery. *NY Acad Sci* 618: 504-516.1991.
- Wedzicha JA, Cotes PM, Empey DW, Newland AC, Royston JP, Tam RC. Serum immunoreactive erythropoietin in hypoxic lung disease with and without polycythaemia. *Clin sci* 69: 413-422.1985.
- Wide L, Bengtsson G, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 72: 85-90.1989.
- Wilcox I, McNamara S. G., Dodd M. J., Sullivan C. E., Ventilatory control in Patients With Sleep Apnoea and Left Ventricular Dysfunction: Comparison of Obstructive and Central Sleep Apnoea. *Eur Respir J.* 11. 7-11. 1998.
- Williams N, Jackson H, Iscove NN, Dukes PP. The role of erythropoietin, thrombopoietic stimulating factor, and myeloid colony-stimulating factors on murine megakaryocyte colony formation. *Exp Hematol* 12: 734-740.1984.
- Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*: 1175-1178.1986.
- Wittels EH. Obesity and hormonal factors in sleep and sleep apnea. *Med Clin North Am* 69: 1265.1985.

- Yates FE, Benton LA: Characteristics of ultradian and circadian rhythms of selected cardiovascular variables: Diagnostic and therapeutic implications. *Ann NY Acad Sci* 618:38-56. 1991.
- Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. Occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 328, 1230-1235. 1993.
- Yu HS, Pang SF, Tang PL. Increase of the level of retinal melatonin and persistence of its diurnal rhythm in rats after pinealectomy. *J Endocrinology* 91: 477.1981.
- Yu HS, Yee RW, Howes KA, Reiter RJ. Diurnal rhythms of immunoreactive melatonin in the aqueous humor and serum of male pigmented rabbits. *Neurosci Lett* 116: 309.1990.
- Zamarron Sanz C. Síndrome de apnea de sueño con conductores profesionales. *An Med Intern.* 14: 11. 545-546. 1997.
- Zanjani DE, Peterson EN, Gordon AS, Wasserman RR. Erythropoietin production in the fetus: role of the kidney and maternal anaemia. *J Lab Clin Med* 83: 281-287.1974.
- Zoratti E, Busse WW. Nighttime asthma symptoms. No idle threat. *J Respir Dis* 11: 137-154.1990.

## IX. ABREVIATURAS

## **9.1.- ABREVIATURAS**

**BFU-E:** Burst Forming Units-E

**CFU-E:** Colony Forming Units-E

**CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure

**CR:** Creatinina

**DPG:** Difosfoglicerato

**EPO:** Eritropoyetina

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**FGR:** Fetal Grow Restriction

**G-CSF:** G-Colony Stimulating Factor

**GH:** Hormona de crecimiento

**GM-CSF:** GM-Colony Stimulating Factor

**HLA:** Antígeno Leucocitario de Histocompatibilidad

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IGF-1:** Factor de Crecimiento Insulin-like Tipo 1

**IGF-2:** Factor de Crecimiento Insulin-like Tipo 2

**IL-3:** Interleuquina-3.

**IRC:** Insuficiencia Renal Crónica

**MSLT:** Test de Latencia Múltiple de Sueño

**M-CSF:** M-Colony Stimulating Factor

**OSA:** Apnea Obstructiva de Sueño

**SAOS:** Síndrome de Apnea de Sueño

**SAOS:** Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

**SHBG:** Sex Hormone Binding Globulin

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SNS:** Sistema Nervioso Simpático

**UA:** Acido urico