



EPOC y síndrome de apnea-hipopnea del sueño

José María Marín^{a,*} y Ana Boldova^b

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bMIR Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

RESUMEN

Palabras clave:

EPOC
Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño
Hipertensión pulmonar
Ventilación no invasiva

Se ha dado en llamar síndrome de overlap a la coexistencia en un mismo paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño. La prevalencia de esta entidad se calcula en un 1% de la población adulta. Sin que haya una presentación clínica característica, los pacientes con overlap presentan una EPOC con un grado desproporcionado de hipoxemia, hipercapnia y disnea. Suelen referir roncopatía, mala calidad de sueño y somnolencia diurna. Hay una rápida tendencia a desarrollar hipertensión pulmonar. La historia natural del proceso es poco conocida, pero del estudio de Cohorte Observacional del Sueño de Zaragoza se deduce un aumento de mortalidad secundaria a episodios cardiovasculares a largo plazo en pacientes no tratados con ventilación no-invasiva. El tratamiento del síndrome de overlap es el propio de los 2 componentes y, por tanto, debe optimizarse el tratamiento individualizado de la EPOC y evaluar la gravedad del trastorno respiratorio del sueño y su respuesta al tratamiento específico con ventilación no invasiva.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

COPD
Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome
Pulmonary hypertension
Non-invasive ventilation

COPD and sleep apnea-hypopnea syndrome

ABSTRACT

Overlap syndrome refers to the coexistence of COPD and obstructive sleep apneas-hypopneas in the same patient. This syndrome affects 1% of the adult population. There is no particular clinical presentation but patients with overlap syndrome show COPD with disproportionate hypercapnia, hypoxemia and dyspnea. These patients usually report loud snoring, poor quality of sleep and daytime drowsiness. There is also a tendency to rapidly develop pulmonary hypertension. The natural history of the syndrome is largely unknown but some preliminary results from the Zaragoza Sleep Cohort Study indicate a high probability of long-term cardiovascular mortality in patients with overlap syndrome not treated with non-invasive ventilation. Treatment of the syndrome is nonspecific. The treatment of overlap syndrome is specific to each of the two components and consequently the management of COPD should be individually tailored and the severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and response to non-invasive ventilation should be evaluated.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El sueño en personas normales se acompaña de cierta hipoventilación y de una ligera hipercapnia (2-3 mmHg) debido a la reducción fisiológica de estímulos ventilatorios. También existe en mayor o menor medida una reducción de la capacidad residual funcional, alteración de la ventilación-perfusión y pérdida de tono en los músculos accesorios de la respiración, incluidos los músculos intercostales y los de la vía aérea superior.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), especialmente los que presentan hipoxemia o hipercapnia en reposo, están más predisuestos a una hipoventilación exagerada y a una hipercapnia mayor durante el sueño. Si además desarrollan apneas con hipoxemia, después del cese de la apnea, en muchas ocasiones no se recupera el grado de normoxemia en contraste con los pacientes que sólo presentan síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS) pura.

Definiciones

La combinación en un mismo paciente de EPOC y SAHS se ha venido denominando *síndrome de overlap* desde la descripción inicial

* Autor para correspondencia.

Correo electrónica: jmmarint@unizar.es (J.M. Marín).

del gran neumólogo escocés David Flenley¹. Inicialmente, Flenley pretendía aplicar esta denominación para cualquier neuropatía asociada a SAHS, pero finalmente el término se utiliza para definir a neumópatas con EPOC-síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño (SAHS). La definición de EPOC queda bien establecida por el consenso GOLD². La definición de SAHS se establece en pacientes con un determinado número de apneas o hipopneas por hora de sueño (generalmente > 5) en presencia de sintomatología diurna (somnolencia, mala calidad de sueño)^{3,4}.

Prevalencia

Hay escasos estudios sobre este aspecto y con limitaciones metodológicas significativas. En el estudio más antiguo, de Guillemainault et al⁵, se señala que 22 de 26 pacientes con EPOC presentaban SAHS. Sin embargo, estos pacientes habían sido remitidos a su clínica por somnolencia grave y, por tanto, era de esperar que la mayoría presentara una forma grave de SAHS. En un enfoque diferente, estudiando pacientes consecutivos con SAHS, la presencia de EPOC, definida como volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)/capacidad vital forzada (FVC) < 70% o FEV₁/capacidad vital (CV) < 60%, fue del 14 y el 11%, respectivamente^{6,7}. En nuestra propia cohorte de pacientes remitidos a una unidad de trastornos respiratorios del sueño (UTRS) para estudio por sospecha de SAHS, la prevalencia de pacientes con EPOC (fumadores de > 20 paquetes año y FEV₁/FVC < 0,7) fue del 18,4% entre los que presentaban un IAH > 5 episodios/h (datos no publicados). Teniendo en cuenta que la prevalencia de EPOC en población general es de alrededor del 10%, parece que en la población con SAHS la prevalencia es significativamente mayor. Una razón para esta elevada asociación EPOC-SAHS es el efecto común etiológico (EPOC) o predisponente (síndrome de apnea-hipoapnea durante el sueño [SAHS]) del tabaco⁸.

La prevalencia real del síndrome de overlap sólo podría deducirse de estudios epidemiológicos, ya que la información obtenida en las unidades de sueño lógicamente tienen el sesgo de selección. El estudio de salud cardiovascular y su relación con el sueño (the Sleep Heart Health Study [SHHS]) es un estudio poblacional de cohorte que sigue desde 1992 cerca de 6.000 participantes mayores de 40 años a los que se realizó un estudio polisomnográfico de sueño a domicilio y una espirometría⁹. Los datos de inicio de la cohorte indicaron que un 19% de individuos presentaban un FEV₁/FVC < 0,7, lo que se consideró de forma indirecta como consistente con EPOC. El índice de apnea-hipopnea (IAH) de pacientes con EPOC frente a no-EPOC no fue diferente una vez que las 2 subpoblaciones fueron estratificadas por edad e índice de masa corporal (IMC). De este estudio, se derivó la idea que la prevalencia de SAHS en pacientes con EPOC no es mayor comparado con la población general, y que la presencia de EPOC no favorece el desarrollo de SAHS, o viceversa. En todo caso, esta interpretación sólo debe hacer referencia a pacientes con EPOC leve, ya que sólo un 3,5% de individuos del total de la cohorte presentaron un FEV₁/FVC < 0,60. Las cifras de prevalencia en el mundo occidental del síndrome de overlap podrían derivarse de la propia prevalencia de la EPOC y del SAHS. En el mundo occidental y entre adultos > 40 años, la EPOC afecta a un 10% de la población¹⁰ y el SAHS, a un 5-10%^{11,12}. De esta forma, un 0,5-1% de adultos > 40% puede considerarse portador de síndrome de overlap, una cifra por otra parte nada desdeñable.

Clínica

No hay unas características propias en la presentación clínica del síndrome de overlap. Un porcentaje significativo de pacientes con EPOC presenta alteraciones de la calidad del sueño demostradas en polisomnografías de sueño (PSG). La mayoría de pacientes, y en relación directa con el deterioro de su función pulmonar, muestra reducción en la eficiencia del sueño, es decir, en la relación entre el tiempo

que permanecen en cama y el tiempo real de sueño. La latencia del sueño, el número de despertares y el período de vigilia intrasueño son mayores respecto a los de la población sana¹³. Los estudios mencionados incluyeron a pacientes mayoritariamente añosos, con EPOC grave (FEV₁ < 50% predicho) y sintomáticos. De ello se deduce que, probablemente, la sintomatología nocturna propia de la enfermedad (tos y disnea nocturnas), el uso de fármacos que alteran la calidad del sueño (betaestimulantes, teofilinas, corticosteroides) y la propia edad avanzada de los pacientes, expliquen estos hallazgos. Esta conclusión está sustentada por los resultados del SHHS estadounidense arriba mencionado. Los hallazgos de la PSG de los pacientes con EPOC sin apneas nocturnas indicaron una estructura del sueño sin diferencias en función de la gravedad de la EPOC evaluada por el FEV₁. Incluso, respecto a la población sana (sin EPOC, ni apneas nocturnas), las diferencias en la eficiencia de sueño, latencia y número de despertares nocturnos no fue significativamente diferente. En este estudio, se registró el grado de somnolencia diurna percibida por el paciente a partir del cuestionario de Epworth. Los pacientes con EPOC sin apneas presentaron unas puntuaciones no diferentes a la población sana. Por tanto, parece que per se la EPOC, al menos en sus fases iniciales, no se asocia a un deterioro en la calidad de sueño. Sin embargo, en el estudio de SHHS, el subgrupo de pacientes con EPOC y apneas asociadas mostró una latencia mayor de sueño y de despertares nocturnos y un tiempo menor de sueño en los registros de PSG, respecto a los pacientes con EPOC sin apneas. La prueba de Epworth también mostró valores significativamente más elevados en el grupo con síndrome de overlap respecto a los pacientes con EPOC. Por tanto, parece claro que la calidad de sueño y el estado de alerta diurno en pacientes con EPOC está influido por la coexistencia de apneas nocturnas asociadas y no por el deterioro de la función pulmonar.

Comparados con pacientes con EPOC, en el síndrome de overlap hay un fenotipo algo más definido, con incremento del IMC, mayor circunferencia del cuello y consumo de alcohol. En este último grupo, los gases arteriales muestran una tendencia a una mayor hipercapnia e hipoxemia respecto a la prevista para el estado funcional del paciente. Por tanto, el diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con EPOC, obesos, de cuello ancho, somnolencia diurna o insuficiencia respiratoria desproporcionada con la pérdida de función pulmonar.

Función pulmonar

Se han realizado pocos estudios en pacientes con EPOC en los que se hayan evaluado diferencias en la función pulmonar en función de la presencia o ausencia de apneas nocturnas. El estudio más citado (probablemente único) que ha evaluado estas diferencias ha sido el realizado hace más de 16 años por el grupo de Estrasburgo⁷. Se estudió la función pulmonar de 30 pacientes con síndrome de overlap y la compararon con la de 235 pacientes afectados de SAHS aislada. Los grupos fueron igualados por edad, IMC e IAH (media de 60 episodios/h). Por definición, el FEV₁, FEV₁/FVC y la CV estaban reducidos en pacientes con síndrome de overlap, mientras que la capacidad pulmonar total obtenida por pletismografía fue similar. Los gases arteriales de los pacientes con SAHS fueron mayoritariamente normales, mientras que en pacientes con síndrome de overlap, el 27% presentaba hipercapnia y el 23%, hipoxemia. Así pues, el intercambio gaseoso en pacientes con SAHS suele ser normal; sin embargo, como este estudio no incluyó a un grupo de pacientes con EPOC sin apneas, no se ha podido establecer el impacto de presentar apneas frente a no presentarlas respecto a la función pulmonar o los gases arteriales en EPOC con un mismo grado de deterioro funcional.

Trastornos respiratorios del sueño

En el estudio arriba comentado, los pacientes con sólo SAHS o EPOC asociada presentaron un IAH similar. Sin embargo, en los pa-

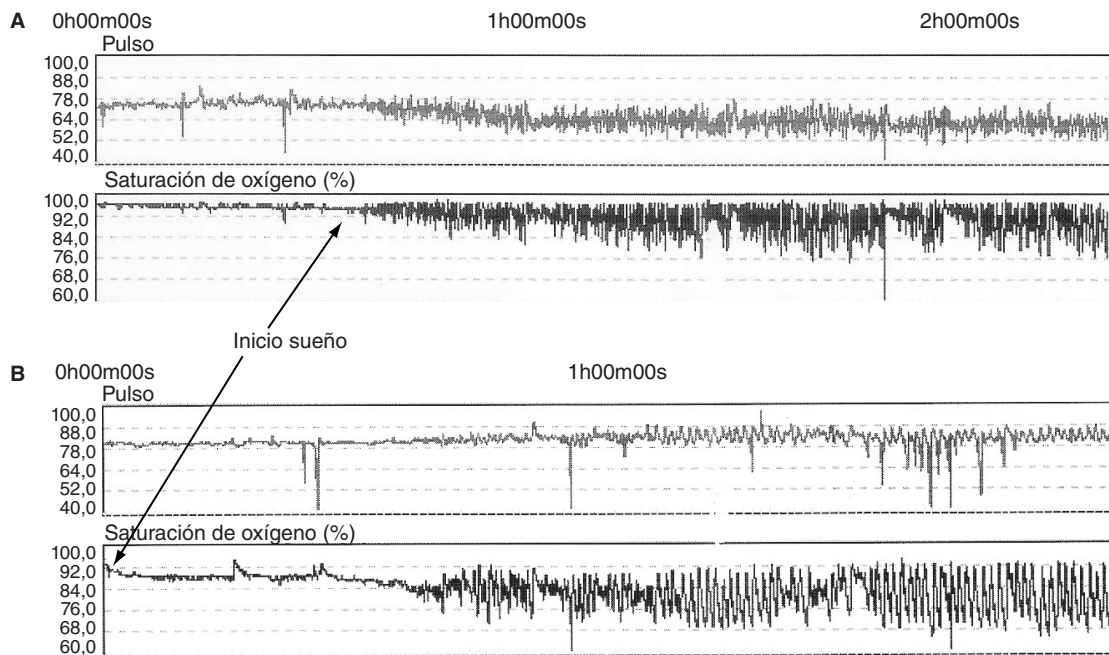


Figura 1. Diferencias en los registros de sueño entre pacientes con síndrome de apnea-hipoapnea durante el sueño (SAHS) sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica (A) y pacientes con síndrome de overlap (B). Obsérvese que al iniciar el sueño, los pacientes con SAHS desarrollan apneas que inducen caídas de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) de profundidad variable que revierte al nivel basal al final de la apnea. Por el contrario, los pacientes con síndrome de overlap al iniciar el sueño desarrollan hipoventilación. Con la aparición de apneas, se producen también caídas de la SaO_2 de profundidad variable, pero al finalizar el episodio apneico no suele recuperarse el nivel basal de la SaO_2 .

cientes con síndrome de overlap, el tiempo en hipoxemia fue mayor⁷. En el estudio poblacional del SHHS estadounidense, los individuos con síndrome de overlap también mostraron una mayor desaturación de oxígeno durante el sueño en comparación con individuos afectados sólo de SAHS o de EPOC. En este estudio, la probabilidad que el tiempo de sueño en hipoxemia fuese mayor del 5% ($\text{CT}_{90} < 90\%$) fue 30 veces mayor en pacientes con síndrome de overlap y 20 veces en pacientes con SAHS solo respecto a los individuos que no presentaban ningún de los 2 procesos⁹. En la figura 1 se puede apreciar un trazado de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) nocturna. En el panel de arriba (fig. 1A), un paciente con SAHS muestra el clásico festoneado de las caídas de la SaO_2 en dientes de sierra asociadas a las apneas. Puede observarse que, tras cada caída, el grado de SaO_2 vuelve al valor basal. El otro panel (fig. 1B) pertenece a un paciente con síndrome de overlap y un IAH similar. Obsérvese que, al iniciar el sueño, se produce una hipoventilación constante durante el resto del registro. Las apneas, cuando aparecen, se asocian a caídas más profundas de la SaO_2 que no recuperan el valor basal después de finalizar el episodio obstructivo. De esta forma, el CT_{90} fácilmente se aprecia que es muy superior al de los pacientes con sólo SAHS.

Consecuencias cardiovasculares

El mayor grado de hipoxemia nocturna en pacientes con síndrome de overlap, respecto a pacientes con una sola afección, se asocia a una mayor resistencia vascular pulmonar y sobrecarga de presión en cavidades derechas durante el sueño. Kessler et al¹⁴ estudiaron la hemodinámica pulmonar en un grupo de 26 pacientes con síndrome de overlap y 180 con SAHS solo. Los valores de la presión arterial pulmonar media y de las resistencias totales pulmonares fueron significativamente mayores en el primer grupo, mientras que no hubo diferencias en el gasto cardíaco entre los 2 grupos (fig. 2). Un hallazgo muy relevante en este estudio fue encontrar un 36% de pacientes con síndrome de overlap que tenían hipertensión pulmonar (HP, definida como una presión arterial pulmonar [PaP] me-

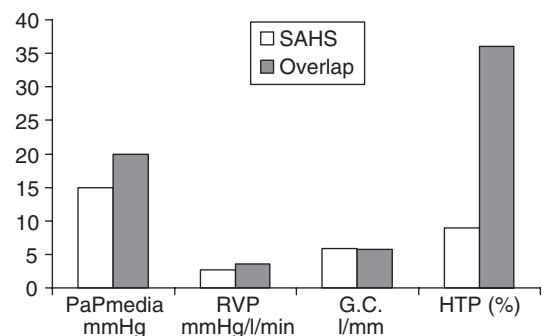


Figura 2. Datos más relevantes del resultado del cateterismo cardíaco en pacientes con síndrome de overlap frente a pacientes con síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño (SAHS). Tomada de la referencia 34.

dia > 20 mmHg) frente a sólo un 9% en el grupo con SAHS aislado.

El dato es muy significativo, porque los pacientes con EPOC desarrollan HP en etapas muy avanzadas de su enfermedad y siempre en presencia de obstrucción grave e hipoxemia significativa. En la serie de Kessler et al, sin embargo, el nivel medio de FEV_1 en pacientes con síndrome de overlap fue del 52% del previsto y la PaO_2 media, de 66 mmHg. Esta discordancia entre el grado de obstrucción y el desarrollo de HP en pacientes con síndrome de overlap ha sido también subrayada por otros autores. Por ejemplo, en otra serie canadiense de pacientes con síndrome de overlap e hipoxemia-hipercapnia diurnas, la mayoría presentaron *cor pulmonale* en presencia de un grado leve de obstrucción al flujo aéreo (FEV_1 medio: 2,0 l, FEV_1/FVC medio: 0,59)⁶. Finalmente, en una serie americana de pacientes con síndrome de overlap y pacientes con SAHS sin EPOC, la presencia de HP se evaluó mediante catéter de Swan-Ganz¹⁵. La mayoría de pacientes con síndrome de overlap mostraron una PaP media > 20 mmHg, mientras que en los pacientes sin EPOC la PaP media se mantuvo en límites normales, pese a que este último grupo presentaba un IAH

medio de 97 episodios/h, considerado por tanto como un SAHS muy grave.

En EPOC (sin SAHS asociada), la HP sólo aparece cuando la PaO₂ diurna es inferior a 55-60 mmHg y, de hecho, este hallazgo gasométrico es el criterio mayor de indicación de oxigenoterapia. En los pacientes de Kessler et al con síndrome de overlap, la PaO₂ diurna media era de 65 mmHg, por tanto lo que explica fundamentalmente el desarrollo de *cor pulmonale* en estos pacientes es el tiempo en hipoxemia durante el sueño asociado al período de apneas obstructivas. Una aportación relevante que apoya esta explicación fue encontrar una normalización de las cifras de PaP media en los pacientes con overlap e HP de la serie americana, tras un año de ser tratados mediante traqueotomía de su SAHS¹⁴.

Historia natural del síndrome de overlap

No hay estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con SAHS que hayan evaluado el impacto que sobre la morbilidad y la mortalidad tiene la potencial asociación de tener EPOC. Nuestro grupo sigue una gran cohorte de pacientes con SAHS, roncadores sin SAHS e individuos sanos desde 1992¹⁶. Dado que todos los participantes tienen realizada espirometría, estamos en disposición de conocer el efecto de la presencia de limitación al flujo aéreo en la evaluación de estos subgrupos¹⁷.

En la tabla 1 se presentan los datos basales de 3 grupos de pacientes: a) EPOC sola; b) EPOC con SAHS que no han recibido tratamiento para su SAHS durante el seguimiento, y c) EPOC con SAHS asociado y tratado mediante ventilación no-invasiva nocturna (VNI) vía mascarilla nasal. Los grupos son semejantes en edad, distribución de sexo, IMC, historia de tabaquismo y función pulmonar. Obviamente, los pacientes con SAHS presentaron un IAH y un grado de somnolencia diurna significativamente mayor. Tras una media de 9 años de seguimiento, un 33% de todos los pacientes fallecieron. En la tabla 2 aparecen las causas de muerte de los 3 grupos. El riesgo relativo de fallecimiento en pacientes con síndrome de overlap no tratado respecto a pacientes con solo EPOC fue de 1,46 (intervalo de confianza del 95%, 1,21-1,75). Las causas cardiovasculares y pulmonares de muerte fueron más frecuentes en pacientes con síndrome de overlap respecto a los pacientes con EPOC sin SAHS. En la figura 3 se muestran las curvas de supervivencia de los 3 grupos. Como puede apreciarse, los pacientes con síndrome de overlap tratados de forma efectiva con VNI no presentaron un riesgo de mortalidad mayor.

Tratamiento

El tratamiento primario del SAHS es la VNI en modo de presión positiva aérea continua (CPAP). El sistema, cuando la presión efectiva está correctamente titulada, elimina los ronquidos, las apneas y normaliza el grado de SaO₂ y la calidad de sueño. La adherencia al sistema en pacientes con síndrome de overlap fue la misma que en pacientes con solo SAHS de nuestra serie. En el caso de pacientes con síndrome de overlap, en nuestra experiencia, la titulación de PPAC en un 19% de casos fue insuficiente para corregir la hipoxemia nocturna, de forma que fue necesaria la suplementación con oxígeno aplicado a la mascarilla nasal en un 11% de casos y hubo de aplicarse VNI en modo BiPAP en el otro 8% (la mitad de ellos con oxígeno suplementado).

En nuestra práctica, ante la ausencia de guías claras de tratamiento de este tipo de pacientes, tras la prescripción de VNI, se realiza un control oximétrico a domicilio tras un tiempo de uso variable (6-12 meses) para evaluar la eficacia del sistema. Las medidas asociadas de tratamiento deben seguir las guías actualmente en vigor para el tratamiento específico de EPOC y SAHS. Como dato complementario, entendemos además que los pacientes con síndrome de overlap requieren un control de periodicidad variable en unidades de neumología. La determinación de gases en sangre, espirometría y ecocar-

Tabla 1

Características basales de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con síndrome overlap y con síndrome overlap tratado de forma eficiente con ventilación no-invasiva nocturna (VNI)^a

Característica	EPOC (n = 205)	Overlap (n = 210)	Overlap y VNI (n = 225)	p ^b
Edad (años)	57,1 ± 8,3	58,2 ± 8,1	57,7 ± 8,2	0,39
Varones (%)	89,8	93,3	93,8	0,24
Índice de masa corporal ^c	27,5 ± 3,2	30,6 ± 5,5	30,7 ± 7,1	< 0,001
Paquetes-año	40 ± 15	41 ± 18	42 ± 16	0,12
Índice de Charlson ^d	0,89 ± 1,04	1,18 ± 1,21	1,01 ± 1,33	0,04
FEV ₁ , l	1,54 ± 0,53	1,52 ± 0,49	1,50 ± 0,41	0,90
FEV ₁ ,% predicho	56,0 ± 16,6	56,5 ± 16,7	55,8 ± 16,0	0,73
Índice de apnea-hipopnea	2,1 ± 2,3	33,8 ± 13,0	35,1 ± 12,7	< 0,001
Escala de Epworth ^e	6,3 ± 3,1	11,5 ± 3,7	11,9 ± 3,7	< 0,001

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

^aLos valores se expresan en media ± desviación estándar.

^bAnálisis de la variancia o χ^2 .

^cEl índice de masa corporal se expresa en kg/m².

^dÍndice de Charlson varía entre 0 a 32, con mayores valores que indican comorbilidad mayor.

^eEscala de somnolencia de Epworth varía de 0 a 24, con valores mayores que indican más somnolencia diurna.

Tabla 2

Causas de muerte

Causa	Todos (n = 640)	EPOC (n = 205)	Overlap (n = 210)	Overlap y VNI (n = 225)
Cáncer	56	16	20	20
Cardiovascular	59	12	31 ^b	16
Pulmonar	54	11	25 ^a	18
Otras	42	12	14	16
	211	51	90 ^b	70

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VNI: ventilación no-invasiva nocturna.

^ap < 0,05 frente a EPOC.

^bp < 0,01.

Cáncer: todos los tipos histológicos; cardiovascular: cardíacas (n = 34), vasculares (n = 9) y cerebrovasculares (n = 16); pulmonares: insuficiencia respiratoria por cualquier causa (n = 48) y embolia pulmonar (n = 6).

diografía se realizará en función de la evolución del paciente y los hallazgos de la exploración. Es importante revisar el tratamiento y recordar que algunos de los fármacos utilizados en la EPOC puede empeorar el SAHS. Los esteroides pueden inducir edema, alcalosis metabólica con acidosis respiratoria compensadora, miopatía y ganancia de peso. Las benzodiacepinas, utilizadas como ansiolíticos, producen depresión respiratoria, aumento del umbral de despertar cerebrales e hipoventilación. Por tanto, estos fármacos deberían evitarse en pacientes en este grupo de pacientes. Por el contrario, tampoco son útiles fármacos estimulantes del sistema nervioso central.

Conclusiones

El síndrome de overlap es una entidad frecuente en la población general, y aún más en la práctica neumológica. Estos pacientes tienen un aumento de riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar y su supervivencia está reducida respecto a los pacientes que sólo presentan EPOC. El tratamiento del síndrome de overlap mediante VNI es muy efectivo y parece normalizar el exceso de mortalidad respecto a los pacientes que sólo presentan una de las 2 condiciones.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

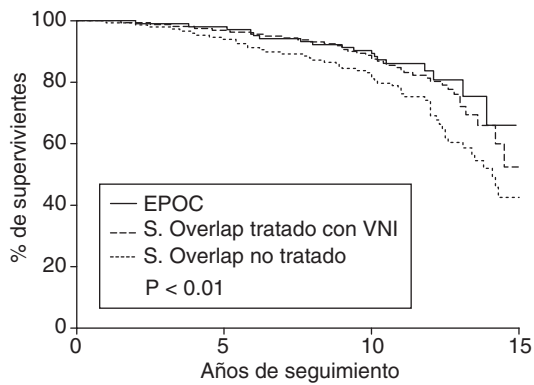


Figura 3. Curvas de supervivencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de overlap (tratado o no tratado con ventilación no-invasiva nocturna) en el Estudio de Cohorte Observacional del Síndrome de Apnea-Hipoapnea durante el Sueño de Zaragoza.

Bibliografía

- Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med.* 1985;6:51-61.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.
- American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-89.
- Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(Supl):12-29.
- Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122:397-406.
- Bradley TD, Butherford A, Lue F, Moldofsky H, Grossmann RF, Zamel N, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:920-4.
- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1995;151:82-6.
- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154:2219-24.
- Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al for the Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:7-14.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370:741-50.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;323:1230-5.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-9.
- Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1986;41:846-54.
- Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch Ph, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest.* 2001;120:369-76.
- Fletcher EC, Schaal JM, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:525-33.
- Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.
- Marín JM, De Andres R, Alonso J, Sanchez A, Carrizo S. Long term mortality in the overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2008;Suppl 52:P865.