



EPOC y apneas del sueño

Joaquín Durán-Cantolla*, Laura Cancelo Díaz y Ainhoa Álvarez Ruiz-Larrinaga

Unidad de Trastornos del Sueño, Hospital de Txagorritxu, Vitoria, Álava, España

RESUMEN

Palabras clave:

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Síndrome de overlap

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan un sueño que, globalmente, es de inferior calidad que el de los individuos sanos. La hipoventilación durante el sueño es la causa más importante de hipoxemia y es probable que la presencia de alteraciones de la ventilación/perfusión y una reducción de la capacidad residual funcional también contribuyan de forma significativa. Aunque parece razonable suponer que los episodios de desaturación nocturna podrían aumentar la morbimortalidad de estos pacientes, no se ha probado la trascendencia pronóstica de estas desaturaciones. Sin embargo, es muy importante detectar a los pacientes con EPOC en quienes se añade un síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), porque se ha demostrado que la morbimortalidad es superior a la que presentarían estas entidades por separado.

La polisomnografía sólo está indicada ante la sospecha de la asociación de una EPOC y un SAHS. No obstante, hay pacientes en quienes puede ser necesario conocer el comportamiento respiratorio durante el sueño y en quienes pueden ser útil técnicas como la pulsioximetría, la capnografía y/o poligrafía respiratoria, y, si fuera necesario, indicar posteriormente una polisomnografía.

Aún precisamos más estudios que nos ayuden a comprender mejor las alteraciones fisiopatológicas de estos pacientes durante el sueño, la trascendencia de las desaturaciones nocturnas y el papel de la oxigenoterapia y del apoyo ventilatorio, así como la importancia de algunos fármacos que permitan mejorar la calidad de sueño y el intercambio de gases en estos pacientes.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apneas

ABSTRACT

Keywords:

Sleep apnea-hypopnea syndrome
Chronic obstructive pulmonary disease
Overlap syndrome

Sleep quality is lower in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) than in healthy individuals. Hypoventilation during sleep is the most important cause of hypoxemia and the presence of ventilation/perfusion alterations and reduced functional residual capacity probably also plays a significant role. Although episodes of nocturnal saturation can reasonably be supposed to increase morbidity and mortality in these patients, the diagnostic importance of these desaturations has not been demonstrated. However, desaturation episodes must be detected in patients with COPD and sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS), since morbidity and mortality are higher when these two entities are combined than when they occur separately.

Polysomnography is only indicated when the association of COPD and SAHS is suspected. Nevertheless, in some patients, respiratory behavior during sleep must be evaluated and techniques such as pulse oximetry, capnography and/or respiratory polygraphy and, if necessary, subsequent polysomnography may be useful.

Further studies are required to elucidate the role of physiopathological alterations during sleep, the importance of nocturnal desaturations and the role of oxygen therapy and ventilatory support, as well as the utility of some drugs that could improve sleep quality and gas exchange in these patients.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaquin.durancantolla@gmail.com (J. Durán-Cantolla).

Introducción

Durante siglos, se creyó que la salud de las personas durante la noche sería la misma que durante el día. Por ello, no hemos sido capaces de comprender que algunos problemas observados en los pacientes durante la vigilia eran consecuencia de hechos que habían ocurrido durante el sueño. Esto ha sido debido a un escaso interés de la medicina por las implicaciones respiratorias de las enfermedades neumológicas durante el sueño. Sin embargo, en las últimas 2 décadas esta situación se ha modificado debido, por una parte, al enorme interés suscitado por el síndrome de apneas-hiponeas del sueño (SAHS) y sus consecuencias durante la vigilia y, por otra, por el desarrollo de equipos domiciliarios de poligrafía respiratoria. A esto hay que añadir el conocimiento progresivo de la cronobiología, de tal manera que el hecho de que las enfermedades puedan manifestarse de manera diferente durante el día, y especialmente durante la noche, ha cobrado una creciente importancia y está aportando nuevos conocimientos sobre su fisiopatología¹.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de morbimortalidad, y comporta una considerable carga económica y social en todo el mundo. La prevalencia de la EPOC en la población general oscila entre el 7,5 y el 10%^{2,3}, y está asociada al tabaquismo. En un metaanálisis de 67 estudios de base poblacional, con más de 111.000 casos de EPOC en 28 países, la prevalencia de EPOC fue significativamente mayor en los fumadores (15,4%) y los exfumadores (10,7%), respecto a las personas que nunca habían fumado (4,3%)⁴. La prevalencia de la EPOC es, pues, máxima en los países en los que es frecuente el consumo de cigarrillos. Incluso es probable que estos datos infravaloren la carga real que supone la EPOC, puesto que es frecuente que esta enfermedad se diagnostique mal o que no se identifique hasta que los síntomas son clínicamente evidentes a una edad más avanzada. Así, por ejemplo, de las personas con EPOC en España, se estima que tan sólo a un 20% se les ha diagnosticado la enfermedad⁴.

En diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa, se ha demostrado que el SAHS es una enfermedad muy prevalente en la población en general. Así, un índice de apneas e hipopneas por hora de sueño (IAH) anormal está presente en torno al 25% de la población⁵, mientras que un SAHS en sus formas más graves, y por tanto subsidiario de tratamiento, afecta a entre el 4 y el 6% de la población general^{5,6}. El SAHS es causa potencial del deterioro de la calidad de vida, la hipertensión arterial, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares^{7,8} y cerebrovasculares⁹, se ha asociado con la aparición de accidentes de tráfico y se relaciona con un exceso de mortalidad¹⁰⁻¹². Además, se ha demostrado que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios, después de compararlos cuando el diagnóstico se ha establecido y se ha instaurado el tratamiento^{13,14}. Sin embargo, y a pesar de todos estos datos, se ha diagnosticado y tratado a menos del 10% de esta población¹².

La EPOC y el SAHS representan, por tanto, 2 de las enfermedades respiratorias más prevalentes en la práctica clínica, y el término «síndrome *overlap*» es comúnmente usado para definir la coexistencia de estas 2 entidades cuya prevalencia mínima estimada es del 1% en adultos varones¹⁵. Aunque inicialmente se especuló con la posibilidad de que ambas entidades estuvieran asociadas, estudios posteriores no lo han confirmado¹⁶. Sin embargo, cuando ambas entidades concurren en un mismo individuo, las consecuencias fisiopatológicas de ambos procesos son mucho más deletéreas que cuando ambas entidades se analizan por separado¹⁷. Por ello, resulta fundamental el diagnóstico temprano de estas enfermedades para indicar el tratamiento oportuno, para mejorar su pronóstico y evitar sus consecuencias.

Efectos del sueño en la EPOC

La calidad del sueño parece deteriorarse en pacientes con EPOC¹⁸. Estudios realizados mediante la administración de cuestionarios han mostrado que los pacientes con EPOC refieren una calidad del sueño

peor que la población general, manifiestan dificultades en iniciar el sueño, un consumo mayor de hipnóticos, despertares frecuentes y una prevalencia mayor de somnolencia excesiva durante el día¹⁹. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación clara entre el grado de gravedad de la EPOC y ninguna variable de calidad de sueño percibida por el individuo¹⁹.

Los estudios polisomnográficos llevados a cabo en pacientes con EPOC indican que estos individuos, comparados con las personas sanas, tienen una latencia alargada para iniciar el sueño, incremento del tiempo de vigilia intrasueño y despertares transitorios, así como una distorsión mayor de la arquitectura del sueño con una menor eficiencia de éste²⁰⁻²². Sin embargo, no todos los autores han encontrado los mismos resultados. Así, Sanders et al¹⁵, en un estudio poblacional de la cohorte del Sleep Health Heart Study, compararon a individuos sanos con aquellos con EPOC. En individuos con EPOC, sin SAHS, se encontró una disminución del tiempo total de sueño, pero no diferencias en la latencia de sueño, la eficiencia de sueño, la distribución de las fases de sueño o en el índice de *arousals*, lo cual indica que la EPOC como tal no afecta la calidad del sueño medida de forma objetiva¹⁵. Adicionalmente, no se ha demostrado la presencia de excesiva somnolencia durante el día, medida de forma objetiva mediante test de latencia múltiple de sueño, en pacientes con EPOC²³.

Se desconocen los efectos de la alteración crónica del sueño en la función pulmonar en la EPOC, pero en un estudio se encontró una capacidad vital forzada (FVC) y un volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV₁) más bajos (el 5 y el 6%, respectivamente) por la mañana después de una privación del sueño de la noche en 15 varones del adulto con EPOC estable cuando se comparó con las medidas obtenidas después de una noche del sueño normal²⁴. Sin embargo, los mecanismos de este efecto no están claros. Se ha dicho que los frecuentes episodios de desaturación nocturna que presentan estos pacientes son la causa de las alteraciones de la calidad y la cantidad de sueño. Fleetham et al²² observaron que los episodios de desaturación nocturna se relacionaban con la presencia de despertares transitorios en la polisomnografía. Sin embargo, no se correlacionaron con la presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) ni la saturación de oxígeno (SaO₂) medidas en vigilia. Además, cuando se administraba oxígeno suplementario, no se conseguía modificar de forma significativa la aparición de despertares transitorios, la arquitectura de sueño ni la eficiencia de éste. McKeon et al²⁵ tampoco observaron que las alteraciones en la arquitectura del sueño, observada en los pacientes con EPOC, pudieran explicarse por la presencia de desaturaciones nocturnas. Otros autores, por el contrario²⁶, observaron una mejoría en arquitectura del sueño al aplicar oxigenoterapia durante la noche a estos pacientes, por lo que el papel de la oxigenoterapia en el paciente con EPOC que desatura durante el sueño es controvertido.

Todos estos hallazgos indican que los pacientes con EPOC, en general, parecen tener una calidad de sueño peor tanto subjetivamente como objetivamente, medida que podría tener un origen múltiple, no bien conocido y que no es explicable, solamente, por la presencia de desaturaciones nocturnas. No obstante, la fisiopatología y la importancia de estas variables aún precisan estudiarse mejor.

Intercambio de gases durante el sueño en la EPOC

Todos los pacientes con EPOC presentan una mayor hipoxemia durante el sueño comparando con la vigilia²⁷. Las desaturaciones más graves se producen durante el sueño REM, aunque también pueden aparecer el sueño NoREM y con frecuencia se asocian a pequeñas elevaciones de la PaCO₂. Estas caídas en la SaO₂ suelen ser más graves en la EPOC secundaria a bronquitis crónica que la debida al enfisema²⁸. Hay una abrumadora evidencia que confirma la relación entre la PaO₂ y PaCO₂ en vigilia y la probabilidad de experimentar desaturaciones graves durante el sueño²⁹⁻³². De esta forma, las desaturaciones más graves se producirían en los pacientes que presentan la PaO₂ más

baja durante la vigilia. Esta correlación es más dispersa, o incluso inexistente, cuando lo que se mide es la SaO_2 en vigilia frente a la obtenida durante el sueño^{31,33}. Otros factores que pueden predecir la saturación de oxígeno durante el sueño son la desaturación en el ejercicio³⁴, la presencia de disfunción muscular respiratoria³⁵ y la gravedad de la obstrucción¹⁵. No obstante, estos estudios tienen la limitación de que la definición de desaturación significativa durante el sueño no fue uniforme, lo que dificulta la comparación entre ellos.

Patogenia de la hipoxemia durante el sueño en pacientes con EPOC

Hipoventilación

En los individuos normales, la ventilación minuto se reduce en todos los estadios de sueño²⁷. Esta reducción es pequeña en el sueño No-REM, probablemente debida a un incremento de la resistencia de la vía aérea superior y a una reducción de la actividad metabólica al comienzo del sueño, pero se hace muy evidente durante el sueño REM y puede llegar al 40% de la obtenida durante la vigilia³⁶. Esta reducción no sería explicable, exclusivamente, por un incremento de la resistencia de la vía aérea, que es muy similar a la del sueño NoREM, sino debido a una combinación de factores. Así se produce una disminución del impulso de la bomba ventilatoria durante el sueño³⁷, que durante el sueño REM se acompaña de un cierto grado de disfunción del tronco cerebral con un incremento de la actividad fásica de las neuronas respiratorias y un aumento de la actividad inhibitoria³⁸. Además, durante el sueño REM se produce una reducción de la respuesta ventilatoria a la hipoxia³⁸ y a la hipercapnia³⁹, lo cual favorece la hipoventilación.

Estas alteraciones se producen tanto en los individuos normales como en los pacientes con EPOC²⁸. Sin embargo, en la EPOC esta hipoventilación es más grave, no asociada con apneas y con un origen multifactorial. Aunque no se ha medido directamente la ventilación durante el sueño en pacientes con EPOC, es muy probable que el patrón ventilatorio irregular, superficial y de elevada frecuencia típico del sueño REM produzca un aumento de la relación entre el espacio muerto, habitualmente mayor que en los individuos normales, y el volumen corriente con una reducción secundaria de la ventilación alveolar²⁸ que podría justificar las alteraciones en el intercambio gaseoso. Por otra parte, durante el sueño REM se reduce el tono muscular intercostal⁴⁰, con lo que el paciente EPOC pierde el apoyo de una musculatura accesoria necesaria. De esta forma, el diafragma, generalmente aplanado por la hiperinsuflación, se contrae en una situación no óptima rodeado por una pared toracoabdominal flácida, sobre la que ejerce tracción, con lo que contribuye a favorecer la reducción de la ventilación. O'Donoghue et al⁴¹ encontraron que el 3% de 54 pacientes con EPOC hipercápnico presentaba hipoventilación durante el sueño y los factores que más se relacionaron con hipoventilación nocturna fueron la hipercapnia diurna y un índice de masa corporal mayor.

Alteración de la relación ventilación/perfusión

La medición directa de gases arteriales durante el sueño nos ha proporcionado información indirecta sobre las profundas alteraciones de la relación ventilación/perfusión (V/Q), principalmente durante el sueño REM. Se postula que las alteraciones V/Q son un factor muy importante para explicar las caídas de la SaO_2 durante el sueño⁴². Catterall et al⁴³ demostraron que la PaO_2 se reduce un promedio de 10 mmHg con el paso de sueño NoREM a REM, en pacientes con EPOC moderada-grave, apoyado por el hecho de que no se demuestran cambios en el gasto cardíaco a pesar de la hipoventilación⁴⁴.

Reducción de la capacidad residual funcional

Al adoptar la posición decúbito, la presión abdominal comprime el diafragma en dirección craneal y se reduce en un 10% la capacidad

residual funcional (CRF) en individuos sanos, sin consecuencias clínicas significativas en el intercambio gaseoso. Ocurre de forma similar en pacientes con EPOC, pero en ellos la reducción de la CRF induce cambios proporcionales del valor del oxígeno. Esto produce una disminución en los depósitos de oxígeno³⁸. Por otro lado, se ha demostrado que en individuos normales existe una reducción del reflejo de la tos y del aclaramiento mucociliar durante el sueño⁴⁵, que podría aumentar en pacientes con EPOC, lo que favorecería una reducción de la CRF. Todos estos acontecimientos podrían condicionar que la CRF en el paciente con EPOC quede por debajo del volumen de cierre. Esto causaría un deterioro del intercambio gaseoso al colapsarse muchas unidades alveolares apareciendo microatelectasias, que producirían un desequilibrio V/Q favorecedor de la de hipoxemia³³.

Consecuencias clínicas

Cardiovasculares

Se han observado elevaciones de la presión arterial pulmonar (PAP) durante el sueño en pacientes con EPOC. Estos episodios suelen coincidir con las caídas de la SaO_2 y desaparecen con la administración de oxígeno suplementario, volviendo a reaparecer al suprimirlo⁴⁶. Los diferentes estudios encuentran elevaciones entre 10 y 20 mmHg de la PAP en pacientes con EPOC durante el sueño REM^{47,48}. Aunque se ha especulado sobre un posible efecto aditivo de estas elevaciones en la presión de la arteria pulmonar²⁷, desconocemos el significado pronóstico de estos hallazgos y si podrían llegar a producir hipertensión arterial pulmonar (HAP) permanente, como puede llegar a ocurrir en algunos pacientes con SAHS⁴⁷. Sin embargo, si estas elevaciones transitorias de la PAP, secundarias a las caídas de la SaO_2 , fueran precursoras de una HAP crónica, su seguimiento mediante oximetría y la oxigenoterapia nocturna podrían desempeñar un papel relevante en los pacientes con EPOC sin insuficiencia respiratoria durante el día. Fletcher et al⁴⁸ observaron que las desaturaciones nocturnas en la EPOC, además de funcionar como factor agravante de la situación hemodinámica en vigilia, podrían contribuir a la génesis de una HAP. Sin embargo, no se ha demostrado la repercusión pronóstica de estos hallazgos. De manera complementaria, se ha visto que los pacientes con EPOC tienen un número mayor de arritmias cardíacas, fundamentalmente extrasístoles ventriculares, que la población general⁴⁹. Sin embargo, no ha podido probarse con claridad una relación entre la aparición de arritmias y la SaO_2 nocturna⁵⁰. Por otra parte, la administración de oxígeno suplementario no parece ser capaz de evitar su aparición⁵¹. Por todo ello, las implicaciones de las arritmias en la EPOC y su relación con la SaO_2 nocturna no están todavía suficientemente aclaradas. Por otra parte, Shepard et al⁵² han encontrado un aumento de las demandas de oxígeno del miocardio en las desaturaciones durante el sueño REM en el 30% de 31 pacientes con EPOC, lo cual indica que el efecto de la hipoxemia en la circulación coronaria podría contribuir a la mortalidad nocturna en pacientes con EPOC. Finalmente, aunque se ha descrito un aumento de la presión arterial sistémica⁵¹ y de la presión venosa central⁵³ durante las caídas de la SaO_2 en el paciente con EPOC, el significado clínico de estos cambios todavía no se conoce.

Hematológicas

Los pacientes con EPOC con frecuencia tienen poliglobulia debido al estímulo sobre la masa eritrocitaria producido por la eritropoyetina que es generada como consecuencia de los episodios de desaturación⁵⁴. De hecho, se han observado grados matutinos elevados de eritropoyetina en algunos pacientes con EPOC⁵⁵. Sin embargo, aunque la relación entre SaO_2 en vigilia y masa eritrocitaria es lineal en individuos sanos, resulta muy dispersa en pacientes con EPOC⁵⁶. Esto está probablemente relacionado con la frecuente asociación de infecciones respiratorias de vías bajas, anemia, o el distinto grado de hipoxemia durante el sueño que presentan estos pacientes⁵⁷. En todo caso, se

ha observado que los pacientes con desaturaciones más graves y duraderas eran los que desarrollaban un grado mayor de policitemia⁵⁷.

Inflamación sistémica

La EPOC y el SAHS se asocian con un aumento de la actividad de células inflamatorias y mecanismos moleculares relacionados con la arteriosclerosis. La EPOC se asocia con el desarrollo de inflamación sistémica y estrés oxidativo, ambos secundarios a la respuesta a la hipoxia⁵⁸. Estos mecanismos producen una disfunción endotelial y favorecen la arteriosclerosis. Además, la EPOC se asocia con una activación del sistema nervioso simpático y con la degradación del tejido conectivo, en particular con el incremento de la actividad elastolítica, que tiene como resultado un endurecimiento arterial. La hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño asociado al SAHS son consecuencia de una gran variedad de respuestas, que incluyen un aumento del sistema nervioso simpático, estrés oxidativo y disregulación metabólica, así como una alteración en el metabolismo de la insulina y en el metabolismo de los lípidos. La inflamación y el estrés oxidativo producen una disfunción endotelial, y la combinación de estos mecanismos produce el desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular⁵⁸. La superposición de los mecanismos inflamatorios en ambas enfermedades indica que existe una vía inflamatoria común. Así, tanto el SAHS como la EPOC se asocian con grados elevados de proteína C reactiva y de interleucina 6, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interleucina 8, y también causan estrés oxidativo. La hipoxia es un factor clave en la producción elevada del TNF alfa en el SAHS, y es especialmente importante en el síndrome *overlap*⁵⁸. Incluso algunos autores indican, dada la alta prevalencia del SAHS y de la EPOC en los ancianos, que se podría considerar a ambas entidades dentro del síndrome de inflamación crónica sistémica⁵⁹.

Supervivencia

McNicholas et al⁶⁰ comprobaron que los pacientes ingresados por una agudización de una EPOC, especialmente si se acompañaba de hipoxemia e hipercapnia durante el día, tenían un riesgo mayor de muerte al compararlos con un grupo control de la misma edad. Además, y aunque morir durante el período nocturno no necesariamente implica morir durante el sueño, la mayoría de las muertes tendían a producirse en las últimas horas de la noche, que es, precisamente, cuando el sueño REM es más prevalente. En un estudio llevado a cabo en 97 pacientes con EPOC grave a los que se controló durante una media de 70 meses, se observó que la SaO₂ media nocturna y la SaO₂ mínima alcanzada se relacionaba con la supervivencia²⁸. Aunque la determinación de estas variables no añadió un mayor valor predictivo que el que se obtenía con la medición de la capacidad vital por espirometría, o la PaO₂ en vigilia, es interesante reseñar que los pacientes con EPOC que reciben oxigenoterapia durante el sueño parecen fallecer en menor proporción durante la noche que los que no reciben este tratamiento⁶¹. Debido a que los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria durante el día habitualmente suelen seguir un programa de oxigenoterapia crónica domiciliaria, el problema a resolver serían los pacientes con EPOC con PaO₂ en vigilia mayor o igual a 60 mmHg, en quienes no está indicado este tratamiento. Fletcher et al⁶² estudiaron, retrospectivamente, una amplia muestra de pacientes con EPOC y PaO₂ > 60 mmHg en vigilia, dividiendo a los pacientes en 2 grupos, según tuvieran o no desaturaciones durante el sueño. Encontraron que el grupo de desaturadores tenía una supervivencia comparativamente más baja que el grupo de no desaturadores. Sin embargo, cuando emplearon la oxigenoterapia nocturna en el grupo de desaturadores, aunque la supervivencia se incrementó en los que no recibieron oxígeno, no alcanzó significación estadística. Por ello, no parece claro el papel de la oxigenoterapia en estos pacientes. Por otra parte, en el estudio de Chaouat et al⁶³ se evaluó de forma prospectiva durante 2 años a pacientes con EPOC e hipoxemia diurna leve-moderada, y no

encontraron que las desaturaciones nocturnas fueran un factor pronóstico ni de deterioro clínico, aunque la hipercapnia fue mayor en el grupo de los desaturadores.

Aspectos controvertidos sobre la EPOC y el SAHS

Oxigenoterapia

Las indicaciones de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) en la EPOC están establecidas. Según la Guía EPOC 2009⁶⁴, el tratamiento con OCD aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria (nivel de evidencia A). Los criterios para indicar OCD exigen una PaO₂ < 55 mmHg, o entre 55 y 60 mmHg cuando se acompaña de poliglobulia o de signos de insuficiencia cardíaca derecha, respirando aire ambiente a nivel del mar (nivel de evidencia A). El objetivo es mantener una PaO₂ > 60 mmHg o SaO₂ > 90% (nivel de evidencia D). El efecto de la oxigenoterapia depende de la duración de su administración. Con 18 horas/día los efectos son superiores a los producidos con 12-15 horas/día (nivel de evidencia A) y no se recomienda la OCD menos de 12 horas/día. Puesto que la OCD incluye el período nocturno, es razonable asumir que parte de la reducción de la PAP pueda deberse a una mejor oxigenación durante el sueño⁴⁷. Desconocemos la evolución de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria en programa de OCD y que con la administración de oxígeno consiguen una PaO₂ en vigilia diurna igual o mayor de 60 mmHg, pero que durante el sueño presentan desaturaciones de diferente grado de gravedad. Se ha comprobado que en los pacientes con EPOC más grave las desaturaciones nocturnas sólo se corrigen parcialmente con oxigenoterapia a bajo flujo⁶⁵. Por otra parte, en algunos estudios se ha observado que la corrección de las desaturaciones mejora la calidad del sueño⁶⁶, aunque otros no⁶⁷. Además, un incremento del flujo de oxígeno durante la noche podría favorecer un aumento de la hipoventilación alveolar al perderse el estímulo hipóxico. No obstante, los pacientes con EPOC en fase estable no parecen presentar aumentos relevantes de la PaCO₂ durante el sueño⁶⁷. En todo caso, en los pacientes con EPOC y oxigenoterapia que experimentan graves desaturaciones durante el sueño, siempre habrá que descartar un SAHS asociado, que pudiera beneficiarse de un tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea por vía nasal (CPAP). Otro aspecto controvertido son los pacientes con EPOC y PaO₂ en vigilia ≥ 60 mmHg y, por tanto, sin indicación de OCD, que, sin embargo, presentan graves desaturaciones nocturnas. En estos pacientes se ha demostrado la presencia de incrementos transitorios de la PAP durante el sueño⁵¹. No obstante, en los estudios de Fletcher et al⁶² y de Chaouat et al⁶³ no se encontró que la OCD en estos pacientes sea de utilidad pronóstica. Sin embargo, Plywaczewski et al⁶⁸ evaluaron a 82 pacientes con EPOC grave con OCD y observaron que el 47,6% de los pacientes pasaba más del 30% de la noche con saturación de oxígeno menor del 90%, lo cual indica la necesidad de incrementar en 1 l/minuto el flujo de oxígeno en estos pacientes. Sin embargo, mientras no se compruebe este efecto en la supervivencia, no puede considerarse una indicación establecida. Es por esto que la Guía EPOC 2009 de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁶⁴ indica que en pacientes con una PaO₂ diurna > 60 mmHg puede plantearse la indicación de oxigenoterapia únicamente durante el sueño si presentan durante más del 30% del tiempo de sueño una SaO₂ < 90%, HAP, insuficiencia cardíaca derecha o poliglobulia (nivel de evidencia D). Esta indicación se basa en que, en los pacientes con hipoxemia diurna y criterios de OCD, el aumento nocturno del flujo de oxígeno evita desaturaciones frecuentes y prolongadas⁶⁹ (nivel de evidencia B). En el caso de la concurrencia de EPOC y SAHS, el papel de la oxigenoterapia está también sujeto a debate⁷⁰. Se ha demostrado que la administración de oxigenoterapia nocturna a 4 l/minuto aumenta la duración de las apneas e hipopneas⁷¹, y que se acompaña de incrementos de la PaCO₂ y cefaleas matutinas⁷⁰. Se ha visto que la adición de oxigenoterapia a la CPAP en pacientes con SAHS y EPOC

graves, que no conseguían una SaO₂ nocturna $\geq 90\%$, su intercambio gaseoso mejoraba al añadir oxigenoterapia⁷². Por otra parte, en un estudio en el que se administró oxígeno a bajo flujo a pacientes con EPOC y SAHS, se redujo significativamente la hipoxemia, sin cambios en la calidad del sueño e, incluso, el número total de hipopneas disminuyó, aunque éstas aumentaron ligeramente en su duración⁷¹. En todo caso, debe tenerse en cuenta que muchos pacientes con desaturaciones nocturnas graves, e incluso con insuficiencia respiratoria en vigilia, ésta es consecuencia mayoritariamente de un SAHS grave no tratado, por lo que el intercambio gaseoso suele corregirse tras la administración de la CPAP a una presión óptima durante un tiempo suficiente. Por ello, la indicación definitiva de oxigenoterapia conjuntamente con la CPAP no deberá hacerse hasta que el tratamiento con CPAP haya alcanzado una fase estable. Es decir, con el paciente adaptado a la máquina, un buen cumplimiento horario de la CPAP y un período de tratamiento eficaz, que podría estimarse en unos 3 meses. Obviamente, cuando la insuficiencia respiratoria está producida por otras causas, la CPAP tendrá un efecto nulo o escaso.

La CPAP y la ventilación mecánica no invasiva

Los aparatos de CPAP, aunque se ha visto que producen alguna mejoría clínica y funcional, no han objetivado cambios significativos en el intercambio de gases durante el día en pacientes con EPOC⁷¹, aunque son los pacientes con EPOC y SAHS los que experimentan una respuesta mejor a la CPAP en términos de hipoxemia y función pulmonar, especialmente si se asocia hipoventilación alveolar⁷². El papel de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC estable es todavía controvertido y no está indicada en la actualidad⁷³. Sin embargo, los pacientes con EPOC en situación de exacerbación aguda que cursa con una insuficiencia respiratoria aguda que no mejoran con tratamiento médico y oxigenoterapia, pueden beneficiarse de la prescripción de VMNI. Se ha demostrado que la VMNI disminuye significativamente la mortalidad, evita las complicaciones de la intubación intratraqueal y acorta la estancia hospitalaria de los pacientes⁷³, por lo que debe estar disponible las 24 horas⁷⁴. En todo caso, el efecto de la VMNI en la arquitectura del sueño es controvertido. Un estudio con presiones altas (> 18 cmH₂O) en pacientes con EPOC grave mostró disminuciones pequeñas, pero significativas, en la eficiencia y en el tiempo total de sueño⁷⁵. Por otra parte, la arquitectura del sueño y el número de *arousals* no parece modificarse antes o después de la VMNI⁷⁶. Por lo tanto, algunos grupos de pacientes con EPOC se beneficiarían de la VMNI, como son: a) los que tienen fatiga e hipersomnía diurna a pesar de tratamiento médico óptimo, incluido el oxígeno, y tienen una PaCO₂ > 55 mmHg; b) los pacientes que presentan hipoventilación al administrar oxígeno nocturno (si se ha descartado SAHS previamente), y c) los pacientes con SAHS y EPOC con hipoventilación, en quienes no se haya conseguido una normalización de la insuficiencia respiratoria tras un período de administración de CPAP o en los que presenten una tolerancia mejor a la presión espiratoria con un sistema de doble presión que con una CPAP solamente⁷⁷.

Fármacos

La almitrina, la medroxiprogesterona, la acetazolamida, la protriptilina y el doxapram se han utilizado en la EPOC como estimulantes respiratorios. Pero según la última guía clínica SEPAR 2009⁶⁴, no hay evidencia suficiente para recomendar ningún estimulante respiratorio en la EPOC. Tampoco existe en la actualidad ningún tratamiento farmacológico disponible para la apnea obstructiva del sueño y los tratamientos mecánicos son los más indicados. Se han ensayado varios fármacos sin demasiado éxito, probablemente por la comorbilidad asociada en los SAHS, no tenida en cuenta, por la falta de modelos animales adecuados o bien, por diferentes criterios en la definición de SAHS en los distintos estudios, por lo que tampoco se recomiendan⁷⁸. Los inductores al sueño, empleados con excesiva frecuencia en la

EPOC, especialmente los derivados benzodiazepínicos, deberán utilizarse con prudencia, especialmente en pacientes hipoxémicos o hipercápnicos en quienes podría agravarse su intercambio gaseoso⁷⁹. Asimismo, deberá intentarse evitarse su empleo en los pacientes EPOC que tengan asociado un SAHS por el riesgo de incrementar la duración y el número de apneas. No obstante, otros estudios parecen indicar escasos efectos deletéreos en pacientes estables⁸⁰. Sin embargo, siempre es más aconsejable el uso de preparados no benzodiazepínicos, así como indicarlos de forma individualizada. Por otra parte, es necesario conocer el tipo de insomnio que presenta el paciente y tratarlo en función de sus causas, más que dar un tratamiento farmacológico empírico no exento de problemas. Los derivados de la teofilina no parecen afectar de forma significativa a la cantidad y la calidad del sueño y se ha comprobado una mejoría del intercambio gaseoso durante el sueño, especialmente durante el sueño NoREM⁸¹. Por ello, cuando estén indicados, pueden emplearse con seguridad en el paciente con EPOC. La melatonina, usada en el SAHS y en otras enfermedades para mejorar la hipersomnía diurna, también se ha ensayado en pacientes EPOC para mejorar la calidad del sueño con resultados aceptables⁸², por lo que podría ser una alternativa si se confirma con otros estudios.

Concurrencia de la EPOC y el SAHS

La presencia de las 2 entidades se denominó *síndrome overlap* o *deslapamiento*. En 1985 Flenley⁸³ introdujo este término no sólo para definir la asociación entre el SAHS y la EPOC, sino también entre el SAHS y la fibrosis quística o las enfermedades intersticiales. Posteriormente, Fletcher⁸⁴ replanteó el término como hipersomnía importante secundaria al SAHS, tos y disnea derivada de la EPOC, y edemas y congestión como consecuencia de la hipoxemia crónica. Actualmente no se acepta que se trate de una verdadera asociación, ya que al ser 2 enfermedades de elevada prevalencia, a veces son concurrentes en un mismo paciente. No obstante, el abordaje terapéutico es diferente y los pacientes con SAHS y EPOC suelen tener unas alteraciones en el intercambio de gases más graves que cuando las entidades se presentan aisladamente^{17,84}. Así, presentan una mayor tendencia al desarrollo de HAP⁴⁷, insuficiencia cardíaca derecha e hipercapnia. Es probable que la prevalencia de SAHS en los pacientes con EPOC se haya sobredimensionado, dado que los pacientes solían proceder de unidades de neumología o con frecuencia eran derivados por tener hipersomnía diurna y EPOC, por lo que se producía un sesgo de selección. Aunque inicialmente se indicó que la prevalencia de EPOC entre los pacientes con SAHS era algo más elevada que en la población general, posteriormente se ha observado que el SAHS no es más prevalente en individuos con EPOC que en la población general, lo cual indica que la asociación ocurre por probabilidad y no por tener una fisiopatología común¹⁵. Las importantes alteraciones en el intercambio gaseoso que presentan los pacientes con SAHS y EPOC son muy evidentes al observar el trazado oximétrico, y difieren en su morfología de las observadas en estas enfermedades cuando se analizan de forma independiente (figs. 1A-C). De esta forma, además de las caídas en la SaO₂, habitualmente observadas en el sueño de los pacientes con EPOC, se superpone un trazado oximétrico en «dientes de sierra» que es la expresión de las continuas desaturaciones como consecuencia de las apneas. La gravedad de las desaturaciones está relacionada con la duración de cada apnea y la velocidad de instauración, que expresa la relación entre la caída de la SaO₂ y el tiempo empleado en ella⁸⁵. Además, la rapidez de la desaturación estará en función de las reservas de oxígeno de partida y de la respuesta ventilatoria del individuo, por lo que dependerá de la SaO₂ al inicio de la apnea y las características individuales del paciente. Se ha observado que la duración máxima de las apneas en los pacientes con EPOC y SAHS tiende a ser superior que en el SAHS sin EPOC asociada. Así, a la mala posición de un diafragma, aplanado por la hiperinsuflación y el aumento del trabajo respiratorio de los pacientes con EPOC, se añadiría al aumento de la carga mecáni-

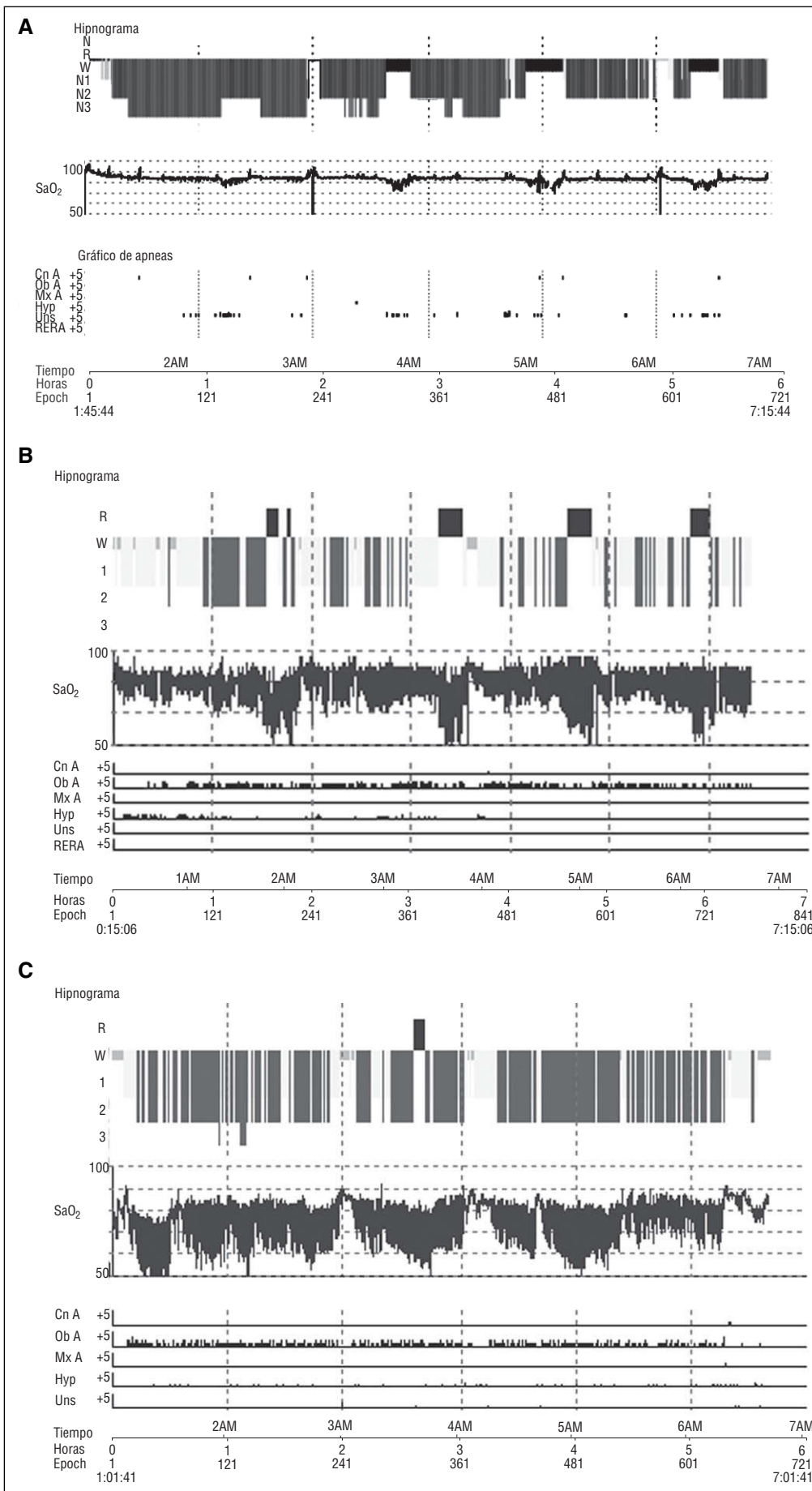


Figura 1. A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave sin síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Registro de hipnograma, saturación de oxígeno (SaO₂) y episodios respiratorios de un paciente con una EPOC grave sin SAHS. Paciente de 50 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 25,5 kg/m². Sueño de aceptable calidad con una regular distribución de fases, una buena cantidad de sueño profundo (31,7%) y una discreta disminución de sueño REM (14,4%) con una eficacia alta (93,2%). Se observan algunos episodios respiratorios con un índice de apneas-hipopneas por hora de sueño (IAH) de 8,9 y un índice de *arousal* de 18,7 (índice de *arousal* respiratorios 7,8). La SaO₂ en vigilia es del 86% y en sueño, del 83%. Se observa una SaO₂ baja en todo el período nocturno que tiende a descender más en los períodos de sueño REM. Se observa un tiempo de sueño con SaO₂ inferior al 90, el 85 y el 80% del 99,3, el 95,1 y el 9,9%, respectivamente. **B.** SAHS grave sin EPOC asociada. Registro de hipnograma, SaO₂ y episodios respiratorios de un paciente con SAHS grave sin EPOC. Paciente de 52 años, con un IMC de 43,10 kg/m². Sueño de mala calidad con ausencia completa de sueño profundo (0%), aunque con discreta reducción del sueño REM (14,8%), y eficacia alta (93,4%) a expensas de sueño superficial. Múltiples episodios respiratorios con un IAH de 114,7 y un índice de *arousal* de 111,7 por hora de sueño, en su mayoría respiratorios. Caídas continuas de la SaO₂ que se hacen especialmente evidentes en sueño REM, con un porcentaje de sueño con SaO₂ inferior al 90% del 57,1%. **C.** SAHS grave con EPOC asociada. Registro de hipnograma, SaO₂ y episodios respiratorios de un paciente con una EPOC y SAHS. Paciente de 77 años, con un IMC de 39,1 kg/m². Sueño de muy mala calidad con escaso sueño profundo (1,3%) y sueño REM (1,9%), aunque con eficacia conservada (91,9%) a expensas de sueño superficial. Múltiples episodios respiratorios con un IAH de 70 y un índice de *arousal* de 25,7 por hora de sueño. Caídas graves de la SaO₂, más evidentes en sueño REM, aunque también presentes en sueño NoREM, con un porcentaje de sueño con SaO₂ inferior al 90% del 99% e inferior al 85% del 94,4%.

1: Fase 1 de sueño (N1); 2: Fase 2 de sueño (N2); 3: Fase 3 de sueño (N3); A. Mx: apneas mixtas; A. Ob: apneas obstructivas; Cn. A: apneas centrales; Epoch: división del registro en las diferentes épocas; Hip: hipopneas; Hrs: representación numérica de horas de registro; R: fase REM; Tiempo: tiempo de inicio del registro y tiempo final; W: tiempo en vigilia.

Tabla 1
Indicaciones de estudios de sueño en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Absolutas	Relativas*
Sospecha de un SAHS concurrente con una EPOC por la presencia de síntomas	Estudio del intercambio de gases durante el sueño
Cuando se detecta un cor pulmonale y/o policitemia no explicados por el análisis gasométrico en la vigilia ni por el funcionalismo pulmonar	Valoración de la ventilación durante el sueño

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

*Se recomienda comenzar con técnicas simplificadas como la pulso-oximetría o la poligrafía respiratoria.

ca que supone para los músculos respiratorios el hecho de luchar contra una vía aérea superior colapsada (apneas) o parcialmente colapsada (hipopneas). Todo ello contribuiría a un deterioro mayor de la musculatura respiratoria y, probablemente, a la aparición de fatiga muscular. Es por esto que los pacientes con síndrome *overlap* desarrollan hipoxemia, hipercapnia e hipertensión pulmonar con obstrucción de menor grado, a diferencia de la EPOC clásica^{86,87}.

Indicaciones de estudios de sueño en pacientes con EPOC

Las 2 indicaciones principales para la realización de estudios de sueño en pacientes con EPOC es cuando se sospecha un SAHS concurrente o cuando se detecta un cor pulmonale y/o policitemia no explicados por el análisis gasométrico en la vigilia, ni por el funcionalismo pulmonar⁶⁴. Es importante diferenciar qué tipo de estudio de sueño va a realizarse, ya que si estamos interesados en conocer el intercambio de gases durante el sueño, puede ser suficiente con un pulsioxímetro o un analizador de PaO₂ y PaCO₂ transcutánea. Si, además, estamos interesados en saber cómo se comporta la respiración y el corazón durante el sueño, precisaremos una poligrafía respiratoria. Por último, si necesitamos evaluar el comportamiento de la calidad y la cantidad del sueño, deberemos realizar una polisomnografía (PSG) convencional. Esta metodología de estudio deberá aplicarse en todos los casos y elegir el sistema más coste-efectivo para cada paciente. La PSG con medición de variables respiratorias, cardíacas y neurofisiológicas es una técnica laboriosa de alto coste, que requiere personal especializado y que no está al alcance de todos los centros¹⁰. Además, las unidades de sueño existentes en nuestro medio habitualmente están saturadas por los pacientes con SAHS. Por lo que la indicación fundamental de una PSG en un paciente con EPOC es cuando se sospeche un posible SAHS asociado y deba observarse el sueño del paciente, así como cuando se tenga una alta sospecha clínica y se tenga una poligrafía o una pulsioximetría negativas y se precise confirmar el diagnóstico. En la actualidad, y tras el gran avance en nuevos equipos de poligrafía respiratoria, sería suficiente con realizar esta prueba en un gran número de casos¹⁰. Algunos autores consideran discutible la indicación de un estudio polisomnográfico en pacientes con EPOC, sin claros síntomas de SAHS, donde se evidencia un cor pulmonale no explicable por la PaO₂ objetivada durante la vigilia. Sin embargo, en estos pacientes, una vez descartadas otras causas, podría iniciarse el estudio con una poligrafía respiratoria, que nos informará sobre el intercambio gaseoso, el esfuerzo ventilatorio y la posible aparición de apneas e hipopneas durante el sueño. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la presencia de una EPOC a veces hace difícil la interpretación de la poligrafía respiratoria y, especialmente, el registro de SaO₂. Por ello, la PSG desempeña aquí un papel especial como sistema de confirmación diagnóstica, ante una poligrafía negativa, si persiste sospecha de SAHS. Por otra parte, la PSG no está indicada sólo para el estudio del intercambio de gases durante el sueño en la EPOC con insuficiencia respiratoria. En pacientes con EPOC grave e insuficiencia res-

piratoria, como ya se ha comentado, el valor pronóstico de las desaturaciones nocturnas no es superior al ofrecido por los valores de la PaO₂ y PaCO₂ en vigilia o el que aporta la realización de una espirometría. En estos pacientes la indicación de oxigenoterapia es el tratamiento de elección, por lo que no estaría indicada la realización de un estudio nocturno. Si, a pesar de ello, queremos estudiar el intercambio de gases durante la noche, o el patrón ventilatorio, deberá procederse a realizar estudios más sencillos, como la pulsioximetría transcutánea o la poligrafía respiratoria sin medición de parámetros de sueño. Finalmente, los pacientes con EPOC y PaO₂ en vigilia ≥ 60 mmHg, podría plantearse la realización de estudios de sueño para evidenciar las desaturaciones, especialmente las que se producen durante el sueño REM. Además, en estos pacientes las desaturaciones nocturnas no pueden predecirse a partir de los valores de los gases determinados durante la vigilia³⁰. No obstante, el valor pronóstico de las desaturaciones nocturnas en estos pacientes, aunque se ha atribuido un incremento de la morbimortalidad, no ha sido confirmado por otros grupos^{62,63}, por lo que no está claramente establecido. Sin embargo, si llegara a evidenciarse que la administración de oxigenoterapia nocturna a estos pacientes contribuyera a una reducción de los riesgos, el estudio del intercambio gaseoso durante la noche estaría indicado. No obstante, hasta el momento actual no se ha demostrado esta relación, por lo que hoy por hoy no está justificada la realización sistemática de estudios nocturnos a estos pacientes (tabla 1).

Concluimos afirmando que a pesar del enorme avance conseguido en el conocimiento fisiopatológico de la EPOC y del SAHS, aún precisamos realizar estudios controlados que nos permitan conocer el papel de la oxigenoterapia, la VMNI y los fármacos, con objeto de mejorar la calidad de sueño, el intercambio de gases y el pronóstico de estos pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Takahashi JS, Tuerk FW, Moore RY, editors. Handbook of Behavioral Neurobiology, vol 12: Circadian clocks. New York: Kluwer Academic/Plenum; 2001. p. 770.
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer M, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-50.
3. Halber RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523-32.
4. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Vilasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBER-POC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
5. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-9.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Eng J Med*. 1993;328:1230-6.
7. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118:1080-111.
8. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. 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.
9. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin VM. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Eng J Med*. 2005;353:2034-41.
10. Durán-Cantolla J, Puertas FJ, Pin-Arboledas G, Santa María J, Grupo Español de Sueño (GES). Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. *Archo Bronconeumol*. 2005;41(Supl 4):1-110.

11. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, et al. Sleep-disordered Breathing and mortality; Eighteen-year follow-up of Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
12. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality, The Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31:1079-85.
13. Kryger MH, Ross L, Delaive K, Walld R, Horrocks J. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996;19:S111-6.
14. Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1999;22:25-9.
15. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Sametv J, et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:7-14.
16. Bednarek M, Plywaczewski R, Janczal L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005;72:142-9.
17. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Obstructive sleep apnea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. Report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies. *Respiration*. 2001;68:250-5.
18. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41:846-54.
19. Kink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest*. 1987;91:540-6.
20. Brezinova A, Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Flenley DC. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age-matched controls: Number and duration of EEG sleep patterns, episodes of intervening wakefulness and drowsiness. *Sleep*. 1982;5:123-30.
21. Lin CC, Huang WC. Sleep quality and nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Formos Med Assoc*. 1992;91(Supl 3P):S232-8.
22. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Krieger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:429-33.
23. Orr WC, Shamma-Othman Z, Levin D, Othman J, Rundell OH. Persistent hypoxemia and excessive daytime sleepiness in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990;97:583-5.
24. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1987;91:29-32.
25. McKeon JL, Murre-Allan K, Saunders NA. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1989;44:184-8.
26. Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of the oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:206-10.
27. Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, Brash HM, Flenley DC, Brezinova V. Transient hypoxemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1979;1:1-4.
28. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA, Shapiro CM, Brezinova V, Brash HM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:24-9.
29. McKeon JL, Murre-Allan K, Saunders NA. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1988;43:312-7.
30. Fletcher EC, Scott D, Qian W, Luckett RA, Miller CC, Goodnight-White S. Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:401-5.
31. Mohsenin V, Guffanti EE, Hilbert J, Ferranti R. Daytime oxygen saturation does not predict nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:285-9.
32. Vos PJ, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J*. 1995;8:74-7.
33. Masa JF, Riesco JA. Trastornos del sueño en la EPOC. En: Caminero Luna JA, Fernandez Fau L, editores. Actualizaciones SEPAR (vol 1). Barcelona: JR Prous Eds; 1995. p. 135-62.
34. Fleetham JA, Mezon B, West P, Bradley CA, Anthonisen NR. Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am J Respir*. 1980;122:583-9.
35. Heijdra YF, Dekhuijzen PNR. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:610-2.
36. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. 1982;37:840-4.
37. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125:286-9.
38. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, Jhonstone B, Hill P. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1983;55:669-77.
39. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:758-62.
40. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1984;57:1011-7.
41. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J*. 2003;21:977-84.
42. Fletcher EC, Gray BA, Levin DC. Non-apneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye movement sleep. *J Appl Physiol*. 1983;54:632-9.
43. Catterall JR, Calverley PMA, MacNee W. Mechanisms of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol*. 1985;59:1698-703.
44. Coccagna G, Lugaresi E. Arterial blood gases and pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in chronic pulmonary disease. *Sleep*. 1978;1:117-24.
45. Bateman JRM, Pavie D, Clarke SW. The retention of lung secretions during the night in normal subjects. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55:523-7.
46. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: The effect of short and long term oxygen. *Chest*. 1984;85:6-14.
47. Weizenblum E, Krieger J, Apprill J, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:345-9.
48. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest*. 1989;95:757-64.
49. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1985;78:28-34.
50. Weizenblum E, Muzet A, Erhart M, Ehrhart J, Sautegeau A, Weber L. Variations nocturnes des gaz du sang de la presión artérielle pulmonaire chez les bronchiteux chroniques insuffisants respiratoires. *Nov Presse Méd*. 1982;11:1119-22.
51. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1237-1245.
52. Shepard JW, Schweitzer PK, Keller Chun DS, Dolan GF. Myocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. *Chest*. 1984;86:366-74.
53. Parish JM, Shepard W. Cardiovascular Effects of sleep disorders. *Chest*. 1990;97:1220-6.
54. Wedzicha JA, Cotes PM, Empey DW, Newland AC, Royston JP, Tam RC. Serum immunoreactive erythropoietin and hypoxic lung disease with and without polycythemia. *Clin Sci*. 1985;69:413-22.
55. Miller ME, García JF, Cohen RA, Kronkite EP, Moccia G, Acevedo J. Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects and subjects with chronic lung disease. *Br J Haematol*. 1981;49:189-200.
56. Harrison B. Polycythemia in a selected group of patients with chronic airways obstruction. *Clin Sci*. 1973;44:563-70.
57. Fitzpatrick MF, Mackay T, Whyte KF, Allen M, Tam RC, Dore CJ, et al. Nocturnal desaturation and serum erythropoietin: A study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci*. 1993;84:319-24.
58. Mc Nicholas WT. Pulmonary perspective COPD and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:692-700.
59. Carratu P, Resta O. Is obstructive sleep apnea a comorbidity of COPD and is it involved in chronic systemic inflammatory syndrome? *Eur Respir J*. 2008;31:1381-2.
60. McNicholas WT, Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J*. 1984;289:878.
61. Douglas NJ. Breathing during sleep in patients with respiratory disease. En: Guilleminault C, Partinen M, editors. Obstructive sleep apnea syndrome. New York: Raven Press; 1990. p. 37-48.
62. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ > 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest*. 1992;101:649-55.
63. Chaouat A, Weizenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J*. 2001;17:848-5.
64. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT; 2009. Disponible en: www.separ.es
65. McKeon JL, Murre-Allen K, Saunders NA. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1989;44:184-8.
66. Zhang L, Samet J, Caffo B, Bankman I, Punjab NM. Power spectral analysis of EEG activity during sleep cigarette smokers. *Chest*. 2008;133:427-32.
67. Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, McNicholas WT, Bradley D, Phillipson EA. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Eng J Med*. 1984;310:425-9.
68. Plywaczewski R, Sliwinsky P, Nowinski A. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long term oxygen therapy. *Chest*. 2000;117:679-83.
69. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1070-6.
70. Levy RD, Cosio MG, Gibbons L, Macklem PT, Martin JG. Induction of sleep apnea with negative pressure ventilation in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1992;47:612-5.
71. Petrof BJ, Kimoff RJ, Levy RD, Cosio MG, Gottfried SB. Nasal continuous positive airway pressure facilitates respiratory muscle function during sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:928-35.
72. De Miguel J, Cabello J, Sanchez-Alarcos JM, Alvarez-Sala R, Espinos D, Alvarez-Sala JL. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath*. 2002;6:3-10.
73. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:1931-5.

74. British Thoracic Society Standards of care committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57:192-211.
75. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
76. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ. Effects of non-invasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest*. 1997;112:623-8.
77. Ozsanca A.; D'Ambrosio C, Hill NS. Nocturnal Noninvasive Ventilation. *Chest*. 2008;133:1275-86.
78. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: Current situation and future strategies. *Sleep Med Rev*. 2008;12:33-47.
79. Block AJ, Dolly FR, Slayton FC. Does Flurazepan ingestion affect breathing and oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease? *Am Rev Resp Dis*. 1984;129:230-3.
80. Steens RD, Pouliot Z, Millar TW, Krieger MH, George CF. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*. 1993;16:318-26.
81. Berry RB, Desai MM, Branun JP, Light W. Effect of theophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:245-50.
82. Nunes DM, Mota RMS, Machado MO, Pereira EDB, De Bruin VMS, De Bruin PFC. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:926-31.
83. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. En: Krieger MH. *Clin Chest Med* (vol 6). Sleep in chronic obstructive lung disease. Philadelphia: Saunders WB, Co; 1985. p. 651-61.
84. Fletcher DC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung*. 1990; Suppl:751-61.
85. Strhol KP, Altose MD. Oxygen saturation during breath-holding and during apneas in sleep. *Chest*. 1984;84:181-6.
86. Weitzenblum Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome. Obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:237-41.
87. Jelic S. Diagnostic and therapeutic approach to coexistent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Int J COPD*. 2008;3:269-75.