

Estudio comparativo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con y sin síndrome de apneas obstructivas durante el sueño

E. Calderón-Osuna, C. Carmona Bernal, M. Arenas Gordillo, M.A. Fuentes Pradera, A. Sánchez Armengol y F. Capote Gil

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Nos hemos planteado estudiar si la existencia de un síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) implica diferencias en lo referente a la sintomatología clínica, el intercambio gaseoso durante la vigilia y el sueño, y la mecánica respiratoria, respecto a aquellos enfermos con una EPOC aislada. Hemos estudiado a 48 enfermos con EPOC, en 26 de los cuales (54,1%) se descartó la existencia de un SAOS (grupo EPOC-no SAOS) mediante polisomnografía, y en 22 (45,8%) se diagnosticó un SAOS asociado (grupo EPOC-SAOS). Los pacientes del grupo EPOC-SAOS presentaron mayor somnolencia diurna y un menor grado de disnea. No hubo diferencias en el índice de masa corporal. En el grupo EPOC-SAOS la PaO_2 diurna fue significativamente menor que en el grupo EPOC-no SAOS ($66,4 \pm 10,4$ frente a $75,5 \pm 11,2$ mmHg; $p = 0,01$), y no existieron diferencias en cuanto a la PaCO_2 . En el grupo EPOC-SAOS la presión inspiratoria máxima ($P_{\text{imáx}}$) fue de $70,6 \pm 23,8$ cmH₂O, significativamente menor que la del grupo EPOC-no SAOS ($P_{\text{imáx}}$ de $90,5 \pm 26,1$ cmH₂O; $p = 0,04$). Los pacientes del grupo EPOC-no SAOS presentaron una mayor duración del sueño REM. Los parámetros de saturación nocturna se encontraron significativamente más alterados en el grupo con SAOS.

Concluimos que los pacientes con EPOC y SAOS presentaron alteraciones oximétricas no sólo durante el sueño sino también en vigilia más marcadas que aquellos que sólo tienen EPOC. En dichas alteraciones, podría desempeñar un papel importante la existencia de un deterioro de las presiones musculares respiratorias en este grupo de pacientes. Ambos grupos también presentan diferencias en la intensidad de algunos síntomas, como el grado de somnolencia diurna y la disnea.

Palabras clave: SAOS. EPOC. Sueño.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 539-543)

Introducción

En aquellos pacientes en los que se asocian un síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) y una enfermedad obstructiva crónica (EPOC), asociación

Comparison of patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without obstructive sleep apnea

We aimed to study whether the presence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) led to differences in clinical picture, gas exchange during awake and sleep states and mechanical ventilation, in comparison with patients with COPD alone. We enrolled 48 COPD patients. In 26 (54.1%), OSAS was ruled out (non-OSAS COPD group) by polysomnography, and in 22 (45.8%) associated OSAS was diagnosed (OSAS COPD group). Patients in the OSAS COPD group experienced greater daytime sleepiness and less dyspnea. Body mass index was not significantly different. The OSAS COPD group had significantly lower daytime PaO_2 (66.4 ± 10.4 mmHg in the OSAS COPD group and 75.5 ± 11.2 mmHg in the non-OSAS COPD group; $p = 0.01$); there were no differences in PaCO_2 . P_{imax} in the OSAS COPD group was 70.6 ± 23.8 cmH₂O, a level that was significantly lower than in the non-OSAS COPD group (P_{imax} 90.5 ± 26.1 cmH₂O; $p = 0.04$).

Patients in the non-OSAS COPD group experienced longer periods of REM sleep. Nighttime saturation parameters were significantly different in the group with OSAS.

We conclude that patients with both OSAS and COPD experience greater oximetric changes than those without OSAS, during both sleep and awake states. The deterioration of respiratory muscle pressures in such patients may play an important role in the changes. The groups also present differences in the intensity of some symptoms, such as degree of daytime sleepiness and dyspnea.

Key words: COPD. Sleep. SAS.

por otra parte frecuente dada la prevalencia de ambas entidades, pueden aparecer las desaturaciones mantenidas durante la fase REM, típicas del paciente con EPOC, junto con el trazado irregular, en "dientes de sierra", fruto de las constantes oscilaciones de la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) producidas por las frecuentes apneas. Hay datos a favor de que la coexistencia de estas dos enfermedades puede ocasionar una PaO_2 diurna más baja, una PaCO_2 más alta y mayor incidencia de hiper-

Correspondencia: Dr. E. Calderón Osuna.
Torre, 35-36, 3.º D. Sevilla.

Recibido: 4-5-99; aceptado para su publicación: 7-9-99.

tensión pulmonar que en los pacientes que sólo presentan un SAOS sin obstrucción al flujo aéreo¹⁻⁴. Sin embargo, no está claro si la coexistencia de ambas entidades supone un mayor deterioro del intercambio gaseoso que la existencia de una EPOC aislada, ya que aunque numerosos estudios han comparado pacientes con EPOC y SAOS con pacientes sólo con SAOS, no hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio comparativo entre pacientes con EPOC con y sin SAOS (MEDLINE, 1980-1998; palabras clave: COPD, sleep).

El presente estudio intenta establecer si la coexistencia de un SAOS en pacientes con EPOC implica alteraciones en la sintomatología clínica, los parámetros de saturación nocturna, la gasometría diurna y la función respiratoria, respecto a aquellos enfermos que presentan una EPOC aislada.

Pacientes y métodos

Entre agosto de 1990 y enero de 1997 fueron estudiados 48 pacientes varones diagnosticados de EPOC en el Servicio de Neumología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, en los que se sospechó la existencia de un SAOS asociado. La sospecha de SAOS se estableció en aquellos pacientes roncodores habituales que presentaban también pausas respiratorias durante el sueño, observadas por su pareja, y/o hipersomnolencia diurna.

El diagnóstico de EPOC se realizó según los criterios de la European Respiratory Society (ERS)⁵. Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían un índice FEV₁/FVC menor o igual al 65% del valor teórico para su peso, edad y altura.

A todos se les realizó: historia clínica, espirografía, pletismografía corporal, gasometría arterial y medida de la presión inspiratoria máxima (P_{imáx}), una radiografía simple de tórax y electrocardiograma. Para la realización de la espirometría se utilizó un espirómetro Masterlab v4.0 (Jaeger) y para el cálculo de los volúmenes estáticos un pletismógrafo Masterlab (Jaeger). Después de suspender la medicación broncodilatadora con betaagonistas y bromuro de ipratropio al menos 12 h antes, se realizó una espirometría según el procedimiento estandarizado por la ATS⁶. El cálculo de la P_{imáx} se realizó mediante un manómetro Sibelman 163, realizando la maniobra inspiratoria máxima desde capacidad residual funcional, eligiendo la mejor prueba tras conseguir tres que fueran reproducibles (variabilidad < 5 %). La gasometría se realizó de forma inmediata tras extraer la muestra de la arteria radial (IL1610 Blood Gas System gasometer, Instrumentation Laboratory, Italia).

El grado de disnea se estableció según la clasificación de la New York Heart Association, valorando el esfuerzo necesario para su aparición: a) grado 0, no disnea; b) grado 1, grandes esfuerzos; c) grado 2, esfuerzos moderados; d) grado 3, esfuerzos mínimos, y e) grado 4, en reposo.

La hipersomnolencia diurna se clasificó de forma subjetiva, según la International Classification of Sleep Disorders⁷, de la siguiente forma: 0, no existía hipersomnolencia diurna; 1, si aparecía en situaciones pasivas (ver la televisión, viajar como pasajero); 2, si ocurría en situaciones activas pero monótonas sin riesgo (leer, trabajos repetitivos), y 3, aquella que aparecía en situaciones activas no monótonas o con riesgo (hablar, comer, conducir).

Para la realización del estudio polisomnográfico se utilizó un polisomnógrafo Sleep Lab (Jaeger), monitorizándose los siguientes parámetros: electroencefalograma (EEG: C3-A2 y C4-A1), electrooculograma (EOG: FP4-A2 Y FP2-A1), electromiograma submentoniano, electrocardiograma, movimientos toracoabdominales con bandas, flujo aéreo nasal con termistor y oximetría con pulsioxímetro digital Pulsox-7. Los

estadios del sueño fueron definidos según criterios estándares⁸. El registro del sueño fue supervisado por personal de enfermería entrenado. Se realizaron los siguientes análisis: tiempo de registro en cama, tiempo total de sueño, eficacia del sueño, porcentajes del tiempo de sueño no REM y REM respecto al tiempo total de sueño, índice de apnea-hipopnea, SaO₂ basal y mínima, y porcentaje del tiempo total de sueño con saturación por debajo del 90%. Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían una saturación basal, calculada durante el estudio polisomnográfico como la media de los 3 min de vigilia previos al inicio del sueño, mayor de 90%.

El diagnóstico de SAOS se estableció cuando el índice apnea-hipopnea fue mayor o igual a 10 en el estudio polisomnográfico. Se consideró que había una desaturación cuando se producía una disminución de la SaO₂ igual o mayor del 4% respecto a la SaO₂ basal. Se definió la apnea como la ausencia del flujo aéreo durante al menos 10 s, y la hipopnea como un descenso del flujo del 50% o mayor respecto al basal, seguido de una desaturación.

Se realizó una comparación global entre los pacientes con EPOC y SAOS, y aquellos con EPOC y sin SAOS. Para la comparación de variables cuantitativas, se utilizó un test de ANOVA en aquellos casos en que las variables seguían una distribución normal, así como una H de Kruskal-Wallis para aquellas variables que no tenían una distribución normal. En el caso de variables cualitativas se empleó el test de Fisher. Se consideró estadísticamente significativa una p < 0,05. Los valores se encuentran expresados como media ± desviación estándar de la media. Se utilizó la base de datos EPI INFO 6.0, y para el cálculo estadístico el programa SPSS.

Resultados

La edad media de los pacientes estudiados fue de 58 ± 8,8 años y su índice de masa corporal (IMC) medio de 33,8 ± 5,7 kg/m².

En 22 pacientes (45,8%) se estableció el diagnóstico de SAOS (grupo EPOC-SAOS). En los restantes 26 pacientes (54,1%) se descartó la existencia de un SAOS mediante un estudio polisomnográfico completo (grupo EPOC-no SAOS).

Al comparar el grupo EPOC-SAOS con el grupo EPOC-no SAOS no existieron diferencias en cuanto a edad e IMC (tabla I).

TABLA I
Datos antropométricos, síntomas clínicos, factores de riesgo y número de ingresos previos por exacerbaciones respiratorias de los pacientes con EPOC con y sin SAOS

	EPOC-SAOS (N = 22)	EPOC-No SAOS (N = 26)	P
Edad (años)	59 ± 8,8	57,1 ± 8,9	NS
IMC (kg/m ²)	33,3 ± 4,7	34,2 ± 6,5	NS
Somnolencia diurna*	2,1 ± 0,6	1,4 ± 0,9	0,005
Disnea**	1,5 ± 0,7	2,1 ± 0,7	0,02
N.º de ingresos previos	0,5 ± 0,7	0,1 ± 0,3	NS
Despertares nocturnos	14	17	NS
Cefaleas matutinas	7	11	NS
Hipertensión arterial	8	12	NS
Tabaquismo	12	12	NS
Alcohol	9	10	NS
Hipnóticos	0	2	NS

*0: no existe somnolencia diurna; 1: situaciones pasivas; 2: situaciones activas monótonas y sin riesgo; 3: situaciones activas no monótonas y/o con riesgo.

**Clasificación de la NYHA: 0, no disnea; 1, disnea a esfuerzos grandes; 2, disnea a esfuerzos moderados; 3, disnea a esfuerzos mínimos; 4, disnea de reposo. IMC: índice de masa corporal; NS: sin significación estadística.

TABLA II
Parámetros de función pulmonar de los pacientes con EPOC con y sin SAOS

	EPOC-SAOS (N = 22)		EPOC-No SAOS (N = 26)		p
	Media	DE	Media	DE	
FEV ₁ /FVC%	53,6	10,4	55,5	9,6	NS
FVC	72,9	16,1	72,1	21,2	NS
FRC	138,9	26,6	145,4	35,7	NS
TLC	113,4	16,3	113,8	21,9	NS
RV	174,5	47,3	185,1	57,2	NS
Raw, cmH ₂ O/l/s	3,3	1,6	3,2	1,3	NS
P _{imax} , cmH ₂ O	70,6	23,8	90,5	26,1	0,04
PaO ₂ , mmHg	66,4	10,4	75,5	11,2	0,01
PaCO ₂ , mmHg	46	7,8	42,7	5,8	NS

FEV₁/FVC%: % del volumen espiratorio forzado en el primer segundo respecto a la capacidad vital forzada; FVC: % de la capacidad vital forzada respecto al valor teórico; FRC: % de la capacidad residual funcional respecto al valor teórico; TLC: % de la capacidad pulmonar total respecto a los valores teóricos; RV = % volumen residual respecto a los valores teóricos; Raw: resistencia en la vía aérea, P_{imax}: presión inspiratoria máxima.

TABLA III
Parámetros polisomnográficos de los pacientes con EPOC con y sin SAOS

	EPOC-SAOS (N = 22)		EPOC-No SAOS (N = 26)		p
	Media	DE	Media	DE	
Tiempo de registro (min)	263,4	117,5	290	98,5	NS
TTS (min)	226,1	124,5	234,5	99,3	NS
IAH	49,7	26	0,8	1	< 0,01
Eficacia (tiempo de registro/TTS)	86,7	13,5	80	14,1	0,05
Sueño no REM 1-2 (%TTS)	65	23,4	51,5	15,5	NS
Sueño no REM 3-4 (%TTS)	11,2	20,6	11,8	12,4	NS
Duración sueño REM (%TTS)	12,7	14,7	23,1	18	0,03
Saturación basal	92,5	2,9	92,8	2,1	NS
Saturación mínima	69,8	16,6	82,3	10,1	0,001
Tiempo con SaO ₂ < 90% (min)	99	108,3	29,3	54,8	0,001

TTS: tiempo total de sueño. La duración de los estadios 1 y 2, 3 y 4, y REM del sueño se expresan en porcentaje del tiempo total de sueño.

Todos los pacientes de ambos grupos eran roncodores habituales. Los pacientes EPOC-no SAOS presentaban una menor somnolencia y un mayor grado de disnea. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de despertares nocturnos recogidos de forma subjetiva por el paciente, cefalea matutina, número de ingresos en los 2 años previos relacionados con patología respiratoria, ni incidencia de tabaquismo, etilismo e hipertensión arterial sistémica (tabla I). Dos pacientes del grupo EPOC-SAOS tenían una fibrilación auricular. Ningún paciente de los dos grupos presentaba un cor pulmonale, ni recibía oxigenoterapia domiciliaria continua. Estos datos fueron recogidos en la entrevista clínica con el paciente.

Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos al comparar los parámetros en función pulmonar, tanto espirométricos como pletismográficos, aunque el grupo EPOC-no SAOS presentó mayores valores medios de

FRC y RV, aunque sin significación estadística (tabla II). En el grupo EPOC-SAOS la P_{imax} fue de 70,6 ± 23,8 cmH₂O, significativamente menor que la del grupo EPOC-no SAOS (P_{imax} de 90,5 ± 26,1 cmH₂O; p = 0,04) (tabla II).

El grupo EPOC-SAOS presentó un mayor deterioro del intercambio gaseoso diurno, con una PaO₂ diurna significativamente menor (66,4 ± 10,4 frente a 75,5 ± 11,2 mmHg en el grupo EPOC-no SAOS; p = 0,01). Aunque no hubo diferencias en la PaCO₂, la tendencia era que ésta fuera mayor en el grupo EPOC-SAOS (46 ± 7,8 frente a 42,7 ± 5,8 mmHg en el grupo EPOC-no SAOS).

Al comparar los resultados del estudio polisomnográfico entre los grupos EPOC-SAOS y EPOC-no SAOS (tabla III), encontramos que la eficacia del sueño fue mayor en el primer grupo (86,7 ± 13,5 frente a 80 ± 14,1%), con una diferencia cercana a la significación estadística (p = 0,05). La duración del sueño REM fue significativamente mayor en el grupo no SAOS (12,7 ± 14,7 frente a 23,1 ± 18%), no existiendo diferencias en la duración del sueño no REM. Los parámetros de saturación nocturna estaban significativamente más alterados en el grupo SAOS (tabla III).

Discusión

La prevalencia del SAOS en los pacientes con EPOC es muy similar a la de la población general^{9,10}. La alta frecuencia de SAOS (45,8%) en nuestra población de EPOC se halla sesgada por la selección de ésta, ya que los pacientes en los que se realizó una polisomnografía presentaban síntomas compatibles con un trastorno respiratorio durante el sueño.

Estudios previos parecen demostrar que las desaturaciones nocturnas en la EPOC son más frecuentes e intensas en los pacientes con bronquitis crónica que en los que tienen un enfisema predominante^{9,11}. Los pacientes con bronquitis crónica son frecuentemente obesos, lo que también suele concurrir en el SAOS. En nuestro estudio no han existido diferencias en el grado de obesidad entre los pacientes con y sin SAOS, presentando ambos grupos un IMC mayor de 30 kg/m². Hemos incluido únicamente a los pacientes con una saturación basal por encima del 90%, ya que en aquellos pacientes que presentan una hipoxemia importante durante la vigilia, las desaturaciones durante el sueño posiblemente representen pequeños cambios en la PaO₂, puesto que su relación PaO₂/Sa₂O se encuentra en la zona inclinada de la curva de disociación de la hemoglobina.

Como consecuencia de que la principal indicación de la polisomnografía fue la presencia de una sintomatología compatible con un SAOS, la existencia de síntomas propios de esta enfermedad en el grupo EPOC-no SAOS fue muy elevada. A pesar de ello, el grado de somnolencia diurna fue mayor en el grupo EPOC-SAOS. Por otra parte, los pacientes del grupo EPOC-no SAOS tenían una mayor sensación de disnea que los del grupo EPOC-SAOS (p < 0,05). Aunque en el presente trabajo no hemos determinado la respuesta ventilatoria hipercápnica que presentaban los pacientes con SAOS^{12,13}.

Guillemínault et al encontraron un mayor deterioro del intercambio gaseoso en aquellos pacientes con EPOC y SAOS, que en EPOC aislada¹⁴, aunque su trabajo careció de grupo control y las diferencias no fueron significativas. Nosotros también hemos encontrado que los primeros presentan una menor PaO₂ (66,4 ± 10,4 frente a 75,5 ± 11,2 mmHg) y que esta diferencia es significativa (p = 0,01). También la PaCO₂ se encuentra algo más elevada en los pacientes con SAOS (46 ± 7,8 frente a 42,7 ± 5,8 mmHg), si bien no existe significación estadística. Así pues, la alteración de la PaO₂ en vigilia es más intensa en los pacientes con EPOC y SAOS que en aquellos con EPOC sola, lo que podría deberse a varios factores: la alteración de la mecánica respiratoria en relación con la EPOC, la obesidad y/o la hipoventilación durante el sueño.

El deterioro gasométrico no parece relacionarse con diferencias en el grado de alteración de los volúmenes pulmonares o de los flujos espiratorios forzados. Aunque no hubo diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre los dos grupos, los pacientes con EPOC aislada (con gases arteriales diurnos menos alterados) tenían mayor hiperinsuflación (mayores RV y FRC) que los pacientes con EPOC y SAOS.

El grado de obesidad tampoco establecía diferencias, aunque podría existir una obesidad más central (truncular) en los pacientes con SAOS.

Los pacientes con EPOC y SAOS, que además de apneas tengan períodos de hipoventilación mantenida durante el sueño causados por el aumento de las resistencias de las vías aéreas superiores, podrían sufrir una "anestesia" del centro respiratorio, que al prolongarse al período de vigilia causase una alteración gasométrica diurna¹⁵. La alteración de la respuesta ventilatoria al CO₂ en el SAOS, puesta de manifiesto en algunos trabajos^{12,13}, puede reflejar también dicha "anestesia" del centro respiratorio. De esta manera, el efecto de la CPAP sobre los gases arteriales diurnos podría explicarse por este mecanismo.

El hecho de que la P_{imax} sea menor en los pacientes con EPOC y SAOS que en aquellos con EPOC aislada (70 frente a 90 cmH₂O) tampoco puede deberse a que los primeros estén más insuflados, ya que, aunque sin significación estadística, ocurre todo lo contrario. Aunque podría plantearse que en los pacientes con SAOS existiera un aumento del trabajo respiratorio durante el sueño, que se produciría como consecuencia de la sobrecarga que supone la inspiración contra una vía aérea superior cerrada, y fuera responsable de un deterioro de la función muscular respiratoria, resulta poco probable, ya que en estos pacientes no se ha demostrado la existencia de una fatiga crónica de los músculos respiratorios¹⁶. También una hipoxemia más marcada podría desempeñar un papel adicional en este sentido, ya que estudios previos parecen demostrar la existencia de una alteración de la contractilidad secundaria¹⁷. En el trabajo de Vázquez et al¹⁸, se encuentra una mejoría de la P_{imax} en los pacientes con EPOC y SAOS tras el tratamiento con CPAP, lo cual podría explicarse por varios motivos: mejoría de la función muscular por descanso de la misma, lo que supondría la existencia de una fati-

ga crónica previa que, como ya hemos comentado anteriormente, no parece existir en estos pacientes; la mejoría de la hipoxemia tras el tratamiento con CPAP, que también podría contribuir a una mejor función muscular, y el descenso del RV, la FRC y la TLC que se produce en pacientes con EPOC y SAOS tras el tratamiento con CPAP¹⁹.

Coincidiendo con otros trabajos^{11,14,20-22}, los parámetros de SaO₂ durante el sueño estaban más alterados en el grupo EPOC-SAOS, lo que reflejaría la suma de las frecuentes desaturaciones que siguen a las apneas en el SAOS y la caída de la SaO₂ en la fase REM, que presentan los pacientes con EPOC.

En conclusión, los pacientes con EPOC y SAOS presentan alteraciones oximétricas, no sólo durante el sueño sino también en vigilia, más intensas que aquellos que sólo tienen una EPOC. En dichas alteraciones, podría desempeñar un papel importante la existencia de un deterioro de las presiones musculares respiratorias. Ambos grupos se diferencian también en la intensidad de algunos síntomas, siendo la disnea mayor en los pacientes con EPOC aislada y la hipersomnolencia diurna en los pacientes con un SAOS asociado.

BIBLIOGRAFÍA

- Fletcher EC, Schaff JM, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 525-533.
- Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratamaharo J, Oswald M, Kurtz D. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-349.
- Krieger J, Sforza E, Apprill J, Lampert E, Weitzenblum E, Ratamaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96: 729-737.
- Chauat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-86.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS-Consensus statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.398-1.420.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.285-1.298.
- International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual 1990; 342: 52-58.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep states human subjects. Bethesda: National Institute of Neurological Disease and Blindness, NIH Publication n.º 204, 1968.
- Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA, Shapiro CM, Brezino-va V, Brash et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 24-29.
- 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; 328: 1.230-1.235.
- Dardes N, Moscatelli B, Re MA, Pellicciotti L, Vulterini S. Screening study of nocturnal hypoxia in COPD patients with different clinical features. *Eur Respir J* 1990; (Supl 2): 546-548.
- Soto JG, Cano S, Fernández J, Sánchez MA, Capote F, Castillo F. Estimulación hipercápnica y respuesta ventilatoria en el síndrome de apnea obstructiva durante el sueño. Comparación de reinhalación y estado-estable. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 341-347.
- Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1.325-1.329.

14. Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive air-flow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 397-406.
15. Sullivan C, Grunstein R, Marrone O, Berthon-Jones M. Sleep apnea-pathophysiology: upper airway and control breathing. *Obstructive sleep apnea syndrome. Clinical research and treatment*. Nueva York: Raven Press, 1990; 49-69.
16. Griggs G, Findley L, Suratt M, Esau W, Wilhoit S, Rochester D. Prolonged relaxation rate of inspiratory muscles in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 706-710.
17. Jardim J, Farkas G, Prefaut C, Thomas D, Macklem PT, Roussos C. The failing inspiratory muscles under normoxic and hypoxic conditions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 274-279.
18. Vázquez R, Cano S, Capote F, Sánchez MA, Carmona C, Castillo J. Efectos de la presión positiva continua nasal (CPAPn) sobre la función pulmonar en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 18-22.
19. Young IH, Mihalyka M, Costas I, Sullivan CE. Long term lung functions changes in patients with obstructive sleep apnea during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Thorax* 1987; 42: 722.
20. Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest* 1986; 89: 30-38.
21. 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 Engl J Med* 1984; 310: 425-429.
22. Pépin JL, Lévy P, Lepaulle B, Brambilla C, Guilleminault C. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? *Chest* 1991; 99: 1.151-1.157.