

Disminución del requerimiento del nivel de CPAP tras un tratamiento prolongado en pacientes con síndrome de apneas obstructivas durante el sueño

C. Montón, J.M. Montserrat, O. Parra, J. Kimoff* y M. Cosío*

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

*Royal Victoria University. McGill University. Montreal. Canadá.

La aplicación durante el sueño de una presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP) es el tratamiento de elección del síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS). Su mecanismo de acción consiste fundamentalmente en el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea superior por un efecto de "entablillado neumático" sobre las paredes faríngeas. Sin embargo, se ha sugerido que el tratamiento prolongado con CPAP nasal puede además mejorar los mecanismos fisiopatológicos responsables del SAOS a través de diversas vías como la reducción del edema de la mucosa faríngea, la modificación de la dinámica muscular de la vía aérea superior o incluso una reducción en la intensidad de los fenómenos responsables del despertar transitorio y el final de las apneas. El objetivo del presente estudio es determinar si el tratamiento prolongado con CPAP nasal se asocia a una disminución de la presión de CPAP requerida para la desaparición de las apneas en pacientes con SAOS. Se analizaron 22 pacientes diagnosticados de SAOS mediante polisomnografía convencional (que incluía el estudio durante el sueño de variables neurológicas -electroencefalograma, movimientos oculares, electromiograma submentoniano-, respiratorias -flujo aéreo nasal, movimientos toracoabdominales, saturación de la oxihemoglobina- y otras -electrocardiograma, movilidad de las piernas-) y tratados exclusivamente con CPAP nasal. Los 22 pacientes analizados (18 varones y 4 mujeres), de edad media $52,3 \pm 10$ años, presentaban un índice de apnea/hipopnea medio de $65,2 \pm 24$ por hora. Dichos pacientes fueron sometidos a una medición de los niveles de CPAP necesarios para la desaparición de las apneas, las desaturaciones de la oxihemoglobina y los ronquidos, en el momento del diagnóstico y tras un período prolongado de tratamiento ($8,5 \pm 4,6$ meses), y a todos ellos se les controló el peso en ambas mediciones. De los 22 pacientes analizados, 18 (17 varones, una mujer, edad media $53,1 \pm 11,4$ años e índice de apnea/hipopnea de $64,8 \pm 23,4$ por hora) no variaron de peso

corporal a lo largo del tratamiento. En este grupo de pacientes, la presión de CPAP requerida inicialmente para la desaparición de las apneas fue de $10,5 \pm 2,3$ cm de H₂O y de $8,8 \pm 2,1$ cm de H₂O tras el período de tratamiento con CPAP ($p \leq 0,05$). Los requerimientos de CPAP fueron mayores en los dos sujetos que aumentaron de peso corporales y menores o iguales en los dos sujetos que habían perdido peso. La variación en la presión de CPAP no se correlacionó con el índice de apnea/hipopnea, el peso corporal, la presión inicial de CPAP ni la duración del tratamiento. En consecuencia, este estudio demuestra que la presión mínima de CPAP requerida para la desaparición de las apneas disminuye tras un tratamiento prolongado. Por tanto, es recomendable impulsar a los pacientes al cumplimiento del tratamiento y repetir la medición de los niveles de CPAP después de varios meses de tratamiento para asegurar el empleo de la mínima presión de CPAP requerida para la abolición de las apneas obstructivas durante el sueño.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 385-389

Decrease in CPAP level required after long-term treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Application of continuous positive upper airway pressure (CPAP) is the treatment of choice in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). CPAP keeps the upper airway open by providing a "pneumatic solint" on the pharyngeal walls. However, it has been suggested that prolonged nasal CPAP treatment may also improve the physiopathological mechanisms responsible for OSAS by a variety of mechanisms such as the reduction of edema of the pharyngeal mucosa, modification of upper airway muscle dynamics; there may even be a reduction in the intensity of phenomena responsible for brief awakening and ending of apneic episodes. The objective of this study was to determine whether prolonged nasal CPAP is associated to a reduction of CPAP pressure required for eliminating apnea in patients with OSAS. We studied 22 patients

Correspondencia: Dr. J.M. Montserrat.
Servicio de Neumología. Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Subvencionado por beca SEPAR Carburos-92.

Recibido: 6-9-93; aceptado para su publicación: 8-2-94.



(4 women) with OSAS diagnosed by conventional polysomnography, including study of neurological variables during sleep (electroencefalogram, ocular movement, submentonal electromyogram), respiratory variables (nasal air flow, thoracic-abdominal movement, O₂ saturation in the blood), and others (electrocardiogram, leg movement). Treatment was exclusively with nasal CPAP. All 22 patients were middle-aged (52.3 ± 10 years), presented a mean apnea/hypoapnea index of 65.2 ± 24 per hour. CPAP levels needed to eliminate episodes of apnea, blood O₂ desaturation and snoring at the time of diagnosis and after long-term treatment (8.5 ± 4.6 months) were applied. Weight was recorder at both measurement times. Eighteen of the 22 patients (1 woman, mean age 53.1 ± 11.4 years and apnea/hypopnea index 64.8 ± 23.4 per hour) experienced no weight change during treatment. In this group

the CPAP level required initially for elimination of apneic episodes was 10.5 ± 2.3 cm H₂O and 8.8 ± 2.1 cm H₂O after a period of treatment with CPAP ($p \leq 0.05$). Higher CPAP levels were required by the two patients who gained weight; lower or equal levels were required for the two patients who had lost weight. The variation in CPAP level required did not correlate with the apnea/hypopnea index, body weight, initial CPAP level or duration of treatment. This study, therefore, shows that the minimum CPAP level required for eliminating episodes of apnea decreases after prolonged treatment. Patients should thus be encouraged to comply with treatment and measurement of CPAP levels should be repeated after several months of treatment in order to assure that CPAP is at the minimum level needed for eliminating obstructive apnea during sleep.

Introducción

El síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) se caracteriza por un cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a repetidos episodios de obstrucción de la vía aérea superior que provocan constantes desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que alteran la estructura del sueño y, en consecuencia, dan lugar a un sueño no reparador¹⁻⁴.

El tratamiento del SAOS incluye medidas generales (pérdida de peso, abstinencia alcohólica), fármacos y cirugía. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento de elección es la aplicación durante el sueño de una presión positiva continua en la vía aérea superior que evita su colapso (CPAP nasal)⁵⁻⁹. Cada paciente precisa una presión determinada de CPAP para conseguir la desaparición de las apneas, por lo que es necesario realizar una medición del nivel de CPAP requerido por cada paciente antes de iniciar el tratamiento. En algunos casos, hemos observado como tras un tratamiento prolongado con CPAP en pacientes afectados de SAOS la presión requerida para abolir las apneas se reduce. Se ha sugerido en la literatura que la utilización prolongada de CPAP nasal puede mejorar la fisiopatología del SAOS a través de diversos mecanismos como son la reducción del edema de la mucosa faríngea^{10,11}, la modificación del tono muscular de la vía aérea superior¹²⁻¹⁵, la mejoría en la fragmentación del sueño^{10,16} o bien mediante pérdida concomitante de peso¹⁶⁻¹⁸. Estos cambios podrían ser responsables de la reducción en la presión de CPAP requerida para abolir las apneas observada en algunos pacientes con SAOS tras un tratamiento prolongado con CPAP nasal, o incluso, como se ha descrito en casos ocasionales, de la curación del SAOS¹⁹.

El objetivo del presente estudio es determinar si el tratamiento prolongado con CPAP nasal se asocia o no a una disminución de la presión de CPAP requerida para la desaparición de las apneas durante el sueño en pacientes con SAOS.

Material y métodos

Se realizó un análisis de 22 pacientes, seleccionados de forma consecutiva, que habían sido diagnosticados de SAOS mediante la práctica de una polisomnografía convencional. El estudio fue realizado en el Royal Victoria Hospital (Montreal, Canadá). La polisomnografía convencional se realizaba entre las 21.00 h y las 7.00 h, utilizándose un polisomnógrafo de 16 canales (Grass Model 78, Quincy, Ma) a una velocidad de 10 mm/s. Se registraban continuamente las fases del sueño mediante dos canales de electroencefalograma (C₄/A₁, C₃/A₂), dos canales de electrooculograma y un canal de electromiograma submentoniano. Para la lectura de las diferentes fases del sueño se utilizaron los criterios de Allan Rechtschaffen y Anthony Kales²⁰. Las variables respiratorias incluían: movimientos toracoabdominales, mediante pletismografía por impedancia (Respitrace, Ardsley, NY), flujo aéreo nasal (termistor) y saturación arterial de la oxihemoglobina (504 Criticalcare, Systems Inc). Se registraba además el electrocardiograma y la movilidad de las extremidades inferiores. Las variables respiratorias calculadas fueron el índice de apnea/hipopnea (número de apneas e hipopneas por hora de sueño), la duración de las apneas y la mínima saturación arterial de la oxihemoglobina durante la apnea. La apnea se definió como el cese del flujo aéreo de una duración superior a 10 segundos. La hipopnea fue definida como una disminución en la amplitud del flujo aéreo superior a un 50% de la medición basal durante más de 10 segundos asociada a un despertar transitorio y/o a una desaturación de la oxihemoglobina superior al 4%. Las apneas o hipopneas fueron consideradas como obstructivas si se acompañaban de actividad toracoabdominal. A continuación y en un plazo no superior a un mes los pacientes fueron sometidos a una nueva polisomnografía convencional con la misma metodología previamente descrita y con medición de la mínima presión de CPAP necesaria para abolir las apneas, los periodos de incoordinación toracoabdominal, las desaturaciones y eliminar los ronquidos, tanto en fase REM como no REM del sueño. Para ello se colocaba una mascarilla de CPAP nasal (Respironics) a una presión inicial de 4 cm de H₂O, para ir aumentándola progresivamente hasta conseguir los efectos antes mencionados. Ninguno de los pacientes del estudio había ingerido alcohol, sedantes ni descongestionantes nasales previamente a la realización de ambas polisomnografías.

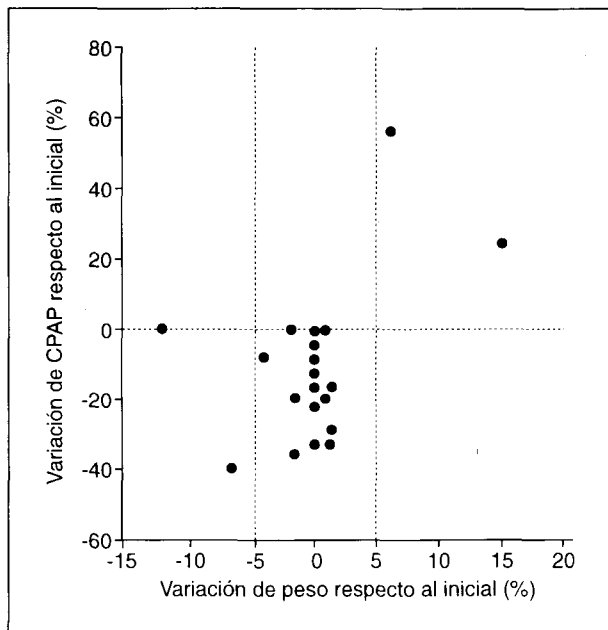
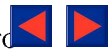


Fig. 1. Disminución del nivel de CPAP requerido para la desaparición de las apneas tras un tratamiento prolongado en pacientes con SAOS. En abscisas, el porcentaje de variación de peso y en ordenadas, el porcentaje de variación del nivel de CPAP. Se aprecia una disminución significativa de la presión de CPAP requerida en los sujetos que no variaron de peso durante el tratamiento (variación de peso $\leq 5\%$). Los requerimientos de CPAP aumentaron en los sujetos que ganaron peso y disminuyeron o permanecieron iguales en aquellos que perdieron peso. La variación en la presión de CPAP requerida no se correlacionó con la magnitud de la variación de peso.

Tras el diagnóstico y la medición del nivel de CPAP, los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento exclusivamente con CPAP (sin empleo de fármacos ni cirugía) durante un período prolongado de tiempo ($8,5 \pm 4,6$ meses). Transcurrido dicho período de tiempo se realizó una nueva polisomnografía convencional con medición de nuevo de la mínima presión de CPAP requerida para abolir los parámetros antes mencionados. A todos los pacientes se les controló el peso en ambas mediciones de los niveles de CPAP. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Las comparaciones entre ambas mediciones se efectuaron mediante un test de la t de Student para datos apareados. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Los 22 pacientes (18 varones y 4 mujeres) tenían una edad media de $52,3 \pm 10$ años y un índice de apnea/hipopnea de $65,2 \pm 24$ por hora. Su peso era de 104 ± 21 kg y su talla de 170 ± 10 cm (tabla I). De los 22 pacientes analizados, dieciocho (17 varones y una mujer), de edad media $53,1 \pm 11,4$ años y con un índice de apnea/hipopnea de $64,8 \pm 23,4$ por hora, no variaron su peso corporal (variación de peso $\leq 5\%$) a lo largo del tratamiento. De los 4 pacientes restantes, dos de ellos aumentaron y los otros dos disminuyeron de peso durante el período de tratamiento analizado. En la figura 1 se hallan representados el porcentaje de variación de peso y el porcentaje

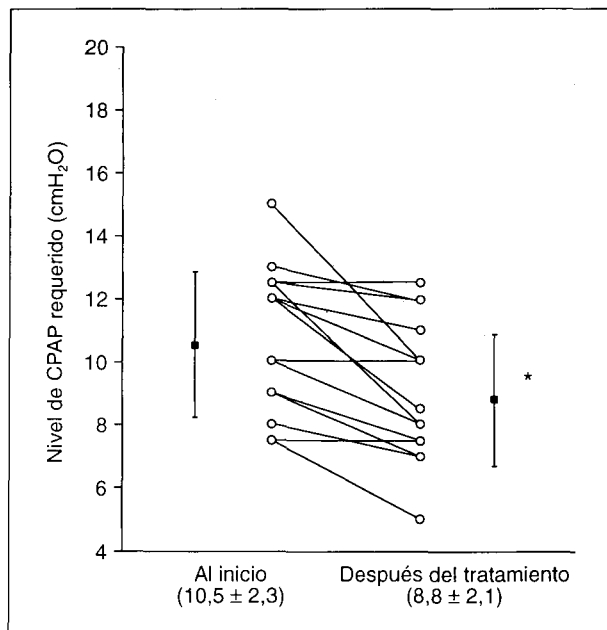


Fig. 2. Presión de CPAP requerida para la desaparición de las apneas al inicio y tras el período de tratamiento en el grupo de pacientes que no variaron de peso corporal a lo largo del tratamiento. Los recuadros negros indican los valores medios del grupo ($p < 0,05$).

TABLA I
Características de los pacientes incluidos en el estudio

Varón/Mujer	18/4
Edad (años)	$52,3 \pm 10$
Índice de apnea/hipopnea (número por hora)	$65,2 \pm 24$
Peso (kg)	104 ± 21
Talla (cm)	170 ± 10
Tiempo entre mediciones (meses)	$8,5 \pm 4,6$

de variación del nivel de CPAP requerido para la desaparición de las apneas. Se aprecia que los requerimientos de CPAP aumentaron en los dos sujetos que durante el tratamiento ganaron peso y disminuyeron o permanecieron iguales en los dos sujetos que perdieron peso. En los 18 pacientes que no variaron de peso corporal a lo largo del tratamiento (fig. 2), la presión de CPAP requerida para la desaparición de las apneas disminuyó de forma significativa (en algunos pacientes dicha disminución fue incluso superior a un 30%). La figura 2 muestra los valores individuales de los niveles de CPAP en los pacientes que no variaron su peso corporal. La presión de CPAP requerida inicialmente para la desaparición de las apneas fue de $10,5 \pm 2,3$ cm de H_2O (rango 7,5-15) y de $8,8 \pm 2,1$ cm de H_2O (rango 5-12,5) tras el período de tratamiento con CPAP ($p < 0,05$), lo cual representa un descenso del $16,3 \pm 13,1\%$. De estos 18 pacientes, cuatro no mostraron cambio en la presión de CPAP requerida, mientras que en los 14 restantes la presión requerida disminuyó una media de $2,1 \pm 1,3$ cm de H_2O (margen, 0,5-5), que representa una variación del $-21 \pm 10\%$ (rango, -4 a -36). La variación en la presión de CPAP

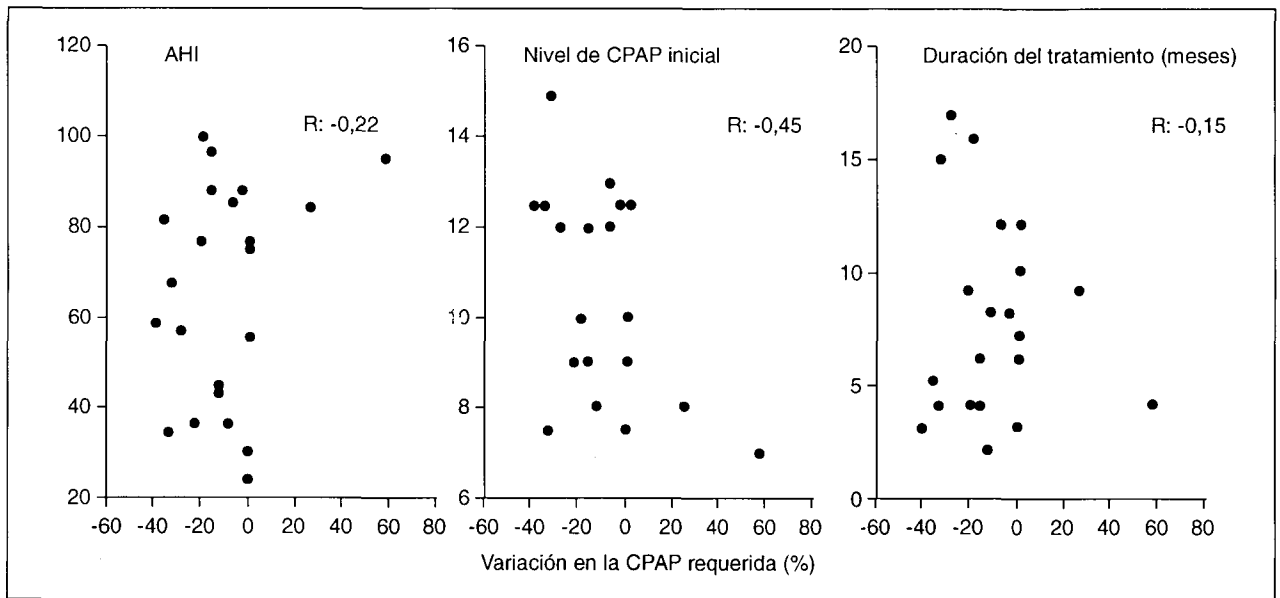
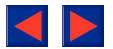


Fig. 3. La variación en la presión de CPAP requerida no se correlacionó con el índice de apnea/hipopnea, la presión inicial de CPAP ni la duración del tratamiento.

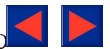
requerida tras el tratamiento no se correlacionó con el índice de apnea/hipopnea, el peso corporal (absoluto o en porcentaje del peso ideal), la presión inicial de CPAP ni la duración del tratamiento (fig. 3).

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que la presión mínima de CPAP requerida para la desaparición de las apneas disminuye tras un tratamiento prolongado con CPAP. La aplicación de una presión positiva continua en la vía aérea superior durante el sueño es el tratamiento de elección del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS)⁵⁻⁹. La CPAP nasal reduce la morbilidad relacionada con el SAOS²¹.

La efectividad de la CPAP nasal en el tratamiento del SAOS se debe fundamentalmente al mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea superior por un efecto de "entablillado neumático" sobre las paredes faríngeas⁵⁻¹⁰, lo que conduce a la desaparición de las apneas, la abolición de las desaturaciones asociadas a ellas y a la consiguiente normalización de la arquitectura del sueño. Sin embargo, también se han propuesto otros efectos beneficiosos del tratamiento prolongado con CPAP como son la mejoría en la morfología de la vía aérea superior, debida probablemente a la disminución del edema de la mucosa faríngea^{10,11}, la modificación de la dinámica muscular de la vía aérea superior¹²⁻¹⁵ o la mejoría en el control de la ventilación pulmonar. Por tanto, un tratamiento prolongado con CPAP nasal podría mejorar a los pacientes con SAOS, actuando tanto sobre los mecanismos responsables del inicio de las apneas como sobre los responsables de su final. Respecto al primer punto, la CPAP

nasal puede actuar sobre los mecanismos responsables del inicio de las apneas, disminuyendo por tanto su frecuencia. No obstante, los resultados de diversos estudios realizados en este sentido han sido contradictorios. Tanto Rauscher et al¹⁵ como Nancy et al¹⁶ han estudiado grupos de pacientes con SAOS tratados a largo plazo con CPAP nasal sin observar una mejoría significativa en el índice de apnea/hipopnea. Las diferencias halladas fueron mayores en aquellos pacientes con SAOS de mayor severidad en el momento del diagnóstico en ambos estudios. Otros autores como Kribbs et al^{24,25} sí han apreciado una mejoría significativa en el índice de apnea/hipopnea tras el uso de CPAP durante un período variable de tiempo en pacientes con SAOS, siendo la disminución del edema de la vía aérea superior el mecanismo de acción considerado como más probable por los autores. Sin embargo, en este sentido los estudios que han utilizado la resonancia magnética nuclear para evaluar la vía aérea superior de pacientes con SAOS han obtenido también resultados contradictorios. Ryan et al¹¹ han mostrado tras el tratamiento con CPAP un aumento del volumen faríngeo y del área de sección faríngea con una disminución del contenido en agua de la mucosa faríngea, pero Nancy et al¹⁶ no han observado diferencias significativas en los volúmenes faríngeos. Otro posible mecanismo de acción del tratamiento con CPAP podría ser la modificación de la dinámica muscular de la vía aérea superior^{4,26}. La CPAP nasal podría aumentar la permeabilidad de la vía aérea superior a través de un incremento de los reflejos de activación muscular. Tampoco los estudios realizados mediante registro de la actividad electromiográfica de los músculos de la vía aérea superior han obtenido resultados homogéneos. Mientras que tanto Strohl et al¹³ como Kuna et al¹⁴ han observado una disminu-



ción de la actividad de los músculos de la vía aérea superior tras el tratamiento del SAOS con CPAP nasal, Rapoport et al¹² han hallado o bien disminución o bien aumento de la actividad electromiográfica de dichos músculos. El tratamiento con CPAP nasal también puede actuar sobre los mecanismos responsables del final de las apneas, disminuyendo por tanto su duración. El final de la apnea se produce por un despertar transitorio, que depende fundamentalmente del grado de esfuerzo inspiratorio que el paciente realiza durante la apnea, sobre todo durante la última respiración en oclusión^{22,23}. El tratamiento con CPAP puede actuar a este nivel disminuyendo el grado de esfuerzo inspiratorio necesario para que se produzca un despertar transitorio, es decir, reduciendo la intensidad de los fenómenos que acontecen durante la apnea y dan lugar al despertar transitorio, acortando de este modo la duración de la apnea. En relación con este mecanismo de acción del tratamiento con CPAP nasal, el estudio anteriormente mencionado de Rauscher et al¹⁵ mostraba también una disminución significativa en la longitud máxima de la apnea en un grupo de pacientes con SAOS tratados a largo plazo con CPAP nasal. No obstante, Nancy et al¹⁶ no hallaron mejoría significativa en la duración de las apneas al utilizar este parámetro para la valoración de los pacientes con SAOS tratados con CPAP nasal.

La reducción de la presión de CPAP requerida para la desaparición de las apneas tras el tratamiento prolongado con CPAP en pacientes con SAOS hallada en nuestro estudio apoya la existencia de un efecto beneficioso del tratamiento crónico con CPAP sobre los mecanismos fisiopatológicos básicos del SAOS, ya sea en aquellos responsables de su inicio o los responsables de su final. Por tanto, es muy recomendable que los pacientes afectados de SAOS sean impulsados al cumplimiento del tratamiento con CPAP nasal cada noche y a lo largo de toda la noche. En este estudio no se analizó el nivel de cumplimiento del tratamiento con CPAP nasal por parte de los pacientes. Sin embargo, si consideramos que el nivel de cumplimiento pudo ser bajo, probablemente sería posible obtener una mayor reducción de la presión de CPAP requerida para la desaparición de las apneas y un mayor beneficio tras el tratamiento prolongado con CPAP nasal con un mejor cumplimiento de dicho tratamiento por parte de los pacientes.

Por otro lado, y de acuerdo con los datos anteriormente expuestos, se debe considerar que repetir la medición de los niveles de CPAP varios meses después del inicio del tratamiento con CPAP es necesario para optimizar el tratamiento de las apneas obstructivas durante el sueño, asegurando el empleo de la mínima presión de CPAP requerida para la desaparición de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine. Filadelfia: Saunders, 1989.
- Phillipson EA, Bradley TD, editores. Breathing disorders in sleep. Clin Chest Med 1992; 13: 383-550.
- Bradley TD, Phillipson EA. Pathogenesis and pathophysiology of the Obstructive Sleep Apnea. En: SE Thawley, editor. Sleep Apnea Disorders. Med Clin North Am 1985; 69: 1.169-1.185.
- Sullivan CE. Sleep and Breathing. Nueva York: Marcel Dekker, Inc, 1984.
- Sullivan C, Issa F, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1: 862-865.
- Sanders M, Moore S, Eveslage J. CPAP via a nasal mask: a treatment for occlusive sleep apnea. Chest 1983; 83: 144-145.
- McEvoy R, Thornton A. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure. Sleep 1984; 7: 313-325.
- Schmidt-Nowara W. Continuous positive airway pressure for long term treatment of sleep apnea. AJCD 1984; 132: 82-84.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, McCauley VB, Costas LUJ. Home treatment of obstructive sleep apnea with continuous airway pressure applied through a nose mask. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20: 49-54.
- Sériès F, Cormier Y, La Forge J, Desmeules M. Mechanisms of the effectiveness of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Sleep 1992; 15: 47-49.
- Ryan F, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Magnetic Resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 939-944.
- Rapoport DM, Garay SM, Goldring RM. Nasal CPAP in obstructive sleep apnea: mechanism of action. Bull Eur Physiopatol Respir 1983; 19: 616-630.
- Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy. upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 555-558.
- Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 969-975.
- Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Breathing during sleep in patients treated for obstructive sleep apnea. Nasal CPAP for only part of the night. Chest 1991; 100: 156-159.
- Collop NA, Block AJ, Helard D. The effect of nightly nasal CPAP treatment on underlying obstructive sleep apnea and pharyngeal size. Chest 1991; 99: 855-860.
- Smith P, Gold A, Meyer D, Haponick E, Bleecker E. Weight loss in mildly moderately obese patients with obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 1985; 103: 850-855.
- Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein E, Brown I, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988; 134: 1.192-1.195.
- Aubert-Tulkens G, Culee C, Rodenstein D. Cure of OSAS after long term nasal CPAP and weight loss. Sleep 1989; 12: 216-222.
- Rechtschaffen A, Kales A, editores. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, D.C.: Public Health Service, U.S. Government Printing Office, 1963.
- He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. Chest 1988; 94: 9-14.
- Kimoff RJ, Olha AE, Cheong TH, Georgiadis G, Grassino A, Cosio MG et al. Apnea termination in obstructive sleep apnea is mediated by respiratory muscle activity rather than chemoreceptor stimuli. Am Rev Respir Dis 1990; 141: A194.
- Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilator effort on arousal from sleep. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 295-300.
- Kribbs N, Kline L, Pacht A, Dinges D. Intermittent nasal CPAP therapy and sleep disordered respiration. Am Rev Respir Dis 1989; 139: A225.
- Kribbs N, Pack A, Kline L, Getsey J, Schnett J, Henry J, Maislin G, Dinges D. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1.162-1.168.
- Sullivan C, Grunstein RG. Continuous positive airway pressure in sleep-disorders breathing. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine. Filadelfia: Saunders 1989; 559-571.