

Avances en Ciencia, Salud y Medicina

Órgano Oficial de Difusión de los Servicios de Salud de Oaxaca

Octubre - Diciembre 2020

Vol. 7 Núm. 4

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y su relación con los trastornos del sueño.

Martínez-Luna Monserrat,¹ Lázaro-Pacheco Ricardo Isidro,² Meza-Alvarado José Enrique,¹ Rojas-Granados Adelina,³ Sánchez-Sánchez Manuel,⁴ Ángeles-Castellanos Manuel,³ Velásquez-Paz Arturo Luis.^{5,6}

¹ Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana.

²Servicio de Medicina Interna, Neumología, Centro de Especialidades Médicas Dr. Rafael Lucio. Xalapa, Veracruz, México.

³Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" Servicios de Salud de Oaxaca.

⁵Departamento de Enseñanza, Servicios de Salud de Oaxaca.

⁶Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

Correspondencia:

Dr. Manuel Ángeles-Castellanos.
Departamento de Anatomía.
Edificio B 4º Piso, Facultad de Medicina, UNAM.
Ciudad de México. C. P. 04510
Teléfono: 55 4085 1030
Correo-e: mangelos_castellanos@unam.mx

Detalles del Artículo

Recibido:30-Septiembre-2020

Aceptado:23-October-2020

Cómo citar este artículo

Martínez-Luna M, Lázaro-Pacheco RI, Meza-Alvarado JE, Rojas-Granados A, Sánchez-Sánchez M, Ángeles-Castellanos M, Velásquez-Paz AL. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y su relación con los trastornos del sueño. *Avan C Salud Med* 2020; 7 (4):122-128.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its relationship with sleep disorders.

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. It is characterized by a non-reversible obstructive inflammatory process of the small airways and destruction of the alveolar walls. Among the causes for developing COPD are genetic and environmental elements. Patients report having a lower quality sleep and it has been proven that sleep-related symptoms in COPD correspond to significant changes in the respiratory center, airway resistance, and muscle contractility. The main sleep disorder that these patients may present is Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), which is characterized by a repetitive obstruction of the airway during sleep with complete or partial cessation of air. The symptoms of both pathologies can be confused and therefore make the suspicion and diagnosis of OSAS more difficult in patients with COPD. It is important to carry out a polygraphy or polysomnography in patients where symptoms of sleep apnea are accentuated, such as persistent snoring, witnessed apneas, episodes of asphyxia and excessive daytime sleepiness, in order to provide the patient with correct clinical management.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sleep Disorders, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Polysomnography.

Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se caracteriza por un proceso inflamatorio obstructivo no reversible de las vías aéreas pequeñas y destrucción de las paredes alveolares. Entre las causas para desarrollar EPOC

intervienen elementos genéticos y ambientales. Los pacientes refieren tener un sueño de menor calidad y se ha comprobado que los síntomas relacionados con el sueño en la EPOC, corresponden a cambios significativos en el centro respiratorio, resistencia de las vías respiratorias y la contractilidad muscular. El principal trastorno del sueño que pueden presentar estos pacientes, es el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) que se caracteriza por una obstrucción repetitiva de la vía aérea durante el sueño con el cese completo o parcial del aire. Los síntomas de ambas patologías pueden confundirse y por lo tanto hacer más difícil la sospecha y diagnóstico del SAOS en pacientes con EPOC. Es importante realizar una poligrafía o polisomnografía en pacientes donde se acentúen síntomas de apnea del sueño como ronquidos persistentes, apneas presenciadas, episodios de asfixia y somnolencia diurna excesiva, con la finalidad de proporcionar al paciente un correcto manejo clínico.

Palabras clave: Obstrucción Pulmonar Obstructiva Crónica, Trastornos del Sueño, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Polisomnografía.

Introducción

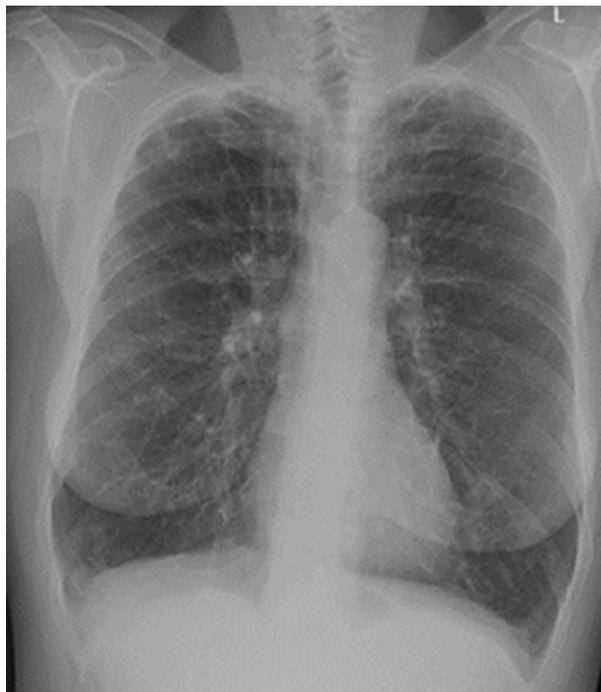
Las enfermedades respiratorias representan un problema de salud pública mundial y son responsables de un gran número de defunciones anuales. Las enfermedades crónicas a menudo se acompañan de comorbilidades y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) no es la excepción, ya que las alteraciones del sueño son comunes en estos pacientes. Actualmente es importante diagnosticar los trastornos de sueño para poder proporcionar un tratamiento adecuado y otorgarles a los pacientes una mejor calidad de vida relacionada con la salud.

EPOC

La EPOC es uno de los padecimientos pulmonares más frecuentes en población mayor de 40 años. Actualmente es la tercera causa de muerte en el mundo y se estima que las cifras aumentarán debido al envejecimiento de la población y la exposición continua a los factores de riesgo.¹ Es una enfermedad tratable y se caracteriza por una limitación de flujo de aire y síntomas respiratorios que persisten, las vías respiratorias o alveolares presentan anomalías causadas por la exposición a partículas o gases nocivos. La limitación crónica del flujo aéreo varía entre individuos y es producida por una combinación de enfermedad de vías aéreas pequeñas y destrucción de parénquima.²

Los dos fenotipos más conocidos de la EPOC son la bronquitis crónica (figura 1) y el enfisema (figura 2). La bronquitis crónica se define por la presencia de tos y esputo en la mayoría de los días por al menos tres meses al año durante dos o más años consecutivos, y el enfisema por espacios aéreos distales patológicamente agrandados.³ La obstrucción del flujo aéreo surge como resultado de los grados variables de estrechamiento, hipertrofia del músculo liso y fibrosis en los bronquiolos

Figura 1. Bronquitis Crónica: radiografía de tórax postero-anterior, se muestra engrosamiento de la pared bronquial en forma bilateral.



respiratorios, así como pérdida de la presión elástica de retroceso debido al enfisema pulmonar.⁴

Factores de riesgo

Los factores de riesgo se relacionan con la interacción que existe entre la predisposición genética y la exposición a factores ambientales. Cuando se comenzó a tratar la EPOC, se creyó que era responsabilidad del paciente, es decir, se atribuyó su presencia a personas que fumaban durante años y se estableció que la prevalencia de la EPOC estaba directamente relacionada a la del tabaquismo.^{5,6} Sin embargo, no todos los pacientes que son fumadores padecen EPOC y no todos los pacientes con EPOC son fumadores. Actualmente se sabe que el desarrollo de la EPOC es multifactorial, conociéndose como factores de riesgo al tabaco,

Figura 2. Enfisema: radiografía de tórax postero-anterior y lateral, se muestra hiperinflamación pulmonar, aumento de la radio lucidez en ápices pulmonares con atenuación de los trayectos vasculares con arborización distorsionada.



deficiencia de la enzima alfa1-antitripsina,⁷ contaminación de espacios interiores consecuencia de la combustión de madera y de otros combustibles de biomasa y la contaminación atmosférica.⁸

Proceso inflamatorio en la EPOC

El proceso inflamatorio de la EPOC se inicia por la inhalación de gases nocivos, provenientes del humo de cigarro, quema de biomasa y de las partículas de materia (PM) generadas en el medio ambiente. Esta inflamación se caracteriza por el aumento de macrófagos alveolares, neutrófilos, linfocitos T y células linfoides innatas que secretan una variedad de mediadores proinflamatorios, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y mediadores lipídicos.⁹

Los macrófagos de la superficie de las células epiteliales de las vías respiratorias se activan ante la presencia de irritantes presentes en el tracto respiratorio, liberando mediadores quimiotácticos y cumpliendo funciones de protección. Las vías respiratorias se inflaman y se produce hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción. El epitelio produce mucinas que se hidratan y forman un gel con propiedades viscosas y elásticas que cubren la superficie epitelial.¹⁰

La inflamación tiende a ser crónica debido a la exposición persistente al antígeno o a la lesión tisular, los linfocitos activados que expresan

linfotóxina- α - β -heterotrímero interactúan con el receptor de linfotóxina- β en las células estromales vecinas. La estimulación de las células estromales induce la expresión de quimiocinas linfoides y moléculas de adhesión que promueven el reclutamiento adicional de linfocitos B y T y CD.¹¹

Los materiales extraños que se inhalan quedan atrapados en el moco y se eliminan mediante el transporte mucociliar y la tos. La hiperplasia de moco es una característica de muchos pacientes con EPOC, los receptores del factor del crecimiento epitelial pueden ser activados por la inflamación neutrofílica a través de la secreción de la elastasa de neutrófilos que libera factor de crecimiento epidérmico alfa e induce la hipersecreción de moco.¹²

Síntomas clínicos y diagnóstico

Para diagnosticar esta enfermedad es importante tener una historia clínica detallada que permita conocer los antecedentes del paciente sobre la exposición a factores de riesgo, la presencia de los principales síntomas como disnea, tos, producción de esputo, opresión torácica, sibilancias y congestión del pecho y una espirometría.¹³ La espirometría es la principal prueba de función pulmonar, es no invasiva, accesible y se considera el estándar de oro para identificar obstrucción al flujo aéreo, por lo que es indispensable para la evaluación y el seguimiento de las enfermedades respiratorias.¹⁴

Las principales variables de la espirometría son la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1). La CVF representa el volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima, expresado en litros. El FEV_1 corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC, también expresado en litros. A su vez, el cociente FEV_1/CVF muestra la relación entre ambos parámetros (Tabla 1),¹⁵ la presencia de un valor <0.70 , confirma la existencia de una limitación persistente del flujo aéreo.

Por lo general los resultados de la espirometría incluyen gráficas de flujo volumen (figura 3) y vo-

lumen tiempo (figura 4) que son de gran utilidad para valorar la calidad de la maniobra. Se puede observar grado de esfuerzo, duración y presencia de artefactos, también puede servir para fines de la interpretación del estudio.

Mecánica de la respiración en la EPOC

Desde el año 1961 se sabe que el ritmo de trabajo de los músculos respiratorios en pacientes con EPOC es de 10 a 12 veces mayor que en sujetos sanos en reposo y suele ser aún mayor cuando existen niveles bajos de hiperventilación voluntaria.¹⁶ La disminución de la luz bronquial a expensas del recubrimiento de la vía aérea genera obstrucción al flujo de aire como consecuencia del proceso inflamatorio en la EPOC, por lo tanto, la fisiología respiratoria normal del individuo, cambia.

Tabla 1. Resultado de espirometría: paciente masculino de 72 años, con antecedente de tabaquismo presenta obstrucción severa con una relación de FEV_1/CVF de 0.505.

Parámetro	Pred	LLN	Mejor	Prueba 3	Prueba 2	Prueba 1	%Pred
FVC [L]	3.34	2.20	2.14*	2.14*	1.97*	1.92*	64
FEV1 [L]	2.44	1.59	1.08*	1.08*	1.02*	0.99*	44
FEV1/FVC	0.733	0.633	0.505*	0.505*	0.516	0.513*	69
FEF25-75 [L/s]	2.09	0.41	0.37*	0.37*	0.34*	0.34*	18
PEF [L/s]	7.39	4.64	5.81	5.81	5.38	5.70	79
FET [S]	-	-	11.8	11.8	12.5	11.5	-

***Indica valor situado fuera del rango normal o cambio posterior significativo**
 Calidad de la sesión Previo C (FEV1 Var=0.06L (5.6%); FVC Var==.16L(/.6%))
 Interpretación del sistema Previo Obstrucción severa

Figura 3. Curva de flujo-volumen, la fase espiratoria de forma triangular inicia con un ascenso muy vertical que termina en un flujo máximo.

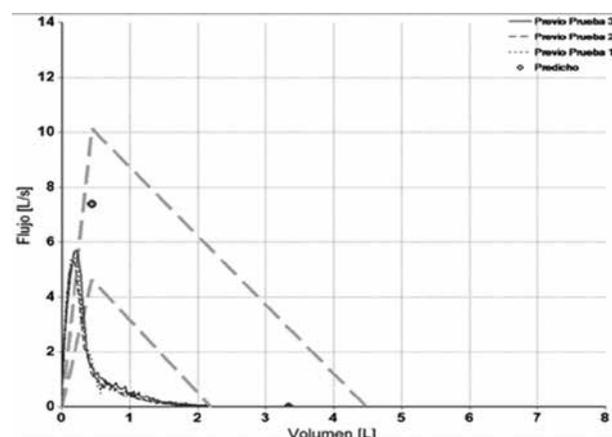
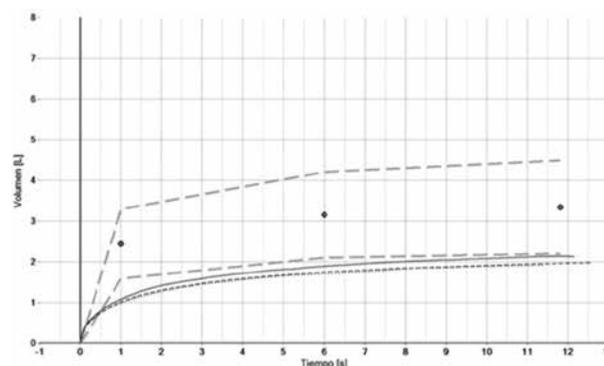


Figura 4. Curva de volumen tiempo, presenta el tiempo en segundos contra el volumen en litros. Muestra un inicio abrupto con un incremento brusco en el volumen durante el primer segundo de la espiración y posteriormente alcanzan una meseta.



El gasto de energía es proporcional al consumo de oxígeno y la vía aérea genera resistencia, se produce hiperinflamación pulmonar debido a la reducción de la distensibilidad pulmonar y de la pared torácica y, los espacios fisiológicos sin actividad también aumentan el trabajo respiratorio.¹⁷

Si la demanda ventilatoria sobrepasa la capacidad de la musculatura respiratoria, se produce insuficiencia respiratoria aguda. Los pulmones se vacían lentamente, cuando la frecuencia respiratoria aumenta, el tiempo de la espiración se reduce y queda aire atrapado en los alveolos al final de la espiración, espirométricamente hablando se prolonga el tiempo espiratorio más allá de los seis segundos que se consideran la media normal en el adulto.¹⁸

Si la capacidad residual funcional se reduce, la capacidad inspiratoria también se reducirá, provocando que la caja torácica se deforme a consecuencia de que los músculos inspiratorios alteran su geometría y sus sarcómeros se verán reducidos en cuanto a longitud,¹⁹ lo que se traduce clínicamente en sarcopenia torácica y la subsecuente debilidad muscular. El diafragma también presenta cambios, haciéndose más plano y desarrolla menos tensión.²⁰

Alteración de la difusión de gases en EPOC

Los espacios alveolares sin actividad, provocan falta de homogeneidad de la ventilación y la perfusión aumentando la ventilación total que se requiere para mantener los niveles de dióxido de carbono en la sangre dentro de los valores que se consideran normales, lo cual se traduce en taquipnea y polipnea.²¹ Cuando un paciente con EPOC realiza alguna actividad, debe aumentar su ventilación provocando que los músculos respiratorios también aumenten su trabajo.²²

El grado de difusión de hematosis es directamente proporcional al daño de la membrana alveolo-capilar pulmonar, como sucede en el enfisema; de igual forma, se observa la alteración en la difusión de dióxido de carbono, provocando su retención en la neumopatía obstructiva crónica, generalmente asociado a hipoventilación pulmonar (disminución del volumen de aire que alcanza una unidad funcional pulmonar de cada respiración y que interviene en la difusión de gases).²³

Respiración durante el sueño en EPOC

El control ventilatorio se modifica de forma fisiológica durante el sueño con disminución en las

respuestas a los estímulos químicos, mecánicos y corticales. En el individuo normal, la respiración durante el sueño profundo está sujeta a regulación química por presión parcial de oxígeno (PaO_2) y presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), el PaO_2 tiene una caída de 3 a 10 mmHg variando de 1 a 2% de saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y la $PaCO_2$ aumenta ligeramente de 2 a 8 mmHg.²⁴ Durante el sueño, en la fase de movimientos oculares rápidos (REM) existe una regulación metabólica que por sí sola es capaz de mantener el intercambio de gases y la respiración estable.^{25,26}

Diferentes aspectos del sistema respiratorio cambian, disminuye el volumen corriente y la frecuencia respiratoria, baja la quimiosensibilidad del centro de control de la respiración que produce una disminución en las respuestas ventilatorias hipóxicas e hipercapnias.²⁷ La reducción de la actividad muscular respiratoria resulta de la disminución de la actividad tónica de las neuronas motoras respiratorias bulbares que ocurre en todas las etapas del sueño.²⁵

Los pacientes con EPOC presentan alteraciones en el intercambio gaseoso y en la ventilación que puede generar hipoxemia e hipercapnia durante el día, asintomándose más durante el sueño, especialmente durante el sueño REM.^{28,29} Específicamente en esta fase del sueño, la atonía muscular reduce el volumen de la caja torácica pasando de un 44% en vigilia a solo un 19%. El diafragma inervado por el nervio frénico se ve afectado levemente por la atonía REM, donde la mayor supresión se observa en las actividades inspiratoria laríngea, espiratoria faríngea e inspiratoria y espiratoria intercostal.^{30,31}

Se ha demostrado que el sueño tiene varios factores sobre la respiración, que incluyen cambios en el control central de la misma, la mecánica pulmonar y la contractilidad del músculo. Existen estudios que comprueban que el tamaño de las vías respiratorias es diferente en el día y en la noche, lo que puede modificar los valores de, pero en pacientes con EPOC no se ha demostrado.³² Lo que se ha expuesto, es que su sintomatología es distinta a lo largo del día y puede afectar el sueño.³³ En los pacientes con EPOC se ha tratado de investigar los problemas de sueño que refieren, mencionando mayor somnolencia durante el día e incluso quedarse dormidos, disminución de las horas de sueño y cambios en sus etapas, en general un sueño de menor calidad.³⁴

Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño en la EPOC

Además del aumento de los síntomas nocturnos, la mala calidad del sueño y los efectos sobre el intercambio de gases, hay pacientes con EPOC que padecen síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). La Academia Americana de Medicina del Sueño, caracteriza esta enfermedad por la obstrucción repetitiva de la vía aérea superior a nivel faríngeo durante el sueño, con el cese completo del flujo aéreo o parcial. Esto se produce por alteración anatómica y funcional de la vía aérea superior, que hacen que esta sea más colapsable que en los sujetos normales.^{35,36}

No está predicho que los pacientes con EPOC desarrollen SAOS, sin embargo, se estima que aproximadamente el 8% de los pacientes si lo presenta. La prevalencia de que existan afecciones respiratorias con trastornos de sueño, se relaciona con la gravedad de la EPOC, debido a que su saturación de oxígeno es menor del 90% y puede haber descensos mayores durante el sueño.³⁷ Tanto en la EPOC como en el SAOS existe obstrucción de flujo de aire que conduce a apneas e hipopneas periódicas que causan una reducción en la saturación de oxígeno en la sangre, lo que produce síntomas como ronquidos fuertes, despertares durante la noche debido a jadeo y asfixia y por lo tanto somnolencia diurna.³⁸ En pacientes con EPOC, la tos, producción de esputo y sibilancias se correlacionan fuertemente con la dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormidos, pero generalmente los síntomas nocturnos y las alteraciones del sueño no se consideran en su tratamiento clínico.³⁹

Como en las dos afecciones se presentan síntomas parecidos, es muy común que no se realice

un diagnóstico de SAOS en pacientes con EPOC, ya que se piensa que los síntomas que refieren son propios de la enfermedad. Realizar un diagnóstico adecuado es importante, ya que la asociación de la EPOC con anomalías de sueño puede empeorar la calidad de vida de los pacientes y aumentar las probabilidades de otros resultados adversos para la salud, incluyendo una mortalidad más alta.⁴⁰

De manera rutinaria los estudios del sueño para diagnosticar el SAOS no están indicados en pacientes con EPOC pero se pueden indicar cuando el paciente tiene síntomas de apnea del sueño como ronquidos persistentes, apneas presenciadas, episodios de asfixia, somnolencia diurna excesiva, PaO_2 estable de más de 55 mmHg, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha o policitemia y pacientes con dolor de cabeza después de la oxigenoterapia nocturna.³⁹ Los principales estudios para diagnóstico de SAOS son la poligrafía y polisomnografía. En la primera se utiliza un polígrafo respiratorio o monitor portátil que se pueden utilizar en la casa del paciente. Mide parámetros cardiorrespiratorios, como oximetría de pulso, flujo de aire, frecuencia cardíaca, posición corporal, ronquido, movimiento respiratorio, tonometría arterial y movimiento de extremidades.⁴¹ Por su parte, la polisomnografía se considera el estándar de referencia. Es una prueba nocturna que consiste en que el paciente acuda a un laboratorio de sueño y se le coloquen sensores de electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma de mentón y tibial anterior, micrófono para ronquido, bandas en tórax y abdomen para registrar movimiento o esfuerzo respiratorio, oximetría de pulso, sensor de posición corporal, sensor de flujo oronasal y en ocasiones se puede agregar CO_2 exhalado.⁴²

Referencias Bibliográficas

- 1.- OMS. Las 10 principales causas de defunción. Centro de Prensa, OMS. 2018; 1: 1-2.
- 2.- Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019; 11 (6): e4985.
- 3.- Tashkin DP. Roflumilast: the new orally active, selective phosphodiesterase-4 inhibitor, for the treatment of COPD. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (1): 85-96.
- 4.- Price D. The effect of tiotropium bromide on health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2006; 6 (4): 391-405.
- 5.- Krachman SL, Tobin MJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Interact Health Dis*. 2001; 24 (3): 651-680.

- 6.- Salvi S, Barnes PJ. Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally? *Chest*. 2010; 138 (1): 3-6.
- 7.- Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1145-54.
- 8.- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Pérez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (5): 693-718.
- 9.- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (1): 16-27.
- 10.- Givi ME, A. Redegeld FA, Folkerts G, Moritz E. Dendritic Cells in Pathogenesis of COPD. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (16): 2329-35.
- 11.- Polverino F, Seys LJM, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016; 311 (4): L687-L695.
- 12.- Shao MXG. Cigarette smoke induces MUC5AC mucin overproduction via tumor necrosis factor- α -converting enzyme in human airway epithelial (NCI-H292) cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287 (2): L420-L427.
- 13.- Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust*. 2011; 195 (4): 168-71.
- 14.- Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vásquez-García JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax*. 2016; 75 (2): 173-190.
- 15.- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol* 2013; 49 (9): 388-401.
- 16.- McGregor M, Becklake MR. The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. *J Clin Invest*. 1961; 40(6): 971-980.
- 17.- García Vicente E, Sandoval Almengor JC, Díaz Caballero LA, Salgado Campo JC. Ventilación mecánica invasiva en EPOC y asma. *Med Intensiva*. 2011; 35 (5): 288-298.
- 18.- Purro A, Appendini L, Polillo C, Musso G, Taliano C, Mecca F, et al. Mechanical determinants of early acute ventilatory failure in COPD patients: a physiologic study. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (4): 639-647.
- 19.- Gallego A, Celli ER. Breathlessness and Exercise Performance during the 6-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1395-1399.
- 20.- Marín JM. Respirar con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (10): 478-480.
- 21.- Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. *J Appl Physiol*. 2009; 107 (1): 309-14.
- 22.- Scano G, Grazzini M, Stendardi L, Gigliotti F. Respiratory muscle energetics during exercise in healthy subjects and patients with COPD. *Respir Med*. 2006; 100 (11): 1896-906.
- 23.- Evison H, Cherniack RM. Ventilatory cost of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1968; 25 (1): 21-27.
- 24.- Douglas NJ. Control of breathing during sleep. *Clin Sci*. 1984; 67(5): 465-471.
- 25.- Roisman G, Ibrahim I, Escourrou P. Pourquoi et comment diagnostiquer les troubles respiratoires du sommeil? *Rev Pneumol Clin*. 2009; 65 (4): 203-213.
- 26.- Hernandez AB, Patil SP. Pathophysiology of central sleep apneas. *Sleep Breath*. 2016; 20 (2): 467-482.
- 27.- Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Chest*. 2017; 152 (4): 880-892.
- 28.- Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 349-362.
- 29.- Jen R, Li Y, Owens RL, Malhotra A. Sleep in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Gaps and Challenges. *Can Respir J*. 2016; 2016: 1-5.
- 30.- Orem J, Osorio I, Brooks E, Dick T. Activity of respiratory neurons during NREM sleep. *J Neurophysiol*. 1985; 54 (5): 1144-1156.
- 31.- Albdeawi MA, Liistro G, El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath*. 2018; 22 (2): 277-286.
- 32.- Borsboom GJJM, Pelt W Van, Houwelingen HC Van, Vianen BENG Van, Schouten JANP, Quanjer PH. Diurnal Variation in Lung Function in Subgroups from Two Dutch Populations Consequences for Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1163-1171.
- 33.- Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest*. 1994; 105 (1): 151-154.
- 34.- Durán-Cantolla J, Cancelo L, Álvarez A. EPOC y apneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(Supl3): 2-10.
- 35.- Henry Olivi R. Apnea del sueño: cuadro clínico y estudio diagnóstico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013; 24 (3): 359-373.
- 36.- Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*. 2012; 9 (4): 687-701.
- 37.- Júnior JLRS, Conde MB, de Sousa Corrêa K, Rabahi H, Rocha AA, Rabahi MF. Sleep-disordered breathing in patients with COPD and mild hypoxemia: Prevalence and predictive variables. *J Bras Pneumol*. 2017; 43 (3): 176-182.
- 38.- Shawon MSR, Perret JL, Senaratna C V., Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017; 32: 58-68.
- 39.- Gunduz C, Basoglu OK, Tasbakan MS. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin Respir J*. 2018; 12 (1): 105-112.
- 40.- Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: Etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11 (3): 259-270.
- 41.- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3 (7): 737-47.
- 42.- Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi A, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006; 29 (3): 375-80.