

ALTERACIONES RESPIRATORIAS DURANTE EL SUEÑO EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. FISIOPATOLOGÍA Y CONSECUENCIAS

Carlos Zamarrón Sanz, Vanesa García Paz, Jorge Ricoy Gabaldón, José Ramón Rodríguez Suárez
Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso que cursa con obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo y que incluye una reacción inflamatoria anómala del pulmón provocada por la inhalación de gases y partículas nocivas, de predominio tabáquico en nuestro entorno¹. Esta respuesta se localiza en las vías aéreas periféricas y centrales (bronquiolitis), los espacios alveolo-intersticiales (enfisema) y la circulación pulmonar (remodelado pulmonar). Estas lesiones pueden generar un desequilibrio acentuado de las relaciones ventilación-perfusión en las formas de EPOC avanzadas. Por tanto, la EPOC incluye lesiones heterogéneas que pueden afectar de forma variable a las vías aéreas y al parénquima pulmonar, pudiendo existir, adicionalmente, manifestaciones sistémicas incluyendo disfunción del músculo esquelético, alteraciones nutricionales y pérdida de peso, alteraciones del sistema nervioso y cardiovascular y efectos osteoesqueléticos².

En los últimos años se ha reconocido la complejidad de la enfermedad, en la medida en que los estudios proporcionan la evidencia acerca de la respuesta inflamatoria de la misma, lo que ha llevado a cambios importantes en su conceptualización, reconociendo los efectos sistémicos que ejerce y que su escala de severidad no puede solo reflejarse en una variable clínica como el FEV1. De hecho, para valores similares de FEV1 pueden encontrar sujetos con diferentes patrones de deterioro funcional, manifestaciones clínicas, respuestas al tratamiento así como un número variable de exacerbaciones y distinta calidad de vida³.

Correspondencia:

C. Zamarrón

Servicio de Neumología

Hospital Clínico Universitario. Santiago

E-mail: carlos.zamarron.sanz@sergas.es

Pneuma 2007; 8: 44 - 49

La prevalencia de la EPOC es elevada, llegando en nuestro país hasta de un 9% en los varones adultos entre 40 y 70 años⁴. Esta enfermedad es una de las causas principales de morbi-mortalidad y supone un problema económico sanitario de primer orden. La patología vascular es una de las principales causas de muerte, representando el 24,4% de los fallecimientos de los pacientes con EPOC⁵.

Clínicamente, la EPOC se presenta con tos crónica, disnea y, en las fases avanzadas de la enfermedad, la insuficiencia respiratoria es frecuente debido a desequilibrios entre la ventilación y perfusión pulmonares.

La coexistencia del SAS (Síndrome de Apnea del Sueño) y EPOC en un mismo paciente se conoce con el nombre de síndrome de solapamiento⁶. En este trabajo analizamos las alteraciones respiratorias durante el sueño en pacientes EPOC, centrándonos en el síndrome de solapamiento.

Efectos del sueño en la ventilación

El control ventilatorio de los pacientes con EPOC sigue los mismos principios básicos que los sujetos normales, aunque estos pacientes tienen algunos mecanismos de regulación alterados durante el sueño. Sin embargo, la disminución de la saturación de oxígeno durante el sueño tiene efectos mucho más negativos en el sujeto EPOC debido a la diferente posición de la PaO₂ en la curva de saturación de la hemoglobina.

La desaturación nocturna en los pacientes EPOC presenta unas características especiales, tiene lugar fundamentalmente durante la parte final de la noche, donde el sueño REM es más frecuente⁷ y varía considerablemente de noche a noche, especialmente en pacientes EPOC severos⁸. Además, se relacionan con la hipoxemia e

hipercapnia durante el día, cuanto más pronunciada hipoxemia e hipercapnia durante el día mayor hipoxemia y desaturación nocturna⁹.

El principal mecanismo causal de las desaturaciones nocturnas en los pacientes EPOC es la hipoventilación. Esto ocurre fundamentalmente en pacientes con hiperinsuflación y se atribuye a la disminución de la actividad de los músculos intercostales así como de la respuesta central¹⁰. Otros mecanismos implicados incluyen el deterioro de las relaciones entre la ventilación y la perfusión de las unidades alveolares (Figura 1).

Asociación de alteraciones respiratorias durante el sueño y EPOC

a. Consecuencias fisiológicas

La mayoría de los pacientes con SAS presentan normocapnia durante la vigilia. La presencia de hipercapnia en estos pacientes sugiere la presencia de alteraciones mecánicas del sistema respiratorio relacionadas con la obesidad o EPOC^{11,12}, siendo necesario, por tanto, descartar la asociación de estas enfermedades con el SAS.

Algunos estudios sugieren que el síndrome de solapamiento induce la aparición de hipercapnia y/o hipoxemia durante el día, independientemente de la función pulmonar¹³. Por otra parte, es un hecho bien conocido que durante el sueño, la asociación de SAS y EPOC facilita

la aparición de desaturaciones más profundas y mantenidas que las que presentan los enfermos con cada una de las entidades¹⁴.

Las alteraciones respiratorias durante el sueño de los pacientes con EPOC pueden atribuirse a los siguientes factores:

1. Disminución de la actividad del impulso ventilatorio.

En los pacientes con EPOC la ventilación se encuentra reducida durante todas las fases del sueño con respecto a la vigilia, siendo esta reducción de escasa intensidad en la fase NREM y más marcada en la fase REM¹⁵⁻¹⁷. Este fenómeno se incrementa en los pacientes con SAS.

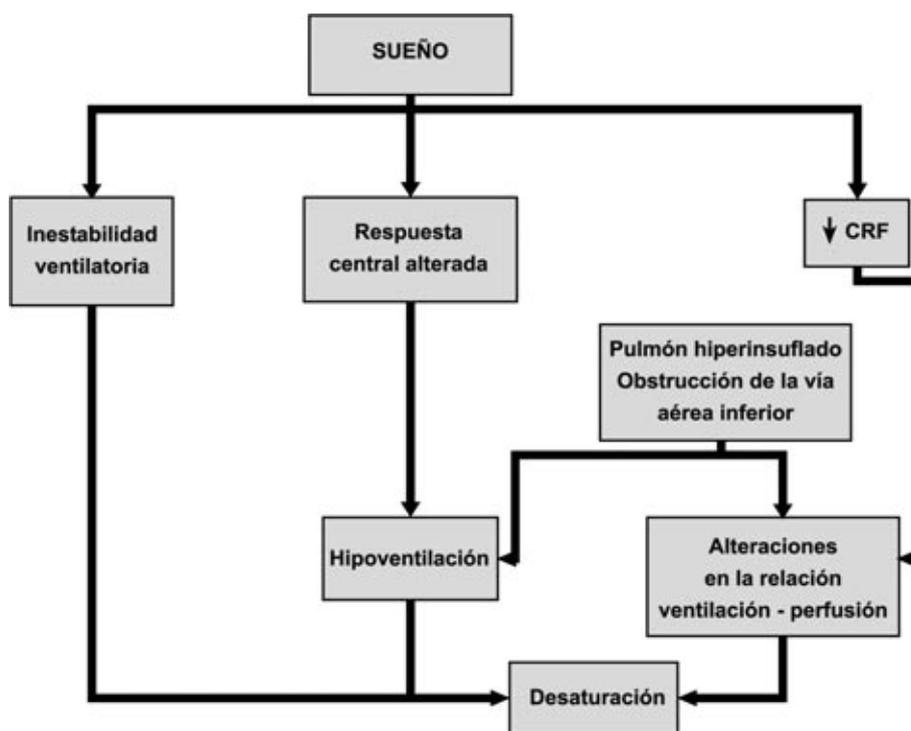
2. Aumento de la resistencia de la vía aérea superior.

Se ha constatado que la hipoventilación observada durante la fase NREM puede ser, al menos en parte, debida al aumento de la resistencia de la vía aérea superior, que a su vez se puede relacionar con la hipotonía de los músculos de la faringe. No está demostrado que este mecanismo contribuya a la hipoxemia observada en la fase REM en el enfermo con EPOC sin SAS asociado.

3. Cambios en el patrón respiratorio inducidos por el sueño.

Los pacientes con EPOC pueden sufrir caídas significativas en la saturación de oxígeno durante la noche, en relación con los cambios en el patrón respiratorio inducidos por el sueño^{18,19} que puede relacionarse con los

Figura 1. Modelo heurístico de las alteraciones respiratorias durante el sueño en pacientes EPOC.



siguientes factores:

- 3 a) La alteración de la función diafragmática asociada a la hiperinsuflación pulmonar.
- 3 b) La hipotonía de los músculos intercostales asociada a la fase de sueño REM.
- 3 c) Las alteraciones en la relación ventilación/perfusión secundaria a la disminución de la capacidad residual funcional.

Todos los factores anteriormente referidos facilitan el que los pacientes con síndrome de solapamiento presenten un deterioro del intercambio de gases superior al esperado para el grado de obstrucción bronquial, con importantes repercusiones sobre otros órganos.

Aunque las consecuencias clínicas de las desaturaciones nocturnas no son del todo conocidas, estos episodios pueden agravar los efectos de la hipoxemia en vigilia y ser un factor determinante para el desarrollo de hipercapnia e hipertensión pulmonar.

b. Hemodinámica pulmonar

El árbol vascular pulmonar normal es un sistema altamente distensible, de baja presión y resistencia y que es capaz de acomodarse a grandes incrementos de flujo sanguíneo con mínimas elevaciones de la presión. La hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por una elevación crónica de la presión arterial pulmonar (PAP) y de la resistencia vascular pulmonar que genera una dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho²⁰. En las fases iniciales de este trastorno, la presión arterial pulmonar únicamente se incrementa con el ejercicio. Sin embargo, en las fases más avanzadas, la elevación de la presión arterial también ocurre en reposo. Cuando los mecanismos adaptativos de dilatación e hipertrofia ventricular derecha no pueden compensar esa sobrecarga hemodinámica se produce fallo cardíaco derecho. Aunque no hay un claro consenso sobre estos valores, la hipertensión pulmonar se define como una media de PAP >25 mmHg en reposo o >30 mmHg durante el ejercicio, medida invasivamente mediante un catéter en arteria pulmonar²¹. Se acepta que el rango de normalidad para la presión arterial en reposo se sitúa entre 18-25 mmHg.

La hipertensión pulmonar es una complicación común en la EPOC con lesiones morfológicas características. Los mecanismos principales de esta hipertensión pulmonar serían, desde una perspectiva patogénica, el remodelado vascular, la vasoconstricción pulmonar hipóxica, la policitemia y la destrucción enfisematosa del parénquima.

La hipertensión pulmonar en la EPOC indica un grado elevado de severidad de enfermedad y representa un significativo factor pronóstico, incluso en pacientes con oxigenoterapia domiciliar²². En este mismo sentido, Kessler y cols., sugieren que los valores de PaCO₂ y PAP son factores predictivos independientes para hospi-

talización en pacientes con EPOC moderada-grave. Esto sería debido a que diferentes grados de hipertensión pulmonar aparecen probablemente en pacientes moderadamente hipoxémicos y, por esta razón, un aumento de la PAP junto al desarrollo de una disfunción ventricular derecha podrían actuar como marcadores de hipoxia alveolar. En consecuencia, el desarrollo de disfunción ventricular derecha sería el resultado de una suma entre la alteración de la mecánica pulmonar y la afectación vascular pulmonar²³.

La aproximación diagnóstica a esta patología incluye el examen físico, radiografía de tórax, ECG, gasometría, analítica general sanguínea, test de función pulmonar, ecocardiografía y cateterización cardíaca derecha. La ecocardiografía constituye una técnica no invasiva capaz de evaluar de forma indirecta la presencia de hipertensión pulmonar. No obstante, se ha realizado escasamente durante el sueño, debido a que la naturaleza invasiva de esta prueba no es compatible con el sueño normal. La hipoxia alveolar es el mecanismo más importante que facilita la aparición de vasoconstricción arterial pulmonar e hipertensión pulmonar²⁴ lo cual está asociado con el incremento de morbilidad y mortalidad^{25,26}. Los pacientes con SAS también pueden presentar hipertensión pulmonar²⁷, incrementándose este riesgo cuando se asocia a EPOC, obesidad o ambos²⁸⁻³⁰. Hawrylkiewicz y col., comprobaron que el 13.6% de los pacientes con SAS tenían hipertensión pulmonar y que se incrementaba al 80% de los pacientes con síndrome de solapamiento³¹.

Las alteraciones respiratorias durante el sueño son frecuentes en los EPOC. Guillemainault encontró que el 92% presentaban eventos respiratorios o alteraciones respiratorias durante el sueño con un componente obstructivo³².

EPOC, Síndrome de apnea del sueño, y riesgo cardiovascular

La arteriosclerosis es una patología muy prevalente en la sociedad occidental, y es el proceso fundamental implicado en varias enfermedades cardiovasculares como son la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral o la arteriopatía obliterante periférica. El inicio y desarrollo de la placa aterosclerótica implicará el desequilibrio entre varios factores: entrada-salida de lípidos en la pared arterial, formación y destrucción de matriz colágena, todos ellos con diferentes influencias sobre el proceso inflamatorio que se produce en la placa. También influirán otros factores, entre los que están los metabólicos (hipercolesterolemia, diabetes mellitus), físicos (hipertensión arterial), químicos (tabaco y las grasas de la dieta) o genéticos. En los últimos años también se ha implicado a la EPOC como factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis.

La inflamación sistémica es un factor de riesgo de arteriosclerosis³³ y enfermedad cardiovascular³⁴. Existe evidencia creciente de que la EPOC es una enfermedad sistémica^{35,36} afectando a diferentes órganos y sistemas, incluyendo el cardiovascular³⁷.

Los mecanismos por los que la EPOC puede incrementar el riesgo cardiovascular son desconocidos. En los últimos años se ha prestado mucha atención a dos factores (fibrinógeno y, especialmente, la proteína C reactiva) que pueden relacionar a la EPOC con la enfermedad vascular.

Diferentes estudios han mostrado que incluso modestas reducciones en los FEV1 incrementan el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, independientemente de otros factores de riesgo vascular^{38,39}. En una revisión sistemática de diferentes estudios sobre la relación entre la EPOC, FEV1 y marcadores de inflamación, los pacientes con EPOC tenían un incremento de marcadores de inflamación. Esta inflamación sistémica podría estar en la base patogénica de las alteraciones cardiovasculares de los enfermos con EPOC⁴⁰.

La proteína C reactiva ejerce diversos efectos en la biología endotelial, favoreciendo un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico. Esta sustancia disminuye la transcripción de la óxido nítrico sintetasa endotelial, aumenta los valores de endotelina-1 y la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1). La evidencia acumulada hasta el momento sugiere que la proteína C reactiva de alta sensibilidad es un factor predictivo de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad coronaria como en sujetos aparentemente sanos. Diferentes estudios han mostrado que la proteína C reactiva está incrementada en los EPOC y podría ser un marcador sistémico de un proceso inflamatorio⁴¹⁻⁴³.

La disfunción endotelial es considerada un indicador subclínico de enfermedad vascular que aparece normalmente antes de que aparezcan los signos clínicos de enfermedad cardiovascular⁴⁴. Pocos estudios se han focalizado en la relación entre la disfunción endotelial y la EPOC. Cella y col., evaluaron una variedad de marcadores plasmáticos de disfunción endotelial en 14 pacientes, encontrando alteraciones en los niveles de estos marcadores⁴⁵. Además hay evidencia de que tanto los pacientes con EPOC^{46,47} como con SAS tienen alterado el sistema neurovegetativo. Todo lo anteriormente referido apoya que estos pacientes tengan incrementado el riesgo cardiovascular.

Diagnóstico

La polisomnografía no está indicada para el estudio de las alteraciones respiratorias durante el sueño en los

pacientes con EPOC salvo en especiales circunstancias las cuales incluyen la sospecha clínica de SAS (somnolencia diurna excesiva), complicaciones de la hipoxia nocturna las cuales no pueden ser bien explicadas en base a los niveles de saturación de oxígeno durante el día o la presencia de hipertensión pulmonar (o cor pulmonale) lo cual esté fuera de la severidad esperada para la función pulmonar⁴⁸.

Tratamiento

El tratamiento con oxígeno es el convencional y el prescrito habitualmente para los pacientes con EPOC estable e insuficiencia respiratoria. Este tratamiento es suficiente para corregir las desaturaciones nocturnas y tiene un efecto positivo sobre los picos de hipertensión pulmonar⁴⁹. El oxígeno mejora la calidad de sueño acortando la latencia de sueño, incrementando el sueño REM así como las fases de sueño profundo y disminuyendo el número de arousals⁵⁰. Sin embargo, en algunos pacientes, particularmente aquellos con hipercapnia, altos flujos de oxígeno pueden inducir retención de carbónico condicionando la aparición de alteraciones clínicas como la cefalea y confusión. Si hay un empeoramiento de la hipercapnia tras la aplicación de oxígeno, la ventilación nocturna no invasiva (NIPPV) debe ser considerada como tratamiento adicional. Aunque los mecanismos precisos por los que facilita el intercambio gaseoso no están claros, parece que la NIPPV mejora el intercambio de gases en los pacientes con EPOC al facilitar el reposo muscular en estos casos y la readaptación de los centros respiratorios así como la optimización de la mecánica pulmonar⁵¹. Sin embargo, existe discusión sobre la utilidad de este tratamiento a largo plazo en los pacientes con EPOC^{52,53}.

La CPAP con oxígeno suplementario para la corrección de los episodios de obstrucción de la vía aérea superior y la hipoxemia durante el sueño es el tratamiento de elección para el síndrome de solapamiento⁵⁴.

En conclusión, los pacientes con EPOC y SAS presentan factores de riesgo independientes para enfermedades cardiovasculares y la coexistencia probablemente incrementa el riesgo. Los mecanismos implicados en este fenómeno todavía no están claros pero pueden incluirse fenómenos como la inflamación sistémica, disfunción endotelial y el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático.

El tratamiento de elección para el síndrome de solapamiento en pacientes estables es la CPAP con oxígeno suplementario con el objetivo de corregir los episodios de obstrucción de la vía aérea superior e hipoxemia durante el sueño.

Bibliografía

1. Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:81-86.
2. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005; 99:670-682.
3. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
4. Sobradillo Pena V, Miravittles M, Gabriel R et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981-989.
5. Soriano JB, Kiri VA, Pride NB et al. Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am J Respir Med* 2003; 2:67-74.
6. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6:651-661.
7. Catterall JR, Calverley PM, MacNee W et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59:1698-1703.
8. Lewis CA, Eaton TE, Fergusson W, et al. Home overnight pulse oximetry in patients with COPD: more than one recording may be needed. *Chest* 2003; 123:1127-1133.
9. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996; 109:387-394.
10. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL et al. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:610-612.
11. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27:465-484.
12. Leech JA, Onal E, Baer P, et al. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92:807-813.
13. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10:1730-1735.
14. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL 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.
15. Orem J, Dick T, Norris P. Laryngeal and diaphragmatic responses to airway occlusion in sleep and wakefulness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50:151-164.
16. Orem J. Neuronal mechanisms of respiration in REM sleep. *Sleep* 1980; 3:251-267.
17. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984; 57:59-67.
18. Wiegand L. Sleep and resistive loading influences on human upper airway collapsibility. *Prog Clin Biol Res* 1990; 345:157-166.
19. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984; 57:1011-1017.
20. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP et al. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:233-244.
21. Chemla D, Castelain V, Herve P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20:1314-1331.
22. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107:1193-1198.
23. Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158-164.
24. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G et al. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7:786-805.
25. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60:605-609.
26. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189-194.
27. Bady E, Achkar A, Pascal S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55:934-939.
28. Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13:459-479.
29. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8:537-541.

30. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109:380-386.
31. Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Gorecka D et al. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61:148-152.
32. Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:397-406.
33. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
34. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695.
35. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-360.
36. Yende S, Waterer GW, Tolley EA et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61:10-16.
37. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107:1514-1519.
38. Takabatake N, Nakamura H, Abe S et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1179-1184.
39. Godoy I, Campana AO, Geraldo RR et al. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 22:920-925.
40. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
41. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17-22.
42. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61:849-853.
43. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61:23-28.
44. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
45. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7:205-208.
46. Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure. Remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993; 87:IV90-IV96.
47. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128:3618-3624.
48. Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1055-1070.
49. 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.
50. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ et al. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:206-210.
51. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991; 4:1044-1052.
52. Simonds AK, Parker RA, Branthwaite MA. The effect of intermittent positive-pressure hyperinflation in restrictive chest wall disease. *Respiration* 1989; 55:136-143.
53. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003; 124:337-343.
54. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:313-322.