

Correspondencia:

Gabriela Tabaj

Domicilio postal: Medrano 1680 6 A CABA

Tel.: 15.614.01296

Email: gabrielatabaj@gmail.com

Recibido:09.12.2012

Aceptado:14.02.2013

Frecuencia de trastornos respiratorios del sueño en pacientes con enfermedad difusa del parénquima pulmonar

Autores: Gabriela Tabaj, Daniela Visentini, María Laura Grodnitzky, Mariano Fernández Acquier, Patricia Malamud, Mirta Scarinci, Georgina Gramblicka, Victoria Gallardo, Ornela Paladini, Diana Lancellotti, Orlando López Jové, Valeria Morandi, Oscar Caberlotti, Eduardo Giugno
Servicio de Neumonología Clínica - Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

Resumen

Introducción: Los pacientes con enfermedad pulmonar difusa (EPD) a menudo presentan fragmentación del sueño con microdespertares frecuentes. En este grupo de pacientes, la desaturación nocturna de oxígeno es frecuente con una prevalencia de 50-80%. Se agrava en el sueño REM y se asocia con una menor calidad de vida, pudiendo contribuir al daño vascular a largo plazo. La presencia de apneas obstructivas del sueño (AOS) se presenta en el 20% de la población adulta general.

Objetivos: Describir las características de los parámetros respiratorios clínicos y fisiológicos y la frecuencia de los trastornos respiratorios del sueño (TRS), especialmente de AOS, en pacientes con EPD.

Materiales y métodos: Se incluyeron prospectivamente pacientes con diagnóstico establecido de EPD que consultaron en un hospital especializado en enfermedades respiratorias entre julio de 2010 y enero de 2012. Se les realizó polisomnografía (PSG) y estudio de función pulmonar (CVF y DLCO).

Resultados: Se estudiaron 41 pacientes con edad promedio de 61.5 ± 12.6 años. El 54% eran hombres ($n = 22$). Los diagnósticos de EPD fueron neumonía intersticial usual (NIU) en el 70.7%, neumonía intersticial no específica (NINE) en el 14.6%, neumonitis por hipersensibilidad (NHS) en el 9.8% y proteinosis alveolar pulmonar (PAP) en el 4.8%. El índice de masa corporal (IMC) medio fue 29.4 ± 4.4 kg/m². En el 80% fue ≥ 25 y en el 41% ≥ 30 . La CVF media fue de 2.18 ± 0.7 l y 64.8 ± 16.8 del porcentaje del predictivo. La DLCO ajustada a la Hb media fue de 10.3 ± 3.6 ml/mmHg/min y 46.9 ± 14 del porcentaje del valor predictivo.

Con respecto a la PSG, la SpO₂ basal media fue de $93.9 \pm 3.4\%$, la saturación media durante el sueño fue $89.8 \pm 7\%$ y en el 39% de los casos la SpO₂ media era $< 90\%$. En el 90% de los casos la SpO₂ mínima durante el sueño fue menor de 90%. El 34% de los casos presentaba CT 90 (tiempo con SpO₂ $< 90\%$) $> 50\%$.

De los 13 pacientes con SpO₂ basal despierto $> 95\%$, 3 presentaron un CT90 $\geq 20\%$ y de los 27 pacientes con SpO₂ basal $> 92\%$, 10 cursaban con un CT90 $\geq 20\%$.

Del total de los pacientes, el 48.8% presentaba AOS. El índice de apneas-hipoapneas (IAH) medio fue 11.4 y el 20% de los pacientes presentó IAH ≥ 15 .

Con respecto a la escala de somnolencia de Epworth (ESE), el 45% de los pacientes con AOS presentaba una ESE ≥ 10 , que resultó significativamente mayor en comparación con el grupo sin AOS. Del grupo de pacientes con IAH ≥ 15 , el 62.5% presentaban ESE < 10 .

Conclusiones: Un número importante de pacientes sin hipoxemia en reposo presentan desaturación durante el sueño. En este estudio, la frecuencia de AOS fue del 48.8%. Además, el grupo de pacientes con EPD con AOS presentó mayor compromiso oximétrico medido a través de CT90.

Globalmente, el grupo de pacientes con AOS presentaba mayores valores de FVC (71.25% vs 58.67 p = 0.019).

Abstract**Frequency of sleep related disorders in patients with diffuse lung diseases**

Background: Patients with interstitial lung disease (ILD) often have sleep fragmentation with frequent arousals. In this group of patients, nocturnal oxygen desaturation is common, with a prevalence of 50-80%. It is worse in Rapid Eye Movement (REM) sleep, is associated with reduced quality of life and can contribute to long-term vascular damage. The presence of obstructive sleep apnea (OSA) occurs in 20% of the general adult population.

Aims: To describe the characteristics of clinical and physiological respiratory parameters and frequency of respiratory sleep disorders (RSD), especially OSA, in patients with ILD.

Materials and Methods: We prospectively included ILD patients who attended a specialized hospital between July 2010 and January 2012. Polysomnography (PSG) and study of pulmonary function: Forced Vital Capacity (FVC) and Diffusing Lung Capacity for Carbon Monoxide (DLCO) were performed.

Results: We studied 41 patients with a mean age of 61.5 ± 12.6 years. 54% were male ($n = 22$). ILD diagnoses were usual interstitial pneumonia (UIP) in 70.7%, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) in 14.6%, hypersensitivity pneumonitis (HP) in 9.8% and pulmonary alveolar proteinosis (PAP) in 4.8%.

The body mass index (BMI) was 29.4 ± 4.4 kg/m²; it was ≥ 25 in 80% of patients and ≥ 30 in 41%. The mean FVC was 2.18 ± 0.7 l and 64.8 ± 16.8 in the percentage of predictive value. The DLCO adjusted to Hb mean was 10.3 ± 3.6 ml/mmHg/min and 46.9 ± 14 in the percentage of predictive value.

Regarding the PSG, the mean baseline SpO₂ was $93.9 \pm 3.4\%$, the mean saturation during sleep was $89.8 \pm 7\%$, and the mean SpO₂ was $< 90\%$ in 39% of cases. In 90% of cases the minimum SpO₂ during sleep was less than 90%; 34% of patients had CT90 (time with SpO₂ $< 90\%$) $> 50\%$. In 13 patients with baseline SpO₂ $> 95\%$, 3 had CT90 $\geq 20\%$ and 10 of the 27 patients with basal SpO₂ $> 92\%$, had CT90 $\geq 20\%$.

Of all patients, 48.8% had OSA. The mean apnea-hypopnea index (AHI) was 11.4 and 20% of patients had AHI ≥ 15 .

Regarding the Epworth Sleepiness Scale (ESS), 45% of patients with OSA had a ≥ 10 ESS, which was significantly higher compared to the group without OSA. In the group of patients with AHI ≥ 15 , 62.5% had ESS < 10 .

Conclusions: A significant number of patients without resting hypoxemia presented desaturation during sleep. In this study, the frequency of AOS was 48.8%. In addition, the group of patients with OSA had higher oximetry involvement measured through CT90.

Introducción

Las enfermedades parenquimatosas difusas (EPD) comprenden un grupo heterogéneo de más de 150 entidades que a menudo se han denominado “enfermedades intersticiales”. Se pueden identificar clásicamente cuatro grupos de EPD¹: EPD de causa conocida (asociadas a fármacos o enfermedades del tejido conectivo), neumonías intersticiales idiopáticas (NII), EPD granulomatosas (sarcoidosis por ejemplo) y otras formas de EPD (linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans, neumonías eosinofílicas). La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más frecuente de NII y cursa con una supervivencia media desde el diagnóstico de 2.8 ± 4.0 años. Hasta la fecha no

existe ningún tratamiento que haya demostrado ser eficaz^{1,2}.

Se estima que la prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) en la población adulta general es del 20%³, aumenta con la edad, y alcanza una meseta a los 65 años.

Las complicaciones de las apneas obstructivas del sueño incluyen hipertensión arterial, aumento de la resistencia a la insulina, hipertensión pulmonar, aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes y exacerbación del reflujo gastroesofágico (RGE)⁴⁻⁶.

La FPI es una enfermedad pulmonar crónica que se asocia con desaturación nocturna e hipertensión pulmonar. El RGE, frecuentemente vinculado con la FPI, favorece así mismo el desarrollo de

trastornos del sueño. De igual manera, la presencia de AOS se acompaña de desaturación nocturna y favorece el desarrollo de hipertensión pulmonar.

La frecuencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS) en pacientes con FPI es un tema controversial ya que estudios recientes⁷⁻⁹ han mostrado una alta prevalencia en comparación con estudios previos^{10,11} que describían una menor frecuencia de trastornos respiratorios del sueño en los pacientes con FPI.

Los objetivos de nuestro estudio fueron describir las características de los parámetros respiratorios clínicos y fisiológicos, y la frecuencia de los TRS, especialmente de AOS, en pacientes con EPD.

Materiales y métodos

Pacientes

Se incluyeron de manera prospectiva pacientes mayores de 18 años que prestaron consentimiento para participar del estudio, con diagnóstico establecido de enfermedad difusa del parénquima pulmonar mediante tomografía computada de tórax de alta resolución que consultaron en el consultorio de EPD en el Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo, entre julio de 2010 y enero de 2012. Se excluyeron pacientes con inestabilidad clínica o funcional, presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca descompensada, hipotiroidismo no tratado, consumo de depresores del sistema nervioso central o con diagnóstico previo de apneas del sueño (con o sin tratamiento con CPAP). Se clasificó como fibrosis pulmonar idiopática (FPI) a aquellos pacientes que reunían los criterios de ATS/ERS².

Se interrogó sobre el consumo de corticoides sistémicos, y se consideró como significativo el consumo mayor de 10 mg diarios de prednisona o equivalentes.

El proyecto fue previamente aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de la institución.

Evaluaciones

De 42 pacientes invitados a participar, solamente un paciente, con diagnóstico de FPI por TCAR, declinó la propuesta por motivos personales.

Los 41 pacientes que ingresaron al estudio fueron evaluados con: escala de somnolencia de Epworth (ESE), escala de Mallampati para intubación dificultosa, circunferencia de cuello (CC) e índice de masa corporal (IMC), polisomnografía nocturna y estudios de función pulmonar.

Se consideró **presencia de IMC normal** a valores entre 18.5 y 24.9 kg/m², sobrepeso entre 25 y 29.9 kg/m² y obesidad ≥ 30 kg/m². Con respecto a la escala de somnolencia de Epworth (ESE), el punto de corte utilizado para definir somnolencia diurna fue de 10.

Polisomnografía nocturna

La polisomnografía nocturna se realizó utilizando un sistema digital de 23 canales (ATI®PENTATEK®) y se incluyeron los siguientes parámetros: electroencefalograma, electrooculograma, electrocardiograma, termistor y transductor de presión nasal para medición del flujo aéreo, bandas torácicas y abdominales para medir el esfuerzo ventilatorio, oximetría continua, micrófono para ronquidos y monitoreo de tibial anterior.

Se definió como apnea al cese del flujo aéreo (90% comparado con el basal) durante más de 10 segundos; hipoapnea a la reducción de la amplitud del flujo del 50 al 90% asociada a una desaturación de oxígeno de por lo menos 3% y/o microdespertar en el electroencefalograma. Se consideró AOS a un índice de apneas-hipoapneas (IAH) de 5 o más eventos por hora.

Se definió como CT90 al porcentaje de tiempo de registro con una saturación de oxígeno menor de 90%. Se consideró desaturación significativa un valor mayor a 20%.

Todas las polisomnografías se realizaron sin oxígeno suplementario.

Pruebas de función pulmonar

Los datos de las pruebas de función pulmonar fueron recolectados en todos los pacientes. Se realizó espirometría, volúmenes pulmonares por pletismografía y DLCO ajustada a la hemoglobina.

Los estudios de función pulmonar se realizaron según normas ATS/ERS 2005¹²⁻¹⁴ y los valores de referencia utilizados fueron NHANES III¹⁵.

Análisis estadístico

Para comparar proporciones se utilizó prueba de chi cuadrado y para comparar variables numéricas, prueba de Mann-Whitney. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Características de la muestra

Se analizaron los datos de 41 pacientes con diagnóstico de EPD: 29 (70.7%) presentaban neumo-

nía intersticial usual (NIU), 6 (14.6%) neumonía intersticial no específica (NINE), 4 (9.8%) neumonitis por hipersensibilidad (NHS) y 2 (4.8%) proteinosis alveolar pulmonar (PAP). En el 39% de los casos, el diagnóstico se había establecido mediante biopsia pulmonar.

En la Tabla 1 se presenta la descripción de la muestra analizada.

Parámetros en la polisomnografía

En la Tabla 2 se presentan los parámetros de la polisomnografía.

Del total, 37 pacientes (90.2%) presentaron alteración de la arquitectura del sueño, y 27 (66%) evidenciaron una eficiencia de sueño menor de 85%. El índice de arousal (IA) medio fue de 8.3 ± 7.7 y en 5 (12%) fue ≥ 15 .

Frecuencia de AOS

Del total de los pacientes, 20 (48.8%) presentaban AOS. La media del IMC en el grupo de pacientes con AOS fue 30.7 ± 6 y en el grupo sin AOS 28.2 ± 4 ($p = 0.11$), 11 (55%) de los pacientes con AOS y 6 (28.6%) de los pacientes sin AOS presentaban un $IMC \geq 30$ ($p = 0.08$).

Del total de los pacientes, 22 (53.6%) se encontraban en tratamiento con esteroides. De ellos, 8 (36.3%) presentaban un $IAH \geq 5$ y del total de

Tabla 2. Parámetros de la PSG en la población estudiada

Parámetros	Valores (n = 41)
% SpO ₂ basal	93.9 \pm 3.4 [#]
Sujetos con SpO ₂ basal < 90%	3 (7%)
% SpO ₂ media durante el sueño	89.8 \pm 7 [#]
Sujetos con SpO ₂ media durante el sueño < 90%	16 (39%)
% SpO ₂ mínima durante el sueño	78 \pm 10.7 [#]
Sujetos con SpO ₂ mínima durante el sueño < 90%	37 (90%)
Índice Arousal	8.3 \pm 7.7 [#]
CT90	21 (0-100) ^{*s}
Sujetos con CT90 > 50%	14 (34%)
IAH	4.8 (0-76) ^{*s}
Sujetos con IAH \geq 5	20 (49%)
Sujetos con IAH \geq 15	8 (20%)

[#]Media \pm desvío estándar

^{*s}Mediana (rango)

los pacientes con $IAH \geq 5$ el 40% se encontraba en tratamiento con esteroides.

En la Tabla 3 se presenta la comparación entre los grupos con y sin AOS.

Discusión

La bibliografía sobre enfermedades difusas del parénquima pulmonar y sueño es escasa. Aún no se ha establecido el rol de la oxigenoterapia nocturna en pacientes con FPI u otras EPD y los datos se extrapolan de los estudios en pacientes con EPOC. A medida que la fibrosis progresa, el grado de desaturación nocturna y alteraciones respiratorias va aumentando. Los cambios en la arquitectura del sueño están probablemente relacionados con la progresión de la enfermedad, pero esto no se sabe con certeza¹⁶.

Las características más habituales de los pacientes con EPD son engrosamiento alveolar secundario a fibrosis, exudados celulares y edema con mayor rigidez, y disminución de la distensibilidad así como desequilibrio en la ventilación/perfusión (V/Q).

Las enfermedades pulmonares restrictivas se asocian con un descenso en la capacidad pulmonar total (CPT) y capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO). La respuesta ventilatoria a estos trastornos fisiológicos es una respiración rápida y superficial debido a un estímulo vagal a partir de los receptores mecánicos pulmonares, lo que genera la sensación de disnea¹¹.

Tabla 1. Descripción de la muestra

Características	Pacientes con EPD (n = 41)
Edad promedio en años	61.5 \pm 12.6 [#]
Sexo masculino	22 (54 %)
IMC (kg/m ²)	29.4 \pm 4.4 [#]
CVF media en litros	2.18 \pm 0.7 [#]
% CVF	64.8 \pm 16.8 [#]
% CVF < 50%	7 (17%)
DLCOadj (ml/mmHg/min)	10.3 \pm 3.6 [#]
% DLCO	46.9 \pm 14% [#]
% DLCO < 50%	19 (46.3%)
Diagnóstico por biopsia (%)	16 (39%)
Escala de Mallampati (mediana)	2 (1-4) ^{*s}
Escala de Epworth media	7.8 \pm 5.3 [#]
ESE mayor o igual a 10	29.3%
Roncadores	30 (73.2%)
Uso de oxígeno crónico domiciliario	12 (29.3%)
Consumo de esteroides sistémicos	22 (53.6%)

[#]Media \pm desvío estándar

^{*s}Mediana (rango)

Tabla 3. Comparación entre los grupos con y sin AOS

Variabes	IAH \geq 5 (AOS) (n = 20)	IAH < 5 (n = 21)	Significación
Edad	63.4 \pm 11 [#]	59.7 \pm 14 [#]	P = 0.45
Sexo masculino	13 (65%)	9 (42.85)	P = 0.26
Mallampati \geq 3	5 (25%)	4 (19.05%)	P = 0.64
ESE promedio	9.7 \pm 6 [#]	5.9 \pm 3 [#]	P = 0.06
ESE \geq 10	9 (45%)	3 (14.2%)	P = 0.02
IMC promedio	30.7 \pm 6 [#]	28.2 \pm 4 [#]	P = 0.11
IMC \geq 30	11 (55%)	6 (28.6%)	P = 0.08
CT90	39.5 (1-100) ^{&}	1 (0-100) ^{&}	P = 0.02
CT90 \geq 20	14 (70%)	7 (33.33%)	P = 0.019
FVC%	71.25 \pm 16 [#]	58.67 \pm 15 [#]	P = 0.019
DLCO%	47.1 \pm 12 [#]	46.7 \pm 16 [#]	P = 0.88
SpO ₂ basal despierto	93.8 \pm 3 [#]	93.9 \pm 4 [#]	P = 0.79
SpO ₂ media durante el sueño	88.9 \pm 5 [#]	90.7 \pm 8 [#]	P = 0.42
Uso de esteroides	9 (45%)	13 (61.9%)	P = 0.27

[#]Media \pm desvío estándar

[&]Mediana (rango)

Los criterios de la clasificación internacional de trastornos del sueño (ICSD-2) para el diagnóstico de trastornos respiratorios relacionados al sueño en pacientes con EPD incluyen (al menos 1): 1) SpO₂ durante el sueño < 90% durante más de 5 minutos con un descenso de la oximetría por debajo de 85%, 2) SpO₂ durante el sueño < 90% durante más del 30% del tiempo total de sueño y 3) PaCO₂ durante el sueño anormalmente elevada o desproporcionada a la PaCO₂ despierto. En la ICSD-2, los trastornos respiratorios del sueño en las EPD se ubican en el grupo de “trastornos del sueño con hipoventilación nocturna e hipoxemia en enfermedades pulmonares parenquimatosas o vasculares”¹⁷. Típicamente la curva de oximetría de pulso nocturna en un paciente con FPI severa presenta un patrón específico: además de un nivel bajo de la saturación durante la noche, existen desaturaciones fásicas adicionales por hipoventilación, como se observa en la EPOC.

Los pacientes con EPD a menudo presentan fragmentación del sueño con interrupciones por microdespertares frecuentes. El sueño en estos pacientes se caracteriza por un aumento en los microdespertares (arousals), aumento de las etapas N1 y N2 del sueño y disminución de la etapa N3 y R¹⁸.

Al igual que ocurre en las enfermedades obstructivas, la hipoxemia durante el sueño es un

fenómeno frecuente en pacientes con EPD con una prevalencia de 50-88%^{19, 20} y está asociada con una menor calidad de vida lo que puede contribuir al daño vascular a largo plazo. La mala calidad de sueño, sin embargo, no se asocia con el grado de compromiso de la función pulmonar¹⁰.

Un estudio prospectivo controlado demostró una disminución en la eficiencia del sueño y del N3 a expensas de un aumento de la etapa 1 de sueño NREM e índice de arousal, con un deterioro consecuente del funcionamiento físico y social⁹. En dicho estudio todos los pacientes presentaban disnea diurna, el 20% sufría de hipersomnolencia diurna y el 50% de insomnio. Los pacientes permanecieron más de un tercio de la noche con saturación de oxígeno menor de 90%.

En nuestra serie, el 39% de los pacientes presentaron valores de saturación media durante el sueño menores de 90%, y en el 90% de los casos la SpO₂ mínima durante el sueño era menor de 90%. Con respecto al CT90, en el 34% de los casos era mayor de 50%, lo que indica una considerable desaturación nocturna. De los 13 pacientes con SpO₂ basal despierto mayor de 95%, 3 (23%) presentaron un CT90 \geq 20% y de los 27 pacientes con SpO₂ basal > 92%, 10 (37%) cursaban con un CT90 \geq 20%.

Corte²⁰ publicó una prevalencia de 73% de desaturación nocturna en pacientes con EPD. Sin embargo, el CT90 fue \geq 10% en el 42%. Además, la

desaturación nocturna estuvo presente en el 33% de pacientes sin hipoxemia en reposo y en el 59% de pacientes que no desaturaban en la prueba de marcha de los 6 minutos.

La prevalencia de AOS en pacientes con EPD continúa siendo un tema controversial.

Según un trabajo publicado por Mermigkis en pacientes con diagnóstico reciente de FPI vírgenes de tratamiento²¹, la prevalencia de AOS con IAH ≥ 5 fue de 49%, los eventos respiratorios en fase REM se correlacionaron de manera significativa con la CPT y la DLCO se correlacionó con la oximetría media durante el sueño.

En cambio, otras publicaciones documentan un aumento en la prevalencia de AOS solamente en pacientes con FPI que presentan aumento del índice de masa corporal (IMC)²².

En nuestra serie, la prevalencia de AOS (IAH ≥ 5) fue de 48.8%, pero en el 20% de los pacientes el IAH era ≥ 15 . La ESE promedio fue mayor en el grupo con AOS que en el grupo sin AOS. Además, el grupo de pacientes con AOS presentó mayor somnolencia diurna en comparación con el grupo sin AOS (ESE ≥ 10 en el 45% vs 15%).

En un reciente trabajo publicado por el grupo de Collard⁷ se reportó una muy alta prevalencia de AOS (88%) en un grupo de 50 pacientes con FPI. De ellos, el 20% presentaba un IAH de entre 5 y 15 y en el 68% el IAH era ≥ 15 . En este trabajo, la escala de Somnolencia de Epworth (ESE) no se correlacionó con la severidad de AOS.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentra el tamaño de la muestra, aunque se estudió **casi la totalidad de pacientes que consultaron** en el consultorio de EPD de la institución (41 de 42 pacientes). Dado que se contaba con 41 pacientes en total, se analizó la muestra completa a pesar de su heterogeneidad ya que incluía **pacientes con diferentes tipos de EPD: NIU, NINE, NHS, PAP**.

Se requiere de investigaciones con diseños adecuados para complementar los resultados del presente estudio. Una evaluación sistemática a largo plazo del sueño en las enfermedades difusas del parénquima pulmonar nos permitirá comprender si las alteraciones en el sueño **son eventos primarios o secundarios**.

El aporte de oxígeno suplementario nocturno debe ser evaluado rutinariamente en esta pobla-

ción. El tratamiento de los trastornos del sueño en EPD es personalizado. Pero en ausencia de un tratamiento efectivo para la FPI, la optimización de la calidad de vida mediante el tratamiento de las alteraciones del sueño podría ser un objetivo a tener en cuenta. No existen hasta el momento recomendaciones basadas en la evidencia sobre la indicación de oxigenoterapia y ventilación no invasiva durante el sueño en los pacientes con FPI.

Conclusiones

En síntesis, se encontró una frecuencia de AOS del 48.8% en pacientes con EPD. El grupo de pacientes con EPD asociada a AOS presentó mayor compromiso oximétrico medido a través de CT90. Globalmente, el grupo de pacientes con AOS presentaba mayores valores de FVC. Un hallazgo interesante fue que un número importante de pacientes sin hipoxemia en reposo presentaron desaturación durante el sueño.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Dra. Marina Khoury por el asesoramiento metodológico y de las técnicas de espirometría Aurora Wu y Bárbara Schaffer.

Bibliografía

1. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. Raghu G, Collard H, Egan J. American Thoracic Society Documents. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
3. Hiestand DM, Britz P, Goldman M et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: results from the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 Poll. *Chest* 2006; 130: 780-6.
4. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1036-46.
5. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-224.
6. ng NJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108: S120-S125.
7. Lancaster L, Mason W, Parnell J et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772-8.
8. Mermigkis C, Chapman J, Golish J et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007; 185: 173-178.
9. Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Princ Pract* 2009; 18: 10-15.
10. Perez-Padilla R, West P, Lertzman M et al. Breathing dur-

- ing sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 224-229.
11. Bye P, Issa F, Berthon-Jones M et al. Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 27-32.
 12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38.
 13. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35.
 14. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
 15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1): 179-87.
 16. George CF, Kryger MH. Sleep in restrictive lung disease. *Sleep* 1987; 10(5): 409-18.
 17. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2 - International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Illinois, Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
 18. Pfeiffer M. Restriktive Lungenerkrankungen. In *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. H. Peter, T. Penzel, J.H. Peter (eds). Springer, Heidelberg 2007, pp. 1026-1031.
 19. Parish JM. Sleep-Related Problems in Common Medical Conditions. *Chest* 2009; 135: 563-572.
 20. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S et al. Nocturnal Oxygen Desaturation is Common in Interstitial Lung Disease and Occurs in Patients Without Resting or Exercise-Induced Hypoxia. *Thorax* 2008; 63: A 132-A135.
 21. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis?. *Sleep Breath*. 2010; 14(4): 387-90.
 22. Rasche K, Orth M. Sleep and breathing in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 Suppl 5: 13-4.