

**DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE PRUEBAS DE FUNCIÓN
PULMONAR EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICO DE
SÍNDROME APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN LOS AÑOS 2012 a 2017.**

Investigador Principal:

Ana María Mejía Acosta, MD

Co-investigadores:

Jaime Andrés Alvarado, MD

Mauricio Mejía Acosta, MD

Pilar Salcedo, T.R

Asesor metodológico:

Alberto Lineros Montañez, MD

**Universidad El Bosque – División Posgrados
Especialización en Medicina Interna
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
2018.**

Universidad El Bosque

Facultad de medicina

DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN LOS AÑOS 2012 a 2017.

Institución participante: Clínicos I.P.S

Tipo de investigación: Posgrado

Investigador principal:

Ana María Mejía Acosta

Investigadores asociados:

Jaime Andrés Alvarado Castillo

Mauricio Mejía Acosta

Pilar Salcedo Sorba

Asesor clínico:

Jaime Andrés Alvarado Castillo

Asesor metodológico:

Alberto Lineros Montañez

Descripción del comportamiento de pruebas de función pulmonar en pacientes ambulatorios con diagnóstico de síndrome apnea hipopnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los años 2012 a 2017.

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en sus trabajos, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Tabla de contenido

Resumen Ejecutivo.....	6
Introducción	10
Justificación y Planteamiento del Problema	12
Marco Teórico	14
Pregunta de Investigación.....	21
Objetivos.....	22
Metodología	23
Plan de Análisis de los Resultados.....	32
Aspectos Éticos.....	33
Cronograma	34
Presupuesto	35
Resultados.....	36
Discusión	42
Conclusiones	43
Bibliografía	44

Resumen Ejecutivo

Introducción

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y la Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son trastornos frecuentes, la posibilidad que se presenten de manera simultánea en el mismo paciente es alta. Debido a la presentación clínica y a los hallazgos paraclínicos que comparten características semejantes, la clasificación y las tasas de subdiagnóstico son altas. En Colombia no existen estudios que describan el comportamiento de las pruebas de función pulmonar en pacientes con SAHOS y EPOC en población adulta, por lo que el presente estudio busca obtener el comportamiento de las pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en esta población durante los años 2012 a 2017 a partir de una corte de pacientes al ingreso de un programa de rehabilitación pulmonar, con el fin de determinar las características clínicas y paraclínicas propias de esta población.

Objetivo principal

El objetivo principal del estudio fue describir retrospectivamente el comportamiento de las pruebas de función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO) en pacientes adultos con diagnóstico de SAHOS y EPOC de un centro ambulatorio de la ciudad de Bogotá en los años 2012 a 2017.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal analítico de las variables antropométricas y clínicas de los pacientes mayores de 18 años que ingresaron al centro médico ambulatorio (CLINICOS I.P.S) en la ciudad de Bogotá con diagnóstico de SAHOS en los años 2012 a 2017.

Los criterios de inclusión fueron, pacientes mayores de 18 años, valorados en el lapso de 2012 a 2017 en la institución CLINICOS I.P.S con diagnósticos de

SAHOS con Índice Apnea Hipopnea (IAH) mayor de 5/hr con síntomas o mayor de 15/hr sin síntomas. Pacientes con diagnóstico de EPOC según la definición de EPOC Gold 2014 espirometría con relación menor al 70%, asociado a síntomas y factores de riesgo: índice paquetes año (IPA) > 10, exposición a biomasa (humo de leña) o con concepto de experto, valorados al menos una vez en la institución a quienes se les realizó pruebas de función pulmonar, espirometría interpretable y de buena calidad, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en CLINICOS I.P.S, teniendo en cuenta que en los pacientes que tengan múltiples pruebas se tomaron los resultados de la última. Los criterios de exclusión fueron pacientes con reporte de pruebas pulmonares superiores a 6 meses al momento de la consulta. Pacientes a los cuales no se les haya realizado simultáneamente las pruebas o con una diferencia máxima de 3 semanas entre la realización de una y otra. Datos de pruebas de función pulmonar extra institucionales. Pacientes con diagnóstico de asma, Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPID), alteraciones morfológicas de la caja torácica o enfermedades neuromusculares.

Resultados

Se recolectó información de 80 pacientes con historia clínica y pruebas de función pulmonar completas con diagnóstico de Apnea obstructiva del sueño entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2017 en la ciudad de Bogotá a 2600 metros sobre el nivel del mar. La mediana de edad fue 66 años (Rango IC 56.5 - 74) y la mayoría fueron mujeres (63.75%), la mediana del peso en 74 Kg (Rango IC 65, 88.5). El 77.5% de los pacientes presenta sobrepeso y obesidad, con el 22.5% catalogados como obesidad grado II y grado III.

Se encontró un índice de apnea hipopnea (IAH) leve (5-14): 13.85% (9), moderada (15-29): 21.54% (14), severa (>30) 64.62% (42).65% de la población uso CPAP al momento de las pruebas . La presencia de solapamiento EPOC/SAHOS se evidenció en el 20% de la población (16). La hipertensión pulmonar fue evidente en el 76.12% (51) de los casos. Se encontró descrito en la

historia clínica prevalencia de tabaquismo del 46.25% (37) con un IPA de 7 (Rango IC 1.5-26).

El comportamiento espirométrico de la población general demuestra una alteración restrictiva leve sin respuesta al broncodilatador con una mediana de VEF1 post broncodilatador de 81%. En cuanto a los volúmenes pulmonares se evidencia la presencia de VR y CPT normales con aumento en la mediana de la relación VR/CPT 45.5 post broncodilatador. La DLCO se encuentra levemente disminuida con una mediana de 73.5%. El uso de CPAP y el tabaquismo en la población analizada no generó diferencias significativas en las variables pulmonares descritas. La presencia de obesidad definida como IMC > 30 se asocia con una disminución estadísticamente significativa en el VEF 1 y en la CVF, sin diferencias en la relación VEF1/CVF, lo que no se refleja en diferencias significativas en los volúmenes pulmonares. Existe una tendencia no estadísticamente significativa a una menor difusión de monóxido de carbono en obesos vs. no obesos.

En la comparación de la población con SAHOS y la presencia o no de solapamiento SAHOS/EPOC se evidencia una tendencia estadísticamente significativa en los pacientes con solapamiento a valores espirométricos compatibles con alteración mixta leve, un mayor atrapamiento aéreo en volúmenes pulmonares y una mayor disminución en la DLCO, en valores catalogados como moderados. Existe una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor prevalencia de hipertensión pulmonar en el grupo de solapamiento.

Conclusiones

Los pacientes con sahos sin otras alteraciones respiratorias, presentan alteraciones estereotipadas de la función pulmonar (restricción espirométrica, atrapamiento aéreo en volúmenes, disminución de la DLCO) probablemente en relación con cambios en la fisiología pulmonar que se acentúan y multiplican en la presencia de obesidad y solapamiento con EPOC. Adicionalmente existe una alta prevalencia de hipertensión pulmonar sin poder descartar un componente

relacionado con la altura al nivel del mar.

Introducción

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y la Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son patologías altamente prevalentes^{1,2,3}, la posibilidad que se presenten de manera simultánea en el mismo paciente es alta. La presentación clínica y los hallazgos paraclínicos comparten características semejantes, por lo cual la clasificación y las tasas de subdiagnóstico son altas. El SAHOS y la EPOC son enfermedades inflamatorias sistémicas comunes⁴ que tiene impacto y desenlaces a nivel cardiovascular. De acuerdo a las cifras del instituto nacional de salud, los trastornos respiratorios del sueño, incluyendo el SAHOS afectan a más del 15% de la población a nivel mundial⁵. En Estados Unidos más de 18 millones de adultos tienen diagnóstico de apnea del sueño⁶. La prevalencia de SAHOS ha venido aumento probablemente como consecuencia de la creciente prevalencia de la obesidad³.

En Colombia, la prevalencia de los trastornos del sueño fue del 27%, lo que se constituye un problema de salud pública, pero no se cuenta con datos exactos de la frecuencia de las enfermedades en el país⁷. Se realizó un estudio que mostró que la prevalencia global de alto riesgo de apnea del sueño en 3 ciudades: Bogotá D.C., Bucaramanga y Santa Marta, según el cuestionario Berlín, fue del 19%. Con la escala STOP-Bang, la prevalencia global de alto riesgo de SAHOS fue del 26.9%. En Cali, con la escala de Epworth se evaluaron 309 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y se encontró 67% de frecuencia de SAHOS, prevalencia significativamente mayor en hombres y una asociación directa con medidas como índice de masa corporal, índice cintura/cadera y diámetro de cuello⁸. En un estudio realizado en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Ruiz *et al.*⁹ describieron alta prevalencia de obesidad y SAHOS en la población sometida a estudio polisomnográfico.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición progresiva de las vías aéreas, caracterizada por la deterioro de la función pulmonar y episodios de empeoramiento de síntomas denominados exacerbaciones¹⁰. Actualmente la EPOC se considera como la cuarta causa de

muerte a nivel mundial, proyectándose, según estudios epidemiológicos, en ser hacia el año 2020 la tercera causa de muerte¹¹. En Estados Unidos, anualmente fallecen más de 135.000 personas a causa de EPOC, y más de 15 millones son diagnosticados¹². Aproximadamente más 3 millones de personas fallecieron a causa de la EPOC, representando el 6% de todas las muertes a nivel mundial.

En Colombia el estudio PREPOCOL, realizado en el año 2007 estableció que la prevalencia global de la EPOC es de 8,9% en mayores de 40 años, aproximadamente 1'033.094¹³. Para el año 2000, la EPOC fue la sexta causa de muerte entre los hombres, con una tasa de 24.3 por 100.000 habitantes¹⁴.

En Colombia no existen estudios que describan el comportamiento de las pruebas de función pulmonar en pacientes con SAHOS y EPOC en población adulta ambulatoria, por lo que el presente estudio busca obtener el comportamiento de las pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en esta población durante los años 2012 a 2017 en la ciudad de Bogotá, a partir de una corte de pacientes al ingreso de un programa de rehabilitación pulmonar, con el fin de determinar las características clínicas y paraclínicas propias de esta población.

Justificación y planteamiento del problema.

El Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) han sido un reto clínico dada su presentación inespecífica y presentación simultánea. A nivel mundial los trastornos respiratorios del sueño, incluyendo el SAHOS afectan a más del 15% de la población a nivel mundial¹⁵. En estados unidos más de 18 millones de adultos tienen diagnóstico de apnea del sueño.⁶ La prevalencia es alta y ha venido aumento probablemente como consecuencia de la creciente prevalencia de la obesidad³

La EPOC se considera como la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial, proyectándose en ser hacia el año 2020 la tercera causa de muerte¹¹, es una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial, siendo esta una condición prevenible y tratable, representa un reto importante para la salud pública. Cada año en Estados Unidos, más de 135.000 personas fallecen a causa de EPOC, y más de 15 millones son diagnosticados¹². La prevalencia de la EPOC se relaciona con el consumo de tabaco, los reportes indican que aproximadamente el 10% de la población general a nivel mundial tienen EPOC moderado a grave ($VEF1/CVF < 0.7$) mas un $VEF1 < 80\%$ del predicho¹⁶. Aproximadamente más 3 millones de personas (6% de las muertes a nivel mundial) fallecieron a causa de la EPOC. Se prevé que la carga de la EPOC aumentará en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población¹⁷.

Ambos trastornos tienen una alta prevalencia mundial y afectan a todos los grupos socio-económicos. Aproximadamente el 25% de los adultos tienen un índice de apnea hipopnea (IAH) >5 y mas del 15% tienen un IAH >5 asociado a somnolencia diurna^{3,18,19}. Muchos pacientes con diagnóstico de SAHOS cursan simultáneamente con EPOC a pesar que los datos son limitados, paciente de alto riesgo como es el caso de los pacientes con EPOC no tratado, el SAHOS puede exacerbar la enfermedad pulmonar subyacente y empeorarla^{20,21}.

Las cifras de prevalencia para ambos trastornos están influenciadas por definiciones tales como la presencia de síntomas, además de anormalidades objetivas. En Colombia no existen estudios que describan el comportamiento de las pruebas de función pulmonar en pacientes con SAHOS en población adulta ambulatoria.

El objetivo fundamental de nuestra investigación es describir retrospectivamente el comportamiento de las pruebas de función pulmonar: Espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) durante los años 2012 a 2017, con el fin de ajustar protocolos a las condiciones propias de esta población a partir de la descripción de las características clínicas, paraclínicas y morfológicas. Adicionalmente se busca describir la frecuencia de SAHOS y EPOC si existe síndrome de solapamiento (SAHOS/EPOC), encontrar hallazgos incidentales de otras patologías cardiopulmonares como la hipertensión pulmonar (HTP).

Teniendo en cuenta que uno de los riesgos claros para diagnóstico de SAHOS es la obesidad, la cual se relaciona directamente con la mecánica ventilatoria, los pacientes con diagnóstico de SAHOS con o sin EPOC asociado y obesidad requieren identificación de las características clínicas y fisionómicas para definir connotaciones desde el punto de vista pronóstico, esto, con el fin de obtener datos que puedan facilitar la realización de estudios de mayor nivel epidemiológico, así como facilitar la posibilidad de realizar futuras guías de manejo institucionales, como parte del protocolo de tesis de grado como Especialista de Medicina Interna de la Universidad El Bosque.

De igual forma al realizar esta investigación se reforzarán habilidades en la investigación de nuevos investigadores y se espera la generación de nuevo conocimiento por medio de una publicación en una revista indexada y de alto impacto. Los resultados obtenidos del trabajo pueden ser tema de presentación en diferentes congresos, contribuyendo así a la generación de conocimiento local.

Marco Teórico

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) son trastornos altamente prevalentes^{1,2,3}, son enfermedades inflamatorias sistémicas comunes⁴ que comparten características clínicas y paraclínicas similares, lo que dificulta su clasificación haciendo que el subdiagnóstico sea elevado. Los trastornos del sueño se relacionaron con la patología pulmonar, el interés suscitado por el SAHOS demostró a través de múltiples estudios clínicos que incluyen monitorizaciones ambulatorias que durante el sueño, se presentan múltiples alteraciones en la gasometría²², siendo así que muchos de los problemas observados en los pacientes durante la vigilia eran consecuencia de alteraciones presentadas durante el sueño. De acuerdo a las cifras del instituto nacional de salud, los trastornos respiratorios del sueño, afectan mas del 15% de la población a nivel mundial¹⁵. En Estados Unidos más de 18 millones de adultos tienen diagnóstico de apnea del sueño⁶. En Colombia, la prevalencia de los trastornos del sueño fue del 27%, constituyéndose un problema de salud pública, pero no se cuenta con datos exactos de la frecuencia de la enfermedad en el país⁷. La obesidad se asocia con un incremento en la morbilidad y la mortalidad, ha venido aumentando su prevalencia en las últimas décadas, en Estados Unidos aproximadamente un 34.9% de los pacientes son obesos^{61,62}.

El efecto de carga masiva del tejido adiposo a nivel torácico y abdominal, puede tener un impacto en la mecánica respiratoria que conduce a una disminución de la expansión de la pared torácica y de la distensibilidad pulmonar, disminución del intercambio gaseoso⁶³, limitación en la capacidad de ejercicio^{64,65} y alteración de la fisiología pulmonar⁶⁶⁻⁶⁸.

La EPOC es una condición progresiva de las vías aéreas, caracterizada por el deterioro de la función pulmonar y episodios de empeoramiento de síntomas denominados exacerbaciones¹⁰. Actualmente la EPOC es considerada la cuarta

causa de muerte a nivel mundial, proyectándose en ser hacia el año 2020 la tercera causa de muerte¹¹. Cada año en Estados Unidos, más de 135.000 personas fallecen por esta causa, y más de 15 millones son diagnosticados¹². Aproximadamente más 3 millones de personas fallecieron a causa de la EPOC, representando el 6% de todas las muertes a nivel mundial. Se prevé que la carga de la EPOC aumentará en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población¹⁷. En Colombia el estudio PREPOCOL, realizado en el año 2007 en 5 ciudades del país estableció una prevalencia global de la EPOC de 8,9% en mayores de 40 años. Para el año 2000 en Colombia, la EPOC fue la sexta causa de muerte entre los hombres, con una tasa de 24.3 por 100.000 habitantes¹⁴. No se registra en la descripción de la literatura, como es el comportamiento de las pruebas de función pulmonar en pacientes con diagnóstico de SAHOS, se han reportado solo algunas series de casos.

Presentación clínica:

El SAHOS es un proceso caracterizado por episodios repetitivos de obstrucción de la vía aérea superior, en estos pacientes la vía aérea superior se relaja y causa colapso a nivel de los tejidos blandos lo que bloquea la vía aérea durante el sueño. La hipopnea o apnea resultante con esfuerzo residual dura al menos 10 segundos. Estos episodios pueden variar en duración y causar alteraciones en la saturación de oxígeno, lo que desencadena una respuesta autonómica. Como resultado de los eventos hipóxicos los pacientes con SAHOS presentan un sueño que, globalmente es de inferior calidad que el de los individuos sanos, presentando múltiples despertares, alteraciones del sueño, roncopatía, dificultad para respirar y / o palpitaciones durante la noche, cefalea de predominio matutino, somnolencia diurna excesiva, disminución de la concentración y memoria reducida. Los médicos pueden usar la escala de Epworth para definir la severidad de la somnolencia diurna, teniendo en cuenta la subjetividad de la evaluación²³.

La EPOC se refiere a un grupo de trastornos pulmonares crónicos, como la bronquitis crónica y el enfisema, los cuales causan un trastorno obstructivo progresivo y a menudo reversible del aire. Aunque presentan diferencias fisiopatológicas, la presentación clínica a menudo es similar. Los pacientes cursan con disnea crónica y progresiva la cual es el síntoma característico más importante de la EPOC. Es descrita por los pacientes como una sensación de “esfuerzo para respirar”, “pesadez en el pecho”, “falta de aire” o “jadeo”²⁴. Es la principal causa de discapacidad y ansiedad asociado a la enfermedad²⁵. A menudo, la tos crónica es el primer síntoma de la EPOC, la presencia de tos con expectoración se presenta en más del 30% de los pacientes. Estos síntomas pueden variar día a día²⁶ y puede predecir el desarrollo de la limitación del flujo aéreo durante años. La limitación significativa del flujo aéreo puede estar presente sin la producción de esputo ni la presencia de tos o viceversa²⁷. Los pacientes con EPOC frecuentemente presentan incremento en la cantidad de esputo. La producción regular de esputo durante 3 meses o más en 2 años consecutivos en ausencia de otra condición explicable, es lo que define clásicamente la bronquitis crónica²⁷, esta producción puede ser intermitente con periodos de recrudecimiento intercalados con periodos de remisión²⁸. Las sibilancias y opresión en el pecho, son síntomas que pueden variar entre días y durante el transcurso de un solo día. El silbido audible puede surgir nivel laríngeo y puede o no acompañarse por anomalías en la auscultación. Alternativamente, el aumento del tiempo inspiratorio o sibilancias espiratorias generalizadas puede estar presente en la auscultación. La ausencia de sibilancias o de opresión en el pecho no excluye un diagnóstico de EPOC, ni la presencia de estos síntomas confirma un diagnóstico de asma.

Los pacientes que cursan con síndrome de solapamiento (OVERLAP) presentan características clínicas y morfológicas simultáneas, la obesidad y el mal patrón de sueño son frecuentes en pacientes con SAHOS y EPOC, especialmente en los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad²⁹. Los pacientes con SAHOS

experimentan episodios recurrentes de obstrucción del flujo de aire. Los episodios de mas de 15 segundos de duración impiden que los pacientes entren en sueño profundo (REM)⁴⁰, ocasionando interrupción del sueño por lo que los pacientes se quejan de “no dormir en toda la noche”, “me levanto ahogado”, “me siento cansado en la mañana”, “me siento somnoliento en el día pero, no logro dormir en la noche”, quejas que se pueden confundir con insomnio, sin embargo si los pacientes presentan síntomas sugestivos, o hallazgos físicos como incremento en la circunferencia del cuello o aumento del índice de masa corporal (IMC), hipertrofia amigdalina u orofaringe aglomerada, puntuación Mallampati modificada de III o IV, retrognatía o malformación facial, deberá ampliarse estudios con el fin de descartar SAHOS. El síndrome de solapamiento o la coexistencia de SAHOS y EPOC causa mas trastornos de oxigenación en una proporción mayor que cada uno de forma aislada^{41,42}. Además de síntomas nocturnos, la disnea y la tos (que también se presenta en pacientes con EPOC), estos pacientes son mas propensos a presentar desaturación de oxígeno, especialmente durante la noche, así como alteraciones del sueño^{30,31}, por lo que se deberán iniciar estudios de sueño.

Diagnóstico:

La polisomnografía y los monitores portables miden o estiman el índice de apnea hipopnea (IAH), una medida del número de eventos de apnea o hipopneas por hora durante el sueño. Este índice se usa para diagnosticar y establecer la severidad de la apnea obstructiva del sueño. La Academia Americana de Medicina del Sueño indica la presencia de 15 eventos por hora con o sin síntomas, o 5 eventos por hora asociado a síntomas para el diagnóstico de SAHOS^{32,33}. Se recomienda el uso de presión positiva continua (CPAP) como tratamiento de SAHOS en pacientes que cumplan los criterios anteriores, asociado a somnolencia diurna, fatiga, insomnio, trastornos del ánimo y deterioro cognitivo o comorbilidades cardiovasculares asociadas como hipertensión, cardiopatía isquémica o ictus previo³⁴.

El diagnóstico de la EPOC debe considerarse en cualquier paciente que presente disnea, tos crónica o producción de esputo, y/o en pacientes con historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (Factores del huésped, tabaquismo, exposición laboral, contaminación al aire libre o en interiores). La espirometría es requerida para realizar el diagnóstico en este contexto clínico³⁵. La presencia de $VEF1/CVF < 0.70$ confirma la presencia de limitación persistente del flujo aéreo y, por lo tanto, de EPOC en pacientes con síntomas descritos y exposición significativa a estímulos nocivos.

Síndrome de solapamiento (Overlap):

Los pacientes con SAHOS experimentan episodios recurrentes de obstrucción del flujo de aire. La saturación de O₂ en cada evento puede variar y ocasionar episodios de hipoxemia en los casos severos. Los episodios de más de 15 segundos de duración impiden que los pacientes entren en sueño profundo (REM)⁴⁰, si los pacientes presentan síntomas sugestivos, o hallazgos físicos como los descritos, que sugieran la presencia de SAHOS, deberá realizarse un estudio polisomnográfico donde se confirme la presencia de 15 eventos por hora con o sin síntomas, o 5 eventos por hora asociado a síntomas, asociado a la realización de espirometría que confirme la presencia de EPOC con un $VEF1/CVF < 0.70$ para confirmar la coexistencia de SAHOS y EPOC^{41,42}.

Tratamiento:

SAHOS: La Academia Americana de Medicina del sueño recomienda el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) como tratamiento de SAHOS en pacientes que cumplan los siguientes criterios: presencia de 15 eventos por hora con o sin síntomas, o 5 eventos por hora asociado a síntomas para el diagnóstico de SAHOS^{32,33} asociado a: somnolencia diurna, fatiga, insomnio, trastornos del ánimo y deterioro cognitivo o comorbilidades cardiovasculares asociadas como hipertensión, cardiopatía isquémica o ictus previo³⁴.

EPOC: El tratamiento de los pacientes con EPOC estable se basa en reducir síntomas, la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones , mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud del paciente. No se han documentado fármacos que modifiquen el deterioro a largo plazo de la función pulmonar ⁴³⁻⁴⁷ .

El uso de broncodilatadores que incrementan el VEF1 y/o generan cambios en otras variables espirométricas, reducen la hiperinsuflación en reposo y durante el ejercicio ^{43,48} y mejoran la tolerancia al ejercicio. Los beta 2 agonistas, relajan el musculo liso de la vía aérea estimulando los receptores beta adrenérgicos. Existen beta 2 agonistas de acción corta (SABA) 4-6 horas ^{44,45}, y de acción larga (LABA) 12 o mas horas⁴⁶. Los agentes antimuscarínicos bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M3 expresados en el musculo liso de la vía aérea. Los agentes antimuscarínicos de acción corta (SAMA), denominados ipratropio y oxitropio⁴⁹ . Los agentes muscarínicos de acción larga como el tiotropio, glicopirronio, se unen a receptores muscarínicos M3, con una disociación rápida de los receptores muscarínicos M2 , prolongando la acción broncodilatadora⁵⁰. La terapia broncodilatadora puede usarse de manera combinada con broncodilatadores de diferentes mecanismos de acción, disminuyendo los efectos secundarios comparados con el incremento en las dosis de un solo broncodilatador⁵¹. En cuanto a las metilxantinas que actúan como inhibidores de fosfodiesterasa no selectivos, se ha reportado un rango de acción no broncodilatadora, lo cual es motivo de controversia^{52,53} .

Los agentes antiinflamatorios como los corticoesteroides inhalados pueden modularse con el uso concomitante de inhaladores de larga acción. Su eficacia en el uso individual vs. terapia combinada han documentado un claro beneficio en pacientes con EPOC moderado a severo asociado a LABA mejorando la función pulmonar, el estado de salud y reduciendo las exacerbaciones^{54,55} .

El manejo antibiótico profiláctico , no ha demostrado efecto en la frecuencia de las exacerbaciones. Actualmente se ha demostrado que el uso de algunos antibióticos podría disminuir la tasa de exacerbaciones^{56,57} .

Los mucolíticos como la N-acetilcisteína pueden reducir las exacerbaciones y mejorar levemente el estado de salud^{58,59}.

Síndrome de solapamiento: El tratamiento de esta condición está dirigido a cada estado de la enfermedad según las pautas. Los pacientes con este síndrome con adecuada adherencia a CPAP, tendrán una saturación nocturna de oxígeno adecuada⁴¹. En pacientes con EPOC severo, el oxígeno suplementario puede ser necesario en adición al dispositivo CPAP y puede ser iniciado en el laboratorio de sueño durante la titulación de CPAP⁴⁰. Múltiples estudios han relacionado disminución de la mortalidad, disminución de las hospitalizaciones en pacientes con EPOC manejados con CPAP²¹. Mantener el peso ideal es importante en pacientes con SAHOS y EPOC, la disminución de peso en paciente con sobrepeso y obesidad, la modificación en la dieta y la adecuada adherencia a actividad física, son las principales intervenciones en cambios en el estilo de vida. Adicionalmente cesar el hábito de fumar y evitar el consumo de alcohol antes de dormir^{23 60}.

Pregunta de investigación.

¿Cuales son los hallazgos de las pruebas de función pulmonar, espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en pacientes con diagnóstico de SAHOS al ingreso de un programa de rehabilitación pulmonar en la ciudad de Bogotá en los años 2012 a 2017?

Objetivos

Objetivo principal:

- Describir retrospectivamente el comportamiento de las pruebas de función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO) en pacientes adultos con diagnóstico de SAHOS independientemente si cursa o no con EPOC de un centro ambulatorio de la ciudad de Bogotá en los años 2012 a 2017.

Objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas de la población de pacientes adultos con diagnóstico de Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que ingresan a un centro ambulatorio en los años 2012 a 2017.

- Describir la frecuencia del síndrome de sobreposición SAHOS /EPOC

- Describir el comportamiento de las pruebas de función pulmonar según el índice de masa corporal IMC < 30 o > 35.

- Describir el comportamiento de las pruebas de función pulmonar en pacientes con antecedente o no de tabaquismo.

- Describir el comportamiento de las pruebas de función pulmonar en los pacientes que hayan recibido manejo o no hayan recibido manejo con CPAP.

- Determinar que tanto peso tiene la obesidad en los hallazgos de las pruebas de función pulmonar en pacientes con IMC < 30 o > 35

- Describir las tendencias encontradas en las pruebas de función pulmonar en la población adulta.

Metodología

Tipo de estudio:

Descriptivo de corte transversal analítico.

Población de estudio:

Pacientes mayores de 18 años valorados al menos una vez en la institución de primer nivel a quienes se les realizó espirometría interpretable y de buena calidad, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en los años 2012 a 2017.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnósticos según la definición de EPOC Gold 2014 espirometría con relación menor al 70% , asociado a síntomas y factores de riesgo (IPA>10) o exposición a biomasa (humo de leña), o con concepto de experto .
- Pacientes con diagnóstico de SAHOS insertado reporte IAH mas de 5/hr con síntomas, o mas de 15/hr con o sin síntomas.
- Pacientes que hayan sido valorados al menos una vez y a quienes se les realizó pruebas de función Pulmonar, espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). En pacientes que tengan múltiples pruebas se tomarán los resultados de la última realizada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con reporte de pruebas pulmonares superiores a 6 meses al momento de la consulta.
- Pacientes a los cuales no se les haya realizado simultáneamente la prueba, o con

una diferencia máxima de 3 semanas.

-Pruebas de función pulmonar extra institucionales.

-Pacientes con diagnóstico de asma, enfermedad pulmonar intersticial, alteraciones morfológicas de la caja torácica o con enfermedades neuromusculares.

- Pruebas de función pulmonar no interpretables.

Descripción de las variables:

Las variables son descritas a continuación:

Numero	Variable	Definición conceptual	Definición operativa (codificación)	Naturaleza y escala de medición
1	Identificación	Numero de identificación	Número	Cuantitativo nominal
2	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la ocurrencia del evento medido en años.	Número	Cuantitativa Discreta
3	Género	Sexo del paciente	0 Masculino 1Femenino	Cualitativa nominal
4	Peso	Peso del paciente en kilogramos	Número	Cualitativa nominal
5	Talla	Talla en metros	Número	Cualitativa nominal
6	Indice de masa	Medida de asociación entre	Número	Cualitativa nominal

	corporal (IMC)	la masa y la talla de un individuo		
7	Bajo Peso	IMC < 18.4	Número	Cualitativa nominal
8	Peso normal	IMC 18.5-24.9	Numero	Cualitativa nominal
9	Sobrepeso	IMC >25 <30	Numero	Cualitativa nominal
10	Obesidad grado I	IMC 30-34.9	Numero	Cualitativa nominal
11	Obesidad grado II	IMC 35-39.9	Número	Cualitativa nominal
12	Obesidad grado III	IMC 40	Número	Cualitativa nominal
13	Diagnóstico EPOC	Paciente con disnea, tos o producción de esputo crónica y antecedentes de exposición o factores de riesgo. Relación VEF1/CVF post BD <0.70	Si/No	Cualitativa nominal
14	Tabaquismo IPA	Indice paquete año	Número	Cualitativa nominal
15	HTP	Hipertensión Pulmonar	Si/No	Cualitativa nominal
16	Solapamiento SAHOS/EPOC	Existencia concomitante de diagnostico SAHOS/EPOC	Si/No	Cualitativa nominal
17	CPAP	Presión positiva	Si/No	Cuantitativa Discreta

		continua de la vía aérea		
18	IPA	Indice paquetes año	Número	Cualitativa nominal
19	IAH	Indice de Apnea Hipopnea Eventos/hora	Número	Cualitativa nominal
20	Leve	IAH (5-14)	Número	Cualitativa nominal
21	Moderada	IAH (15-29)	Número	Cualitativa nominal
22	Severa	IAH (>30)	Número	Cualitativa nominal
23	DLCO Ajustada %	Medición de la difusión, informa la transferencia de gas entre el alveolo y la sangre de los capilares	Número	Cualitativa continua
24	Volumen residual Pre broncodilatador % VR Pre %	Es el volumen de gas que queda después de una espiración máxima Pre broncodilatador %	Número	Cuantitativa continua
25	Volumen residual Post broncodilatador % (VR) Post %	Es el volumen de gas que queda después de una espiración máxima Post broncodilatador %	Número	Cuantitativa continua

26	Capacidad pulmonar total pre broncodilatador (CPT) Pre %	Volumen de gas en el pulmón al final de una inspiración máxima. Es la suma de la CV y VR) antes del BD	Número	Cuantitativa continua
27	Capacidad pulmonar total post broncodilatador (CPT) Post%	Volumen de gas en el pulmón al final de una inspiración máxima. Es la suma de la CV y VR) después del BD	Número	Cuantitativa continua
28	Relación volumen residual/capacidad pulmonar total antes del BD (VR/CPT Pre) %	Relación volumen residual/capacidad pulmonar total antes del BD (VR/CPT Pre) %	Número	Cuantitativa continua
29	Relación volumen residual/capacidad pulmonar total después del BD	Relación volumen residual/capacidad pulmonar total después del BD (VR/CPT Post)%	Número	Cuantitativa continua

	(VR/CPT) Post%			
30	Volumen espiratorio forzado(VEF1) Pre %	Es el volumen de gas espirado durante el primer segundo de una maniobra forzada desde una inspiracion máxima antes del BD %	Número	Cuantitativa continua
31	Volumen espiratorio forzado(VEF1) Post%	Es el volumen de gas espirado durante el primer segundo de una maniobra forzada desde una inspiracion máxima después del broncodilatador %	Número	Cuantitativa continua
32	Capacidad vital forzada (CVF) Pre %	Es el volumen de aire expulsado durante la maniobra de espiración forzada antes del BD. Es un indicador de la	Número	Cuantitativa continua

		capacidad pulmonar.		
33	Capacidad vital forzada (CVF) Post %	Es el volumen de aire expulsado durante la maniobra de espiración forzada post BD. Es un indicador de la capacidad pulmonar.	Número	Cuantitativa continua
34	VEF1/CVF Pre	Es la relación entre el volumen espiratorio en el primer segundo y la capacidad vital forzada (VEF1/CVF) refleja el grado de obstrucción	Número	Cuantitativa continua
35	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo Cambio VEF1 Pre %	Es el volumen de gas espirado durante el primer segundo de una maniobra forzada desde una inspiración máxima antes del	Número	Cuantitativa continua

		BD		
36	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo Cambio VEF1 Post %	Es el volumen de gas espirado durante el primer segundo de una maniobra forzada desde una inspiración máxima después del BD	Número	Cuantitativa continua
37	Cambio CVF Pre	Valor de cambio de la capacidad vital forzada antes del BD	Número	Cualitativa continua
38	Cambio CVF Post	Valor de cambio de la capacidad vital forzada después del BD	Número	Cuantitativa continua

Técnica de recolección de la información:

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes adultos que ingresan a consulta externa de la institución Clínicos IPS desde enero 2012 hasta diciembre 31 2017, en los cuales se encuentre como diagnóstico "Apnea del sueño" (Código CIE-10 G473).

Posterior a la extracción de este listado inicial se procede a la revisión y eliminación de los dobles registros por medio del documento de identificación; se aplicarán finalmente los criterios de inclusión y exclusión, eliminando del listado

aquellos registros en los cuales no se confirme la presencia de pruebas completas de función pulmonar.

El estudio fue aprobado por la subdirección de estudios Clínicos de CLINICOS IPS y el comité de ética en investigación Coordinating Research S.A.S en reunión realizada el día 08 Noviembre 2017.

Sesgos relacionados con el tipo de estudio:

Dentro de los posibles sesgos que se pueden encontrar relacionados con el diseño del estudio está el sesgo de información, el cual se refiere al posible sesgo en la recolección de la información, ya que se basa en la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados, donde se pueden encontrar datos faltantes o errores en el ingreso de la información.

Plan de análisis de los resultados:

Se efectuó un análisis descriptivo y exploratorio para cada variable presentado medidas de tendencia central, dispersión y forma para las variables cuantitativas y medidas de frecuencia para las variables cualitativas incluyendo gráficos descriptivos.

Se realizaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas, siendo utilizada la prueba de shapiro wilk para menos de 200 observaciones, y posterior a esto se realizó ya sea la prueba t para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney de acuerdo al cumplimiento o no de la distribución normal de los datos.

Aspectos éticos

El estudio se realizará bajo los lineamientos expuestos en la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial y la Resolución 8430 de 1993 por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, con el fin de fundamentar el desarrollo bajo los principios éticos de investigación en seres humanos.

El estudio se realizó con el objetivo de describir retrospectivamente las pruebas de función pulmonar en pacientes con diagnóstico de síndrome de apnea hipopnea del sueño de Clínicos IPS en los años 2012 y 2017.

Se trata de una investigación sin riesgo, pues no se realizara intervención alguna o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas o psicológicas de los pacientes, puesto que la fuente de datos son las historias clínicas de los pacientes de forma retrospectiva. La identidad de los pacientes no será referenciada para el análisis de la información, ni en los reportes de los resultados. Este proyecto será presentado al comité corporativo de ética en investigación de CLINICOS IPS para su aval y se publicarán todos los resultados sean favorables o desfavorables, de acuerdo a lo establecido por la Declaración de Helsinki.

Cronograma

Junio 2017 – Abril 2018

ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Planteamiento de la pregunta									
Revisión Bibliográfica									
Protocolo de investigación									
Presentación a comité de investigación									
Recolección datos									
Análisis de resultados									
Discusión y conclusiones									
Sustentación final									
Presentación documento y artículo final									

Presupuesto

Tabla 1. Presupuesto global por fuentes de financiación

RUBROS	CONTRAPARTIDA		TOTAL
	Recursos propios	Otras fuentes	
Equipos	\$2.500.000	\$0	\$2.500.000
Software	\$500.000	\$0	\$500.000
Materiales y suministros	\$100.000	\$0	\$100.000
TOTAL	\$3.100.000	\$0	\$3.100.000

Tabla 2. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	CONTRAPARTIDA RECURSOS PROPIOS
Computadora Apple	Almacenamiento y manejo de la información	\$2.500.000
TOTAL		\$2.500.000

Tabla 3. Descripción del Software.

SOFTWARE	JUSTIFICACIÓN	CONTRAPARTIDA RECURSOS PROPIOS
Microsoft Excel	Almacenamiento de la información	\$500.000
TOTAL		\$500.000

Tabla 4. Materiales y suministros

MATERIAL	JUSTIFICACION	TOTAL CONTRAPARTIDA RECURSOS PROPIOS
Papelería impresa	Impresión de copias de documentos y de las diferentes versiones del trabajo de grado	\$100.000
TOTAL		\$100.000

Resultados:

Se recolectó información de 80 pacientes con historia clínica y pruebas de función pulmonar completas con diagnóstico de Apnea obstructiva del sueño entre el 01 Enero 2012 y el 31 de Diciembre 2017 en la ciudad de Bogotá.

La mediana de edad fue 66 años (Rango IC 56.5 -74) y la mayoría fueron mujeres (63.75%), la mediana del peso en Kilogramos 74 (Kg) (Rango IC 65, 88.5). 80% de los pacientes presenta sobrepeso y obesidad, con el 22.5% catalogados como grado II y grado III.

Se encontró un índice de apnea hipopnea (IAH) leve (5-14): 13.85% (9), moderada (15-29): 21.54% (14), severa (>30) 64.62% (42). 65% de la población uso CPAP al momento de las pruebas. La presencia de solapamiento EPOC/SAHOS se evidenció en el 20% de la población (16). La hipertensión pulmonar fue evidente en el 76.12% (51) de los casos. Se encontró descrito en la historia clínica prevalencia de tabaquismo del 46.25% (37) con un IPA de 7 (Rango IC 1.5-26). El informe de las variables completas se puede ver descrito en la **Ver tabla 1.**

Características iniciales de los pacientes con SAHOS	
Característica	n= 80
Edad en años, mediana (Q1 , Q3)	66 (56.5 , 74)
Mujeres, no. (%)	51 (63.75)
Talla en metros, mediana (Q1 , Q3)	1.56 (1.49 , 1.65)
Peso en kilogramos, mediana (Q1, Q3)	74 (65 , 88.5)
Índice de masa corporal	
Bajo peso, no. (%)	2 (2.5)
Peso normal, no. (%)	16 (20)
Sobrepeso, no. (%)	25 (31.25)
Obesidad grado I, no. (%)	19 (23.75)
Obesidad grado II, no. (%)	14 (17.5)
Obesidad grado III, no. (%)	4 (5)
Diagnóstico	
Tabaquismo, no. (%)	37 (46.25)
Hipertensión pulmonar, no. (%)*	51 (76.12)
Solapamiento EPOC/SAHOS, no. (%)	16 (20)
Uso de CPAP, no. (%)	52 (65)
Índice Paquetes/Año, mediana (Q1, Q3)***	7 (1.5 , 26)
Índice de Apnea/Hipopnea***	
Leve (5 - 14), no. (%)	9 (13.85)
Moderada (15 - 29), no. (%)	14 (21.54)
Severa (> 30), no. (%)	42 (64.62)
Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3)	73.5 (46.5)
* n=67	
** n= 37	
*** n= 65	

El comportamiento espirométrico de la población general demuestra una alteración restrictiva leve sin respuesta al broncodilatador con una mediana de VEF1 post broncodilatador de 81%. En cuanto a los volúmenes pulmonares se evidencia la presencia de VR y CPT normales con aumento en la mediana de la relación VR/CPT 45.5 post broncodilatador. La DLCO se encuentra levemente disminuida con una mediana de 73.5%. Ver **Tabla 2**.

Valores volúmenes pulmonares de los pacientes con SAHOS						
Variable	Pre-Broncodilatador			Post-Broncodilatador		
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3
Volumen Residual	108	92	134.5	108	91	127.5
Capacidad Pulmonar Total	93	80	109	93.5	80.5	106
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total	46	41	56.5	45.5	41.5	55
Valores espirometría de los pacientes con SAHOS						
Variable	Pre-Broncodilatador			Post-Broncodilatador		
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo	77	67.5	90	81	71	91
Capacidad Vital Forzada	79	69.5	91.5	82	68	93.5
VEF1/Capacidad Vital Forzada	76	70.5	82.5	79	73.5	84
Cambio del VEF1	NA	NA	NA	3	-0,5	8
Cambio de la CVF	NA	NA	NA	1	-3	4

Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3)	73.5 (46.5)
--	--------------------

No se encuentra correlación entre el índice de masa corporal y el volumen alveolar medido en la DLCO.

El uso de CPAP y el tabaquismo en la población analizada no generó diferencias significativas en las variables pulmonares descritas. Ver tabla 3 y tabla 4.

Tabla 3.

Valores volúmenes pulmonares de los pacientes con SAHOS con y sin uso de CPAP			
Variable	Con CPAP	Sin CPAP	Valor de p
	n = 52	n = 28	
Pre-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	108 (93, 134.5)	105 (92, 135)	0.766
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	93.5 (81.5, 109)	91 (78, 110)	0.548
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	45 (41, 55.5)	47.5 (41.5, 61.5)	0.599
Post-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	108 (93, 127.5)	106 (89, 129)	0.690
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	93.5 (80.5, 106)	94.5 (81.5, 107)	0.943
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	45 (42, 57.5)	47.5 (40.5, 52.5)	0.738
Valores espirometría de los pacientes con SAHOS con y sin uso de CPAP			
Variable	Con CPAP	Sin CPAP	Valor de p
	n = 52	n = 28	
Pre-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	78.5 (67, 92.5)	76.5 (70, 85.5)	0.613
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	80.5 (70, 93.5)	79 (67.5, 87)	0.425
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	76.5 (72, 81.5)	75 (67, 84)	0.769
Post-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	82.5 (70, 91.5)	80.5 (73.5, 91)	0.923
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	82 (69, 95)	81 (65, 90.5)	0.716
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	79 (74.5, 83)	77.5 (71, 85.5)	0.746
Cambio del VEF1, mediana (Q1, Q3)	2 (-1, 7)	5 (3, 10.5)	0.038
Cambio de la CVF, mediana (Q1, Q3)	0 (-5, 3.5)	3 (0, 6)	0.034

Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3)	73.5 (48.5 , 91.5)	70 (45.5 , 89.5)	0.777
---	--------------------	------------------	-------

Tabla 4.

Valores volúmenes pulmonares de los pacientes con SAHOS con y sin TABACO			
Variable	Con TABAQUISMO	Sin TABAQUISMO	Valor de p
	n = 37	n = 43	
Pre-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	108 (95 , 141)	103 (92 , 125)	0.527
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	98 (78 , 112)	90 (82 , 103)	0.218
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	46 (41 , 55)	46 (41 , 57)	0.888
Post-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	108 (89 , 128)	108 (96 , 125)	0.881
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	95 (79 , 107)	93 (83 , 103)	0.942
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	46 (44 , 52)	44 (40 , 57)	0.483

Valores espirometría de los pacientes con SAHOS con y sin TABACO			
Variable	Con TABAQUISMO	Sin TABAQUISMO	Valor de p
	n = 37	n = 43	
Pre-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	73 (67 , 92)	80 (70 , 87)	0.858
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	82 (68 , 92)	79 (71 , 90)	0.973
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	77 (73 , 81)	75 (68 , 83)	0.581
Post-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	81 (71 , 91)	81 (72 , 92)	0.950
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	82 (65 , 95)	82 (72 , 89)	0.992
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	80 (74 , 86)	78 (73 , 83)	0.283
Cambio del VEF1, mediana (Q1, Q3)	3 (0 , 7)	4 (-1 , 8)	0.953
Cambio de la CVF, mediana (Q1, Q3)	0 (-3 , 3)	2 (-2 , 4)	0.232

Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3)	71 (50 , 90)	78 (45 , 91)	0.946
---	--------------	--------------	-------

La presencia de obesidad definida como IMC > 30 se asocia con una disminución estadísticamente significativa en el VEF 1 y en la CVF, sin diferencias en la relación VEF1/ CVF, que no se refleja en diferencias significativas en los volúmenes pulmonares. Existe una tendencia no estadísticamente significativa a una menor difusión de monóxido de carbono en obesos vs. no obesos. Ver tabla 5.

Tabla 5

Valores volúmenes pulmonares de los pacientes con SAHOS con y sin OBESIDAD			
Variable	Con OBESIDAD	Sin OBESIDAD	Valor de p
	n = 37	n = 43	
Pre-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	102 (96 , 118)	113 (91 , 139)	0.308
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	90 (79 , 106)	95 (82 , 114)	0.256
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	45 (41 , 51)	47 (41 , 64)	0.555
Post-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	103 (91 , 117)	115 (90 , 133)	0.139
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	92 (77 , 102)	97 (85 , 109)	0.093
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	45 (42 , 50)	46 (41 , 60)	0.411
Valores espirometría de los pacientes con SAHOS con y sin OBESIDAD			
Variable	Con OBESIDAD	Sin OBESIDAD	Valor de p
	n = 37	n = 43	
Pre-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	71 (64 , 82)	84 (71 , 97)	0.013
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	75 (68 , 85)	84 (71 , 100)	0.028
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	77 (74 , 83)	75 (68 , 80)	0.229
Post-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	74 (68 , 87)	86 (75 , 94)	0.012
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	78 (65 , 87)	84 (72 , 99)	0.047
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	80 (75 , 84)	78 (72 , 84)	0.236
Cambio del VEF1, mediana (Q1, Q3)	4 (1 , 8)	3 (-1 , 8)	0.310
Cambio de la CVF, mediana (Q1, Q3)	3 (-3 , 4)	0 (-3 , 4)	0.282
Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3)	66 (46 , 88)	76 (47 , 96)	0.156

En la comparación de la población con SAHOS y la presencia o no de solapamiento se evidencia una tendencia estadísticamente significativa en los pacientes con solapamiento a valores espirométricos compatibles con alteración mixta leve, un mayor atrapamiento aéreo en volúmenes pulmonares y una mayor disminución en la DLCO, en valores catalogados como moderados. Existe una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor prevalencia de hipertensión pulmonar en el grupo de solapamiento. Ver tabla 6.

Tabla 6.

Valores volúmenes pulmonares de los pacientes con SAHOS con y sin OVERLAP			
Variable	Con OVERLAP	Sin OVERLAP	Valor de p
	n = 16	n = 64	
Pre-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	118.5 (100.5 , 144.5)	102.5 (91 , 131)	0.088
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	102.5 (79.5 , 117)	92 (80 , 106)	0.222
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	50.5 (44.5 , 91.5)	45 (41 , 54.5)	0.069
Post-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	124.5 (107 , 159.5)	103.5 (90 , 122.5)	0.006
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	104.5 (96 , 122)	91.5 (80 , 102.5)	0.021
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	50.5 (44 , 66)	45 (41 , 52)	0.084
Valores espirometría de los pacientes con SAHOS con y sin OVERLAP			
Variable	Con OVERLAP	Sin OVERLAP	Valor de p
	n = 16	n = 64	
Pre-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	68.5 (58.5 , 86.5)	78.5 (70 , 92)	0.101
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	83.5 (67 , 103.5)	79 (70 , 89)	0.664
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	63 (56.5 , 70.5)	78 (74 , 83)	0.000
Post-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	77.5 (53 , 89.5)	82 (72 , 91.5)	0.177
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	88 (65 , 107.5)	81 (68 , 90)	0.323
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	65 (63 , 68)	80 (77 , 85.5)	0.000
Cambio del VEF1, mediana (Q1, Q3)	4.5 (0.5 , 14.5)	3 (-1 , 7)	0.303
Cambio de la CVF, mediana (Q1, Q3)	3.5 (-1.5 , 6.5)	1 (-3 , 4)	0.146

Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3) | 54.5 (40 , 71.5) | 76 (50 , 91.5) | 0.030

De los 67 pacientes con datos de ecocardiograma donde se confirmaba la presencia de hipertensión pulmonar se encuentra una tendencia no significativa a un valor menor de difusión de monóxido de carbono sin diferencias en las demás variables fisiológicas. Ver Tabla 7.

Tabla 7

Valores volúmenes pulmonares de los pacientes con SAHOS con y sin HIPERTENSION PULMONAR			
Variable	Con Hipertensión Pulmonar	Sin Hipertensión Pulmonar	Valor de p
	n = 51	n = 16	
Pre-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	103 (91 , 132)	106 (97 , 130)	0.586
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	93 (79 , 108)	91.5 (80 , 105.5)	0.819
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	46 (41 , 56)	46.5 (42.5 , 88)	0.581
Post-broncodilatador			
Volumen Residual, mediana (Q1, Q3)	106 (89 , 128)	108 (100 , 118)	0.498
Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	95 (78 , 106)	92 (82.5 , 104.5)	0.912
Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total, mediana (Q1, Q3)	45 (42 , 52)	46.5 (43 , 90)	0.512

Descripción del comportamiento de pruebas de función pulmonar en pacientes ambulatorios con diagnóstico de síndrome apnea hipopnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los años 2012 a 2017.

Valores espirometría de los pacientes con SAHOS con y sin HIPERTENSION PULMONAR			
Variable	Con Hipertensión Pulmonar	Sin Hipertensión Pulmonar	Valor de p
	n = 51	n = 16	
Pre-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	79 (63 , 92)	74.5 (70 , 85.5)	0.999
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	79 (69 , 95)	75.5 (68.5 , 92)	0.517
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	74 (67 , 82)	77 (75.5 , 81.5)	0.086
Post-broncodilatador			
Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, mediana (Q1, Q3)	82 (67 , 94)	79 (71 , 88.5)	0.877
Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	82 (66 , 97)	77.5 (66.5 , 91)	0.470
VEF1/Capacidad Vital Forzada, mediana (Q1, Q3)	78 (68 , 83)	80 (78 , 84)	0.087
Cambio del VEF1, mediana (Q1, Q3)	2 (-1 , 8)	4 (0.5 , 7.5)	0.531
Cambio de la CVF, mediana (Q1, Q3)	1 (-5 , 4)	1 (-1.5 , 3.5)	0.836
Reporte DLCO ajustada, mediana (Q1, Q3)	65 (40 , 88)	70.5 (56 , 87.5)	0.551

Discusión

No existen datos publicados en Colombia acerca del comportamiento de las pruebas de función pulmonar en pacientes con SAHOS. En nuestro estudio retrospectivo analizamos los datos de 80 pacientes con historia clínica disponible y datos completos lo que nos permite encontrar unas tendencias en este grupo de pacientes.

La población general mostró alteración restrictiva leve que se asocia con atrapamiento aéreo por aumento de la relación VR/CPT y DLCO levemente disminuida. Las posibles razones para estos hallazgos son obesidad, hipertensión pulmonar, la presencia de solapamiento y debilidad muscular asociada con la hipoxia intermitente ^{69,70,71} como se describe en la literatura. Adicionalmente se confirma una alta prevalencia de hipertensión pulmonar en este grupo, sin embargo no hay asociación entre este hallazgo y una mayor presencia de restricción ni atrapamiento. No podemos descartar una relación entre la altitud sobre el nivel del mar y por tanto una hipoxemia relativa con este hallazgo vascular pulmonar.

En el análisis de subgrupos encontramos que la presencia de obesidad hace mas evidente el hallazgo de restricción espirométrica así como una mayor disminución de la DLCO, siendo este ultimo dato no explicado por una mayor frecuencia de hipertensión pulmonar. Como era de esperarse, la existencia de sobreposición SAHOS/EPOC se asocia con un mayor atrapamiento aéreo en volúmenes y de obstrucción espirométrica, y profundiza el deterioro de la DLCO, hallazgo que se explica por el empeoramiento concomitante de ambas enfermedades sobre la vía aérea superior, los cambios de presión intrapleural y un deterioro adicional de la musculatura respiratoria. Este mismo subgrupo tiene una mayor prevalencia de hipertensión pulmonar, tal como esta escrito en la literatura.

El uso o no de CPAP y el antecedente aislado de tabaquismo no representaron factores que influyeran en los resultados de las pruebas de función pulmonar, así como la severidad de la apnea no representó una variable significativa.

Conclusiones

Los pacientes con sahos sin otras alteraciones respiratorias, presentan alteraciones estereotipadas de la función pulmonar (restricción espirométrica, atrapamiento aéreo en volúmenes, disminución de la DLCO) probablemente en relación con cambios en la fisiología pulmonar que se acentúan y multiplican en la presencia de obesidad y solapamiento con EPOC. Adicionalmente existe una alta prevalencia de hipertensión pulmonar sin poder descartar un componente relacionado con la altura al nivel del mar.

Bibliografía:

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
4. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res.* 1965;18: 140-159
5. National Center on Sleep Disordered Research. National Institutes of Health. National Sleep Disorders Research Plan. www.nhlbi.nih.gov/files/docs/ncsdr/201101011NationalSleepDisordersResearchPlanDHHSPublication11-7820.pdf. Accessed August 3, 2016.
6. National Sleep Foundation. <https://sleepfoundation.org/sleep-disorders/problems/sleep-apnea>. Accessed August 31, 2016.
7. Escobar-Córdoba F, Liendo C. Editorial: Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. *Rev Fac Med.* 2012;60(1):1-3.
8. González-Hernández LM, Castaño-Castrillón JJ, Herrera-García V, Jiménez AM, Lentijo-Hoyos P, Sierra-Ramírez A, et al. Relación entre hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y sus factores de riesgo asociados, en población hipertensa de un centro médico. Cali (Colombia) 2008. *Archivos de Medicina.* 2008;8(2):89-97.
9. Ruiz A, Hidalgo P, Amado S, Medina L. Prevalencia de síndrome metabólico y obesidad en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHOS) en el Hospital Universitario San Ignacio. *Revista Colombiana de Neumología.* 2012;24:18-23.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2014. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf. [Accessed January 2014].
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
12. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. What is COPD? www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/copd. Accessed August 31, 2016.
13. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008;133:343-9.
14. Rodríguez J. Descripción de la mortalidad por departamentos. Colombia año 2000. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana-CENDEX; 2000.
15. National Center on Sleep Disordered Research. National Institutes of Health. National Sleep Disorders Research Plan. www.nhlbi.nih.gov/files/docs/ncsdr/201101011NationalSleepDisordersResearchPlanDHHSPublication11-7820.pdf. Accessed August 3, 2016.

16. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-73.
17. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
18. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
19. Durán J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
20. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1):19-25.
21. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325-331.
22. Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, Hunt LA, Flick MR. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease(COPD). *Am J Med* 1979;66:573-579.
23. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
24. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 826-32.
25. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122.
26. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2): 131-40.
27. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389): 775-9.
28. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72.
29. Nunes DM, Mota RM, de Pontes Neto OL, et al. Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2009;187(3):159-163.
30. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, et al. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax*. 2009;64(2):133-138.
31. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41(11):846-854.
32. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American

Academy of Sleep Medicine; 2005.

33. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-76. [PMID: 19960649].

34. Centers for Medicare & Medicaid Services. National Coverage Determination (NCD) for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy For Obstructive Sleep Apnea (OSA) (240.4). Baltimore: Centers for Medicare & Medicaid Services; 2008. Accessed at www.cms.gov/medicarecoverage/database/details/nccdetails.aspx?NCDId226&ncdver3&NCAId204&NcaNameContinuousPositiveAirwayPressure%28CPAP%29TherapyforObstructiveSleepApnea%28OSA%29&IsPopupy&bcAAAAAAAI AAA& on 2 April 2014.

35. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.

36. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 264-72.

37. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *PulmPharmacol Ther* 2010; 23(1): 29-35.

38. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40(6): 1344-53.

39. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; 103(4): 601-6.

40. Ilana Borukhov, MSPAS, PA-C; Denise Rizzolo, PA-C, PhD. Overlap síndrome. Obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* . Volume 29 • Number 11 • November 2016.

41. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):112-118.

42. 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(1):7-14.

43. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130(3): 647-56.

44. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20.

45. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. Highdose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5.

46. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53.
47. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
48. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.
49. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
50. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(4): 479-501.
51. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
52. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24.
53. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 325-36.
54. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
55. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826.
56. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2(5): 361-8.
57. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
58. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
59. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7):CD001287.
60. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD--2016. www.goldcopd.org/globalstrategy-diagnosis-management-prevention-copd. Accessed August 31, 2016.
61. Ogden CL CM, Kit BK, Flegal KM (2013) Prevalence of obesity among adults: United States, 2011– 2012. National Center for Health Statistics NCHS data brief. PMID: 24152742

62. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM (2012) Prevalence of obesity in the United States, 2009– 2010. NCHS Data Brief 82: 1–8. PMID: 22617494
63. Yap JC, Watson RA, Gilbey S, Pride NB (1995) Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. J Appl Physiol (1985) 79: 1199–1205.
64. Faintuch J, Souza SAF, Valezi AC, Sant'Anna AF, Gama-Rodrigues JJ (2004) Pulmonary function and aerobic capacity in asymptomatic bariatric candidates with very severe morbid obesity. Revista do Hospital das Clínicas 59: 181–186. PMID: 15361982
65. Sebastian JC (2013) Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 27: 157–161. doi: 10.1016/j.beem.2013.04.014 PMID: 23731878
66. Littleton SW (2012) Impact of obesity on respiratory function. Respirology 17: 43–49. doi: 10.1111/j. 1440-1843.2011.02096.x PMID: 22040049
67. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, et al. (1998) The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. Anesth Analg 87: 654–660. PMID: 9728848
68. Jones RL, Nzekwu M-MU (2006) THE effects of body mass index on lung volumes*. CHEST Journal 130: 827–833.
69. Shortt CM, Fredsted A, Bradford A, O'Halloran KD. Diaphragm muscle remodeling in a rat model of chronic intermittent hypoxia. J Histochem Cytochem. 2013 Jul;61(7):487-99. doi: 10.1369/0022155413490947. Epub 2013 May 2.
70. McGuire M, MacDermott M, Bradford A. Effects of chronic intermittent asphyxia on rat diaphragm and limb muscle contractility. Chest. 2003 Mar;123(3):875-81.
71. El-Kabir DR, PolkeyMI, Lyall RA, Williams AJ, Moxham J. The effect of treatment on diaphragm contractility in obstructive sleep apnea syndrome. Respir Med 2003 Sep;97(9):1021-6.