

ENFERMEDADES QUE CURSAN CON APNEAS CENTRALES.

E. Barrot Cortés, A. González Castro, S. de los Santos Sastre y F. Barragán Márquez.
Unidad de Neumología. Hospital Infanta Elena. Ctra. Sevilla-Huelva, s/n. HUELVA.

INTRODUCCION

Las pausas respiratorias durante el sueño se separan convencionalmente en apneas de tipo central, obstructivas y mixtas, según se constate la existencia o no de esfuerzo inspiratorio durante la ausencia de flujo oronasal. Esta división, útil desde un punto de vista descriptivo, difícilmente es válida como clasificación etiopatogénica definitiva. En primer lugar, prácticamente todos los pacientes presentan los tres tipos de apnea, aunque en proporciones variables, siendo la apnea mixta la que se encuentra probablemente con mayor frecuencia detectándose, incluso en los episodios obstructivos, una disminución del estímulo inspiratorio previo a la apnea⁽¹⁾. Además se han descrito numerosos casos en los que la eliminación de los fenómenos obstructivos mediante traqueostomía, ha puesto de manifiesto la existencia de apneas centrales⁽²⁾, mientras que en otros casos, tras la administración de oxígeno, se objetiva empeoramiento en el componente obstructivo con desaparición de las apneas centrales.

Es por tanto indiscutible que los mecanismos fisiopatológicos se superponen; a pesar de ello, la distinta forma de presentación clínica, la asociación con algunas enfermedades y, en general, una distinta aproximación terapéutica, hacen que siga siendo de utilidad la diferenciación entre los pacientes con apnea de predominio central u obstructiva. En esta revisión nos vamos a ocupar de aquellos procesos que, fundamentalmente, cursan con apnea central.

INCIDENCIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

En la actualidad, no es posible evaluar fidedignamente la incidencia del síndrome de apnea central en la población general. Ni siquiera está bien estipulado cual es el dintel en que debemos situar el índice de apnea para separar lo normal de lo patológico. Al igual que en las apneas obstructivas, se considera patológica la existencia de más de 30 apneas por noches, o un índice superior a 5 apneas/hora. En series amplias estos pacientes no superan un 10% del conjunto de afectados de síndrome de apnea⁽³⁾.

Diversos trabajos describen la existencia de apneas centrales en sujetos normales, si bien, y debido al tipo de registros realizados, es a veces difícil valorar la naturaleza central u obstructiva de las alteraciones respiratorias⁽⁴⁾. Para Lugaresi y col⁽⁵⁾, la aparición de apneas centrales de 5 a 15 segundos de duración en las fases superficiales y REM del sueño, es frecuente en sujetos normales, siendo mayor su incidencia en varones, con la edad y en

mujeres tras la menopausia⁽⁶⁻⁹⁾. Contrariamente, en otras series se describe una mayor incidencia en mujeres⁽¹⁰⁾.

Las manifestaciones clínicas en el paciente con apneas de predominio central se consideran derivadas de las pausas respiratorias, con la consiguiente hipoxia y su repercusión a nivel cardiovascular, así como de la alteración de la estructura del sueño por un mecanismo similar al que ocurre en las apneas obstructivas, si bien el grado de hipoxemia es a menudo menor en las apneas centrales, relacionándose este hecho con el mecanismo de producción de la apnea⁽¹¹⁾. Sin embargo, algunos autores refieren grados similares de hipoxia en pacientes con respiración de Cheyne-Stokes y apnea central⁽¹²⁾; posiblemente, estas discordancias sean un reflejo de la heterogeneidad de los grupos estudiados.

Es de interés destacar algunas características del paciente con apneas de predominio central, principalmente en sus estadios iniciales. En primer lugar, es frecuente que el síntoma por el que consulta el paciente sea el insomnio y despertar sobresaltado, frente a la hipersomnia del síndrome de apnea obstructiva⁽¹³⁾; también pueden acudir por síntomas depresivos y alteraciones de la libido⁽¹⁴⁾. Generalmente se trata de pacientes no obesos y, raramente, se recoge en la historia clínica que sean roncadores severos.

Las repercusiones a nivel cardiovascular de las pausas respiratorias de tipo central en los escasos casos recogidos en la literatura, suelen ser variaciones en la presión arterial pulmonar y en la presión sistémica, de forma similar a la apnea obstructiva. No obstante, son de menor amplitud por menor duración de las apneas⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

El trabajo de Maza y Col⁽¹⁷⁾, refleja variaciones cíclicas en el llenado ventricular izquierdo y en su volumen de eyección con la respiración periódica. El trastorno del ritmo cardíaco descrito con mayor frecuencia en relación a la apnea central, es la bradicardia sinusal al final de la apnea⁽¹⁸⁻¹⁹⁾, con paros sinusales de hasta 11 segundos en algunos casos⁽²⁰⁾. Estos trastornos del ritmo están ausentes de forma característica en los pacientes con alteraciones del sistema nervioso autónomo y apnea central.

No debemos olvidar que, dada la gran heterogeneidad de este tipo de pacientes, la falta de seguimiento a largo plazo y la diversidad de enfermedades asociadas a estos trastornos, no podemos perfilar un cuadro clínico que oriente claramente al diagnóstico, y que ante cualquier síntoma sugestivo, la evaluación precoz, mediante registro polisomnográfico, nos permitirá detectar trastornos que, todavía hoy, se demoran en su diagnóstico hasta que las consecuencias puedan ser irreversibles⁽²¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

De forma estricta, se define como apnea central a la ausencia de estímulo ventilatorio a los músculos respiratorios con EMG plano de diafragma y músculos intercostales⁽²²⁾. Dada la complejidad del sistema de control de la respiración y de los numerosos mecanismos implicados, es lógico suponer que al hablar de "apnea central" no nos referimos a una enfermedad o entidad determinada, sino a una serie de procesos que conducen a una

alteración en la producción o transmisión del estímulo, o bien a una alteración del ritmo ventilatorio.

Debemos recordar que raramente se encuentra, en la práctica diaria, pacientes con apnea central "pura". Puesto que los mecanismos de producción de la apnea central y obstructiva se superponen e interrelacionan, a la luz de recientes investigaciones se afianza cada vez más la hipótesis de un origen común⁽²³⁾. En cualquier caso, la asociación de las apneas centrales con algunas enfermedades neurológicas, y la profundización en el conocimiento de los mecanismos de control de la respiración, han aportado numerosos datos que nos ayudan a comprender la fisiopatología de estos procesos.

Los mecanismos de control de la ventilación se separan en dos grandes grupos: control automático o metabólico que incluye los quimiorreceptores (cuerpo carotídeo para la hipoxia, cuerpo carotídeo y quimiorreceptores medulares para la hipercapnia), receptores vagales intrapulmonares y los centros a nivel de protuberancia y bulbo que integran la información. Por otra parte está el sistema de control voluntario, que regula la ventilación en situaciones como hablar, comer, etc. originado presumiblemente en el cortex cerebral. Es importante recordar también el factor "vigilia" como estímulo respiratorio posiblemente relacionado con el sistema reticular ascendente, aunque su función no está bien dilucidada⁽²⁴⁾.

Los cambios fisiológicos que se producen durante el sueño, pueden llevar a una inestabilidad en la regulación de estos mecanismos de control. En la fase NREM del sueño, la respiración es controlada casi exclusivamente por el sistema metabólico, a través de los quimiorreceptores y los receptores vagales intrapulmonares⁽²⁵⁻²⁶⁾. Numerosos estudios han demostrado la influencia del sueño "per se" en la actividad de los quimiorreceptores, con una menor respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia⁽²⁷⁻²⁹⁾. Los trabajos de Cherniack y col.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ marcan cada vez más la importancia de la $p\text{CO}_2$ en el mantenimiento del ritmo respiratorio normal; de hecho, se ha demostrado que la alcalosis hipocápnica puede provocar la aparición de apnea central en sujetos normales⁽³²⁾.

Las primeras observaciones de alteraciones del ritmo respiratorio en relación a grandes alturas, realizadas por Douglas y Haldane en 1907, mostraban la aparición de respiración periódica provocada por hiperventilación en condiciones de normoxia, sugiriendo que la alcalosis hipocápnica juega, probablemente, un papel esencial en la aparición de alteraciones del ritmo respiratorio y apneas centrales. Debemos recordar que la respuesta ventilatoria a la hipoxia es hiperbólica por lo que, en un rango de normalidad, los cambios en la ventilación son relativamente pequeños a pesar de amplias fluctuaciones en la $p\text{O}_2$. Sin embargo, la respuesta ventilatoria a la hipercapnia es lineal, por lo que pequeñas variaciones en la $p\text{CO}_2$ provocan cambios más evidentes en la ventilación. Ello, en situaciones normales, favorece la estabilidad respiratoria dadas las características de las reservas de O_2 y CO_2 del organismo (escasas en el primero, amplias en el caso del CO_2), puesto que, al ser la hipercapnia el principal estímulo ventilatorio durante el sueño, se requieren grandes variaciones en el nivel respiratorio para provocar variaciones en la $p\text{CO}_2$, especialmente a nivel de sistema nervioso central que es donde se detectan. Todo ello favorece un mecanismo regulador relativamente estable. Bulow y col.⁽³³⁾ mostraron como el nivel absoluto de la $p\text{CO}_2$ durante el sueño es un factor esencial en la

aparición de respiración periódica, sugiriendo que cuando la $p\text{CO}_2$ "umbral" para cada individuo, por debajo del cual el estímulo ventilatorio es insuficiente: al iniciarse el sueño se provocaría una pausa respiratoria hasta elevar la $p\text{CO}_2$ al nivel necesario, con la consiguiente hipoxia, la cual, a su vez, desencadenaría una respuesta de hiperventilación que vuelve a situar la $p\text{CO}_2$ por debajo del nivel umbral; de esta forma se perpetua una respiración de tipo periódico con las consiguientes apneas de tipo central.

Para algunos autores la administración de oxígeno podría eliminar la inestabilidad del centro respiratorio, mientras que otros trabajos demuestran como la respiración periódica provocada por hipoxia prolongada, puede eliminarse elevando la $p\text{CO}_2$. Ello sugeriría que es la hipocapnia, y no la hipoxia en sí, el factor desencadenante de la respiración periódica⁽³¹⁾. El nivel individual de respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia en sueño y en vigilia, es el otro factor determinante de la aparición de trastornos respiratorios durante el sueño. Una respuesta aumentada puede provocar apnea central por el mismo mecanismo que ocurre en las grandes alturas⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Bradley y col.⁽³⁸⁾ separan dos grupos de pacientes con apnea central: aquellos que presentan hipercapnia en vigilia y respuesta ventilatoria disminuida, y otro grupo con tendencia a la hipocapnia en vigilia y alta respuesta ventilatoria a la hipercapnia. De forma similar, Garay y col.⁽³⁹⁾ encuentran una respuesta ventilatoria heterogénea en pacientes con apnea obstructiva. En cualquier caso, la importancia de dicha respuesta a hipoxia e hipercapnia como causa de apnea central no está clara. Parece haber acuerdo en que pacientes con clara disminución de la quimiosensibilidad, como en el caso de la hipoventilación central congénita⁽⁴⁰⁻⁴³⁾, o del síndrome de obesidadhipoventilación⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾, presentan importantes alteraciones respiratorias en el sueño y en vigilia, generalmente con apnea central acompañante. En los casos de respuestas extremas dentro del rango de normalidad del sistema de control metabólico, se puede producir inestabilidad respiratoria durante el sueño y, posiblemente, la aparición de apneas centrales⁽⁴⁶⁾. Ello es aplicable principalmente a la fase NREM del sueño que está, esencialmente, bajo control metabólico. La frecuente aparición de apneas centrales en sueño REM, incluso en sujetos sanos, parece deberse a una inhibición activa de los músculos respiratorios por mecanismos poco claros.

VIA AÉREA SUPERIOR

Es bien conocida la aparición de trastornos respiratorios durante el sueño en procesos que cursan con obstrucción nasal, así como la frecuente aparición de apnea e hipopnea central⁽⁴⁷⁾ y obstructiva en la rinitis alérgica⁽⁴⁸⁾, desviación del tabique nasal⁽⁴⁹⁾ o producida de forma experimental. Para explicar dicha relación se han invocado diversos mecanismos; el primero por pérdida de estimulación de los receptores localizados en la mucosa nasal. Otro factor importante sería la elevación de la presión negativa a nivel de faringe por la obstrucción parcial o total a nivel nasal, facilitándose el colapso a nivel faríngeo⁽⁵⁰⁾. Por último, la posibilidad

de que la vía nasal tenga mayor importancia de la atribuida hasta ahora para el proceso respiratorio, produciéndose considerables alteraciones con el paso a la vía oral.

White y col.⁽⁵¹⁾ han mostrado la abolición de la apnea central tras anestesia de la mucosa nasal, lo que apoya la importancia de los receptores nasales en el mantenimiento de la respiración rítmica durante el sueño. Por otra parte, Issa y Sullivan⁽⁵²⁾ sugieren el colapso a nivel de faringe como desencadenante de un reflejo inhibitor de la respiración, con la consiguiente aparición de apnea central. Esta posibilidad, ya sugerida previamente por otros autores⁽⁵³⁻⁵⁴⁾, apoya la desaparición de las apneas centrales tras instaurar tratamiento con CPAP⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾, la aparición de apneas centrales en posición supina, y la desaparición de dichas apneas en pacientes sometidos a anestesia orofaríngea.

Estos reflejos, que posiblemente constituyen un mecanismo protector para evitar la aspiración durante el sueño, juegan, indudablemente, un papel importante en el mantenimiento del ritmo respiratorio.

INSUFICIENCIA CARDIACA Y APNEA CENTRAL

La existencia de hipoxemia durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca y la mejoría tras tratamiento médico, es indiscutible y ha sido atribuida a diversas causas. En primer lugar a la insuficiencia ventilatoria restrictiva que se produce⁽⁵⁷⁾, y a la alteración en el intercambio de gases por fallo ventricular izquierdo, con empeoramiento de ambos factores durante el sueño por disminución de la ventilación⁽⁵⁸⁾, así como a la existencia de respiración periódica y apneas de tipo central, constatadas repetidamente en estos pacientes⁽⁵⁹⁾.

Estas alteraciones del ritmo respiratorio, que algunos autores han interpretado como signo de mal pronóstico⁽⁶⁰⁾, y su mecanismo de producción, no están, en la actualidad, totalmente aclarados. Clásicamente han sido atribuidas a un fenómeno similar al que produce la respiración de Cheyne-Stokes en las grandes alturas⁽⁶¹⁾; en el caso de la insuficiencia cardíaca la causa radicaría en un aumento del tiempo circulatorio, con el consiguiente retraso entre los cambios mecánicos (hipo o hiperpnea) y la estimulación de los quimiorreceptores por las variaciones en los gases arteriales. Ello comporta un mecanismo de hipercompensación y, por tanto, respiración cíclica y francas apneas. Sin embargo, experimentalmente, se requieren grandes aumentos en el tiempo circulatorio para producir alteraciones del ritmo respiratorio en animales⁽⁶²⁾.

Es interesante también el trabajo de Maze y col.⁽¹⁷⁾ en el que encuentran alteraciones hemodinámicas similares en pacientes con respiración periódica e insuficiencia cardíaca, a las de pacientes con respiración periódica por trastornos de origen neurológico y, por tanto, con función ventricular izquierda normal. Por ello, es difícil en estos momentos asegurar una relación causa-efecto concluyente. En los estudios realizados en este tipo de pacientes, hay algunos datos característicos. Por ejemplo, la prevalencia de los trastornos respiratorios y de la hipoxemia en los estadios I y II del sueño NREM, con tendencia a la normalización en fases más profundas (III y IV) e, incluso, su desaparición en fase REM. Por otra parte, Hanly y col.⁽¹³⁾ han observado la aparición del "arousal" en la fase de hiperpnea (tras 2 o 3 respiraciones), por

lo que este despertar, o paso a una fase más superficial del sueño, no ejercería un efecto beneficioso como en el caso de la apnea obstructiva. Por ello, algunos autores han sugerido la posible utilidad de fármacos que consoliden el sueño como parte del tratamiento de estos pacientes⁽⁶³⁾. En trabajos recientes, los mismos autores muestran la desaparición de la respiración periódica, corrección de la hipoxemia y la consolidación del sueño, tras administración de oxígeno a bajo flujo, resultados, evidentemente, muy controvertidos.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y APNEA CENTRAL

Numerosas enfermedades neurológicas se han relacionado, de forma más o menos esporádica, con alteraciones respiratorias durante el sueño y con la existencia de apneas centrales. En todas ellas la hipótesis acerca del origen de estas alteraciones son numerosas, pero en ningún caso concluyentes. La falta de estudios sistematizados en dichas enfermedades e incluso, en muchos casos, la ausencia de tipificación de las apneas, hace imposible sacar conclusiones. Evidentemente, una alteración neurológica que incluya algún eslabón del sistema de control respiratorio, conducirá a un desequilibrio en dicho sistema; sin embargo, cualquier relación causa-efecto sólo podemos suponerla.

Un grupo de enfermedades en las que se han descrito de forma sistemática alteraciones respiratorias durante el sueño, son aquellas que cursan con disfunción autonómica, entre las que destacan la disautonomía familiar o adquirida⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾, el síndrome de Shy Drager o la diabetes mellitus⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾. En todas ellas se ha constatado la existencia de apneas centrales, obstructivas y mixtas, con claro predominio de las primeras, excepto en el síndrome de Shy Drager, donde parece haber predominio de episodios de tipo obstructivo⁽⁶⁹⁾. Es característico en este grupo de enfermedades, la ausencia del patrón bradicardia-taquicardia acompañando a las apneas, así como la existencia de una importante alteración en el mecanismo arousal, posiblemente por afectación a nivel de la sustancia reticular.

Los escasos estudios realizados acerca de los quimiorreceptores en vigilia no han mostrado alteraciones, por lo que, posiblemente, el sueño desencadene importantes alteraciones en los mecanismos de control de la ventilación en estos pacientes. Dentro de este grupo de alteraciones, algunos autores incluyen un cuadro relativamente raro: la degeneración olivopontocerebelar⁽⁷⁰⁾, un tipo de degeneración espinocerebelar en el que se ha descrito la afectación del sistema nervioso autónomo y apneas durante el sueño de claro predominio central.

Por último, están los procesos que cursan con afectación de protuberancia, bulbo o medula alta, bien sean de origen vascular⁽⁷¹⁻⁷²⁾, tras cirugía⁽⁷³⁾, o en relación con procesos infecciosos como la encefalitis⁽⁷⁴⁾. En esta última, se ha descrito una evolución paralela en las respuestas ventilatorias a la hipoxia e hipercapnia con la de los trastornos respiratorios durante el sueño. Es también característico el caso de la poliomielitis, en la que puede haber afectación progresiva en los mecanismos de control de la ventilación durante el sueño tras largos intervalos de tiempo, hasta 20 años en algunos casos, desde la enfermedad aguda⁽⁷⁵⁾.

Más controvertido es el caso de las distrofias musculares. En éstas, el hallazgo de hipoventilación alveolar y apnea central durante el sueño podría atribuirse a una alteración a nivel central o, simplemente, a una amplificación de los cambios fisiológicos durante el sueño, secundarios a una menor contribución de la caja torácica⁽⁷⁶⁾, y a la menor actividad de la musculatura respiratoria accesoria⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. La falta de homogeneidad de los grupos estudiados, como en el caso de la distrofia miotónica⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾, dificulta en gran manera la interpretación de los datos obtenidos.

Finalmente, se han descrito apneas centrales en procesos tan dispares como la miastenia gravis⁽⁸²⁾, el síndrome de Kleine-Levin⁽⁸³⁾ o la cifoescoliosis⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾.

TRATAMIENTO

La aproximación terapéutica al paciente con apnea central debe ser individualizada y multidisciplinaria. El diagnóstico de certeza debería, en lo posible, realizarse mediante registro de presión esofágica. Es esencial, además, descartar cualquier enfermedad subyacente o asociada (neurológica, cardiovascular), cuyo tratamiento pueda incidir en la evolución del síndrome de apnea. Las grandes variaciones en el grado de afectación clínica en estos pacientes, hace que la decisión terapéutica oscile desde tratamientos conservadores o, incluso, actitud expectante, hasta la ventilación asistida y otras medidas más invasivas.

En el capítulo farmacológico, uno de los preparados que más se ha utilizado en el síndrome de apnea central es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, la acetazolamida, tras demostrarse una desviación de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia mediante la producción de acidosis metabólica⁽⁸⁶⁾. Los resultados, aunque alentadores al principio, están en la actualidad en entredicho, al haberse observado un aumento en el componente obstructivo de las apneas mixtas y empeoramiento de la hipoxemia. Posiblemente, la causa sea un aumento en la presión negativa y colapso en la vía aérea superior por estimulación del nervio frénico⁽⁸⁷⁾.

Otros fármacos han sido utilizados de forma esporádica, no disponiéndose de datos concluyentes acerca del efecto beneficioso de estas drogas en el tratamiento de las apneas centrales, como son la teofilina, utilizada principalmente en las apneas centrales en el niño⁽⁸⁸⁾, la naloxona, antagonista opiáceo, cuya utilización ha sido descrita en trabajos experimentales, tras el hallazgo de una mayor concentración de opiáceos endógenos en pacientes con síndrome de apneas⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾, sin que haya datos concluyentes para su uso clínico, la medroxiprogesterona, la clomipramina, etc. antidepresivo tricíclico utilizado con éxito en un caso⁽³⁾, etc.

Algunos trabajos recientes apuntan a la utilización de benzodiazepinas en el tratamiento de la respiración periódica/apnea central, basándose en la disminución del periodo de inestabilidad en el control respiratorio por consolidación del sueño y disminución de las fases más superficiales. El trabajo de Bonnet y col.⁽⁶³⁾ describe un caso con clara disminución de las apneas centrales, sin aumento en el componente obstructivo ni empeoramiento de la

hipoxemia. Otros autores⁽⁹²⁻⁹³⁾ aportan datos superponibles pero, por el momento, son muchos los interrogantes no aclarados para plantearse la utilización clínica de estos fármacos.

La utilización de la CPAP en los pacientes con apnea de predominio central parece afianzarse cada vez más como medida terapéutica válida^(52,94). Teniendo en cuenta que la hipótesis de un mecanismo fisiopatológico común a ambos tipos de apnea cada vez está más aceptada^(22,38), el uso de CPAP puede ser una aproximación racional a estos pacientes⁽⁹⁵⁾.

La oxigenoterapia de bajo flujo, aunque ha mostrado un efecto beneficioso sobre las apneas centrales⁽⁹⁶⁾, posiblemente por abolición del factor hipoxia como desestabilizante de los mecanismos de control respiratorio, ha mostrado también empeoramiento en el componente obstructivo⁽⁹⁷⁾, por lo que su uso está muy controvertido.

Por último, la utilización de ventilación mecánica (vía nasal o a través de traqueostomía)^(20,98,99), el marcapasos diafragmático(100), o los respiradores de presión negativa(101), están reservados, evidentemente, aquellos pacientes en los que la severidad del cuadro y el fracaso de otras medidas terapéuticas lo justifiquen.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Martín RJ, Pennock BE, Orr WC, Sarders MM, Rogers RE. Respiratory mechanics and timing during sleep in occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1980; 48: 432-437.
- 2- Fletcher EC. Recurrence of sleep apnea syndrome following tracheostomy A shift from obstructive to central apnea. *Chest* 1989; 96 ⁽¹⁾: 205-208.
- 3- Guilleminault C, Van den Noed J, Mitler M. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. En: Guilleminault C, Dement W, Editors. *Sleep apnea Syndromes*. New York, Alan R Liss, 1978: 1-11.
- 4.- Block A, Boysen P, Wynne J, Hunt L. Sleep apnea, hypopnea and oxygen de saturation in normal subjects. *N Eng J Med* 1979; 300: 513-517.
- 5.- Lugaresi E, Coccagna C, Cirignotta F et al. Breathing during sleep in normal and pathological conditions. *Adv Exp Med Biol* 1978; 99: 35-45.
- 6.- Webo P. Periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1974; 37: 899-903.
- 7- Carskadon M, Dement W. Respiration during sleep in the aged human. *J Gerontol* 198 1; 36: 899-903.
- 8- Block A, Wynne J, Boysen P. Sleep disorders breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980; 69: 75-79.
- 9.- White DP, Zwillich C, Pickett C et al. Central sleep apnea: improvement whit acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1816-1819.
- 10- Roehrs T, Conway W, Wittig R, Zorick P. Sleep complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances.. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 520-523.
11. Strohl KP, Altose HD. Oxygen saturation during breath-holding and during apneas in sleep in sleep. *Chest* 1984; 85: 181-186.

- 12- Dowdell WT, Javaheri S, Me Cinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome. Clinical and polysommographic features. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 871-879.
- 13- Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 1989; 96: 480-488.
- 14.- Roth T, Roehrs T, Conway W. Behavior morbidity of apnea. *Semin Respir Med* 1988; 9: 554-559.
- 15.- Schroeder J, Motta J, Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea. En: Guilleminault C, Dement W (Editors). *Sleep apnea syndromes*. New York, Alan R. Liss, 1978: 177-196.
- 16.- Sirignatta F, Nondini S, Schiavina M, Zucconi N, Coccagna G, Lugaresi E. Cheyne-Stokes breathing and systemic arterial pressure periodic pattern during sleep in central alveolar hypoventilation. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23⁽⁴⁾: 409-412.
- 17- Maza SS, Kotler NN, Parry WR. Doppler evaluation of changing cardiac dynamics during Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 1989; 95: 525-529.
- 18.- Tilkian A, Notta J, Guilleminault C. Cardiac arrhythmias in sleep apnea. En: Guilleminault C, Dement W. *Sleep apnea syndromes*. New York, Alan R Liss 1978: 197-210.
- 19.- Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Wil J, Martin R. Bradycardia during Sleep apnea: its characteristics and mechanisms. *J Clin Invest* 1982; 69: 1286-1292.
- 20.- Guilleminault C, Stoons R, Schneider M, Podszus T, Herman J, Von Wichert P. Central alveolar hypoventilation and sleep treatment by intermittent positive-pressure ventilation through nasal mask in an adult. *Chest* 1989; 96: 1210-1212.
- 21.- Monso E, Vidal R, Galdos L, de Gracia X, Morera J. Apneas prolongadas como forma de presentación de un síndrome de hypoventilación alveolar central. *Med Clin (Bare)* 1985; 85: 415-417.
- 22- Onal E, Lopata M, O'Connor T. Pathogenesis of apnea in hypersomnia sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 167-174.
- 23- Onal E, Lopata N. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 676-680.
- 24.- White DP. Central sleep apneas. En: *Principles and practice of sleep medicine*, Kryger N, Roth T, Dement W, Editors Saunders, 1989: 513-524.
- 25.- Sullivan C, Kozar L, Murphy E, Phillipson EA. Primary role of respiratory afferents in sustaining breathing rhythm. *J Appl Physiol* 1978; 45: 11-17.
- 26.- Cothe B, Altose N, Goldman HD. Effect of quiet sleep on resting and CO₂ -stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981; 50: 724-730.
- 27- Berthon-Jones H, Sullivan C. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 632-639.
- 28- Berthon-Jones M. Sullivan C. Ventilatory and arousal responses to hypereapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984; 57: 59-67.
- 29.- Douglas N, White D, Pickett C. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 758-762.

- 30- Cherniack N. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Eng J Med* 1981; 305: 325-330.
- 31- Cherniack N. Sleep apnea and its causes. *J Clin Invest* 1984; 73: 1501-1506.
- 32- Skatrud J, Dempsey J. Interactions of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983; 55: 813-822.
- 33- Bulow R. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand* 1963; 53 (suppl 209): 1-110.
- 34.- Dempsey JA, Skatrud JB. A sleep induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1163-1170.
- 35.- Cherniack NS, Von Euler C, Homma I, Kao FF. Experimentally induced Cheyne-Stokes breathing. *Respir Physiol* 1979; 37: 185-200.
- 36.- Weil JV. Sleep at high altitude. En: *Symposium on sleep disorders. Clinics in Chest Medicine* 1985; 6 ⁽⁴⁾ 615-821.
- 37- Lahiri S, Maret K, Sherpa MC. Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 1983; 52: 281-301.
- 38.- Bradley TD, Me Nicholas W, Rutherford R, Podkin J, Zamel N, Phillipson EA. Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 451-457.
- 39.- Garay S, Rapaport D, Sorkin B, Epstein M, Feinberg I, Goldring R. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 451 - 457.
- 40.- Hellins R, Balfour H, Turino C, Winters RW. Failure of autonomic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine* 1970; 49: 487-504.
- 41- Hunt CE, Natalon SV, Thompson TR et al. Central hypoventilation syndrome. Experience with bilateral phrenic nerve pacing in three neonates. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 2S.
- 42- Guilleminault C, Me Quitty J, Ariagno RL, Challemel MJ, Korobkin R, Me Clead RE. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants. *Pediatrics* 1982; 70 ⁽⁵⁾: 684-694.
- 43- Paton J, Swaminathan S, Sargent CH, Keens T. Hypoxic and hypereapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 368-372.
- 44,- Tassinari C, Dalla Bernardina P, Cirignotta F, Ambrosette T. Apnoeic periods and the respiratory related arousal patterns during sleep in the Pickwickian syndrome. *Bull Physiopathol Respir* 1972; S: 1087-1102,
- 45.- Zwillich C, Sutton F, Pierson S, Creagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilation drive in the obesityhypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975; 59: 343-348.
- 46.- White D. Ventilation and the control of respiration during sleep: normal mechanisms, pathologic nocturnal hypoventilation and central sleep apnea. En: *Cardiorespiratory disorders during sleep. Martin RJ (Editor). Futura Publishing Company, 1990: 53-109.*
- 47- Zwillich C, Pickett C, Nanson F, Weil JV. Disturbed sleep and prolonged apneas during nasal obstruction in normal man. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 158-160.
- 48.- Me Nicholas W, Tarle S, Cole P et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 625-629.

- 49.- Meimer D, Scharf S, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84: 184-185.
- 50.- Wilson S, Thach B, Brouillette R, Abu-Osba YK. Upper airway patency in the human infant. Influence of airway pressure and posture. *J Appl Physiol* 1980; 48: 500-504.
- 51.- White DP, Cadieux RJ, Lombard RM, Bixler E, Kales A, Zwillich C. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 972-975.
- 52.- Issa F, Sullivan C. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986; 90: 165-171.
- 53.- Pickens DL, Schefft G, Tharch BT. Ventilation and airway protective responses to pharyngeal stimulation in sleeping infants (abstract). *Ped Proc* 1986; 45: 318.
- 54.- Hoffstein V, Brown I, Bradley D, Zamel N. Upper airway properties in patients with central sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* - 1986; 133: A148.
- 55.- Hubert P, Meslier N, Pigeanne T, Dairien T, Racineaux JL. Traitment du syndrome, d'apnees du sommeil par pression positive continue. *Rev Natl Respir* 1986; 3: 133-138.
- 56.- Abad J, Parra O, Morera J. Utilidad de la presión positiva de la vía nasal en el tratamiento de la apnea central. *Med Clin (Bate)* 1988;91:636.
- 57.- Hales CA, Kazemi N. Clinical significance of pulmonary function test. Pulmonary function after uncomplicated myocardial infarction. *Chest* 1977; 72: 350-358.
- 58.- Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. *Clin Chest Med* 1985; 6: 563-575.
- 59.- Alex CG, Onal E, Lopata M. Upper airway obstruction during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 42-45.
- 60.- Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, Kripke D, Tisi C, Moser KM. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J* 1985; 78: 11-15.
- 61.- Dowell AR, Buckley CE, Cohen R, Whalen RE, Sieker HO, Durham NC. Cheyne-Stokes respiration: a review of clinical manifestations and critique of physiological mechanisms. *Arch Intern Med* 1971; 31: 277-281.
- 62.- Guyton A, Crowell J, Moore J. Basic oscillating mechanism of Cheyne-Stokes breathing. *Am J Physiol* 1979; 187: 185-200.
- 63.- Bonnet MR, Dexter JR, Arand DL. The effect of Triazolam on arousal and respiration in central sleep apnea patients. *Sleep* 1990; 13 (1): 31-41.
- 64.- Hanly PS, Millar TW, Ste1jes DC, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Am Int Med* 1989; 111: 777-782.
- 65.- Guilleminault C, Briskin JC, Greenfield MS, Silvestri R. The impact of autonomic nervous system dysfunction on breathing during sleep. *Sleep* 1981; 4: 263-278.
- 66.- Frank Y, Kravath RE, Inove K et al. Sleep apnea and hypoventilation syndrome associated with acquired nonprogressive dysautonomia. *Clinical Arm Neurol* 1980; 10: 18-22.
- 67.- Garcia-Bunwel L. Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
- 69.- Eriskin JC, Leluman KL, Guilleminault C. Shy-Drager syndrome and sleep apnea. En: Guilleminault C. Dement W (Editors). *Sleep apnea syndromes* Alan R Liss, 1978: 317-322.

- 70- Chokroverty S, Sachdeo R, Hasdeu L. Autonomic dysfunction and sleep apnea in olivopontocerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1984; 41:926-931.
- 71- Deveraux MW, Keane JR, Davis RL. Automatic respiratory failure associated with infarction of the medulla. *Arch Neurol* 1973; 29: 40-52.
- 72- Levin BL, Maryolis C. Acute failure of autonomic respirations secondary to a unilateral brainstem infarct. *Arm Neurol* 1977; 1: 583-586.
- 73- Krieger AJ, Rosornoff HL. Sleep induced apnea. Part 2: Respiratory failure after anterior spinal surgery. *J Neurosurg* 1974; 40 181- 185.
- 74.- White D, Miller F, Erickson R. Sleep apnea and nocturnal hypoventilation following western equine encephalitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 127: 132-138.
- 75.- Nill R, Robbins AW, Nessing R, Arora NS. Sleep apnea syndrome after poliomyelitis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 129-131.
- 76.- Tussiewicz K, Noldofsky H, Bryan AC, Bruan NH. Mechanics of the rib cage and diaphragm during sleep. *J Appl Physiol* 1977; 43: 600-602.
- 77- Smith P, Calverley P, Edwards R. Hypoxemia during sleep apnea syndrome after poliomyelitis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 129-131.
- 78- Smith P, Edwards R, Calverley P. Ventilation and breathing pattern during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1989; 96: 1346-1351.
- 79.- Buchsbaum HW, Martin WA, Turino GM et al. Chronic alveolar hypoventilation due to muscular dystrophy. *Neurology* 1968; 18: 319-327.
- 80.- Guilleminault C, Cumiskey J, Notta J, Lynne-Davies P. Respiration and hemodynamic study during wakefulness and sleep in myotonic dystrophy. *Sleep* 1978; 1: 19-31.
- 81- Cirignotta F, Nondini S, Zucconi M et al. Sleep related breathing impairment in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1987; 235: 80-85.
- 82- Spire JP, Nsu L, Holmes K. Sleep patterns in Myasthenia Gravis. *Neurology* 1982; 32: A123.
- 83- Lavie P, Klein E, Gudoth N et al. Further observations on sleep abnormalities in Kleine-Levin Syndrome: Abnormal breathing pattern during sleep. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1981; 52: 98-101.
- 84.- Mezon BL, West P, Israels J. Sleep breathing abnormalities in Kyphoscoliosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 617-621.
- 85.- Guilleminault C, Kurland C, Winckle R et al. Severe Kyphoscoliosis. Breathing and sleep. *Chest* 1981; 7: 626-630.
- 86.- White DP, Zwillich CW, Pickett CR, Findley LJ, Hudgel DW, Weil JV. Central sleep apnea: Improvement with acetazolamide therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 177.
- 87- Sharp J, Druz W, D'Scuza V. Effect of metabolic acidosis upon sleep apnea. *Chest* 1985; 87: 619-624.
- 88.- Kelly DN, Shannon DC. Treatment of apnea and excessive periodic breathing in the full-term infant. *Pediatrics* 1981; 68: 183-186.
- 89.- Gislason T, Almquist N, Boman C, Lindholm CE, Terenius L. Increased CSF opioid activity in sleep apnea syndrome. Regression after successful treatment. *Chest* 1989; 96: 250-254.

- 90.- Kaguwa S, Stafford MJ, Waggener TB, Severingshaus JW. No effect of Naloxone on hypoxia-induced ventilatory depression in adults. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1030-1034.
- 91.- Santiago TV, Remolina C, Scoles V, Edelman NH. Endorphins and the control of breathing. *N Eng J Med* 1981; 304: 1090-1195.
- 92.- Guillemineault C, Crowqe C, Quera-Salva MA, Miles L, Partinen M. Periodic leg movement, sleep fragmentation and central sleep apnea in two cases: reduction with Clonazepam. *Eur Respir J* 1988; 1 ⁽⁸⁾: 762-765.
- 93.- Nicholson AN, Smith PA, Stone BM, Bradwell AR, Coote JH. Altitude insomnia: studies during an expedition on Himalayas. *Sleep* 1988; II: 354 - 361.
- 94.- Sanders MH. Nasal CPAP effect on patterns of sleep apnea. *Chest* 1984; 86: 839-844.
- 95.- Sullivan CE, Grunstein R. Continuous positive airways pressure in sleep disordered breathing. En: *Principles and practice of sleep medicine*. Kryger MH, Roth T, Dement W. Saunders (Ed) 1989: 559-570.
- 96.- Martin R, Sanders H, Gray BA, Pennock BE. Acute and long term ventilatory effects of hypoxia in the adult sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 175-180.
- 97.- Cold AV, Bleceker HR, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 220-223.
- 98.- Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990; 97: 52-57.
- 99.- Kerby CR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal possitive pressure ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 738-740.
- 100.- Hyland RH, Jones NL, Powles AC, Lenkie S, Vanderlinden RC, Epstein SW. Primary alveolar hypoventilation treated with nocturnal electrophrenic respiration. *Am Rev Respir Dis* 1987; 117: 165-172.
- 101- Godfrey C, Man M, Jones R. Primary alveolar hypoventilation Managed by negative pressure ventilators. *Chest* 1987; 76: 219-221.