

# REPERCUSIONES DEL SÍNDROME DE APNEAS E HIPOPNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO SOBRE EL RENDIMIENTO FÍSICO

C. Sánchez-Lafuente Gémar\*, M. Rosales Jaldo\*, F. Rius Díaz\*\*, P. Vicente Gil\*.

\*Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. \*\*Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** comprobar si el Síndrome de apneas/hipopneas del sueño (SAOS) provoca un bajo rendimiento físico y si éste mejora con el tratamiento con CPAP nasal y objetivar si existe correlación entre dicho deterioro y los parámetros de severidad del mismo.

**MÉTODOS:** Incluimos 32 pacientes diagnosticados de SAOS (24 severos con un índice apneas/hipopneas (IAH)  $\geq 50$  y 8 moderados con un IAH entre 27 y 49), a los que se les realizó hemograma, proteinograma, gasometría arterial y prueba de ejercicio sobre tapiz rodante hasta esfuerzo máximo con determinación del consumo de oxígeno, antes y después de 30 días de tratamiento con CPAPn.

**RESULTADOS:** La potencia máxima alcanzada fue en severos de  $191,83 \pm 54$  vatios antes y  $215 \pm 57$  después del tratamiento ( $p < 0,001$ ) y en moderados de  $136,75 \pm 54$  y  $145,87 \pm 65$  ( $p < 0,05$ ) respectivamente, el consumo de oxígeno máximo pasó de  $2.851 \pm 575$  ml/min a  $3.220 \pm 569$  ( $p < 0,001$ ) en severos y de  $2.199 \pm 727$  a  $2.330 \pm 678$  en moderados ( $p < 0,05$ ), el consumo de oxígeno en el umbral anaerobio de  $1.647 \pm 277$  ml/min a  $2.012 \pm 328$  ( $p < 0,001$ ) y de  $1.316 \pm 489$  a  $1.432 \pm 602$  ( $p < 0,05$ ) respectivamente, y la ventilación minuto máxima de  $85,83 \pm 19$  litros a  $92,25 \pm 22$  ( $p < 0,05$ ) en los severos, no siendo significativa en los moderados. La  $\text{PaO}_2$  aumentó de  $84,87 \pm 8,4$  a  $93,31 \pm 6,5$  ( $p < 0,05$ ) en severos y de  $79,97 \pm 8,6$  a  $87,8 \pm 8,1$  ( $p < 0,001$ ) en moderados, la  $\text{PaCO}_2$  disminuyó de  $43,33 \pm 2,1$  a  $40,77 \pm 2,7$  ( $p < 0,05$ ) y de  $44,38 \pm 3,5$  a  $42,73 \pm 3,4$  ( $p < 0,05$ ) respectivamente, la hemoglobina lo hizo en un  $8,41\%$  ( $p < 0,001$ ) en los severos y el hematocrito en un  $3,55\%$  ( $p < 0,001$ ) en los severos. No hemos encontrado correlaciones lineales entre los parámetros de severidad del SAOS y los deterioros y mejorías objetivadas.

**CONCLUSIONES:** En los pacientes estudiados, tras un mes de tratamiento con CPAP, mejoraron su rendimiento físico, pero ninguno de los parámetros ergométricos se correlacionó con la gravedad del SAOS.

**Palabras clave:** SAOS. Síndrome de apneas/hipopneas del sueño, Test de ejercicio, Ergometría, Consumo de oxígeno máximo, Umbral anaerobio, Tratamiento con CPAP nasal, Calidad de vida.

## EFFECTS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA-HYPOPNOEA SYNDROME ON PHYSICAL PERFORMANCE

### SUMMARY

**OBJECTIVES:** to determine if Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (SAHS) is a cause of low physical performance, if physical performance is improved with nasal CPAP treatment and to study if there is a relationship between deterioration in physical performance and increased severity parameters of SAHS.

**METHODS:** we conducted 32 patients diagnosed with SAHS (24 patients with severe SAHS measured as an apnea-hypopnea index -AHI- of  $\geq 50$  and 8 with moderate SAHS with AHI between 27-49) to undergo an exercise test on a treadmill up to maximum force before and after 30 days of treatment with nasal CPAP. Blood samples were taken at each test (haemogram, proteinogram, arterial gasometry) and measure of oxygen consumption was registered, before and after treatment.

**RESULTS:** patients with severe SAHS reached a maximum potential of  $191,83 \pm 54$  Watts before and  $215 \pm 57$  Watts after treatment ( $p < 0,001$ ), while moderate SAHS patients reached  $136,75 \pm 54$  and  $145,87 \pm 65$  ( $p < 0,05$ ) respectively. Maximum oxygen consumption ranged from  $2.851 \pm 575$  ml/min to  $3.220 \pm 569$  ( $p < 0,001$ ) in patients with severe SAHS and from  $2.199 \pm 727$  ml/min to  $2.330 \pm 678$  ( $p < 0,05$ ) in moderate SAHS patients. Oxygen consumption in the anaerobic threshold varied from  $1,647 \pm 277$  ml/min to  $2,012 \pm 328$  ( $p < 0,001$ ) and from  $1,316 \pm 489$  to  $1,432 \pm 602$  ( $p < 0,05$ ) respectively, and the maximum ventilation per minute from  $85,83 \pm 19$  litres to  $92,25 \pm 22$  ( $p < 0,05$ ) in the severe and with no significant change in the moderates. The  $\text{PaO}_2$  increased from  $84,87 \pm 8,4$  to  $93,31 \pm 6,5$  ( $p < 0,05$ ) in the severe and from  $79,97 \pm 8,6$  to  $87,8 \pm 8,1$  ( $p < 0,001$ ) in the moderates, the  $\text{PaCO}_2$  reduced from  $43,33 \pm 2,1$  to  $40,77 \pm 2,7$  ( $p < 0,05$ ) and from  $44,38 \pm 3,5$  to  $42,73 \pm 3,4$  ( $p < 0,05$ ) respectively, the haemoglobin was  $8,41\%$  ( $p < 0,001$ ) and the haematocrit  $3,55\%$  ( $p < 0,001$ ) in the severe. No lineal correlations were found between the SAHS severity parameters and the objective deteriorations and improvements.

**CONCLUSIONS:** In our patients, after a month of treatment with CPAP, improvement in physical performance was observed, but no correlation between the the ergometric parameters and severity of SAHS was found.

**Key words:** SAHS. Sleep apnoea-hypopnoea syndrome, Exercise test, Ergometry, Maximum oxygen consumption, Anaerobic threshold, Treatment with nasal CPAP, Quality of life.

Recibido: 31 de diciembre de 2004. Aceptado: 17 de octubre de 2005

Correspondencia:  
Carlos Sánchez-Lafuente Gémar  
Cueva de la Pileta, 30  
29018 Málaga  
cslafuente@telefonica.net

## INTRODUCCIÓN

Los repetidos episodios de apnea durante el sueño que presentan los pacientes que padecen el síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño (SAOS), producen hipoxemia, hipercapnia y fragmentación del sueño, lo que dará lugar a una "deuda de sueño"<sup>1</sup> que se traduce en excesiva somnolencia diurna,<sup>2</sup> cambios en la personalidad o en el humor, déficit de memoria, falta de atención, impotencia sexual, etc.<sup>2,3</sup>

El tratamiento de elección del SAOS es la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea mediante mascarilla nasal (CPAPn) durante las horas de sueño,<sup>4,8</sup> que al evitar los trastornos respiratorios durante el mismo y normalizar su arquitectura, consigue hacer desaparecer la mayoría de las alteraciones que el SAOS da lugar, en especial la somnolencia y los trastornos cognitivos.<sup>9</sup>

Varios autores han señalado,<sup>10-19</sup> que los pacientes con SAOS severo sufren un deterioro físico secundario a la deuda de sueño, basándose en cuestionarios subjetivos de calidad de vida y escalas de somnolencia y muy pocos lo han medido mediante test de esfuerzo.<sup>20-23</sup> De estos últimos, Konermann y cols.<sup>22</sup> en el año 1996, hacen un seguimiento de 30 pacientes diagnosticados de SAOS severo, a los que miden la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía doppler, la eficacia cardiovascular mediante un test de esfuerzo en estado estable a las dos semanas y a los seis meses de seguir el tratamiento, concluyendo que la función diastólica ventricular izquierda aumentó significativamente a las dos semanas (9,3%), pero no a los seis meses; el rendimiento máximo (ejercicio en estado estable) aumentó de forma significativa a las dos semanas (10%) y a los seis meses (17,5%); la frecuencia cardíaca máxima al final del ejercicio disminuyó de forma significativa en los dos periodos (13,5% y 6,5% respectivamente); y que hubo una disminución significativa de la presión arterial sistólica sólo en la medición realizada a los seis meses (14,9%).

Vanuxem y cols.<sup>21</sup> en 1997, realizan en 11 pacientes con SAOS severo, un test de esfuerzo máximo con determinación del consumo de oxígeno en cicloergómetro antes del tratamiento, extrayendo muestras de sangre para el análisis del ácido láctico a lo largo de la prueba y comparan los resultados obtenidos con un grupo control, encontrando que los sujetos con SAOS alcanzan potencias y consumos de oxígeno máximos más bajos que los normales y que las concentraciones máximas de lactato en sangre eran significativamente más bajas en los pacientes con SAOS y la tasa de eliminación de lactato, calculada a los 30 minutos del período de recuperación, estaba reducida.

Taguchi y cols.<sup>23</sup> en 1997, realizan test de ejercicio con medición del consumo de oxígeno máximo antes y después del tratamiento, en tan sólo 6 pacientes con SAOS severo, a los que realizan pruebas funcionales res-

piratorias, polisomnografía nocturna y ajuste de la presión de CPAP el primer día del estudio, el segundo día les realizan una prueba de ejercicio en cicloergómetro, hasta el agotamiento, con determinación del consumo de oxígeno máximo (previamente se les extraía sangre arterial para analizar las presiones de los gases sanguíneos y la concentración de hemoglobina), aplican los días 2 a 7 el tratamiento con CPAP nasal y finalmente el día 8 les realizan una nueva prueba de ejercicio y una nueva extracción de sangre arterial. Las conclusiones aportadas fueron: que la PaO<sub>2</sub> aumentó de forma significativa tras el tratamiento (6,33%), la PaCO<sub>2</sub> disminuyó significativamente en la segunda medida (-8,02%) y el V'O<sub>2max</sub> mejoró un 15,42% (p<0,05), no encontrando cambios significativos ni en el resto de parámetros ergométricos ni analíticos analizados.

Finalmente Shiffiett y cols.<sup>20</sup> en el año 2001, realizan en nueve sujetos con SAOS pruebas de ejercicio submáximas (75% de la frecuencia cardíaca máxima teórica), dos antes (para comprobar que no había diferencias significativas con respecto al primero, es decir, no existía una mejoría de los parámetros del ejercicio achacables a la habituación) y otra cuatro semanas después del tratamiento con CPAPn, obteniendo que después del tratamiento con CPAP, la frecuencia cardíaca al 60% del V'O<sub>2max</sub> teórico era significativamente más baja; antes del tratamiento los pacientes requirieron para realizar el ejercicio un 63% de su V'O<sub>2max</sub> teórico, mientras que tras el tratamiento sólo requirieron un 51%, respecto al mismo; el V'O<sub>2</sub> al 60% de la potencia máxima teórica, no cambió después del tratamiento; por último no encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial sistólica en reposo, antes y después del tratamiento.

Como vemos, estos autores, utilizan test de esfuerzos submáximos o la eficacia cardiovascular para demostrar la mejoría del rendimiento físico, salvo Taguchi y col. que aunque se basan en las diferencias obtenidas entre dos test de esfuerzos máximos con determinación del consumo de oxígeno máximo, realizan su estudio a tan sólo seis pacientes y con un periodo de tiempo muy corto de tratamiento con CPAPn (de sólo 7 días).

Por ello, diseñamos un protocolo de trabajo con los siguientes objetivos:

- 1º. Comprobar si en los pacientes con SAOS existe deterioro físico y determinar el efecto de la CPAPn sobre el rendimiento físico, mediante la realización de pruebas de esfuerzo máximas con determinación del consumo de oxígeno.
- 2º. Correlacionar los parámetros ergométricos con los parámetros de severidad del Síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Debido a su naturaleza, este tipo de estudios no pueden realizarse de un modo ciego, lo que intentamos

paliar de la siguiente forma: para que los pacientes no se influenciaron en la realización de las pruebas de ejercicio, no fueron informados sobre el fin último del estudio y siempre intentamos incentivarlos para que llegaran al agotamiento. Por otro lado, se analizaron los resultados una vez concluido el estudio de todos los pacientes.

*Población estudiada:* Pacientes diagnosticados de SAOS, mediante poligrafía respiratoria en la Unidad de Sueño del Hospital "Virgen de la Victoria" de Málaga (España), entre junio de 2001 y junio de 2003 y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: que presentaran un síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño con una severidad moderada (IAH entre 27 y 49) o severa (IAH  $\geq 50$ ) y que precisaran tratamiento con CPAP nasal, siendo excluidos aquellos que tenían antecedentes personales de enfermedad cardiocirculatoria (excepto hipertensión arterial controlada con medicación no beta-bloqueante), respiratoria, neurológica o musculoesquelética que pudiera interferir en los resultados de las pruebas de ejercicio físico o pruebas funcionales respiratorias basales anormales. A lo largo del estudio, se excluyeron a los que no cumplían los criterios de esfuerzo máximo en alguno de los dos test de ejercicio o no habían utilizado la CPAPn al menos una media de 5 horas diarias.

*Estudio de función pulmonar:* Se les realizaba espirometría y test de difusión con un equipo Masterscreen-Body (Jaeger, Würzburg, Germany), midiéndose los parámetros espirométricos usuales y la capacidad de difusión mediante respiración única (DLCO<sub>SB</sub>). Se aceptaron para el estudio aquellos pacientes con FVC y FEV<sub>1</sub> superiores al 75% y DLCO<sub>SB</sub> superior al 70% respecto a los valores teóricos de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS).

*Estudio de sueño e instauración del tratamiento:* Los estudios poligráficos respiratorios fueron realizados con un polígrafo respiratorio debidamente validado,<sup>25</sup> modelo Sibel Home-300 (Sibel S.A.; Barcelona; España), por un técnico especializado y posteriormente analizados siempre por el mismo Médico de nuestra Unidad de Sueño.

Con el polígrafo respiratorio registramos: flujo nasal y oral con termistor, movimientos de la pared torácica y abdominal mediante bandas, saturación de oxígeno, tiempo total de estudio (en %) en el que la saturación de oxígeno es inferior al 90% (T<sub>90</sub>), frecuencia cardíaca, ronquido y posición corporal. A la mañana siguiente al estudio nocturno se evaluaban las señales en la pantalla del ordenador para realizar una valoración visual de los registros. Los episodios respiratorios se señalaban manualmente según los siguientes criterios: apnea, el cese del flujo aéreo  $\geq 10$  s.<sup>26</sup>; hipopnea, cualquier reducción  $>50\%$  del flujo aéreo  $\geq 10$  s. acompañado con una caída de la saturación de oxígeno  $\geq 4\%$ .<sup>27</sup>

Durante la noche siguiente del diagnóstico se realizaba el ajuste de la CPAP nasal mediante una auto-CPAP (Eclipse; Taema. Francia).

A la semana de utilizar la CPAP nasal (se le daba tiempo al paciente para acomodarse) se realizaba una pulsioximetría nocturna (probablemente 8 horas de sueño) con el equipo de CPAP puesto, para comprobar que los descensos en la SaO<sub>2</sub> habían desaparecido. Para ello utilizamos un pulsioxímetro Pulsox-3i de Minolta (Pulsox-3i; Minolta Medical Imaging, Wayne, NJ).

*Test de ejercicio:* Todos los test de esfuerzo se realizaron en la Unidad de Pruebas Funcionales Respiratorias de nuestro Hospital por el mismo equipo técnico (médico, enfermera y auxiliar de clínica), a primera hora de la mañana, en cinta rodante (PowerJob, Sport Engineering Limited, Birmingham, England) y aplicándoseles a todos el protocolo de Bruce<sup>28</sup>.

Utilizamos un equipo Oxycon Delta (Jaeger; Holanda) para medir los siguientes parámetros: consumo de oxígeno (V'O<sub>2</sub>) y producción de CO<sub>2</sub> (V'CO<sub>2</sub>) respiración a respiración; determinación del umbral anaerobio (AT) mediante el *v-slope*<sup>29</sup>, ventilación minuto (V'E), volumen corriente (VT), frecuencia respiratoria (RR), frecuencia cardíaca (HR), equivalente ventilatorio para el oxígeno y el dióxido de carbono, pulso de oxígeno, relación volumen corriente/espacio muerto (VD/VT), presión end tidal del dióxido de carbono (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) y monitorización de 12 canales de electrocardiografía a tiempo real durante toda la prueba.

La saturación de oxígeno se mide continuamente durante la prueba de esfuerzo mediante pulsioximetría (NPB-195; Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA).

Los valores teóricos del V'O<sub>2max</sub> se obtuvieron utilizando las fórmulas de Bruce para personas sedentarias<sup>30,31</sup>, debidamente corregidas con el sobrepeso que presentaban la mayoría de los pacientes.

Antes de iniciar cada una de las ergometrías se pedía a los pacientes que se esforzaran al máximo y que nos indicaran cuando se encontraban agotados (no obstante siempre se intentó incentivarlos para que realizaran un poco más de esfuerzo).

Las muestras de sangre capilar que se extrajeron antes e inmediatamente después de la realización de las pruebas de esfuerzo, se analizaron en un gasómetro (Rapid-Lab 800; Chiron Diagnostics Corporation, East Walpole, MA), con el cual a la vez que determinábamos pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> y CO<sub>3</sub>H, medíamos hemoglobina y hematocrito, éstos dos últimos parámetros mediante cromatografía.

Considerábamos que el esfuerzo había sido máximo si se cumplían los tres criterios siguientes: pH tras el ejercicio  $\leq 7,35$ ; caída del bicarbonato  $\geq 4$  mEq/l o aumento del lactato  $\geq 4,5$  mEq/l y cociente respiratorio (V'CO<sub>2</sub>/V'O<sub>2</sub>) en la fase de recuperación [R]  $\geq 1,09$ .<sup>24</sup>

La presión arterial se medía con un esfigmomanómetro de brazo en reposo e inmediatamente después de

haber terminado la prueba, no detectándose en ningún caso un aumento excesivo a pesar de que 16 de los pacientes eran hipertensos en tratamiento.

*Estudios analíticos:* Los días de la primera y segunda prueba de ejercicio se realizó una gasometría y se midieron el número de hemáties, albúmina y proteínas totales en sangre venosa.

*Análisis estadístico:* Los resultados se presentan como media  $\pm$  S.D. Las comparaciones de los resultados fueron realizadas mediante la *t-student* para datos pareados. La "p" se consideró estadísticamente significativa por debajo de 0,05.

A las comparaciones realizadas entre los diferentes grupos, se les aplicó la *t-student* para datos no pareados de igual o diferente varianza (previamente se había realizado el cálculo de la varianza de los grupos), considerándose igualmente la "p" estadísticamente significativa cuando su valor se encontraba por debajo de 0,05.

También se han realizado índices de correlación lineal entre los diferentes parámetros estudiados y los criterios de severidad del SAOS, considerándose que existe correlación lineal cuando el índice de correlación es cercano a 1 ó -1.

*Protocolo de estudio:* Todos los pacientes diagnosticados de SAOS durante el periodo de inclusión, con un índice apneas/hipopneas  $\geq 27$  y una vez titulada la presión de la CPAPn, (no entregándose éste equipo al paciente hasta la segunda visita) eran remitidos al gabinete de pruebas funcionales respiratorias para su inclusión en el presente estudio.

#### 1. Primera visita:

- Revisión del historial clínico del paciente, para comprobar que el paciente cumplía los criterios de inclusión.
- Información al paciente del estudio y firma del consentimiento informado.
- Realización de pruebas funcionales respiratorias para comprobar la normalidad de las mismas en reposo.

#### 2. Segunda visita:

- Realización del primer test de ejercicio y comprobación de que éste cumplía los criterios de esfuerzo máximo.
- Anotación en el historial del número de horas de uso que tenía la máquina de CPAPn antes de iniciar el tratamiento y entrega de la misma al paciente, con indicación de que se la pusiera todas las noches al menos 5 horas.
- Cita para el segundo test de ejercicio a los 30 días.

#### 3. Tercera visita (a los 7 días del inicio del tratamiento):

- Se le facilitaba al paciente un pulsioxímetro que se colocaba en su domicilio durante una noche completa a la vez que la CPAP nasal.

#### 4. Cuarta visita (a los 30 días del inicio del tratamiento):

- Comprobación del número de horas que el paciente había utilizado la máquina de CPAPn, siendo excluido todo aquel que no la hubiera utilizado una media de 5 horas diarias.
- Realización del segundo test de ejercicio y comprobación de que éste cumplía los criterios de esfuerzo máximo.

## RESULTADOS

Se incluyeron de forma aleatoria 24 pacientes con SAOS severo (22 hombres y 2 mujeres), con una edad media de  $47,5 \pm 10,2$  años y un índice de masa corporal [IMC] de  $39,97 \pm 4,82$  (media  $\pm$  S.D.) y 8 pacientes con SAOS moderado (6 hombres y 2 mujeres) con una edad media de  $54,1 \pm 8,5$  años y un IMC de  $28,12 \pm 3,62$ . De los 32, sólo 2 eran fumadores activos (el resto o no habían fumado nunca o abandonaron el hábito tabáquico hacía más de un año).

Se excluyeron durante el estudio cinco pacientes, dos por no haber usado la CPAPn un mínimo de 5 horas diarias y los otros tres porque la segunda ergometría no cumplía los criterios de esfuerzo máximo.

La media del IAH antes del tratamiento fue de  $66,59 \pm 12,62$  en los severos y de  $35,2 \pm 6,27$  en los moderados; del uso de la CPAPn de  $5,71 \pm 0,73$  horas/día y de la presión de la CPAP nasal de  $7,96 \pm 0,82$  cmH<sub>2</sub>O.

En la tabla 1 se recogen los parámetros espirométricos y la DLCOsb de nuestros pacientes, que como se pudo observar se encontraban en rango normal, apreciándose un FVC menor en el grupo de pacientes severos que tenían un mayor grado de obesidad.

El número total de desaturaciones ( $\geq 4\%$ ) medidas durante el estudio de sueño realizado antes del tratamiento fue de  $454,54 \pm 154,99$  y tras el mismo de  $13,79 \pm 12,25$  ( $p < 0,001$ ) en los pacientes severos y de

TABLA 1  
PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR ANTES  
DEL TRATAMIENTO

	<b>Severos IAH <math>\geq 50</math> (n=24) Media <math>\pm</math> S.D.</b>	<b>Moderados IAH: 27-49 (n=8) Media <math>\pm</math> S.D.</b>
FVC%	96,7 $\pm$ 13,02	120 $\pm$ 8,49
FEV <sub>1</sub> %	102 $\pm$ 13,67	113 $\pm$ 8,29
FEV <sub>1</sub> /FVC%	83,11 $\pm$ 6,04	88 $\pm$ 4,29
DLCOsb%	91,06 $\pm$ 10,80	101 $\pm$ 14,56

278,12±63,31 antes y 8,63±12,82 ( $p<0,001$ ) después en los pacientes moderados y el  $T_{90}$  fue de 23,56%±18,23 antes y 0,76%±1,86 después ( $p<0,001$ ) en los pacientes severos y 14,98±9,18 antes y 0,04±0,06 ( $p<0,001$ ) después en los moderados.

El peso corporal de los pacientes no varió significativamente, ni el número de hematíes por  $\text{mm}^3$ , albúmina y proteínas totales. La  $\text{PaO}_2$  y la  $\text{PaCO}_2$  mejoraron significativamente después del tratamiento en moderados y severos y la hemoglobina y el hematocrito solo en pacientes severos (tabla 2).

Con respecto a los parámetros ergométricos a esfuerzo máximo (tabla 3), no cambiaron significativamente la frecuencia cardíaca ni la frecuencia respiratoria, encontrándose diferencias significativas en la potencia máxima alcanzada, ventilación minuto, volumen corriente, consumo de oxígeno y pulso de oxígeno en los pacientes con SAOS severo, mientras que en los SAOS moderados solo en potencia máxima, consumo de oxígeno y pulso de oxígeno.

Igualmente encontramos diferencias significativas en el consumo de oxígeno en el umbral anaerobio en ambos grupos (tabla 3).

TABLA 2  
PESO CORPORAL Y PARÁMETROS ANALÍTICOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CPAPn

	Severos IAH≥50 (n=24)		Moderados IAH: 27-49 (n=8)	
	Antes	Después	Antes	Después
Peso (kg)	103,1 ± 17,07	103,2 ± 17,5	90,8 ± 9,65	90 ± 9,45
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	84,87 ± 8,4	93,31 ± 6,5 *	79,97 ± 8,6	87,8 ± 8,1 **
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	43,33 ± 2,1	40,77 ± 2,7 *	44,38 ± 3,5	42,73 ± 3,4 *
Hemoglobina (gr/100 ml)	16,75 ± 1,3	15,45 ± 1,4 **	15,30 ± 1,0	15,32 ± 0,6
Hematocrito (%)	47,2 ± 4,1	45,58 ± 4,2 **	44,87 ± 3,0	45,22 ± 1,8
Hematíes ( $\text{n}^\circ/\text{mm}^3$ en miles)	4.898 ± 242	4.840 ± 199	4.783 ± 388	4.881 ± 328
Abúmina (gr/dl)	4,37 ± 0,33	4,41 ± 0,30	4,34 ± 0,26	4,32 ± 0,24
Proteínas totales (gr/dl)	7,43 ± 0,51	7,50 ± 0,59	7,40 ± 0,39	7,41 ± 0,44

Valores: media ± S.D. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

TABLA 3  
PARÁMETROS ERGOMÉTRICOS A ESFUERZO MÁXIMO Y EN EL UMBRAL ANAEROBIO ANTES Y DESPUÉS DE 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON CPAPn

	Severos IAH≥50 (n=24)		Moderados IAH: 27-49 (n=8)	
	Antes	Después	Antes	Después
<i>Parámetros a esfuerzo máximo</i>				
Potencia (vatios)	191,83 ± 54	215 ± 57 **	136,75 ± 54	145,87 ± 65 *
V'E (l/min)	85,83 ± 19	92,25 ± 22 *	70,00 ± 22	70,93 ± 21
VT (ml)	2.263 ± 463	2.327 ± 529 *	2.294 ± 636	2.178 ± 694
FR ( $\text{min}^{-1}$ )	37,5 ± 6,81	39,7 ± 8,33	31 ± 7,27	32,3 ± 6,27
$\dot{V}\text{O}_2$ (ml/min)	2.851 ± 575	3.220 ± 659 **	2.199 ± 727	2330 ± 678 *
$\dot{V}\text{O}_2$ (%)	86,83 ± 6,8	97,58 ± 7,9 **	96,75 ± 13	103,62 ± 11 *
FC ( $\text{min}^{-1}$ )	161,87 ± 10,86	162,29 ± 10,85	150,25 ± 9,72	149 ± 13,52
Pulso de oxígeno (ml/latido)	17,79 ± 3,2	19,84 ± 3,8 **	14,5 ± 4,4	15,4 ± 3,9 *
<i>Parámetros en el umbral anaerobio</i>				
$\dot{V}\text{O}_2$ AT (ml/min)	1.647 ± 277	2.012 ± 328 **	1.316 ± 489	1.432 ± 602 *
$\dot{V}\text{O}_2$ (%)	50,37 ± 7,5	61,95 ± 8,6 **	57 ± 7,3	62,5 ± 11 *

V'E: ventilación minuto; VT: volumen corriente; FR: frecuencia respiratoria;  $\dot{V}\text{O}_2$ : consumo de oxígeno;  $\dot{V}\text{O}_2$  (%):  $\dot{V}\text{O}_2$  max comparado con el  $\dot{V}\text{O}_2$  max teórico en %; FC: frecuencia cardíaca;  $\dot{V}\text{O}_2$  AT: consumo de oxígeno en el umbral anaerobio;  $\dot{V}\text{O}_2$  AT (%):  $\dot{V}\text{O}_2$  AT comparado con el  $\dot{V}\text{O}_2$  max teórico en %.

Valores: media ± S.D. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

En la figura 1, se aprecia la evolución del  $\dot{V}O_2$  max respecto a su teórico (%) y del  $\dot{V}O_2$  en el umbral anaerobio respecto al  $\dot{V}O_2$  max teórico (%) después del tratamiento, en los pacientes con SAOS severo y moderado.

#### Comparaciones según el índice apneas/hipopneas

En este punto hemos de aclarar, que en la primera parte de nuestros resultados se recogen todos los pacientes severos en un solo grupo, para poder compararlos con los obtenidos por otros autores, que solo habían estudiado pacientes con SAOS severo (IAH  $\geq 50$ ); ahora se presentan nuestros resultados dividiendo a los pacientes en tres grupos: moderados (IAH < 50), severos (IAH entre 50 y 65) y muy severos (IAH > 65),

para compararlos entre sí y comprobar si la mejoría de los diferentes parámetros es lineal con la severidad del SAOS.

El  $\dot{V}O_2$  max respecto al teórico era del 88% en los pacientes muy severos, del 85% en los severos y del 96,75% en los moderados. En la tabla 4 se recogen las variaciones porcentuales de los principales parámetros ergométricos y analíticos obtenidas tras el tratamiento con CPAP en los tres grupos.

#### Correlaciones lineales

Después de comparar el IAH, con los parámetros ergométricos y no ergométricos basales y con las variaciones obtenidas después del tratamiento, no hemos encontrado correlación lineal en ninguna de ellas.

TABLA 4  
VARIACIÓN PORCENTUAL OBTENIDA CON EL TRATAMIENTO CON CPAPn EN LOS PARÁMETROS ERGOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS

	SAOS moderado IAH: 27-49 (n=8)	SAOS severo IAH: 50-65 (n=14)	SAOS muy severo IAH>65 (n=10)
Potencia	+ 6,44%	+ 12,76%	+13,62%
$\dot{V}O_2$ max	+ 8,17%	+ 12,69%	+ 13,26%
Pulso de oxígeno	+ 8,96%	+ 11,90%	+ 11,09%
$\dot{V}O_2$ AT	+ 9,22%	+ 26,06%	+ 18,08%
Hemoglobina	+ 0,37%	- 3,43%	- 4,03%
Hematocrito	+ 1	- 3,23%	- 3,58%
PaO <sub>2</sub>	+ 8,96%	+ 9,7%	+10,64%
PaCO <sub>2</sub>	- 2,07%	- 4,23%	- 5,87%

$\dot{V}O_2$  max: consumo de oxígeno a esfuerzo máximo;  $\dot{V}O_2$  AT: consumo de oxígeno en el umbral anaerobio.

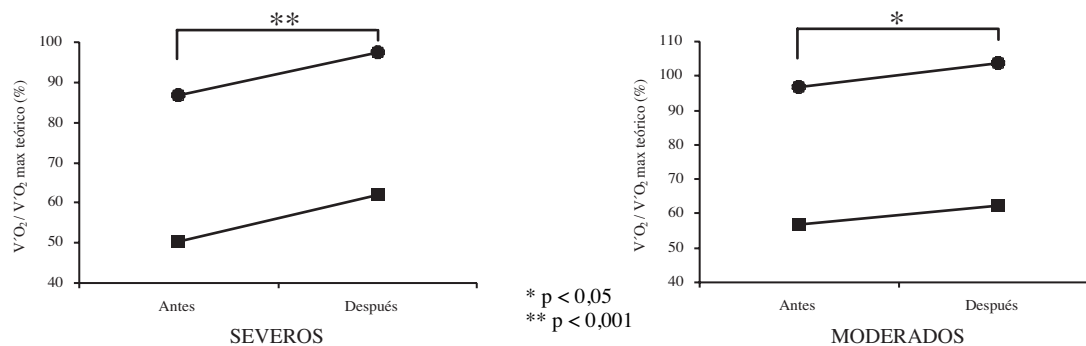


Fig. 1. Evolución del consumo de oxígeno máximo ( $\bullet$ — $\bullet$ ) y del consumo de oxígeno en el umbral anaerobio ( $\blacksquare$ — $\blacksquare$ ) con el tratamiento en los pacientes con SAOS severo (n=24) y SAOS moderado (n=8) (valores en % respecto al consumo de oxígeno máximo teórico).

## DISCUSIÓN

Se podría achacar una mejoría de la tolerancia al ejercicio a la habituación, cuando los pacientes realizan pruebas repetidas. Shiffiett y cols<sup>20</sup> realizaron pruebas de ejercicio a los sujetos de su estudio en dos ocasiones antes de comenzar el tratamiento con CPAPn, y no

encontraron ningún cambio significativo en los parámetros de ejercicio entre las dos pruebas.

Igualmente se podría discutir el haber realizado los estudios de sueño mediante poligrafía respiratoria (PR) y no polisomnografía (PSG). Douglas y cols<sup>32</sup> eliminaron las variables neurofisiológicas de la PSG, encontrando que el diagnóstico varió en muy pocos casos respecto a

la PSG completa, concluyendo que la utilización de ésta en la clínica tiene poca utilidad. Hoy en día, la recomendación más subrayada por grupos de expertos y sociedades científicas es que cada equipo de PR ha de ser validado con la PSG estándar, para evitar tanto los falsos positivos como negativos.<sup>33</sup> Por ello nosotros utilizamos un polígrafo respiratorio validado por Ballester y cols.<sup>25</sup>

Siempre hemos tenido en cuenta la obesidad que presentaban algunos pacientes, por lo que corregimos el  $\dot{V}O_{2max}$  teórico con el peso de los mismos. De todas formas, nuestros pacientes no modificaron significativamente su peso durante el periodo del estudio, por lo que este parámetro no pudo influir en la mejoría del rendimiento físico observado.

Tras analizar los resultados, encontramos una significativa mejoría en la potencia desarrollada,  $\dot{V}E_{max}$ ,  $\dot{V}O_{2max}$ ,  $\dot{V}O_2$  en el UA,  $PaO_2$  y un descenso del hematocrito, hemoglobina,  $PaCO_2$ .

Con respecto a la potencia máxima, los pacientes alcanzaron un nivel de ejercicio más elevado en la ergometría realizada tras el tratamiento, ya que ésta fue un 12,07% superior a la alcanzada en la ergometría previa ( $p < 0,001$ ). Este aumento de la potencia es muy semejante al comunicado por Konnermann y cols,<sup>22</sup> los cuales utilizando solo la "eficiencia cardiovascular" como un índice para el ejercicio, encuentran la carga de trabajo en pacientes con SAOS severo a esfuerzo máximo aumentada un 10% a las dos semanas de tratamiento con CPAP y un 17,5% después de seis meses. En cambio en el trabajo de Taguchi y cols,<sup>23</sup> este parámetro (referido como tiempo total de ejercicio), no varió significativamente.

Nuestros pacientes mostraron un aumento del  $\dot{V}O_{2max}$  del 12,94% $\pm$ 5,56, tras seguir tratamiento durante 30 días ( $p < 0,001$ ). Taguchi y cols,<sup>23</sup> comunican también un aumento del 15,4% $\pm$ 10,94 tras 7 días de tratamiento con CPAP nasal ( $p < 0,05$ ). Sorprende que pacientes que no habían mejorado la potencia en la prueba realizada tras el tratamiento, pueden conseguir mejorar su  $\dot{V}O_{2max}$  en la cuantía anteriormente referida.

Los sujetos de nuestro estudio, tenían un  $\dot{V}O_{2max}$  rozando el límite de la normalidad (86,83%), alcanzando un 97,58% después del tratamiento.

Uno de los parámetros de esfuerzo que no varió significativamente fue la frecuencia cardíaca máxima, a pesar de haber aumentado la potencia máxima alcanzada en el segundo ejercicio, lo cual se explicaría porque el aumento del gasto cardíaco que ha tenido que producirse para poder aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos, se ha debido realizar a expensas del aumento del volumen sistólico.

Con respecto al  $\dot{V}O_2$  en el UA, todos nuestros pacientes severos, tenían en la primera prueba de ejercicio un  $\dot{V}O_2$  en el UA por encima del límite de la normalidad y después del tratamiento con CPAP encontramos una mejoría del 22,14% ( $p < 0,001$ ), lo que significa que el UA se ha desplazado hacia la derecha, con el consi-

guiente retraso en el inicio del metabolismo anaerobio y subsecuentemente del comienzo de la acumulación de ácido láctico y la aparición de fatiga muscular. En resumen podemos decir, que en estos pacientes, ha mejorado el aporte de oxígeno al músculo en ejercicio, es decir su metabolismo aeróbico. Hasta ahora ninguno de los autores que han realizado estudios parecidos al nuestro,<sup>20,22,23</sup> habían comunicado cambios significativos de este parámetro tras el tratamiento con CPAP nasal en pacientes con SAOS severo. Shiffiett y cols<sup>20</sup> realizan esfuerzos submáximos (es decir en estado estable) y por lo tanto no miden este parámetro y Taguchi y cols,<sup>23</sup> consiguen un aumento del  $\dot{V}O_{2max}$  sin aumento significativo del  $\dot{V}O_2$  en el UA, a lo que no encontramos explicación, ya que no entendemos una mejora significativa del rendimiento final sin aumento de la potencia y sin desplazamiento del umbral anaerobio hacia la derecha, es decir sin que haya mejorado el metabolismo aeróbico del músculo en ejercicio.

Cuando analizamos los cambios producidos en la hemoglobina y el hematocrito, a diferencia de lo que comunican Taguchi y cols<sup>23</sup> en su trabajo, nosotros sí encontramos diferencias significativas de dichos parámetros en nuestros pacientes, en los que ambos parámetros disminuyeron significativamente después del tratamiento. Esta diferencia con dichos autores hay que achacarla al escaso número de días transcurridos entre las dos pruebas realizadas por ellos (sólo 7).

Tanto en la  $PaO_2$  como en la  $PaCO_2$  hemos encontrado diferencias significativas entre las determinaciones realizadas antes y después del tratamiento con CPAP nasal. La  $PaO_2$  aumentó tras el tratamiento un 9,81% ( $p = 0,01$ ) y la  $PaCO_2$  disminuyó un 6,27% ( $p = 0,004$ ), resultados muy semejantes a los obtenidos por Taguchi y col<sup>24</sup>, que encuentran un aumento tras el tratamiento del 6,33% en la  $PaO_2$  y un descenso del 8,02% en la  $PaCO_2$ . La mejoría de estos parámetros gasométricos, es atribuible a la desaparición de los repetidos episodios nocturnos de hipoxemia e hipercapnia que debido a las apneas se producen en los pacientes con SAOS. Cooper y Phillips<sup>34</sup> en 1982 y White y cols<sup>35</sup> en 1983 demostraron que la privación del sueño disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia y al dióxido de carbono, por lo que una vez corregida dicha privación con el tratamiento de CPAP nasal, la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos mejoraría, produciéndose una progresiva normalización de la  $PaO_2$  y  $PaCO_2$  tanto nocturna como diurna y como consecuencia de ello del hematocrito y de la hemoglobina.

Los mecanismos por los que mejora el rendimiento físico en estos pacientes, creemos que son consecuencia en primer lugar, de que en los pacientes con SAOS se produce un aumento de la diuresis por disminución de la hormona antidiurética y de la aldosterona y como consecuencia de la dilatación auricular que produce un aumento del factor atrial natriurético<sup>36</sup>, lo que conduce a

una hemoconcentración que desaparece con el tratamiento del síndrome. Por ello, una vez corregido el SAOS, aumentará el volumen del plasma sanguíneo (que también contribuye a la normalización de la hemoglobina y del hematocrito), lo que conlleva un aumento del volumen sistólico final y por ende del gasto cardíaco.

En segundo lugar, en el SAOS ha sido descrito<sup>22</sup> un trastorno del metabolismo muscular, por el que se ve disminuida la tasa de eliminación del lactato y su concentración máxima en sangre durante el ejercicio físico. Este trastorno sería achacable a los repetidos episodios de hipoxemia nocturna y se corrige con la mejoría del SAOS. Mejorándose el metabolismo del lactato se favorece una mejor extracción y utilización del oxígeno por el músculo, un aumento de la diferencia arterio-venosa de oxígeno y el desplazamiento del umbral anaerobio hacia la derecha, tal como nosotros hemos encontrado.

Por último, otro factor que contribuye al incremento de la diferencia arterio-venosa de oxígeno es el aumento de la  $PaO_2$  ocurrido después del tratamiento.

Por lo tanto, de los tres parámetros que según el principio de Fick depende el consumo de oxígeno (frecuencia cardíaca, volumen sistólico y diferencia arterio-

venosa de oxígeno), han aumentado los dos últimos después del tratamiento, lo que explicaría el aumento y normalización del consumo de oxígeno máximo observado en nuestros pacientes.

No podemos olvidar que la mejoría de la calidad del sueño en estos pacientes, obtenida con el tratamiento con CPAPn, está igualmente relacionada con la mejoría del rendimiento físico observado.

Con respecto a las correlaciones lineales, no hemos encontrado correlación lineal entre ninguno de los parámetros analizados y el IAH, T90 o  $SAO_{2min}$ , lo que concuerda con los obtenidos por Neal Aguillard y cols<sup>37</sup> que en 1998, no encontraron correlación entre el  $V'O_{2max}$  y el IAH, el T85 y ni la saturación mínima; en cambio si lo encontraron con el porcentaje de sueño REM, es decir, que los pacientes que alcanzan un mayor porcentaje de sueño REM, tienen una mayor capacidad física.

Podemos concluir a modo de resumen, que en una muestra seleccionada de pacientes con SAOS moderado y severo, el tratamiento durante un mes con CPAP mejora el rendimiento físico, aunque no hemos encontrado correlación significativa entre los parámetros ergométricos y los de gravedad del SAOS.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dement W, Vaughan C. The compromise of sleep. New York 1999. Random House.
- Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. N Eng J Med. 1993; 334: 99-104.
- Yesavage J, Bliwise D, Guilleminault C, Carskadon M, Dement W. Preliminary communication: intellectual deficit and sleep-related respiratory disturbance in the elderly. Sleep 1985; 8: 30-33.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1: 862-865.
- Sanders MH. Nasal CPAP effect on patterns of sleep apnea. Chest 1994; 86: 839-844.
- Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure versus placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. Chest 1999; 116: 1545-1549.
- Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnea/hypopnea syndrome. Thorax 1993; 48: 911-914.
- Jenkins C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised prospective parallel trial. Lancet 1999; 353: 2100-2105.
- American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. Sleep 1995; 18: 511-513.
- Ballester E, et al. Evidence of the effectiveness of continuous airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 495-501.
- Meslier N, et al. A French survey of 3.225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. Eur Respir J 1998; 12(1): 185-92.
- Weaver TE, et al. Instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. Sleep 1997; 20(10): 835-843.
- Bardwell WA, Moore P, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Fatigue in obstructive sleep apnea: driven by depressive symptoms instead of apnea severity? Am J Psychiatry. 2003; 160(2): 350-355.
- D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. Chest 1999; 115(1): 123-9.
- Doherty LS, Kiely JL, Lawless G, McNicholas WT. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on the quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2003; 124(6): 2209-14.
- Flemons WW, Reimer MA. Measurement properties of the calgary sleep apnea quality of life index. Am J Respir Crit Care Med. Jan 15 2002; 165(2): 159-164
- Gall R, Isaac L, Dryger M. Quality of life in mild obstructive sleep apnea. Sleep 1993; 16: S59-61.
- Lacasse Y, Godbout C, Series F. Independent validation of the Sleep Apnoea Quality of Life Index. Thorax. Jun 2002; 57(6): 483-488.
- Sforza E, Janssens J, et al. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. Eur Respir J 2003; 21: 682-687.
- Bennett LS, Barbour C, Langford B, et al. Health status in obstructive sleep apnea: Relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1884-1890.
- Shifflett Jr E, Walker EW, Gregg JM, Zedalis D, Herbert G. Effects of short-term CPAP treatment on endurance exercise performance in obstructive sleep apnea patients. Sleep 2001; 2: 145-151.
- Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delapierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscle energy metabolism in patient with sleep apnea syndrome. Eur Respir J 1991; 4 (3): 347-352.
- Konnermann M, Sanner B, Klewer J, Kreuzer I, et al. Modification of cardiopulmonary parameters in patients with obstructive sleep apnea treated with nCPAP therapy. Wien Med Wochenschr 1996; 146: 340-343.



24. Taguchi O, et al. Improvement of exercise performance with short-term nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Tokoku J Exp Med* 1997; 183: 45-53.
25. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Normal values. En: Ruth Weinberg, ed. *Principles of exercise testing and interpretation*. Baltimore, Maryland, Lippincott Williams & Wilkins 1999; 143-164.
26. Ballester E, et al. Evaluación de un equipo portátil de registro respiratorio para detectar apneas e hipopneas en la población general. *Eur Respir J (edición española)* 2001; 2(1): 47-52.
27. McNamara SG, Gunstein RR, Sullivan CE. Occasional review: obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-764.
28. Gould GA, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 895-898.
29. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary artery disease. *Ann Clin Res* 1971; 3: 323-332.
30. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Measurements during integrative cardiopulmonary exercise testing. En: Ruth Weinberg, ed. *Principles of exercise testing and interpretation*. Baltimore, Maryland, Lippincott Williams & Wilkins 1999; 62-94.
31. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and normographic assessment on functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85: 546-562.
32. Bruce RA. Principles of exercise testing. En: Naughton JP, Hellerstein KH, Mohler IC, eds. *Exercise testing and exercise training in coronary heart disease*. New York, Academic Press 1973, p. 53.
33. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical values of Polisomnography. *Lancet* 1992; 339: 345-350.
34. Systematic Review of the literature Regarding the Diagnosis of sleep apnea. Summary, evidence report/technology assessment: Number 1, December 1988. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD. <http://www.ahrp.gov/clinic/apnea.htm>
35. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 855-858.
36. White DP, Douglas NJ, Pickett CF, Zwillick CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 984-986.
37. Riesco Miranda JA, Masa Jiménez JF, Martín Vicente MJ. Síndrome de apneas del sueño. En: *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Ed. SEPAR. Madrid 1998; 1.267-1.295.
38. Neal Aguillard R, Riedal B, Lichstein KL, Grieve G, Johnson C, Noe S. Daytime functioning in obstructive sleep apnea patients: exercise tolerance, subjective fatigue, and sleepiness. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 1998; 23 (4): 207-217.