PROTEÍNA C REACTIVA EN EL SÍNDROME DE APNEAS E HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

J. J. Garrido Romero[1], D. Fernández Bergés[2], F. J. Félix Redondo[3], M. J. Zaro Bastánzuri[4], F. L. Márquez Pérez[5], A. M. Pérez Fernández[6].

[1]Sección de Neumología. H. Don Benito-Villanueva. Don Benito, Badajoz. [2]Unidad de Investigación Clínica del Área de Salud Don Benito-Villanueva. Fundesalud. Gerencia del Área de Salud Don Benito-Villanueva. Villanueva de la Serena, Badajoz. [3]Centro de Salud Villanueva Norte. Villanueva de la Serena, Badajoz. [4]Servicio de Análisis Clínicos. H. Don Benito-Villanueva, Badajoz. [5]Servicio de Neumología. H. Infanta Cristina, Badajoz. [6]Sección de Neumología. H. de Mérida, Mérida.

Resumen

La proteína C reactiva (PCR) se ha propuesto como un marcador del riesgo cardiovascular. El síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS) se asocia a síndrome metabólico y al riesgo cardiovascular.

Objetivos: Estudiar los niveles de PCR en pacientes con SAHS y compararlos con los de la población general. Estudiar la relación entre la severidad del SAHS y los niveles de PCR.

Pacientes y método: Estudio de casos y controles incluyendo 100 pacientes sucesivos diagnosticados de SAHS y 113 personas de la población general. Se recogió la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular, la comorbilidad cardiovascular y los valores de PCR. Además, en el grupo de casos, se recogieron la escala de somnolencia de Epworth y el índice de eventos respiratorios (RDI).

Resultados: Los pacientes con SAHS fueron más obesos (IMC 33,1±7,1 vs 28,7±5,5; p<0,01), la diabetes fue más frecuente (22% vs 10%; p=0,02) y eran con más frecuencia fumadores (51% vs 34,5%; p=0,015). Los niveles de PCR fueron ligeramente superiores en el grupo de pacientes con SAHS (0,47±0,5 vs 0,44±0,75; p=0,032). No encontramos asociación entre la severidad del SAHS y los niveles de PCR tras ajustar por el resto de las variables en un modelo de regresión lineal múltiple.

Conclusión: Aunque los pacientes con SAHS presentaron niveles de PCR ligeramente superiores a los de la población general, no se puede descartar la influencia de otros factores. La severidad del SAHS no influyó en los niveles de PCR.

Palabras clave: Proteína C reactiva, síndrome de apneas obstructivas durante el sueño y riesgo cardiovascular.

C-REACTIVE PROTEIN IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Abstract

C-reactive protein (CRP) has been proposed as cardiovascular risk marker. Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated to metabolic syndrome and major cardiovascular events.

Objetives: To study CRP levels in OSA patients and compare them to healthy people, as the relationship between OSA severity and CRP levels in this patients.

Material and method: Case-control study including 100 consecutive diagnosed OSA patients and 113 healthy people randomly selected from general population. Age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, body mass index (BMI), smoking, comorbidity and CRP were recorded. In OSA patients, Epworth scale and respiratory disturbance index (RDI) were recorded too.

Results: OSA patients were more obese (IMC 33,1±7,1 vs 28,7±5,5; p<0,01), had diabetes (22% vs 10%; p=0,02) and were smokers (51% vs 34,5%; p=0,015) more frequently. CRP levels were slightly higher in OSA patients (0,47±0,5 vs 0,44±0,75; p=0,032). We don't find out a significant relationship between OSA severity and CRP levels in a multiple regression model after adjusting by other variables.

Conclusion: Although OSA patients shows slightly higher levels of CRP than healthy people in our sample, other factors rather than severity of OSA influence that issue.

Key words: C-reactive protein, obstructive sleep apnea and cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva fue descrita por primera vez por Tillet y Frances en 1930, tras descubrir que reaccionaba con el componente C del neumococo. Sus niveles se elevan durante procesos inflamatorios tanto agudos como crónicos, por lo que se ha utilizado para monitorizar la evolución de enfermedades inflamatorias, como la fiebre reumática, durante décadas[1]. En los últimos años, la posibilidad de hacer determinaciones de los niveles de PCR con alta sensibilidad y la implicación de los procesos inflamato-

Recibido: 13 de agosto de 2012. Aceptado: 29 de julio de 2013.

Juan Jose Garrido Romero
juan2238@separ.es

rios en la patogenia de la arteriosclerosis han hecho que haya sido propuesta como marcador del riesgo cardiovascular[2].

El síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente que sufren entre el 4-6% de los varones y el 2-4% de las mujeres de edad media en la población general como nos muestran el estudio de cohortes de Wisconsin[3,4] o el Sleep Heart Health Study[5]. Consiste en obstrucciones totales o parciales de la vía aérea superior durante el sueño que provocan interrupciones en la respiración y consecuentemente descensos de la saturación de oxígeno de la hemoglobina, microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador y somnolencia diurna excesiva, así como trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardiacos[6]. Se ha demostrado que el SAHS está asociado con el deterioro de la calidad de vida, la presencia de HTA[7], el desarrollo de enfermedades cardiovasculares[8] y cerebrovasculares[9] y está relacionado con la aparición de accidentes de tráfico[10]. Así mismo, se acepta un exceso de mortalidad asociado al SAHS[11]. El Documento de Consenso sobre el SAHS en Andalucía lo considera un problema sanitario de primer orden[12].

En los últimos años se investiga la existencia de un estado proinflamatorio sistémico asociado al SAHS[13], al igual que se ha descrito en otras enfermedades respiratorias como la EPOC[14], que podría influir en el aumento del riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes. Existen numerosos trabajos recientes en los que se describe un aumento de los niveles de PCR en los pacientes con SAHS[15,16,17,18]. Algunos autores proponen que la elevación de la PCR en los pacientes con SAHS se debe, simplemente, a la presencia en ellos de otros factores que producen elevación de dichos niveles, como por ejemplo la obesidad[19,20].

Tras una revisión de la literatura sobre esta patología y su relación con la PCR encontramos que la mayoría de los trabajos son estudios de casos y controles con un número pequeño de pacientes incluidos en cada grupo, por lo que se ha sugerido la necesidad de más estudios para dilucidar la cuestión[21]. Por todo ello, nos propusimos como objetivo principal estudiar si los niveles de PCR se encuentran elevados en los pacientes con SAHS con respecto a la población general en el Área de Salud de Don Benito-Villanueva (Badajoz) y como objetivo secundario estudiar la relación entre los niveles de PCR en los pacientes con SAHS y la severidad del mismo.

MÉTODO

Se diseñó un estudio de casos y controles en pacientes diagnosticados de SAHS en la consulta de Neumología y en una muestra de personas de la población general. Se realizó un cálculo de tamaño muestral para una prueba T de Student de comparación de medias para muestras independientes. Para obtener un nivel de significación del 5% y una potencia del 80% en una prueba de no igualdad bilateral con varianzas diferentes era necesario incluir al menos 84 pacientes en el grupo de casos, ya que disponíamos de 113 controles. Se solicitó autorización al comité ético regional y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron como casos a 100 pacientes consecutivos con nuevo diagnóstico de SAHS en la consulta de Neumología. Se excluyeron a los pacientes con otras enfermedades agudas o crónicas que pudieran causar elevación de la PCR en el momento de su inclusión, como las enfermedades reumatológicas o infecciosas. Se utilizaron como controles a una muestra de personas del Área de Salud de Don Benito-Villanueva incluidos en el estudio piloto del estudio poblacional sobre factores de riesgo cardiovascular Hermex[22] según muestreo aleatorio basado en la base de datos de afiliados al Servicio Extremeño de Salud.

Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, tabaquismo (si el paciente era fumador actual o exfumador de más de 6 meses), hipertensión arterial (HTA) (diagnosticado previamente), diabetes (diagnosticado previamente o con determinación en la primera visita de glucemia basal mayor de 126 mg/dl), hipercolesterolemia (diagnosticado previamente o con determinación de colesterol mayor de 220 mg/dl), índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2, antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o arritmia cardiaca, Índice de eventos respiratorios (RDI) tras poligrafía cardiorrespiratoria ambulatoria con polígrafo SOMNOscreen™ (SOMNOmedics®, Alemania) utilizando como método de detección de flujo nasal una cánula de presión, grado de somnolencia diurna cuantificada con la escala de Epworth y, por último, niveles de PCR en sangre expresados en mg/dl y medidos por el método inmunoturbidimétrico potenciado con partículas en un analizador Cobas c711 (Roche Diagnostics®, Suiza). Los valores de referencia están entre el 0 y los 0,5 mg/dl. El coeficiente de variación intraserie de la prueba fue desde el 0,5% al 1,7% y el interserie desde el 1,3% hasta el 2,5%. Se consideró diagnóstico de SAHS un RDI mayor de 10 eventos por hora de sueño acompañado de síntomas característicos de la enfermedad.

Los datos se recogieron en una base de datos informatizada y posteriormente se volcaron en el

programa estadístico StatCrunch© para su análisis. Se realizó inicialmente un estudio descriptivo de las variables en ambos grupos reflejando los resultados en tablas que incluyen proporciones para expresar las variables cualitativas y media y desviación estándar para expresar las variables cuantitativas continuas. Tras comprobar que los valores de PCR en ambos grupos no seguían una distribución normal de probabilidad, para el análisis del objetivo principal del estudio se realizó una prueba U de Mann Whitney. Para estudiar la posible relación entre los niveles de PCR y la severidad del SAHS se utilizó un modelo multivariante de regresión lineal múltiple con la variable RDI como variable independiente y la variable PCR como variable dependiente o resultado. Así mismo, se incluyeron en el modelo las posibles variables confusoras como el IMC, la diabetes, la HTA, el tabaquismo, la hiperlipemia, la edad y el sexo, para ajustar en función de ellas los coeficientes del modelo.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados. Los niveles de PCR fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con SAHS que en la población general (0,47±0,5 vs 0,44±0,75; p=0,032).

Al realizar, en el grupo de pacientes con SAHS, un análisis bivariante encontramos una correlación significativa, aunque débil, entre los valores de PCR y la severidad del SAHS expresada en su RDI (r = 0,22; p = 0,039). Igualmente, existe una correlación significativa entre los valores de PCR y el grado de obesidad de los pacientes expresado en su IMC (r = 0,24; p = 0,024). Los resultados del análisis de correlaciones bivariadas se muestran en la tabla 2. Los pacientes diabéticos presentaron niveles significativamente más elevados de PCR que los que no lo eran (0,35 vs 0,70 mg/dl; p = 0,04), al igual que los hipertensos (0,35 vs 0,65 mg/dl, p = 0,002). Sin embargo, no encontramos en nuestra muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de PCR entre pacientes fumadores o no fumadores (0,46 vs 0,48 mg/dl; p = 0,66).

En el análisis multivariante obtenemos un modelo que, aunque explica mejor que el término independiente la variabilidad de la PCR (p = 0,025), llega a explicar tan solo una pequeña parte de dicha variabilidad (r2 = 0,23). En la tabla 3 se muestran los parámetros de dicho modelo incluyendo un término de interacción entre el RDI y el IMC para considerar también el efecto de la relación que puede existir entre ambas variables. Como se observa en dicha tabla, tras ajustar por todas las variables que pueden influir en los niveles de PCR, tan sólo la HTA presenta un coeficiente que conserva la significación estadística (0,28; p = 0,0271).

Tabla 1: Resultados expresados como media±desviación estándar o proporción (%) de las variables y su diferencia en ambos grupos

Variable	Pacientes con SAHS	Población general	Probabilidad de significación (p)
Edad	54,3±13,7	48,8±15	0,01
Sexo masculino	71,8%	52,2%	0,003
IMC	33,1±7,1	28,7±5,1	<0,001
HTA	37,7%	33,6%	0,58
Diabetes	22,6%	9,7%	0,015
Hiperlipemia	41%	38,9%	0,76
Tabaquismo	54,2%	48%	0,38
PCR	0,47±0,5	0,44±0,75	0,032

IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2: Resultados del análisis de correlación entre la PCR y otras variables

Variable	Coeficiente de correlación de Pearson (r)	Significación estadística (p)
Edad	0,131	0,219
RDI	0,223	0,039
IMC	0,240	0,024

RDI: índice de eventos respiratorios. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3: Relación entre la proteína C reactiva (PCR) y el índice de eventos respiratorios (RDI) mediante regresión lineal múltiple ajustada por distintas variables

Variable	Coeficiente de regresión	Error estándar	Estadístico T	Probabilidad de significación (p)
Sexo	-0,08	0,14	-0,62	0,53
Edad	-0,004	0,004	-0,95	0,34
RDI	0,006	0,01	0,49	0,62
IMC	0,01	0,01	1,01	0,31
Tabaquismo	0,03	0,11	0,33	0,73
HTA	0,28	0,12	2,25	0,027
Diabetes	0,18	0,14	1,25	0,21
Hipercolesterolemia	0,04	0,11	0,38	0,69
RDI * IMC	-0,000186	0,000384	-0,48	0,62

IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. RDI: índice de eventos respiratorios.

DISCUSIÓN

Dado que la enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en el mundo y que el SAHS tiene múltiples relaciones con el desarrollo de dicha enfermedad, existe creciente interés por desentrañar los mecanismos patogénicos que relacionan a las dos entidades[23]. El desarrollo en los últimos años de escalas pronósticas basadas en factores de riesgo para clasificar y tratar la enfermedad cardiovascular[24,25], se ha intentado complementar con la adición de la información aportada por marcadores biológicos que nos pudieran permitir determinar con mayor precisión el riesgo cardiovascular que presenta un paciente determinado[26]. Aunque el estudio de los niveles plasmáticos de PCR se ha propuesto como útil en la estratificación del riesgo cardiovascular, aun no ha demostrado mejorar la capacidad predictiva de las escalas basadas en los factores de riesgo clásicos, aunque sí ha mejorado la reclasificación de pacientes[27,28]. Sigue sin conocerse cuál es exactamente su papel en enfermedades como el SAHS y la situación cardiovascular de estos enfermos[29].

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con SAHS presentan valores de PCR ligeramente más elevados que un grupo representativo de la población general de procedencia, pero la diferencia de medias es estadísticamente significativa. Este hallazgo ha sido puesto de manifiesto en estudios de casos y controles pero no tanto en un estudio con diseño epidemiológico que nos permita asegurar que la muestra del grupo control es representativa de la población general de origen de ambos grupos. Aunque la base de datos de personas afiliadas al Servicio Extremeño de Salud de la que se ha extraído aleatoriamente la muestra de controles no es universal, ya que puede no incluir, por ejemplo, a inmigrantes indocumentados, creemos que puede ser igual de representativa que cualquier censo oficial ya que recoge población general, y no sólo población asistida.

Encontramos una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes con SAHS, sobre todo en cuanto a la presencia de obesidad, diabetes y tabaquismo. Es conocida la asociación entre obesidad y tabaquismo con el SAHS, pero nos resulta llamativa la alta frecuencia de diabéticos en la muestra de pacientes. El no poder encontrar asociación significativa entre otros factores de riesgo como la hipertensión, estrechamente relacionada con la presencia de SAHS en importantes estudios epidemiológicos previos[30], se debe probablemente a falta de potencia estadística. Hay que tener en cuenta que el cálculo del tamaño muestral se hizo para encontrar diferencias significativas en cuanto a los niveles de PCR, y no para otros factores.

Se ha intentado estudiar la relación entre la severidad del SAHS, evaluada en cuanto al RDI, y los niveles de PCR mediante un modelo multivariante que nos permitiera ajustar por el efecto que la obesidad y otros factores de riesgo cardiovasculares, como por ejemplo la diabetes, tuvieran sobre los niveles de PCR. Sin embargo, en nuestro modelo no encontramos que el RDI tenga asociación significativa con la PCR en estos pacientes por lo que parece que otros factores, probablemente el más importante la obesidad, pueden estar influyendo en los niveles de PCR tanto o más que la severidad del SAHS.

Aunque la poligrafía cardiorrespiratoria no es la prueba gold standard en el diagnóstico del SAHS[31] es el estudio más ampliamente extendido en nuestro medio[32] y aceptado para el diagnóstico de esta enfermedad. La utilización de la cánula de presión nasal como método de detección del flujo respiratorio nos ha permitido la inclusión de las limitaciones al flujo.

Por todo esto, creemos que los valores del RDI que hemos utilizado pueden ser un buen reflejo de la severidad del SAHS que presenta el paciente.

Limitaciones del estudio

La limitación más importante que presenta el estudio es que en los sujetos del grupo control no se descartó sistemáticamente la presencia de SAHS mediante poligrafía cardiorrespiratoria. Esto ha podido condicionar los resultados en el sentido de infraestimar las diferencias entre ambos grupos.

También hemos detectado en el grupo control que el IMC medio está en el rango del sobrepeso y ello puede influir en los niveles de la PCR, sin embargo, este fue el encontrado en el estudio completo con 2833 sujetos del área, por lo que no debió haber más obesos en el grupo control que en la población general. Además la falta de medida de la obesidad central, más relacionada con el estado inflamatorio, pudo limitar el ajuste realizado al relacionar severidad de SAHS y PCR. Así mismo, la presencia de ciertas variables con distinta prevalencia entre los casos y controles pudo influir en las diferencias medias de PCR encontradas.

Finalmente, la falta de registro de medidas indicativas del patrón oximétrico nocturno de los casos, como el tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90% o el índice de desaturaciones también ha podido limitar la estimación del riesgo cardiovascular, ya que éste está muy relacionado con la hipoxia intermitente crónica que se produce en estos pacientes.

En conclusión, aunque en nuestro estudio encontramos que los pacientes con SAHS presentan niveles de PCR significativamente mayores que los de la población general, no podemos asegurar que estas diferencias no procedan de la diferencia de prevalencia entre ambos grupos de otras características como la obesidad. La severidad del SAHS tampoco demostró estar asociada de forma independiente a los niveles de PCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doval, H. En busca del factor de riesgo perdido: la cuestión de la proteína C reactiva. Rev Arg Car 2006; 74: 417-423.
2. Ridker P, Rifai N, Rose L et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565.
3. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230-1236.
4. Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. Sleep Med Clin 2009; 4: 37-46.
5. Young T, Sahar E, Nieto F et al. Predictors of sleep-disordered breathing in a community-dwelling adults. The Sleep Heart Health Study. Arch Int Med 2002; 162: 893-900.
6. Lloberes P, Durán J, Martínez M et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol 2011; 47: 143-156.
7. Peppard P, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. New Eng J Med 2000; 342:1378-1384.
8. Newman A, Nieto J, Guirdry U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2001; 154: 50-59.
9. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 375-380.
10. Terán J, Jiménez A, Cordero J et al. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. N Engl J Med 1999; 340: 847-851.
11. Lavie P, Herer P, Peled R et al. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. Sleep 1995; 18:149-157.
12. Carmona C, Sánchez M, Alcázar J et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas e hipopneas del sueño en Andalucía. Rev Esp Patol Torac 2012; 24: 214-254.
13. Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnea syndrome. Thorax 2009; 64: 631-636.
14. McNicholas W. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea overlaps in pathophisiology, systemic inflammation and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 692-700.
15. Bhushan B, Guleria R, Misra A et al. Obstructive sleep apnea correlates with c-reactive protein in obese asian indians. Nutr Met Cardiovasc Dis 2009; 19: 184-189.
16. Can M, Acikgoz S, Mungan G et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest 2006; 129: 233-7.
17. Shamsuzzaman A, Winnicki M, Lanfranchi P et al. Elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002; 105: 2462-2464.
18. Kokturk O, Ciftci T, Mollarecep E et al. Elevated c-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Int Heart J 2005; 46: 801-809.
19. Hajer G, van Haeften T and Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. Eur Heart J 2008; 29: 2959-2971.
20. Barceló A, Barbé F, de la Peña M et al. Effects of obesity on c-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. Am J Med 2004; 117: 118-121.
21. Ryan S, McNichols W. The effect of continuous positive airway pressure on C-reactive protein levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2010; 137: 496.
22. Félix F, Fernández-Berges D, Pérez J et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio Hermex. Aten Primaria 2011; 43: 426-34.
23. Selim B, Won C, Klar H. Cardiovascular consequences of sleep apnea. Clin Chest Med 2010; 31: 203-220.
24. D'Agostino R, Vasan R, Pencina M et al. A general car-

diovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 743-53.
25. D'Agostino R, Russell M, Huse D et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. Am Heart J 2000; 139: 272-81.
26. Wilson P, Nam B, Pencina M et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. Arch Intern Med 2005; 165: 2473-8.
27. Ridker P. The time for cardiovascular inflammation reduction risk trials has arrived: how low to go for hsCRP? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:1222-1224.
28. Davey G, Timpson N, Lawlor D. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quantity? Ann Intern Med 2006; 145: 70-2.
29. Colish J, Walker J, Elmayergi N et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography and cardiac MRI. Chest 2012; 141:674–681.
30. O'Connor G, Caffo B, Newman A et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:1159-64.
31. Grupo Español de Sueño. Consenso nacional sobre el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 2005; 41, Extraordinario 4.
32. Masa F, Barbe F, Capote F et al. Recursos y demoras en el diagnóstico del Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 2007; 43: 188-98.