

## RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES OBSERVADAS EN UNA PRUEBA DE MARCHA DE 6 MINUTOS Y LA DESATURACIÓN NOCTURNA EN PACIENTES CON EPOC

N. Feu Collado<sup>1,2</sup>, A. Aranda Bravo<sup>3</sup>, A. Palomares Muriana<sup>1</sup>, J.C. Jurado García<sup>2</sup>, L. Mebchal Gracia<sup>4</sup>, M.J. Cobos Ceballos<sup>1,2</sup>, B. Jurado Gámez<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> UGC Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup> GA3-Neumología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). <sup>3</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. <sup>4</sup> Unidad de Neumología. Área Sanitaria Norte de Córdoba.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 2/2013

### Resumen

**Objetivo:** Determinar, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) las variables que en la prueba de 6 minutos marcha (P6MM) aportan información sobre el grado de desaturación nocturna.

**Metodología:** Estudio prospectivo, transversal con muestreo consecutivo. Se incluyeron sujetos ambulatorios, en estabilidad clínica, con una saturación periférica de oxígeno (SapO<sub>2</sub> ≥92%) y sin contraindicación para realizar una P6MM. A todos los sujetos se les realizaron dos determinaciones con el mismo pulsioxímetro (Pulsox-300i) durante la P6MM y sueño. Se realizó correlación entre las variables de la P6MM y el porcentaje del tiempo nocturno con SapO<sub>2</sub> <90% (T90) y se construyó un modelo de regresión para evaluar la variabilidad del T90.

**Resultados:** Fueron incluidos 47 enfermos, 37 hombres (79%), edad = 61,6 ± 7,5 años, y un FEV<sub>1</sub> post-BD = 50 ± 18,3 %. Respecto al T90 nocturno, las variables que mostraron correlación significativa en la P6MM fueron la SapO<sub>2</sub>, basal, media y mínima, y el T90 y T88 (SapO<sub>2</sub> <88%). El modelo de regresión lineal mostró una R<sup>2</sup> ajustada de 0,644; (p <0,001) siendo las variables que se asociaron de forma independiente al T90 nocturno: el IMC (p = 0,049), SapO<sub>2</sub> basal (p = 0,001), SapO<sub>2</sub> media-P6MM (p = 0,006) y el T88-P6MM (p = 0,048).

**Conclusiones:** La P6MM aporta información relevante sobre el grado de desaturación nocturna. La SapO<sub>2</sub> basal, y la SapO<sub>2</sub> media y el valor del T88 fueron las variables que en la P6MM mostraron mayor influencia sobre la variabilidad del T90 nocturno.

**Palabras clave:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, desaturación de oxígeno inducido por ejercicio, hipoxemia nocturna, oximetría, prueba de 6 minutos marcha.

### RELATIONSHIP REGARDING THE VARIABLES OBSERVED IN A 6-MINUTE WALKING TEST AND DESATURATION AT NIGHT IN COPD PATIENTS

#### Abstract

**Objective:** Determine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) those variables that provide information about degree of nocturnal desaturation in the 6-minute walk test (6MWT).

**Methods:** Prospective, transversal study with consecutive sampling. Outpatients were included in clinical stability, with peripheral oxygen saturation (SapO<sub>2</sub> ≥92%) and without contraindication for a 6MWT. In all subjects were performed two determinations with the same pulse oximeter (Pulsox-300i) during the 6MWT and sleep. Was performed correlation between variables 6MWT and percentage night time with SapO<sub>2</sub> <90% (T90) and a regression model were constructed to evaluate the variability of the T90.

**Results:** We included 47 patients, 37 men (79%), age = 61.6 ± 7.5 years, and post-BD FEV<sub>1</sub> = 50 ± 18.3%. Regard to T90 nocturnal, the variables that showed significant correlation in 6MWT were SapO<sub>2</sub> basal, mean and minimum, and T90 and T88 (SapO<sub>2</sub> <88%). The linear regression model showed an adjusted R<sup>2</sup> of 0.644 (p <0.001), and BMI (p = 0.049), baseline SapO<sub>2</sub> 6MWT (p = 0.001), mean SapO<sub>2</sub> (p = 0.006) and T88-6MWT (p = 0.048) were the only variables independently associated to nocturnal T90.

**Conclusions:** The 6MWT provides relevant information on the level of nocturnal desaturation. The basal SapO<sub>2</sub> and mean and the value of T88 were the 6MWT variables that showed the greatest influence on variability nocturnal T90.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, exercise-induced oxygen desaturation, nocturnal hypoxemia, oximetry, 6 minute walk test.

Recibido: 30 de diciembre de 2015. Aceptado: 19 de junio de 2016.

Bernabé Jurado Gámez  
bjgamez@uco.es

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo, parcialmente reversible, asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco. Es una de las principales causas de mortalidad, con un importante consumo de recursos sanitarios<sup>1</sup>, y se prevé que en año 2020 será la cuarta causa mundial de muerte<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista funcional, la gravedad de la EPOC se clasifica por el valor pos-broncodilatador del FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado durante el primer segundo). No obstante, el carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC aconseja tener en cuenta otras variables<sup>3-5</sup>. Así, en práctica clínica es importante evaluar el intercambio gaseoso, la percepción de disnea, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, existencia de comorbilidad o índices combinados como el índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio) o el cuestionario CAT.

En fases avanzadas de la enfermedad puede aparecer hipoxemia, que disminuye la tolerancia al ejercicio, empeora la calidad de vida y contribuye a aumentar el riesgo de muerte<sup>6</sup>. El deterioro del intercambio gaseoso con el ejercicio es considerado un factor de mal pronóstico<sup>7,8</sup>.

En la práctica clínica, la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) es utilizada habitualmente para este fin, ya que es una prueba sensible para la detección de la desaturación de oxígeno, es segura, reproducible, de bajo coste y evalúa la respuesta global de la función pulmonar, cardiovascular y del sistema muscular<sup>9,10</sup>. Durante el sueño, la SapO<sub>2</sub> se puede afectar por alteraciones en la distribución de la ventilación-perfusión, una menor contribución de la musculatura respiratoria secundaria y descenso de la capacidad residual funcional<sup>11</sup>. Varios trabajos han estudiado la relación entre la desaturación al ejercicio y durante el sueño<sup>12,13</sup>, aunque fueron realizados en pacientes con edad avanzada y en situación funcional grave o muy grave (FEV<sub>1</sub> media del 36%)<sup>12</sup> y el objetivo fue determinar el valor de la desaturación precoz o tardía si se relacionaba con la probabilidad de descensos significativos en la SapO<sub>2</sub> durante el día o la noche<sup>13</sup>.

En la EPOC, la hipoxemia nocturna aumenta el riesgo para la hospitalización y muerte debido a enfermedad cardiovascular<sup>14,15</sup>. No obstante, a pesar de su importancia clínica, la evaluación de la desaturación durante el sueño es una cuestión escasamente estudiada<sup>11</sup>. La P6MM se realiza habitualmente en la evaluación de los pacientes con EPOC<sup>3,4</sup>, se postula que el análisis de los

resultados de esta prueba aportará información adicional sobre las cifras de la SapO<sub>2</sub> nocturna.

En el presente estudio, el objetivo fue determinar si en pacientes con EPOC estable la saturación durante la P6MM puede explicar la potencial desaturación durante el sueño y que parámetros serán los de mayor utilidad para este fin.

## METODOLOGÍA

Diseño. Estudio prospectivo, con muestreo consecutivo, en pacientes diagnosticados de EPOC en la consulta monográfica de EPOC y que cumplieron los criterios que se describen más abajo. El estudio fue realizado en el laboratorio de exploración funcional y unidad de trastornos respiratorios de un hospital de tercer nivel. A todos los sujetos se les realizó una historia clínica, exploración física y se recopilaron los datos clínicos que permitieron valorar la selección de pacientes. El protocolo del estudio y los documentos de información para el paciente y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité Ético y de Investigación de Córdoba. Todos los enfermos dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Criterios de selección. Fueron incluidos los pacientes con edad >40 años y <70 años, diagnosticados de EPOC y con PaO<sub>2</sub> ≥60 mmHg o SapO<sub>2</sub> ≥92% (respirando aire ambiente), sin exacerbación en las últimas 6 semanas, y baja sospecha clínica de trastornos respiratorios durante el sueño, definida esta por la ausencia de ronquido intenso, puntuación en la escala de Epworth <12 y una clasificación en el cuestionario de Berlín de no riesgo para SAHS. Fueron excluidos los pacientes con un IMC >35 y la existencia de una PaCO<sub>2</sub> >45 mm Hg, contraindicación para la realización de la P6MM por enfermedad del sistema locomotor o angor inestable.

Medidas. Pulsioximetría. Se utilizó un pulsioxímetro (Pulsiox-300 de Konica Minolta Sensing, Osaka, Japan), con un monitor de pulso de doble onda y un sensor de pinza digital (SR-5C). que promedia los valores de saturación de oxígeno y de la frecuencia cardíaca obtenidos cada 2 seg. Los datos quedaron almacenados y el tratamiento de los mismos se realizó mediante el programa informático DS-3. En el mismo día y con el pulsioxímetro descrito se determinaron 2 mediciones independientes, durante la P6MM y durante el sueño, para realizar un análisis independiente de cada prueba y comparar los resultados entre ellas.

La P6MM se realizó en un pasillo del hospital con una longitud de 30 m, siguiendo las recomendaciones habituales<sup>16</sup> y su resultado quedó registrado en la memoria del pulsioxímetro. Antes de iniciar la prueba se midió, en reposo y en condiciones basales, la SapO<sub>2</sub> y el grado de disnea percibida según la escala de Börg. Al finalizar la P6MM se registro de nuevo el grado de disnea, la aparición o no de síntomas, la distancia total recorrida en metros y las variables relacionadas con la SapO<sub>2</sub>, tales como SapO<sub>2</sub> inicial, media y mínima, porcentaje de tiempo con SapO<sub>2</sub> <90% (T90) y con SapO<sub>2</sub> <88% (T88). Para la monitorización de la SapO<sub>2</sub> nocturna se realizó una nueva determinación durante el tiempo de sueño (registro de 6 horas) y se registraron las mismas variables que en la P6MM.

Análisis de Datos. Los resultados se describieron en medias y desviación estándar para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para determinar las relaciones entre las variables de la P6MM y las obtenidas en la prueba de sueño se realizarán correlaciones bivariadas (r de Pearson), considerándose valores estadísticamente significativos una p <0,05. Para evaluar los resultados de la SapO<sub>2</sub> en la P6MM (variables predictoras) y la influencia en la desaturación nocturna se efectuó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se incluyeron en el modelo final las variables predictoras cuya probabilidad de F fuera <0,05 y se excluyeron aquellas no relevantes (F >0,10).

## RESULTADOS

La muestra la componen 49 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, siendo excluidos 2 por pérdida de señal en la SapO<sub>2</sub> nocturna. Por tanto se incluyeron 47 sujetos cuyas características clínicas se muestran en la tabla 1. Los datos de la P6MM se muestran en la tabla 2 y los datos registrados durante el sueño en la tabla 3.

Para evaluar si los resultados de las variables registradas durante la P6MM mostraban correlación con la potencial desaturación nocturna, valorada por el valor del T90, se empleó el test de correlación de Pearson que mostró correlación estadísticamente significativa con la SapO<sub>2</sub> media P6MM (r = -0,372; p = 0,011), SapO<sub>2</sub> inicial (r = -0,771; p = 0,001), T90 P6MM (r = 0,410; p = 0,005) T88 P6MM (r = 0,347; p = 0,018). El resultado gráfico con la línea de ajuste total se expone en la figura 1.

La edad y el IMC se consideraron variables clínicas que se deben tener en

cuenta. Estas variables, junto con las que en la P6MM mostraron correlación significativa con el T90 nocturno, se incluyeron en un modelo de regresión lineal múltiple. En este se obtuvo una R<sup>2</sup> = 0,644, F = 10,959 (p <0,001) y las variables que en la P6MM se asociaron de forma independiente al valor del T90 nocturno fueron el IMC (p = 0,049), SapO<sub>2</sub> inicial en la P6MM (p <0001), SapO<sub>2</sub> media (p = 0,006) y T88 (p = 0,048).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Datos expresados por la media y desviación estándar**

VARIABLES BASALES	VALOR
Edad, años	61,6 ± 7,5
Género, (mujer/hombre)	10/37
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 5,3
Epworth, puntuación	5 ± 2,6
Índice de tabaquismo, paquetes/año	41 ± 20,7
Disnea (mMRC), puntuación	1,2 ± 0,76
FEV <sub>1</sub> -postBD, %	50 ± 18,3
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	71 ± 10,1
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	39 ± 3,9

IMC: índice de masa corporal; mMRC: disnea de esfuerzo valorada por la escala modificada de *Medical Research Council*; FEV<sub>1</sub>-postBD: volumen espiratorio forzado en el primer segundo post-broncodilatador.

**Tabla 2. Resultados de las variables determinadas durante la prueba de 6 minutos marcha. Datos expresados en media ± desviación estándar**

VARIABLES P6MM	VALOR
SapO <sub>2</sub> basal; %	94,5 ± 2
SapO <sub>2</sub> mínima; %	84 ± 4,6
SapO <sub>2</sub> media; %	91 ± 2,7
T90; %	21 ± 29,2
T88; %	21 ± 29,9
Metros recorridos,	448 ± 72,4
Disnea de esfuerzo, Börg final	4 ± 2,4
Esfuerzo percibido, Börg final	13 ± 2,9

**Tabla 3. Datos observados de las variables estudiadas durante el sueño, expresadas en media  $\pm$  desviación estándar**

Variables Sueño	Valor
SapO <sub>2</sub> basal, decúbito; %	93,7 $\pm$ 2
SapO <sub>2</sub> mínima; %	84 $\pm$ 4,6
SapO <sub>2</sub> media; %	91 $\pm$ 2,7
T90; %	21 $\pm$ 29
ID3, eventos/hora	7,4 $\pm$ 3,5

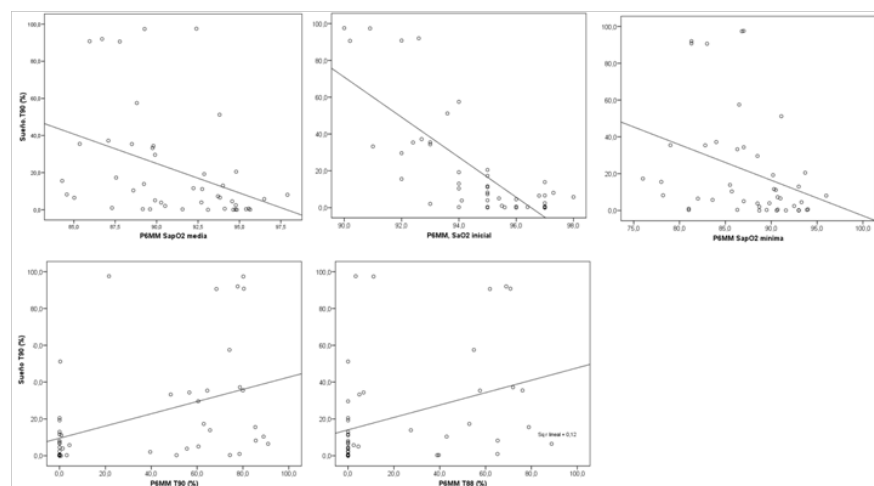


Figura 1. Variables registradas durante la prueba de 6 minutos marcha que muestran correlación (prueba de Pearson) con el porcentaje de tiempo con SapO<sub>2</sub> <90 superior al 15%. Resultado gráfico de la correlación con la línea de ajuste total.

## DISCUSIÓN

La P6MM presenta datos de interés para evaluar el grado de desaturación nocturna en una muestra de pacientes con EPOC y limitación al flujo aéreo. Como era previsible, la SapO<sub>2</sub> basal influye en la SapO<sub>2</sub> nocturna, si bien los valores de la SapO<sub>2</sub> media y T88 en la P6MM influyen en la variabilidad del T90 nocturno. Estos hallazgos obtenidos del análisis exhaustivo de la P6MM y de la oximetría nocturna son novedosos y aportan nuevo conocimiento en esta cuestión.

En la evolución del paciente con EPOC, la aparición de desaturación al esfuerzo es un factor de mal pronóstico<sup>6-8</sup>. Para la clasificación y valoración funcional de la EPOC se realiza una prueba de esfuerzo estandarizada, habitualmente la PM6M y, como se ha expuesto, la información obtenida en esta prueba es útil para evaluar la existencia de desaturación durante el sueño.

En nuestro estudio, aunque se excluyeron a los sujetos con obesidad grave (IMC >35), el IMC fue una variable clínica asociada al grado de hipoxemia nocturna, resultado que coincide con el conocimiento de que la obesidad afecta al intercambio gaseoso durante el sueño<sup>17</sup> y puede producir desaturación nocturna<sup>12</sup>. Sin embargo, nuestro trabajo fue dirigido a valorar aquellos parámetros susceptibles de analizar durante la P6MM y que aportasen información sobre la SapO<sub>2</sub> nocturna. En esta línea, no sorprende la asociación entre SapO<sub>2</sub> al inicio de la P6MM y SapO<sub>2</sub> nocturna, ya que la hipoxemia en vigilia condiciona un empeoramiento del T90 durante el sueño, hallazgo que ha sido observado en otros estudios<sup>12</sup>. De hecho, para la indicación de oxígeno suplementario se estableció como punto de corte una SapO<sub>2</sub> <90%, equivalente a una PaO<sub>2</sub> de 60 mmHg, y desde los estudios clásicos se aconseja la administración nocturna<sup>18,19</sup>. La corrección de la insuficiencia respiratoria mediante oxigenoterapia aumenta la supervivencia y, por tanto, es recomendable detectar precozmente cualquier grado de hipoxemia<sup>20</sup>.

En nuestro estudio, se comprobó que la gravedad de la desaturación durante la P6MM explica la variabilidad del T90 nocturno. Recientemente, se ha descrito que en pacientes con EPOC los valores de SapO<sub>2</sub> media y mínima nocturna fueron menores en el grupo que mostró desaturación en la P6MM<sup>21</sup>, aunque en este trabajo la diferencia entre ambas determinaciones fue de sólo 1 mm Hg entre el grupo con desaturación al esfuerzo. Además, la determinación de la SapO<sub>2</sub> se realizó con dos modelos de pulsioxímetros distintos y la P6MM fue suspendida si durante la prueba la SapO<sub>2</sub> disminuía por debajo del 90% o si se acompañaba de disnea, lo que no permitió medir en todos los casos la SapO<sub>2</sub> ni el T88 durante la P6MM, que fueron variables claves en nuestro estudio. En esta línea el T88, definido por el porcentaje de tiempo durante la P6MM SapO<sub>2</sub> <88%, aporta información novedosa ya que explica la variabilidad de la gravedad de la desaturación nocturna y, en nuestro conocimiento, no ha sido previamente descrito. Recientemente, en pacientes con EPOC con una edad media de 70 años y en situación funcional grave o muy grave (FEV<sub>1</sub> medio del 36%) se observó que una SapO<sub>2</sub> <88% al finalizar la PM6M mostró correlación con el T90 nocturno y un valor en la SapO<sub>2</sub>  $\leq$ 88%

fue el mejor predictor de la desaturación nocturna<sup>12</sup>. Hay que subrayar que en nuestro estudio se midieron con el mismo pulsioxímetro y se analizaron los valores de la SapO<sub>2</sub> en dos determinaciones diferentes, durante la P6MM y el sueño. Esta metodología permitió la comparación en ambas circunstancias de los valores de la SapO<sub>2</sub> media, T90 y T88, que hasta ahora han sido escasamente estudiadas y, por tanto, aportan nuevos hallazgos de gran aplicabilidad clínica.

Tradicionalmente se ha considerado una desaturación nocturna grave un 30% del tiempo de sueño con SapO<sub>2</sub> <90%, a partir del cual puede establecerse selectivamente la indicación de oxigenoterapia nocturna<sup>3</sup>. No obstante, nuestro objetivo fue detectar una desaturación que alerte al clínico la posibilidad de una desaturación nocturna no sospechada y que requiera un seguimiento clínico más estrecho del paciente, incluyendo un registro de oximetría nocturna. En esta línea, Casanova *et al.*<sup>22</sup>, enfatizan que la SapO<sub>2</sub> media obtenida en la P6MM se debe tener en cuenta, ya que puede explicar la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. Igualmente, García Talavera *et al.*<sup>13</sup> evaluaron en la P6MM la distancia y el tiempo para alcanzar una SapO<sub>2</sub> <90% e identificaron que aquellos sujetos que desaturaban en el primer minuto tenían mayor probabilidad para hacerlo también durante el sueño. Nuestro estudio aporta conocimiento sobre el papel que tiene la SapO<sub>2</sub> media y T88 en la P6MM, ya que se asocian a mayor hipoxemia durante el sueño. En este sentido, se ha descrito que la desaturación precoz durante la P6MM predice la necesidad de oxigenoterapia crónica en el futuro<sup>23</sup>, aspecto que puede tener una gran importancia en el seguimiento clínico del paciente para prever la aparición de hipoxemia crónica y el peor pronóstico que conlleva. Las causas son multifactoriales, si bien se hace frecuentemente mención a la hipertensión pulmonar como una de ellas, probablemente debido a la vasoconstricción hipóxica de las arteriolas pulmonares y a cambios estructurales que reducen su elasticidad y diámetro<sup>24</sup>. La hipertensión pulmonar asociada a EPOC es leve y se puede desarrollar lentamente en el curso natural de la EPOC, aunque su prevalencia y gravedad aumenta en pacientes con EPOC grave y se asocia a un incremento de mortalidad<sup>25</sup>. En relación con el objeto de nuestro estudio, se ha reportado que la desaturación nocturna aumenta las arritmias cardíacas, la hipertensión arterial y la mortalidad nocturna, sobre todo en las fases de agudización de la EPOC<sup>14</sup>, lo que contribuye a que los pacientes tengan un mayor riesgo para hospitalización y muerte por enfermedad cardiovascular<sup>15</sup>. Por tanto, es importante la detección precoz de la hipoxemia nocturna, que

puede contribuir a empeorar el pronóstico del enfermo con EPOC.

El estudio presenta algunas limitaciones. Los resultados son aplicables a pacientes EPOC con un grado funcional grave-muy grave y, por tanto, nuestros resultados no son generalizables a EPOC con grado funcional leve. Por otra parte, el número de participantes fue limitado, aunque la metodología aplicada y los resultados obtenidos fueron concluyentes. Los pacientes con síndrome de apnea del sueño fueron excluidos del estudio mediante la valoración de síntomas y el test de Berlín, en lugar de una prueba estándar de sueño. No obstante, el registro de la pulsioximetría nocturna mostró un ID3 medio de 7,3 que, en un contexto de ausencia de síntomas, descarta razonablemente la existencia de un SAHS.

En resumen, se aportan los resultados que muestra la importancia de valorar adecuadamente los datos de la P6MM. Esta es una prueba que se realiza habitualmente en la evaluación de los enfermos con EPOC y que aporta información sobre la desaturación nocturna. Lógicamente, además de la situación basal del paciente, durante la P6MM existen dos parámetros relacionados con la gravedad de la desaturación nocturna, tales como la SapO<sub>2</sub> media y la SapO<sub>2</sub> <88%. Estos hallazgos tienen aplicabilidad clínica, ya que se asocian independientemente al T90 nocturno e indican al clínico la conveniencia de ampliar el estudio mediante pulsioximetría nocturna.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442
3. Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Guía clínica de oxigenoterapia domiciliaria. *Rev Esp Patol Torac* 2014; 26 (3) Supl. 2: 1-93.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. Available from [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) Date last accessed: May 17, 2015.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013; 22: 117-21.
6. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6: 199-208.
7. Casanova C, Cote C, Marin JM et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min Walk Test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746-52.

8. Kim C, Seo JB, Lee SM et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. *Respiration* 2013; 86: 109-16.
9. Rabinovich RA, Vilaró J, Roca J. Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. Prueba de marcha de 6 minutos. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 80-5.
10. Casas A, Vilaró J, Rabinovich R et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*. 2005; 128: 55-61.
11. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 365-75.
12. Scott AS, Baltzman MA, Chan R et al. Oxygen desaturation during a 6 MWT is a sign of nocturnal hypoxemia. *Can Respir J*. 2011; 18: 333-7.
13. García-Talavera I, Hernández García C, Casanova Macario C et al. Time to desaturation in the 6-min walking distance test predicts 24-hour oximetry in COPD patients with a PO2 between 60 and 70 mmHg. *Respir Med* 2008; 102: 1026-32
14. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 325-31.
15. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7: 679-86.
16. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
17. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1273-1285.
18. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
19. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
20. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S et al. Long-term oxygen treatment trial research group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179-187.
21. Illiaz S, Cagatay T, Bingol Z et al. Does the 6-minute walk test predict nocturnal oxygen desaturation in patients with moderate to severe COPD? *Chron Respir Dis* 2015; 12: 61-68.
22. Casanova C, Hernández MC, Sánchez A et al. Twenty-four-hour ambulatory oximetry monitoring in COPD patients with moderate hypoxemia. *Respir Care* 2006; 51: 1416-1423.
23. García-Talavera I, Tauroni A, Trujillo JL et al. Time to desaturation less than one minute predicts the need for long-term home oxygen therapy. *Respir Care* 2011; 56: 1812-1817.
24. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166-74.
25. Hayes D, Black SM, Tobias JD et al. Prevalence of pulmonary hypertension and its influence on survival in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease prior to lung transplantation. *COPD*. 2015; 14: 1-7.