LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

A. Ais-Daza[1], A. Carmona-González[1], S. Gutiérrez-Hernández[1], R. de Andrés-David[1], A. Arnedillo Muñoz[1].
[1]*UGC de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz).*

Proyecto Financiado con la Beca Neumosur nº 4/2024

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos del sueño, insomnio, apnea obstructiva del sueño, hipoventilación alveolar nocturna, síndrome de piernas inquietas.
Financiación: Beca Neumosur 4-2024.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND SLEEP-RELATED DISORDERS
Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sleep disorders, insomnia, obstructive sleep apnea, nocturnal alveolar hypoventilation, restless legs syndrome.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) debidos a anomalías de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que causan obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo de aire[1, 2].

La prevalencia de la EPOC en España es del 11,8% en población de más de 40 años. La EPOC es la cuarta causa de muerte en España, representando el 6,95% de las defunciones en el país por detrás de la cardiopatía isquémica (14,5%), el Alzheimer y otras demencias (13,6%), y el ictus (7,1%), y es más mortal que el cáncer de pulmón, que figura como la quinta causa de muerte[3-5].

A nivel mundial, según la iniciativa de la Global Obstructive Lung Disease (GOLD), la prevalencia global de EPOC en personas de 30 a 79 años se estima en un 10,3% (391,9 millones de personas) en 2019, siendo esta consistentemente mayor en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos alto. Asimismo, la prevalencia en hombres de 30 a 79 años fue más del doble que en mujeres del mismo rango de edad en 2019[6].

Comorbilidades en la EPOC.

La EPOC se extiende más allá del daño pulmonar, tiene implicaciones sistémicas y se asocia con una incidencia elevada de afecciones crónicas concomitantes, que constituyen las comorbilidades. Las estimaciones actuales sugieren que más del 80% de las personas diagnosticadas con EPOC presentan al menos una comorbilidad adicional[7-9].

La prevalencia de comorbilidades en las personas con EPOC es notablemente mayor, especialmente entre las que presentan estadios avanzados de la enfermedad o que requieren hospitalizaciones frecuentes. Estos problemas de salud adicionales contribuyen a una marcada disminución de la calidad de vida, lo que puede aumentar la probabilidad de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios, y mayores tasas de morbilidad y mortalidad.El tratamiento eficaz de estas comorbilidades puede mejorar significativamente la atención al paciente y el pronóstico general[10-12].

Estas comorbilidades incluyen el cáncer de pulmón, páncreas, esófago y mama, fibrilación o flutter auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, fibrosis pulmonar, úlceras gástricas o duodenales, cirrosis hepática, diabetes con neuropatía, así como la ansiedad, la depresión y diversos trastornos del sueño, entre otras[13, 14].

Los trastornos del sueño suponen una importante comorbilidad en pacientes con EPOC. Hasta el 78% de los pacientes presentan algún tipo de alteración del sueño y la prevalencia aumenta con la gravedad de la limitación del flujo aéreo. La evaluación polisomnográfica de pacientes con EPOC muestra una latencia prolongada del sueño, despertares frecuentes (promedio 15 veces por hora), reducción de la eficiencia del sueño, del tiempo total de sueño y del sueño en fases N3 y REM (movimientos oculares rápidos) y un aumento de la vigilia después del inicio del sueño en comparación con controles apareados por edad, sexo, índice de masa corporal y estado de tabaquismo[15].

Estos trastornos durante el sueño en pacientes con EPOC están infravalorados e infradiagnosticados, pero el diagnóstico y el tratamiento tempranos son cruciales para reducir el riesgo de resultados clínicos adversos.

Recibido: 24.11.2024 Aceptado: 5.3.2025

Dr. Aurelio Arnedillo Muñoz.
aurelioarnedillo@neumosur.net

Fisiopatología del sueño en pacientes con EPOC.

El sueño impone cargas adicionales a la musculatura respiratoria, impulsadas por cambios en el tono muscular respiratorio, el impulso respiratorio neural y las consecuencias de la posición supina sobre la mecánica ventilatoria. Por ello, los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de descompensación durante el sueño, incluyendo un mayor riesgo de exacerbaciones, hospitalización, eventos cardiovasculares, reducción de la supervivencia y peor calidad de vida[16].

Durante el sueño ocurren cambios fisiológicos que afectan la ventilación y se agravan en estos pacientes. En condiciones normales, la ventilación disminuye en un 15% desde la vigilia hasta el sueño no REM, y cae aún más durante el sueño REM. En pacientes con EPOC, esta disminución genera hipoventilación significativa debido a la combinación de hiperinsuflación pulmonar y una menor eficacia del diafragma. En los pacientes con EPOC, la hiperinsuflación pulmonar, hace que el diafragma sea ineficiente. Se ha observado una caída de la actividad electromiográfica de este entre un 31 a un 49% con respecto a los sujetos sanos durante el sueño dependiendo de la fase del sueño, conllevando una reducción de la ventilación minuto a expensas sobre todo del volumen corriente. Además, durante el sueño REM se produce una pérdida de la actividad de los músculos accesorios, y estos ejercen un papel importante en los pacientes con EPOC para mantener la ventilación adecuada, dada la reducción de la capacidad de contracción efectiva del diafragma[17, 18].

Otro factor que contribuye a un empeoramiento de la ventilación es la posición supina durante el sueño. La posición supina disminuye la capacidad residual funcional y se favorece el colapso de las vías aéreas pequeñas durante la respiración a volumen corriente. Esto conduce a una alteración en la relación ventilación-perfusión que empeora el intercambio gaseoso, lo que provoca hipoxemia. La fuerza de los músculos inspiratorios también se ve afectada por la postura, y se observan descensos en la presión inspiratoria máxima en pacientes con EPOC en posición supina en comparación con la posición sentada[15, 18].

Además, el sueño REM se asocia con un aumento de la resistencia en las vías respiratorias superiores, y ello puede conducir a hipoventilación. No obstante, otros autores demostraron que el desarrollo de la hipoventilación relacionada con el sueño era independiente de la resistencia de las vías respiratorias superiores,porque la reducción de la ventilación desde la vigilia hasta el sueño no REM en sujetos que respiraban a través de las vías respiratorias superiores fue similar a la de los sujetos traqueostomizados, demostrando que existía en estos pacientes unareducción del impulso respiratorio neural que influía de manera decisiva en la hipoventilación relacionada con el sueño[17].

Como vemos, existen factores que dificultan la respiración durante el sueño en los pacientes con EPOC y dado que la presentación clínica es inespecífica y las medidas de la función respiratoria diurna predicen pobremente la hipoventilación nocturna, es precisa una evaluación correcta de estos pacientes para detectar estas alteraciones.

Trastornos del sueño en pacientes con EPOC.

El sueño constituye aproximadamente un tercio de la vida de las personas y es una parte esencial para la salud física y mental, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas. Los trastornos del sueño están vinculados al desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares[19].

El insomnio se asocia con una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes, déficits neuropsicológicos, riesgo de infarto agudo de miocardio y mortalidad[20].

Los trastornos del sueño están presentes en el 60 - 75% de los pacientes con EPOC, lo que afecta negativamente tanto a la calidad de vida, como a la historia natural de la enfermedad[21]. Los trastornos del sueño comunes en la EPOC incluyen el insomnio, el síndrome de piernas inquietas, el síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS), la hipoventilación y la desaturación nocturnas de oxígeno[16, 21-24]. Estos trastornos también pueden deberse a un control deficiente de la EPOC, donde se incluye la baja adherencia a la terapia inhalada[25] o efectos secundarios de los medicamentos[21].

Entre estos medicamentos, destaca el uso de hipnóticos, tanto benzodiacepinas como no benzodiacepinas. Numerosos estudios han demostrado que el uso de hipnóticos se asocia con un mayor riesgo de eventos respiratorios adversos en pacientes con EPOC, como neumonía, exacerbaciones agudas, insuficiencia respiratoria aguda y paro cardiopulmonar[25]; así como un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas[27].

Asimismo, existe un consumo elevado de benzodiacepinas en pacientes con EPOC, lo que conlleva un riesgo aumentado de fracaso respiratorio y mal control de la enfermedad, peor pronóstico[28, 29], así como mayores tasas de visitas a urgencias y hospitalizaciones, mayor número de prescripción de corticoesteroides y/o antibióticos, estancias hospitalarias más prolongadas y costes de hospitalización más altos[28].

Síndrome Overlap (EPOC y apnea obstructiva del sueño): la coexistencia de apnea obstructiva del sueño y EPOC es común, principalmente debido a la alta prevalencia de ambos. Esta coexistencia, denominada síndrome de overlap o de solapamiento, ocurre en aproximadamente el 1% de la población adulta, y conlleva una alta prevalencia de hipertensión pulmonar y peores resultados clínicos[24, 25, 30].

La EPOC se caracteriza por la inflamación crónica y el estrechamiento de las vías respiratorias, lo que causa una limitación del flujo de aire. Esto provoca hiperinsuflación pulmonar y una disminución de la capacidad de oxigenación, pudiendo llegar a la retención de dióxido de carbono (hipercapnia). Estos pacientes suelen tener hipoxemia crónica, particularmente durante la noche.

Por su parte, la apnea obstructiva del sueño ocurre cuando hay un colapso intermitente de las vías aéreas superiores durante el sueño, esto supone un aumento de las resistencias e incremento del trabajo respiratorio, lo que contribuye a la fatiga muscular, de hecho, estos pacientes tienen mayor prevalencia de hipercapnia durante el día. Además, se interrumpe la ventilación normal induciendo episodios adicionales de hipoxemia transitoria, lo que resulta en hipoxia prolongada, agravando la insuficiencia respiratoria y favoreciendo la aparición de hipertensión pulmonar y cor pulmonale[31-34]. Estos episodios, además, conllevan a microdespertares y fragmentación del sueño, lo que dará lugar a mayor somnolencia y cansancio diurno.

Diversos estudios han documentado que los pacientes con el síndrome de superposición tienen una mayor mortalidad en comparación con aquellos con EPOC sin AOS. En un estudio de Marin et al.[33] se observó que los pacientes con EPOC y AOS no tratados con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) tenían un riesgo significativamente mayor de muerte por todas las causas, así como una mayor probabilidad de exacerbaciones graves, en comparación con aquellos con EPOC sin AOS y con los que recibían tratamiento con CPAP. Este hallazgo es respaldado por investigaciones adicionales que señalan que el tratamiento con CPAP puede reducir significativamente la mortalidad en estos pacientes, sugiriendo un beneficio importante de intervenir sobre la AOS en el contexto del síndrome de superposición. Además, estos autores señalan que la terapia con CPAP en pacientes con síndrome de solapamiento disminuye la inflamación de las vías respiratorias que se produce por la AOS[33].

La hipoxemia nocturna, común en ambos trastornos, se agrava en estos pacientes, lo que incrementa la respuesta inflamatoria sistémica y puede predisponer a infecciones y eventos agudos. En un estudio de Mokhlesi et al.[35], se encontró que los pacientes con el síndrome de superposición tenían un riesgo significativamente mayor de exacerbaciones de EPOC que requerían hospitalización, especialmente cuando no se trataba la apnea con CPAP. Este aumento en las exacerbaciones y la hipoxemia también se asocia con el desarrollo de hipertensión pulmonar y fallo cardíaco derecho, complicaciones frecuentes en estos pacientes.

Por tanto, el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con EPOC debe abordar tanto la calidad del sueño como los trastornos del intercambio gaseoso. El tratamiento con CPAP ha demostrado mejorar la hipoxemia, reducir hospitalizaciones y mejorar la supervivencia en pacientes con síndrome overlap[16, 17, 25, 30, 32, 36, 37].

Hipoventilación alveolar nocturna: la hipoventilación alveolar resulta en un incremento de la presión parcial arterial de anhídrido carbónico (PaCO2) por encima del límite normal (45 mmHg)[38].

La hipoventilación alveolar nocturna es común en pacientes con EPOC severo, debido a la hiperinsuflación pulmonar, que compromete la función del diafragma durante el sueño, especialmente en la fase REM. Además, el sueño se asocia con una menor capacidad de respuesta del centro respiratorio a los estímulos químicos, mecánicos y corticales, particularmente durante el sueño REM y a una disminuciónen la ventilación minuto durante el sueño no REM y más aún durante el sueño REM[18, 21].

Durante la noche, especialmente en el sueño REM, se produce un aumento del tono parasimpático, lo que puede influir significativamente en la fisiología respiratoria.

El aumento del tono colinérgico causa una contracción de los músculos lisos de las vías aéreas, lo que puede reducir el calibre bronquial y aumentar la resistencia al flujo de aire; reduce la actividad del corazón durante la noche, lo que puede influir indirectamente en la ventilación al disminuir la demanda metabólica, pero también puede exacerbar la hipoventilación en personas con disfunción respiratoria, la colapsabilidad de las vías aéreas superiores agravando el AOS y estimula la producción de secreciones en las vías respiratorias, lo que puede dificultar la ventilación en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

En definitiva, la combinación de hipoventilación alveolar y el aumento del tono colinérgico durante la noche tiene importantes implicaciones clínicas, particularmente en personas con enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC o el síndrome de apnea del sueño incrementando y prolongando los episodios de hipoxemia y favoreciendo la hipercapnia[24, 39, 40].

Insomnio.

El insomnio se trata de una dificultad para iniciar y/o mantener el sueño, o la sensación de no haber tenido un sueño reparador. Así pues, se trata de un problema de disminución de la cantidad y/o calidad del sueño. Este trastorno del sueño se da en una tercera parte de la población general (30%)[41].

Más del 50% de los pacientes con EPOC reportan insomnio. El insomnio puede empeorar debido a la tos crónica, la producción de moco y los efectos secundarios de la medicación para el EPOC, como los corticoides y los broncodilatadores[21].

Chung et al. analizaron una cohorte de más de un millón de pacientes con EPOC, de los cuales el 38,8% también padecían insomnio. Los resultados mostraron que los pacientes con insomnio eran más jóvenes, mayormente mujeres y con una mayor prevalencia de comorbilidades como la apnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad. Además, el insomnio se asoció con un mayor uso de recursos de salud relacionados con la EPOC, incluyendo más hospitalizaciones y mayor duración de estancia hospitalaria[42].

Hirayama et al.[43] demostraron que los pacientes con EPOC y trastornos del sueño presentaban una peor calidad de vida, medida por el cuestionario de respiración de St. George, y un empeoramiento en la disnea y la capacidad de ejercicio a lo largo del tiempo. El estudio concluyó que las alteraciones del sueño pueden predecir un empeoramiento en los síntomas de la EPOC, sugiriendo que el tratamiento de los problemas de sueño podría mejorar la calidad de vida y el manejo de la enfermedad.

El tratamiento del insomnio en pacientes con EPOC presenta un desafío debido a la naturaleza crónica de la enfermedad y los síntomas respiratorios nocturnos asociados, como la disnea y la tos, que pueden interrumpir el sueño. Además, como mencionamos anteriormente, el uso de ciertos fármacos para tratar el insomnio debe considerarse cuidadosamente debido a los posibles efectos secundarios, en especial el uso de benzodiacepinas, que se relacionan con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, peor control y pronóstico de la enfermedad, y mayores tasas de visitas a urgencias y hospitalizaciones[25-28].

Otras terapias farmacológicas que pueden emplearse son los hipnóticos de acción corta como el Zolpidem o la Zoplicona, o los antidepresivos como la Trazodona o la Mirtazapina, que suelen tener un perfil de seguridad respiratoria más favorable que las benzodiacepinas. Sin embargo, también deben administrarse con precaución[44].

La melatonina puede mejorar la calidad del sueño y reducir la latencia del sueño en pacientes con EPOC, con una mayor seguridad que otras terapias, aunque los resultados pueden variar y se necesita más investigación para establecer pautas claras sobre su uso[44, 45].

No obstante, el enfoque inicial para el tratamiento del insomnio en pacientes con EPOC suele centrarse en terapias no farmacológicas, que son más seguras y no tienen impacto directo en la función respiratoria, como la higiene del sueño y/o la terapia cognitivo-conductual, que es el tratamiento de primera línea para el insomnio en la población general y puede ser eficaz en pacientes con EPOC[46].

Síndrome de piernas inquietas.

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es un trastorno neurológico caracterizado por una necesidad incontrolable de mover las piernas, generalmente acompañado de sensaciones desagradables como hormigueo, picazón o ardor. Estas sensaciones se presentan principalmente durante el reposo o la noche y se alivian temporalmente con el movimiento[47].

Numerosos estudios han demostrado una alta prevalencia de SPI en pacientes con EPOC en comparación con la población general, especialmente en aquellos con mayor grado de severidad. Algunos estudios han observado una prevalencia del SPI entre el 13 y 18% en pacientes con EPOC[48, 49].

Maharjan et al.[48] observaron que el sexo femenino, una edad más joven, una mayor limitación del flujo aéreo y una creatinina sérica más alta (aunque dentro del rango fisiológico) aumentan las probabilidades de tener síndrome de piernas inquietas. Otros estudios, también han observado que, los síntomas del SPI parecen estar correlacionados con la gravedad de la EPOC, en especial con una mayor hipoxemia e hipercapnia[50-52].

El SPI se relaciona con disfunciones en la regulación de dopamina en el cerebro, y su etiología pueden incluir factores genéticos, deficiencia de hierro, insuficiencia renal crónica, embarazo y algunas enfermedades crónicas como la EPOC[50, 53].

Asimismo, los pacientes con ambas condiciones tienen más problemas de insomnio y peor calidad de sueño. La hipoxia crónica y las alteraciones en los neurotransmisores dopaminérgicos son posibles causas de esta mayor prevalencia[50-52].

El tratamiento del síndrome de piernas inquietas suele involucrar varias opciones, que incluyen cambios en el estilo de vida, como mejora de la higiene del sueño, ejercicio regular o evitar la cafeína y el alcohol; terapias farmacológicas, como agonistas dopaminérgicos, anticonvulsivos, opiáceos en casos graves y cuando otros tratamientos no funcionan, o suplementación con hierro; y en algunos casos, enfoques no farmacológicos como la terapia de compresión y ejercicios de estiramiento[54-56].

CONCLUSIONES

Durante la noche se producen fenómenos fisiopatológicos que empeoran la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso en los pacientes con EPOC, que conllevan un deterioro de la hipoxemia y sus efectos asociados.

Los trastornos del sueño constituyen una comorbilidad muy frecuente en los pacientes con EPOC que están infradiagnosticadas y, por tanto, en muchas ocasiones no tratadas.

Es importante indagar sobre síntomas relacionados

con estos trastornos o emplear cuestionarios validados para tal fin, ya que sin una historia clínica dirigida es difícil sospecharlos.

El insomnio y el síndrome de piernas inquietas son particularmente prevalentes en la EPOC, lo que deteriora significativamente su calidad de vida, y en el caso del insomnio aumenta la probabilidad de agudizaciones.

La coexistencia simultánea de la apnea del sueño junto con la EPOC supone un empeoramiento del intercambio gaseoso añadido a cada una de las patología por separado y su identificación es de vital importancia ya que el tratamiento de la AOS en estos pacientes reduce las agudizaciones y la mortalidad.

El enfoque sobre los trastornos del sueño en pacientes con EPOC ofrece la posibilidad de mejoras significativas en las estrategias de manejo clínico global, mejorando la calidad de vida y en algunos casos reduciendo la frecuencia de hospitalizaciones y la supervivencia. No obstante, en el caso del manejo farmacológico de estas alteraciones hay que tener muy presente los posibles efectos secundarios, valorando los beneficios y riesgos de estas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravitlles M, Calle M, Molina J, Almagro P et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. ArchBronconeumol. 2022; 58(1): 69-81.
2. Sandelowsky H, Weinreich UM, Aarli BB et al. COPD. BMC FamPract. 2021 Dec 11; 22(1): 244.
3. Reddy KS. Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030. The Lancet 2016; 388 (10053): 1.448 – 1.449.
4. Fabbri LM, Celli BR, Agustí A et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. Lancet Respir Med. 2023; 11(11): 1.020-1.034.
5. Soriano, JB, Alfageme, I, Miravitlles, M et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol. 2021; 57(1): 61–69.
6. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology. 2016; 21(1): 14-23.
7. López-Campos JL, Almagro P, Gómez TM, et al; en nombre del equipo de trabajo de GesEPOC 2021. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GeSEPOC: comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. ArchBronconeumol. 2022; 58: 334-44.
8. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. MultidiscipRespirMed 2015; 10: 24.
9. Putcha N, Drummond MB, Wise RA et al. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and ma-nagement. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36: 575-91.
10. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms Respirology. 2015; 20: 1.160-71.
11. Almagro P, López García F, Cabrera FJ et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. RespirMed. 2010; 104: 253-9.
12. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG et al. Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. RespirInvestig 2016; 54: 387-96.
13. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15; 186(2): 155-61.
14. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). EurRespir J. 2008; 31: 869-73.
15. Price D, Small M, Milligan G et al. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. Int J ChronObstructPulmonDis 2013; 8: 595-603.
16. D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G. Sleep disordered breathing and chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review on classification, pathophysiology and clinical outcomes. J Thorac Dis. 2020 Oct; 12 (Suppl 2): S202-S216.
17. Luo YM, He BT, Wu YX J et al. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 227-9.
18. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. EurRespir Rev. 2019 Sep 25; 28(153): 190064.
19. Vanfleteren LE, Beghe B, Andersson A et al. Multimorbidity in COPD, does sleep matter? Eur J Intern Med. 2020;73:7-15.
20. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. J Clin Sleep Med. 2015 Mar 15; 11(3): 259-70.
21. Gothi D, Gupta SS, Kumar N, Sood K. Impact of overlap syndrome on severity ofacute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Lung India2015; 32(6): 578-83.
22. Sharafkhaneh A, Jayaraman G, Kaleekal T et al. Sleep disorders and their management in patients with COPD. Ther Adv Respir Dis. 2009; 3(6): 309-18.
23. Kutty K. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. CurrOpinPulm Med. 2004 Mar ;10(2): 104-12.
24. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. EurRespir Rev. 2013 Sep 1; 22(129): 365-75.
25. Chabowski M, Łuczak J, Dudek K et al. Sleep Disorders and Adherence to Inhalation Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Adv Exp Med Biol. 2019; 1.160: 43-52.
26. Chung WS, Lai CY, Lin CL et al. Adverse Respiratory Events Associated With Hypnotics Use in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Case-Control Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94(27): e1110.
27. El-Solh AA, Lawson Y, Wilding GE. Association Between Hypnotic Use and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Insomnia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023; 3(18): 2.393-2.404.
28. Halvorsen T, Martinussen PE. Benzodiazepine use in COPD: empirical evidence from Norway. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 27;10: 1.695-702
29. Chen SJ, Yeh CM, Chao TF el al. The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and Risk of Respiratory Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. Sleep. 2015; 38(7): 1.045-50.
30. Crinion, S. J., McNicholas, W. T. Sleep-related disorders in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Review of Respiratory Medicine 2013; 8(1), 79–88.
31. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez PR et al. Prevalencia y factores de riesgo del síndrome de superposición EPOC-AOS. ArchBronconeumol. 2012; 48(9): 331-337.
32. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease

and obstructive sleep apnea: Overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. Am J RespirCritCareMed. 2009; 180(8): 692-700.
33. 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 RespirCritCareMed. 2010; 182(3): 325-331.
34. Shawon MS, Khandaker R, Zaman K et al. Overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: implications for clinical practice. J Thorac Dis. 2020; 12(5): 2.771-2.782.
35. Mokhlesi, B., Masa, J. F., Brozek et al. Evaluation and Management of Overlap Syndrome of COPD and Obstructive Sleep Apnea. Proceedings of the American Thoracic Society 2012; 9(5): 552-559.
36. Tsai SC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep related disorders. CurrOpinPulmMed. 2017; 23(2): 124-128.
37. Kapella M, Steffen A, Prasad B et al. Therapy for insomnia with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of components. J Clin Sleep Med. 2022; 18(12): 2.763-2.774.
38. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Am J Med 1974; 57: 402-20.
39. Barnes PJ. Asthma and COPD: basic mechanisms and clinical management. 2nd ed. AcademicPress; 2009.
40. Yildiz M, Oktay AA. Parasympathetic nervous system activity and cardiovascular regulation in obstructive sleep apnea. World J Cardiol. 2021; 13(6): 171-180.
41. https://www.cun.es [Internet]. Insomnio: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra. Disponible en: https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/insomnio.Último acceso 03-noviembre-2024
42. Chung F, Subramanyam R, Liao P et al. Insomnia and its impact on healthcare utilization and costs in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cohort study. Respir Med. 2022; 198: 106879.
43. Hirayama T, Sasaki H, Suzuki T. Longitudinal associations of sleep disturbances with COPD severity and health-related quality of life. Chest. 2019; 156(4): 731-740.
44. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. Clin Chest Med. 1985; 6(4): 651-61.
45. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. Cell Mol Life Sci. 2007; 64(10): 1.174-1.186.
46. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J ClinS-leepMed. 2019; 15(2): 301-334.
47. Allen RP, Picchietti D, Hening WAet al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. SleepMed. 2003; 4(2): 101-19.
48. Maharjan S, Dua R, Saini LK et al. Prevalence and predictors of restless legs syndrome among patients having stable chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2024; 118: 32-38.
49. Raji H, Momeni MK, Javadmoosavi SA. The prevalence of restless leg syndrome in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) patients. European Respiratory Journal 2019; 54 (suppl 63): PA4332
50. Kaplan Y, Inonu H, Yilmaz A et al. Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Can J Neurol Sci. 2008 Jul; 35(3): 352-7.
51. Lo Coco D, Mattaliano A, Lo Coco A et al. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. Sleep Med. 2009; 10(5): 572-6.
52. Momeni, M. K., Moosavi, S. A. J., Zamani, B et al. The prevalence of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Sleep and BiologicalRhythms, 2023; 21(3), 155-163.
53. Vaidya S, Gothi D, Patro M. Prevalence of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease and utility of global sleep assessment questionnaire: An observational case-control study. Ann Thorac Med. 2020; 15(4): 230-237.
54. Trenkwalder C, Allen R, Högl B et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. Neurology. 2016; 86(14): 1.336-1.343.
55. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2013; 14(7): 675-684.
56. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. Eur J Neurol. 2006; 13 Suppl 3: 8-14.
57. Fernandez-Mendoza J, Rodriguez-Muñoz A, Vela-Bueno A et al. The Spanish version of the Insomnia Severity Index: a confirmatory factor analysis. SleepMed. 2012; 13(2): 207-10.