



TESE DE DOUTORAMENTO

**EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES
HEMODINÁMICAS Y CARDIOVASCULARES
DEL SÍNDROME HIPOVENTILACIÓN-
OBESIDAD Y EFECTOS DEL
TRATAMIENTO.**

Olalla Castro Añón.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Santiago de Compostela

2015



TESE DE DOUTORAMENTO

**EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES
HEMODINÁMICAS Y CARDIOVASCULARES
DEL SÍNDROME HIPOVENTILACIÓN-
OBESIDAD Y EFECTOS DEL
TRATAMIENTO.**

Asdo.

Olalla Castro Añón.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Santiago de Compostela

2015

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS.

Dr. Luis A. Pérez de Llano,

Dr. Rafael Golpe Gómez,

Prof. Dr. Arturo González Quintela,

Como Directores de la Tesis de Doctorado titulada «EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES HEMODINÁMICAS Y CARDIOVASCULARES DEL SÍNDROME HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD Y EFECTOS DEL TRATAMIENTO»

Presentada por Dña. OLALLA CASTRO AÑÓN Alumna del Programa de Doctorado del Departamento de Medicina de la Universidade de Santiago de Compostela

Autorizan la presentación de la tesis indicada, considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 de regulación de Estudios de Doctorado, y que como Directores de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la ley 30/1992.

Santiago de Compostela, a ... de ... de 2015.

Asdo: Luis A. Pérez de Llano

Asdo. Rafael Golpe Gómez

Asdo: Arturo González Quintela

El placer más noble es el júbilo de comprender.

Leonardo Da Vinci.



*A mis padres, a mis hermanos, a mis abuelos,
a Ángel, a mis amigos, a Chus López González
y al resto de personas que a través de su
heroico debate contribuyen a mejorar.*

AGRADECIMIENTOS.

A mis Maestros.



Resumen.

La obesidad es la enfermedad metabólica de mayor prevalencia en el mundo occidental y se asocia a una elevada morbimortalidad, constituyendo un grave problema de salud, social y económico. Se considera una epidemia global, y teniendo en cuenta el aumento alarmante de su prevalencia, especialmente de la obesidad masiva, es esperable, en los próximos años un aumento en la incidencia de una de sus complicaciones, el síndrome hipoventilación-obesidad (SHO).(1-3)

En el SHO grave es frecuente hallar una sobrecarga del ventrículo derecho (SVD) e hipertensión pulmonar (HP);(4, 5) sin embargo, en el momento en que se planteó el estudio, no existía suficiente información en la literatura médica respecto al efecto hemodinámico de la ventilación no invasiva (VNI), a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS), en el que se ha demostrado que el tratamiento con presión continua positiva en la vía aérea (CPAP) -con un adecuado cumplimiento- puede revertir la HP.(6) En el SHO, el impacto de las comorbilidades en general y de las cardiovasculares en particular, así como el de la adherencia a la VNI, no han sido estudiados en profundidad, a diferencia del SAOS.(7-9) Son necesarios más estudios en el SHO, dirigidos a mejorar el conocimiento de su repercusión hemodinámica y cardiovascular, con el fin de optimizar el tratamiento teniendo en cuenta que ya en 2004 era la principal causa de indicación de ventilación domiciliaria en Francia (10) y en el 2005 suponía el 68% de las indicaciones de VNI crónica en Lugo.

Con el objetivo de profundizar en la fisiopatología del SHO y del impacto que sobre ella tiene el tratamiento, llevamos a cabo dos estudios para: [1º] valorar sus repercusiones hemodinámicas -particularmente la prevalencia de SVD- y la influencia del tratamiento sobre las mismas; [2º] estudiar si la mortalidad y la morbimortalidad cardiovascular difieren entre los pacientes con SHO tratados con VNI y los pacientes con SAOS tratados con CPAP e [3º] identificar factores predictores de mortalidad en los pacientes con SHO.

Los resultados más relevantes son los siguientes: [1º] el SHO en su forma más grave ocasiona con frecuencia SVD y la VNI tiene efectos beneficiosos en el estado hemodinámico de los pacientes con SHO; [2º] la mortalidad y morbilidad cardiovascular de los pacientes con SHO grave es alta y substancialmente peor que en los pacientes con SAOS y [3º] los factores predictores independientes de mortalidad en el SHO son la diabetes mellitus, una saturación de oxígeno inicial < 83%, la adherencia al tratamiento con CPAP o VNI < 4 h y el empleo de una presión en la vía aérea positiva espiratoria < 7 cmH₂O tras la titulación.

Palabras clave: morbilidad cardiovascular, mortalidad, hipertensión pulmonar, presión positiva en la vía aérea, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño, síndrome hipoventilación-obesidad, síndrome de Pickwick, sobrecarga de cavidades derechas, ventilación mecánica no invasiva.

Resumo.

A obesidade é a enfermidade metabólica de maior prevalencia no mundo occidental e asóciase a unha elevada morbimortalidade, constituíndo un grave problema de saúde, social e económico. Considérase unha epidemia global, e tendo en conta o aumento alarmante da súa prevalencia, especialmente da obesidade masiva, é esperable, nos próximos anos, un aumento na incidencia do síndrome hipoventilación-obesidade (SHO).(1-3)

No SHO grave é frecuente atopar unha sobrecarga do ventrículo dereito (SVD) e hipertensión pulmonar (HP);(4, 5) sen embargo, no momento no que se plantexou o estudo, non existía suficiente información na literatura médica respecto ó efecto hemodinámico da ventilación non invasiva (VNI), a diferenza do síndrome de apnea obstructiva do sono (SAOS), no que se demostrou que o tratamento con presión continua positiva na vía aérea (CPAP) -cun adecuado cumprimento- pode reverti-la HP.(6) No SHO, o impacto das comorbilidades en xeral e das cardiovasculares en particular, así como o da adherencia á VNI, non foron estudados en profundidade, a diferenza do SAOS.(7-9) Son necesarios máis estudos no SHO, dirixidos a mellora-lo coñecemento da súa repercusión hemodinámica e cardiovascular, co fin de optimiza-lo tratamento tendo en conta que xa no 2004, según un estudo publicado por Pépin e cols,(10) era a principal causa de indicación de ventilación domiciliaria en Francia e no 2005 supoñía o 68% das indicacións de VNI crónica en Lugo.

Co obxectivo de profundizar na fisiopatoloxía do SHO e do impacto que sobre ela ten o tratamento, levamos a cabo dos estudos para: [1º] valora-las súas repercusións hemodinámicas -particularmente a prevalencia da SVD- e a influencia do tratamento sobre as mesmas; [2º] estudar se a mortalidade e a morbimortalidade cardiovascular difieren entre os doentes con SHO tratados con VNI e os doentes con SAOS tratados con CPAP e [3º] identifica-los factores predictores de mortalidade nos doentes con SHO.

Os resultados máis relevantes son os seguintes: [1º] o SHO na súa forma máis grave ocasiona con frecuencia SVD e a VNI ten efectos beneficiosos no estado hemodinámico dos doentes con SHO; [2º] a mortalidade e morbilidade cardiovascular dos doentes con SHO grave é alta e substancialmente peor que nos doentes con SAOS e [3º] os factores predictores independentes de mortalidade nos doentes con SHO grave son a diabetes mellitus, unha saturación de osíxeno inicial < 83%, a adherencia ó tratamento coa CPAP ou VNI < 4 h e o emprego dunha presión na vía aérea positiva espiratoria < 7 cmH₂O trala titulación.

Palabras clave: morbilidade cardiovascular, mortalidade, hipertensión pulmonar, presión positiva na vía aérea, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante o sono, síndrome hipoventilación-obesidade, síndrome de Pickwick, sobrecarga de cavidades dereitas, ventilación mecánica non invasiva.

Summary.

Obesity is the most prevalent metabolic disease in the Western world and it is associated with a high morbimortality, which entails a health, social and economic burden. It is recognized as a global epidemic due to the increasing number of obese patients (specially morbid obese cases). Therefore, a higher incidence of obesity-hypoventilation syndrome (OHS) is to be expected.(1-3)

Right ventricle overload (RVO) and pulmonary hypertension (PH) are frequent findings in patients with severe OHS;(4, 5) however, there were few available data regarding hemodynamic effects of non invasive ventilation (NIV) when this study was planned. On the other hand, continuous positive airway pressure (CPAP), has been shown to revert PH in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), when an adequate adherence is achieved.(6) The impact of comorbidities (with a special emphasis on cardiovascular diseases), and adherence to NIV in patients with OHS have not been studied in depth as compared with OSAS.(7-9) More studies are needed about OHS and its hemodynamic and cardiovascular effects, in order to optimize its management. It is important to take into account that this disease was the main cause of domiciliary NIV in France in 2004 by Pépin et al. (10) and that the OHS was diagnosis related to 68% of indications of NIV in 2005 in Lugo.

Two studies were carried out with the objectives of: first, evaluating the hemodynamic repercussions of OHS (particularly, the prevalence of RVO), and the possible effect of treatment with NIV on them; second, studying whether mortality and cardiovascular morbidity differ between NIV-treated OHS and CPAP-treated OSAS and third, searching for predictors of mortality in OHS.

The main results generated are as follows: first, severe OHS is frequently associated with RVO, and NIV improves hemodynamics in this setting; second, mortality and cardiovascular morbidity of patients with severe OHS is high and substantially worse than OSAS patients and third, predictors of mortality in OHS are: diabetes, baseline diurnal oxygen saturation < 83%, expiratory positive airway pressure < 7 cmH₂O after titration and adherence to NIV < 4 hours.

Keywords: cardiovascular morbidity, mortality, non-invasive ventilation, obesity-hypoventilation syndrome, Pickwickian syndrome, pulmonary hypertension, right ventricle overload, sleep apnea syndrome.



ÍNDICE.

1. Introducción.	14
1.1 Definición de obesidad.	15
1.2 Epidemiología de la obesidad.	16
1.3 Etiología y patogenia de la obesidad.	17
1.4 Tratamiento de la obesidad.	19
1.5 Efectos de la obesidad sobre la salud.	22
1.6 Complicaciones respiratorias de la obesidad.	24
1.7 Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.	29
1.8 Síndrome hipoventilación-obesidad.	34
1.9 Justificación.	64
2. Primer estudio: Efectos hemodinámicos de la ventilación no invasiva en pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad.	65
2.1 Objetivos.	66
2.2 Hipótesis.	68
2.3 Material y métodos.	70
2.4 Resultados.	76
3. Segundo estudio: Síndrome hipoventilación-obesidad: riesgo de mortalidad respecto al síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.	86
3.1 Objetivos.	87
3.2 Hipótesis.	89
3.3 Material y métodos.	91
3.4 Resultados.	99
4. Discusión.	109

5. Conclusiones.	123
6. Bibliografía.	126
7. Anexo I.	154
8. Anexo II.	157
9. Anexo III.	164
10. Anexo IV.	166



ABREVIATURAS.

BIPAP= Presión positiva en la vía aérea aplicada en dos niveles.

CPAP= Presión positiva continua en la vía aérea.

CT90%= Tiempo de registro oximétrico con SaO₂ por debajo de 90%.

EPAP= Presión espiratoria positiva en la vía aérea.

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEV₁= Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

FVC= Capacidad vital forzada.

HAP= hipertensión arterial pulmonar.

HAP_i= hipertensión arterial pulmonar idiopática.

HP= hipertensión pulmonar.

IAH= Índice de apneas-hipopneas.

ID4%= Índice de desaturaciones mayores o iguales al 4% durante el registro oximétrico.

IMC=Índice de masa corporal.

IPAP= Presión inspiratoria positiva en la vía aérea.

PaCO₂= Presión parcial arterial de dióxido de carbono.

PaO₂= Presión parcial arterial de oxígeno.

PAPS = Presión arterial pulmonar sistólica.

PM6M= Prueba de la marcha durante seis minutos.

PEEP= Presión positiva al final de la espiración.

PtcCO₂= Presión parcial transcutánea de dióxido de carbono.

SAOS= Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño.

SHO= Síndrome de hipoventilación-obesidad.

SVD= Sobrecarga del ventrículo derecho.

VAS= Vía aérea superior.

VNI= Ventilación no invasiva.

VRE= Volumen de reserva espiratoria.

1. INTRODUCCIÓN.



1.1. Definición de obesidad.

La obesidad es una entidad patológica crónica caracterizada por la acumulación anormal y excesiva de grasa corporal, que puede ser perjudicial para la salud, según la definición de la Organización Mundial de la Salud. Uno de los métodos más empleados para determinar la existencia de obesidad es el índice de masa corporal (IMC) –es el resultado de la división del peso por la talla al cuadrado- cuando es igual o superior a 30 kg/m². Se diferencian los siguientes tipos de obesidad:

- Tipo I: IMC entre 30-34,9 kg/m².
- Tipo II: IMC entre 35-39,9 kg/m².
- Tipo III: IMC \geq 40 kg/m². Se denomina obesidad extrema o masiva.

La obesidad masiva se asocia a una mayor mortalidad; la evidencia acerca del sobrepeso y la obesidad tipo I y la mortalidad es controvertida puesto que un reciente metaanálisis mostró que los pacientes con sobrepeso tenían un riesgo de mortalidad menor que los pacientes con un supuesto IMC normal (20-24,9 kg/m²) y los pacientes con un IMC entre 30 y 35 kg/m² presentaban la misma mortalidad que los pacientes con el IMC “normal”, lo que ha provocado un debate acerca de la definición adecuada del peso corporal óptimo.

La obesidad constituye un conocido factor de riesgo cardiovascular y se asocia con múltiples patologías como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS) y síndrome hipoventilación-obesidad (SHO) y

diversos tipos de cáncer. Es causa de una serie de complicaciones respiratorias que, con la única excepción del SAOS, han merecido una escasa y esporádica atención, siendo amplio el abanico de alteraciones, que van desde la simple disnea de esfuerzo hasta el SHO, como expresión más grave.

Los determinantes del IMC incluyen factores genéticos y epigenéticos, comportamientos individuales en el ámbito de la ingesta calórica, el sedentarismo y el grado de actividad física, aspectos socioculturales y el entorno.

1.2. Epidemiología de la obesidad.

La obesidad constituye un problema principal de salud pública en el mundo y se considera una epidemia global. En 2014, según la OMS, más de seiscientos millones de personas presentaban obesidad. Se calcula que entre el 25-30% de la población occidental tiene un IMC ≥ 30 kg/m² (20% en España). En las últimas décadas se ha producido un aumento alarmante de la obesidad, especialmente de la obesidad masiva: en los últimos veinte años, la prevalencia de un IMC ≥ 40 kg/m² se ha multiplicado por cinco y la prevalencia de un IMC ≥ 50 kg/m² por diez, por lo que es esperable un aumento en la prevalencia y en la incidencia del SHO.(1-3, 11) La obesidad es una causa mayor de morbilidad y el número de muertes atribuibles a la misma de forma directa o indirecta es elevado; en el año 2000 supuso 400000 fallecimientos en Estados Unidos, y los costes estimados generados constituyeron el 7% del gasto en salud.(12)

1.3. Etiopatogenia.

La obesidad tiene múltiples causas, con un componente genético variable. En la patogenia de la obesidad intervienen factores ambientales, genéticos y psicosociales que interaccionan entre sí y ejercen su acción a través de mediadores de la ingesta de energía, dando lugar al acúmulo excesivo de grasa en el cuerpo.

Existe una alteración de la regulación del apetito y del metabolismo energético.(13) El conocimiento de las vías moleculares que intervienen en la regulación del balance energético es cada vez mayor. La regulación de la homeostasis de la energía y el peso corporal es un proceso complejo que engloba al sistema nervioso simpático -su actividad disminuida se asocia con ganancia de peso por la reducción de la termogénesis mediada por el sistema adrenérgico beta- y central -éste recibe señales acerca del exceso o carencia de alimentos así como del nivel de empleo de energía, y responde en consecuencia modificando el metabolismo de los nutrientes y a nivel cognitivo en función del requerimiento de alimentos-. También están implicados las hormonas intestinales, el microbioma intestinal, el tejido adiposo y la actividad física (el sedentarismo es un factor importante en el desarrollo de obesidad). La termogénesis varía en función del aporte calórico y a este nivel interviene el tejido adiposo pardo,(14, 15) como se menciona más adelante. El desequilibrio entre la ingesta alimentaria y el gasto energético conlleva la obtención de más energía de la que se gasta. Además, existe un mecanismo de retroalimentación entre el consumo de energía y el gasto, de manera que se mantenga el peso corporal; así, el aumento de peso se asocia a un incremento del gasto energético que retrasa una nueva ganancia de peso y la pérdida ponderal conlleva un descenso del gasto energético en reposo y total, lo que demora una nueva pérdida de peso. Las señales aferentes y eferentes implicadas son múltiples; entre ellas

destacaremos la leptina (del griego *leptos* -significa delgado): es un péptido que interviene como regulador del mecanismo adaptativo a nivel del apetito, del gasto energético y de la modulación neuroendocrina. La leptina es sintetizada principalmente por los adipocitos, y es producida en función de la cantidad de grasa corporal: cuando aumenta el tejido adiposo aumentan los niveles de leptina, disminuye el apetito y aumenta el gasto energético. La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa a nivel hipotalámico sobre diversos núcleos donde existen receptores para la misma.(16) El estímulo de estos receptores va a desencadenar múltiples acciones que provocan la reducción del depósito de grasa: puede disminuir la ingesta, al reducir la síntesis de sustancias estimuladoras del apetito en el hipotálamo como el neuropéptido "Y", además aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y reduce la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Se ha demostrado que la ausencia de leptina o la alteración de sus receptores produce hiperfagia y obesidad patológica. Sin embargo, es muy infrecuente hallar una deficiencia en la síntesis de leptina en pacientes obesos. Es más, los niveles plasmáticos suelen estar elevados, por lo que se considera que en estos casos existe una resistencia a la leptina.(17) Este péptido también está implicado en la termogénesis, puesto que actúa a nivel central aumentando la actividad metabólica del tejido adiposo pardo.

Múltiples estudios sugieren que los factores genéticos son responsables de un 30-70% de la variación en la adiposidad. Sin embargo, es muy probable que exista una interacción entre las variantes génicas y los factores ambientales, que intervienen tanto en la distribución como en la cuantía de la grasa corporal. Se han identificado aproximadamente 50 genes con polimorfismos relacionados con la obesidad. Las causas monogénicas descritas de la obesidad incluyen entre otras las mutaciones de MCR-4

(receptor 4 de la melanocortina), la carencia congénita de leptina debida a mutaciones de su gen (muy infrecuente en humanos) y las mutaciones del receptor de la leptina.(18, 19) La mutación del gen de la leptina (gen ob) fue identificada en ratones genéticamente obesos (ob/ob). Se ha descrito la resistencia a la leptina en la obesidad -además de en el SHO- y una posible causa es la sobrecarga del retículo endoplásmico.(20)

Entre los factores ambientales, diversos estudios han relacionado la privación de sueño con un aumento de la frecuencia de obesidad.(20, 21)

Entre los factores contribuyentes a la obesidad también se incluyen diversas patologías como son el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing, el síndrome del ovario poliquístico y enfermedades hipotalámicas, además de múltiples fármacos (p. ej. la mayoría de los hipoglucemiantes, hormonas esteroideas, psicotrópicos, antidepresivos, litio y antiepilépticos).

1.4. Tratamiento de la obesidad.

Es importante identificar las patologías coexistentes, conocer el nivel de condición física y la disposición de la persona para acometer cambios en su estilo de vida.

Pérdida de peso.

La pérdida de un 5-10% del peso inicial reduce las cargas de la comorbilidad en los pacientes con obesidad: mejora la tensión arterial, la glucemia y los lípidos en sangre.(22) Pérdidas mayores de peso (15-30%) pueden reducir la mortalidad. Se debe recomendar la pérdida de peso sostenida y orientar al sujeto.

Actividad física.

La actividad física es uno de los pilares básicos del tratamiento de la obesidad. Evaluar la condición física del individuo es esencial, pues constituye un predictor de muerte por todas las causas, independientemente del IMC y la composición corporal.

Fármacos.

Cuando el tratamiento con medidas higiénico dietéticas, que incluyan la dieta, el ejercicio físico y los cambios en el estilo de vida, resulta ineficaz, está justificado el uso de terapia farmacológica concomitante en los pacientes obesos con un IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$ o un IMC $> 27 \text{ Kg/m}^2$ si se asocian comorbilidades mayores según la OMS, como la diabetes mellitus tipo 2 o la hipertensión arterial. Aunque el efecto de los fármacos suele ser reducido, la combinación de estos con las medidas higiénico-dietéticas dobla aproximadamente la pérdida de peso lograda.(23) Debe descartarse cuidadosamente en cada paciente la presencia de contraindicaciones para su empleo. Algunos de los medicamentos que se usan para el tratamiento de la obesidad son los siguientes: orlistat, fentermina en combinación con topiramato o en monoterapia, lorcaserina y bupropion-naltrexona.

Cirugía bariátrica (cirugía metabólica).

La cirugía bariátrica, recientemente denominada cirugía metabólica, constituye una alternativa al tratamiento dietético, y puede resultar más eficaz que ésta en pacientes con obesidad mórbida, logrando una mayor pérdida ponderal y su mantenimiento a largo plazo.(24) Consiste en la modificación de la anatomía del tubo digestivo para reducir la ingesta y/o absorción de alimentos. Aporta beneficios sobre los factores de

riesgo cardiovascular -como es la mejora de la hipertensión arterial y del control glucémico en la diabetes mellitus tipo 2-, actuando además sobre las comorbilidades asociadas a la obesidad -incluida la disminución de la incidencia de cáncer- y reduciendo de forma relativa la mortalidad y la morbilidad (25-27). Su indicación se debe considerar en los pacientes con obesidad tipo III ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) y obesidad tipo II ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) con comorbilidades susceptibles de mejorar tras el descenso ponderal, que no logran una pérdida de peso con las medidas habituales. Está restringida a pocos pacientes, pues tiene una alta morbimortalidad, si bien cada vez es menor.

Se han descrito unos criterios de selección de los pacientes candidatos a la cirugía bariátrica.(28) (Tabla 1).

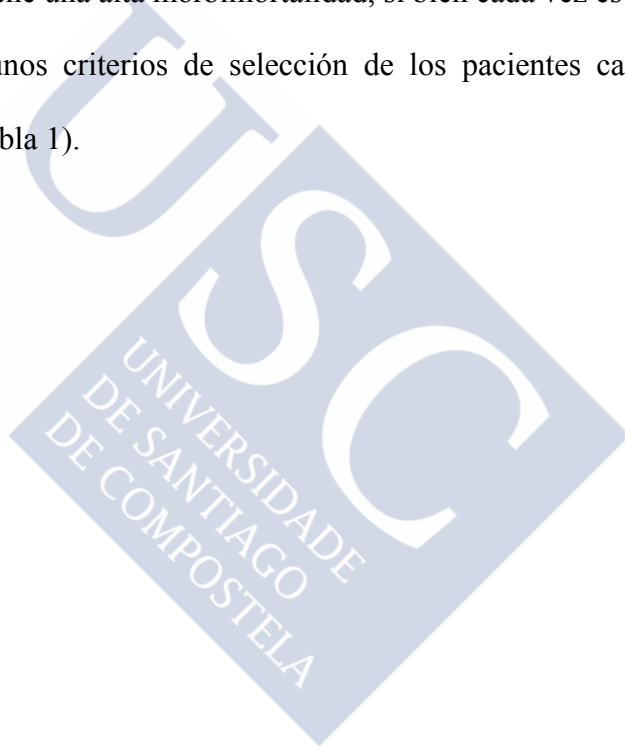


Tabla 1: Criterios de selección de pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica.(28)

- Edad 18-60 años.
- $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
- Evolución de la obesidad mórbida > 5 años.
- Fracasos continuados a tratamientos convencionales supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida.
- Estabilidad psicológica: ausencia de abuso de alcohol o drogas y ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año poscirugía.

1.5. Efectos de la obesidad sobre la salud.

La mayoría de las condiciones médicas relacionadas con la obesidad, en particular con la obesidad mórbida, están mediadas por los efectos metabólicos del tejido adiposo, sin embargo algunas son consecuencia directa del propio aumento del IMC, como la artrosis.

Los efectos metabólicos de la obesidad generan problemas endocrinológicos como la diabetes tipo 2 y la dislipemia, cardiovasculares –hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedades cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca

congestiva, fibrilación auricular, estasis venoso, enfermedad tromboembólica venosa (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)-, alteraciones gastrointestinales (enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis erosiva, colelitiasis, hígado graso de causa no alcohólica), renales (nefrolitiasis, proteinuria, enfermedad renal crónica), problemas a nivel génito-urinario (en mujeres el síndrome del ovario poliquístico, infertilidad y complicaciones del embarazo y, en hombres, hipertrofia benigna de próstata y disfunción eréctil). También se han descrito alteraciones neurológicas tales como migraña, enfermedades cerebrovasculares, demencia y pseudotumor cerebri, infecciones (mayor gravedad de la infección por el virus influenzae en pacientes con obesidad mórbida, infecciones de piel y de tejidos blandos). Entre los efectos mecánicos de la obesidad cabe destacar la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad pulmonar restrictiva y la artrosis. Además, se han descrito efectos psicosociales como la depresión, la ansiedad y la estigmatización social.

Se ha demostrado que un IMC elevado se asocia con un significativo aumento en la incidencia de determinados tipos de cáncer, destacando el colorrectal y endometrial; Bhaskaran y cols (29) encontraron una asociación entre el IMC y el cáncer de esófago, páncreas y estómago en pacientes no fumadores.

Existe una asociación bien establecida entre IMC elevados y un aumento de morbilidad por cardiopatía isquémica, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedades cerebrovasculares y osteoartritis.

El impacto de la obesidad en la capacidad de ejercicio es complejo y los datos disponibles han aportado información contradictoria o no concluyente.(30)

1.6. Complicaciones respiratorias de la obesidad.

Existen diferentes grados de alteraciones respiratorias relacionadas con la obesidad que abarcan desde una situación leve, como por ejemplo la alteración de la función ventilatoria que no repercute a nivel del intercambio gaseoso, hasta la repercusión más grave que supone la insuficiencia respiratoria global en los pacientes con SHO.

El exceso de tejido adiposo puede condicionar inicialmente una disfunción de la mecánica ventilatoria, así como la alteración del intercambio de gases y del control de la respiración a nivel central o periférico. El tejido adiposo produce hormonas y otros mediadores, conocidos como adipoquinas, que se asocian con una inflamación sistémica de bajo grado que repercuten indirectamente en el sistema respiratorio.

1.6.1 Obesidad y función pulmonar.

La obesidad conlleva una disminución de la distensibilidad tóraco-pulmonar, especialmente de la pared del tórax, debido al efecto del acúmulo de tejido graso a nivel de la caja torácica y del diafragma, lo que genera una alteración ventilatoria restrictiva; la repercusión a nivel pulmonar parece que es menor y se debe al aumento del volumen sanguíneo pulmonar y al colapso alveolar ocasionado por el cierre de las vías aéreas pequeñas, sobre todo a nivel de las zonas declives.(31)

Se ha constatado un aumento del trabajo ventilatorio en determinados casos de obesidad masiva en relación con la alteración de la resistencia de los músculos respiratorios.

El efecto de la obesidad sobre los volúmenes pulmonares se ha estudiado de forma extensa. La disminución del volumen de reserva espiratorio (VRE) es la anomalía funcional más frecuente y produce un desequilibrio ventilación-perfusión, habiéndose relacionado esta alteración con un aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y la aparición de hipoxemia.(32) La capacidad residual funcional (CRF) está disminuida, si bien ésta desciende en menor medida, porque el volumen residual suele estar preservado.(33) Cuando la CRF es muy baja puede producirse el cierre de las pequeñas vías aéreas, especialmente en las partes declives, mientras el sujeto respira a volumen corriente; como consecuencia de ello se producen microatelectasias y existen acinos perfundidos pero mal ventilados, lo cual explica parcialmente la alteración ventilación-perfusión. Como el calibre bronquial es proporcional al volumen pulmonar, la disminución de éste conlleva un aumento de la resistencia en la vía aérea.

Los pacientes obesos pueden presentar atrapamiento aéreo; el volumen residual (VR) puede estar aumentado, al igual que el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total (VR/CPT). La capacidad pulmonar total suele estar preservada, aunque en pacientes con obesidad masiva puede verse disminuida hasta en el 20%. La capacidad vital suele ser normal aunque en casos de obesidad masiva puede disminuir, al igual que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). El flujo espiratorio máximo 25-75% puede estar reducido en casos de obesidad grave, lo que es consecuencia de la obstrucción de las pequeñas vías aéreas que hemos mencionado anteriormente.(34)

Es importante tener en consideración el tipo de distribución del tejido adiposo, ya que la repercusión de la obesidad sobre los volúmenes pulmonares es mayor en el tipo central o androide que en el ginecoide; la obesidad central se asocia con un

aumento del tejido adiposo en la región anterior de la pared del tórax y abdominal, lo que dificulta el movimiento del diafragma y de la caja torácica. Por otra parte, los pacientes con obesidad central tienen más proporción de tejido adiposo visceral, que es metabólicamente más activo que la grasa subcutánea, y esto puede contribuir a la aparición de la inflamación de bajo grado que mencionamos en la introducción de este capítulo.

En la figura 1 se muestran los efectos de la obesidad sobre la función respiratoria.

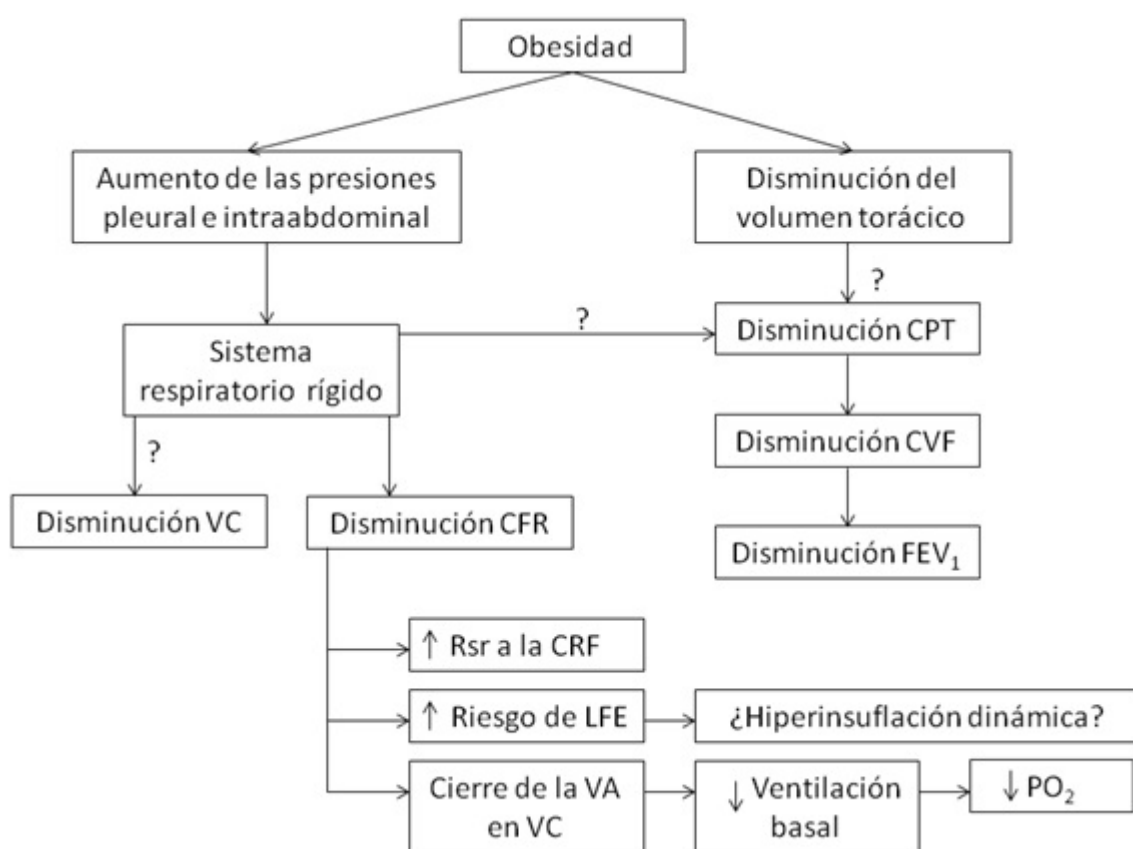


Figura 1. Efectos de la obesidad en la función respiratoria y mecanismos probables. Los interrogantes hacen referencia a la necesidad de mayor evidencia científica. Tomado de Salome CM y cols.(35) VC = volumen corriente; CRF = capacidad residual funcional; Rsr = resistencia del sistema respiratorio; LFE = limitación del flujo espiratorio; VA = vía aérea; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PO₂ = presión parcial arterial de oxígeno.

En la obesidad se ha objetivado un mayor consumo de oxígeno y una mayor producción de dióxido de carbono.(36) Sin embargo, la mayoría de los pacientes obesos son eucápnicos, afortunadamente puesto que la hipercapnia diurna en estos sujetos se asocia a un peor pronóstico.(37)

En los pacientes obesos puede incrementarse el estímulo respiratorio para compensar el aumento del trabajo respiratorio. La respuesta a la hipoxemia y la presión de oclusión en respuesta a la hipercapnia se ha demostrado que están aumentadas en mujeres obesas respecto a personas con un peso normal -esta diferencia estadísticamente significativa no se observa en varones con sobrepeso.(38) La respuesta a la hipoxemia puede llegar a duplicarse en los pacientes obesos. La leptina y diversos neuropéptidos (como ciertas orexinas) podrían mediar esta alteración.(16, 39)

Es de reseñar que la pérdida de peso suele llevar aparejada una recuperación de los volúmenes pulmonares.

1.6.2 Disnea.

La obesidad se considera una causa de disnea, especialmente durante el ejercicio.(40)

Un estudio que incluyó un gran número de sujetos mostró que aquellos con un IMC > 31 kg/m² tenían 2,66 veces más riesgo de presentar disnea de moderados (IC 95% 2,35–3,00, $p = 0,001$) respecto a los pacientes con un IMC considerado normal, entre 22,1 y 24,8 kg/m².(41)

Es probable que las causas de la disnea que presentan los pacientes obesos sea multifactorial. Uno de los mecanismos estudiados es su relación con los volúmenes pulmonares: a igual IMC, en los pacientes obesos que refieren un grado de disnea grave se ha observado un mayor deterioro del VRE, del CRF y de la CPT y una tendencia a un mayor impulso respiratorio (se demostró mediante la técnica de reinhalación de dióxido de carbono, en la cual se evalúa la presión de oclusión a los 100 ms desde el inicio de la inhalación, la ventilación minuto y la concentración de dióxido de carbono al final de la espiración), respecto a los sujetos obesos con disnea de ligeros y moderados esfuerzos, a igual IMC.(42) La función de la musculatura respiratoria y la actividad de la caja torácica a través de receptores de estiramiento y diversas fibras generan estímulos aferentes que contribuyen a la disnea en los pacientes obesos.(40) Además, el consumo de oxígeno está aumentado en la obesidad tanto durante el ejercicio como cuando respiran a volumen corriente.



1.7 Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño.

El SAOS es el trastorno respiratorio durante el sueño más frecuente. Es un problema de salud pública debido a su alta prevalencia, ya que afecta a un 5% de los varones adultos y a un 2% de las mujeres.(43) Se caracteriza por episodios repetitivos durante el sueño de apneas obstructivas (reducción del flujo aéreo $\geq 90\%$ durante ≥ 10 segundos con un esfuerzo respiratorio registrado mediante las bandas torácica y abdominal mantenido o aumentado durante este período) e hipopneas (descenso de $> 30\%$ del flujo aéreo durante ≥ 10 segundos asociado a una desaturación de $O_2 > 4\%$ -de forma alternativa: disminución del 50% del flujo aéreo con una desaturación de $O_2 > 3\%$ y/o la presencia de un microdespertar). En la mayor parte de los casos provoca excesiva somnolencia diurna por la fragmentación del sueño a causa de los microdespertares.

La gravedad del SAOS se clasifica en función del índice de apnea-hipopnea (IAH) en: leve IAH 5-14,9 eventos/hora, moderado 15 a 29,9 eventos/hora y grave ≥ 30 eventos/hora.

Los eventos obstructivos ocurren por un aumento en la colapsabilidad de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño que se desencadena por múltiples factores entre los que destacan la obesidad y alteraciones anatómicas. El odds ratio para el desarrollo de SAOS -considerando un IAH > 10 eventos/hora- aumenta 1,14 (IC 95% 1,10-1,19) con cada unidad que aumenta el IMC.(44) Entre los pacientes adultos con obesidad mórbida, más de la mitad presentan SAOS. Otros factores de riesgo son el sexo masculino, la edad, la predisposición genética (familiar y étnica), alteraciones anatómicas craneofaciales y la menopausia.(43)

La fisiopatología del SAOS y la obesidad comparten múltiples mecanismos. Se produce un incremento de la colapsabilidad de la VAS generalmente debido a un aumento de los depósitos de tejido adiposo en la orofaringe, así como en el paladar blando y la lengua, lo que disminuye el área de la vía aérea y aumenta la presión extraluminal. El colapso también se ve favorecido por la alteración de las características elásticas del pulmón, consecuencia de la reducción del volumen pulmonar. Se ha descrito que algunas comorbilidades frecuentes en estos pacientes, como la diabetes pueden generar una neuropatía de los músculos dilatadores faríngeos que favorecería la aparición de las apneas.(31, 45)

El SAOS implica un estado inflamatorio crónico asociado a un riesgo cardiovascular incrementado.(45) Este síndrome se asocia con hipertensión, arritmias, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica y un aumento de la mortalidad cardiovascular.(46) La fragmentación del sueño -junto con la hipoxia intermitente presentes en el SAOS- induce mecanismos como la activación del sistema nervioso simpático y el estrés oxidativo, lo que promueve la inflamación, la disfunción endotelial, la aterosclerosis y las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares. De hecho, la hipoxia intermitente, característica del SAOS, se considera el desencadenante principal para las comorbilidades cardiovasculares. Destacamos a continuación alguno de los múltiples estudios realizados acerca de la asociación de SAOS y comorbilidades cardiovasculares.

Se ha observado un impacto significativo en la necesidad de cuidados médicos en los pacientes con SAOS (47) y en base a varios estudios, se sugiere que los pacientes con SAOS tienen un mayor riesgo de muerte por cualquier causa, especialmente cardiovascular.(48) Marin y cols en un estudio observacional, con un seguimiento

medio de 10 años, hallaron que los pacientes varones con SAOS grave no tratados tenían 2,87 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular mortal en comparación con los sujetos sanos.(7) En la cohorte de Wisconsin se incluyeron 1522 sujetos, con un seguimiento de 18 años, y se determinó que los pacientes con SAOS grave no tratados respecto a los pacientes sin SAOS tenían 3,8 veces más riesgo de fallecer por cualquier causa (HR 3,8; IC 95% 1,6-9,0) y 5,2 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular fatal (HR 5,2; IC 95% 1,4-19,2).(8) El Sleep Heart Health Study es otro estudio poblacional que incluyó 6441 sujetos de más de 40 años, durante un tiempo de seguimiento de 8,2 años: los hombres con SAOS de entre 40-70 años presentaron un mayor riesgo de mortalidad (HR 2,09; IC 95% 1,31-3,33), estadísticamente significativo, respecto a los pacientes con un IAH < 5. Además, comprobaron que el SAOS fue un factor predictivo de muerte por cardiopatía isquémica en hombres con un IAH ≥ 15 (HR 1,69; IC 95% 1,13-2,52).(9) Se ha visto que los hombres tienen una probabilidad 58% mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca respecto a los pacientes con un IAH < 5. Se ha descrito la asociación entre el SAOS y la enfermedad cerebrovascular.(49, 50)

En cuanto al tratamiento, el principal factor de riesgo modificable es la obesidad, por lo que se le deben aportar al paciente recomendaciones médicas que incluyan la pérdida de peso cuando presenten sobrepeso, así como ejercicio físico regular y cambios en el estilo de vida. La reducción de peso se asocia con una tendencia a una disminución del número de eventos nocturnos, a la mejoría en la calidad de sueño y de la somnolencia diurna.(51). En algunos casos seleccionados adecuadamente puede estar indicada la cirugía bariátrica. Además, dado que hay una relación entre el número de eventos respiratorios y la duración de estos con la posición corporal -en decúbito supino

suele aumentar el IAH y los microdespertares y las desaturaciones de O₂ son mayores- se aconseja evitar el decúbito supino.

En la actualidad el tratamiento más efectivo, además de las medidas higiénico dietéticas, consiste en la aplicación de una CPAP mediante una interfase, generalmente nasal –en menos ocasiones nasobucal- para evitar el colapso de la VAS. Sin embargo, es importante destacar que en los pacientes obesos con SAOS la CPAP no mejora de forma sistemática los marcadores inflamatorios o metabólicos, de ahí la importancia del abordaje terapéutico multidisciplinar que incluya la pérdida de peso, el ejercicio físico y el tratamiento tanto de los factores de riesgo cardiovascular como de las comorbilidades. Patel y cols evaluaron múltiples ensayos controlados con placebo (*sham* CPAP) que pusieron de manifiesto la mejoría de la somnolencia diurna excesiva en los pacientes tratados con CPAP.(52) Las principales indicaciones de la CPAP son aquellos pacientes con SAOS grave -independientemente de la somnolencia diurna y la comorbilidad-, los pacientes con SAOS (IAH > 5) con excesiva somnolencia diurna y/o comorbilidad cardiovascular, los pacientes con el síndrome overlap (EPOC y SAOS) y pacientes seleccionados con SHO y SAOS concomitante en los que no sea necesaria la VNI.(53)

Es necesario su empleo durante varias horas cada noche –se aconsejan > 4 horas- pues se ha demostrado una relación lineal entre la utilización de la CPAP y la eficacia. Martí y cols evaluaron la supervivencia a largo plazo de una gran cohorte histórica de pacientes con SAOS, con un seguimiento de hasta 14 años y comprobaron que los pacientes con SAOS grave tratados, con un cumplimiento adecuado, tuvieron una reducción del 40% en la mortalidad por todas las causas respecto a los pacientes que habían rechazado el tratamiento; los pacientes con menos de 50 años con SAOS que

habían declinado el tratamiento con CPAP fueron los que presentaron un exceso de eventos cardiovasculares.(54) Campos-Rodríguez y cols también analizaron mediante un estudio observacional la mortalidad en los pacientes con SAOS tratados con CPAP y corroboraron los hallazgos de Martí y cols.(55) Además, un análisis post-hoc sugiere que la CPAP utilizada > 4 horas/día reduce la incidencia de hipertensión y eventos cardiovasculares en los pacientes con un IAH ≥ 20 eventos/hora, sin excesiva somnolencia diurna, pudiendo llegar a normalizar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.(56) La CPAP presenta un efecto mínimo en el tratamiento de la hipertensión arterial, que parece ser mayor en la hipertensión refractaria. Martínez-García y cols realizaron un estudio prospectivo, no controlado, en pacientes con enfermedad cerebrovascular con un IAH > 20 tratados con CPAP a los dos meses del ictus, con un seguimiento durante 5 años; los pacientes que no toleraron la CPAP tuvieron 2,69 veces más riesgo de fallecer (HR 2,69; IC 95% 1,32-5,61) en comparación con los pacientes que toleraron la CPAP y los sujetos con un IAH < 20.(57) Sin embargo, otro estudio controlado aleatorizado, multicéntrico, acerca del efecto del tratamiento precoz con CPAP en pacientes que sufrieron un ictus de origen isquémico no objetivó una mayor supervivencia, si bien parece retrasar la aparición de nuevos eventos cardiovasculares. (58, 59) Se ha demostrado que el tratamiento con CPAP puede revertir el engrosamiento carotídeo en los pacientes con SAOS.(60)

1.8 Síndrome hipoventilación-obesidad.

El SHO es la combinación de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e hipercapnia diurna (presión parcial arterial de dióxido de carbono— $PaCO_2$ - en vigilia, a nivel del mar $> 45 \text{ mmHg}$) no explicable por otras patologías que causan hipoventilación, como son las enfermedades pulmonares obstructivas o restrictivas, enfermedades de la pared torácica (cifoescoliosis, espondilitis anquilosante), enfermedades neuromusculares, hipotiroidismo grave y síndrome de hipoventilación central congénito, ni por el consumo de fármacos que contribuyan a su aparición.(4, 10, 26, 37, 61) El SHO se asocia con la presencia de un trastorno respiratorio durante el sueño, que puede ser un SAOS y/o un empeoramiento de la hipercapnia e hipoxemia nocturnas. En la tabla 2 se detalla la definición del SHO.

En 1837 se publicó "Los papeles póstumos del Club Pickwick" de Charles Dickens, novela en la que se ilustran las características clínicas de los pacientes con SHO.(62) Auchincloss y cols en 1955 y Bickelmann, Burwell y cols en 1956 analizaron la asociación entre hipoventilación alveolar y la obesidad y es Burwell quien recoge las características clínicas del SHO acuñando el término "síndrome de Pickwick".(63, 64) La observación nocturna de estos pacientes permitió la primera descripción clínica del SAOS.(65)

Hasta el 90% de los pacientes con SHO tiene un SAOS.(4, 66) El resto de los pacientes (generalmente un 10%) presentan hipoventilación nocturna —especialmente durante la fase REM del sueño-(4, 67) que se define generalmente como un aumento de la $PaCO_2 > 10 \text{ mmHg}$ por encima del valor durante la vigilia, superior a los 50 mmHg durante 10 minutos o más, si bien es una definición por consenso y existen otras, como

el aumento durante el sueño de la PaCO₂ > 55 mmHg durante \geq 10 minutos. En este contexto es esencial la realización de una polisomnografía o poligrafía respiratoria para establecer el patrón de hipoventilación nocturna (obstructiva o no obstructiva) e implementar un tratamiento individualizado por medio de un estudio de titulación adecuado.

Tabla 2. Definición del síndrome hipoventilación-obesidad.

Condiciones necesarias	Descripción
Obesidad	Índice de masa corporal \geq 30 kg/m ² .
Hipoventilación crónica.	Hipercapnia diurna en vigilia (PaCO ₂ \geq 45 mmHg y PaO ₂ < 70 mmHg).
Trastorno respiratorio durante el sueño (no incluido en la definición).	<ul style="list-style-type: none"> • SAOS (IAH \geq 5 eventos/h, con o sin hipoventilación nocturna). • Hipoventilación nocturna no obstructiva (IAH < 5 eventos/h).
Exclusión de otras causas de hipercapnia	Enfermedad obstructiva de las vías aéreas grave. Enfermedad de la pared torácica grave (p. ej cifoescoliosis). Hipotiroidismo grave. Enfermedad neuromuscular. Síndrome de hipoventilación central congénita o asociado a patología neurológica. Fármacos.

Tomado y modificado de Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010;55:1347-1362.(61) PaCO₂ = presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; SAOS = síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño; IAH = índice de apnea-hipopnea durante el sueño.

La historia del SHO no es bien conocida, no se sabe si es el final de un *continuum* que comienza en una alteración ventilatoria como consecuencia de la obesidad o con un SAOS sin repercusión sobre el intercambio de gases diurno y desemboca finalmente en el SHO o bien este se desarrolla ya desde su inicio, sin pasos intermedios. Por ello, se están realizando estudios que permitan la identificación de estadios intermedios de la enfermedad, con el objetivo de modificar su curso mediante el tratamiento precoz. Varios expertos han planteado que la hipoventilación nocturna aislada en ausencia de hipoventilación diurna podría identificar pacientes con la enfermedad en un estadio precoz.(68) Algunos autores han propuesto como indicadores de un posible estadio intermedio entre los pacientes obesos eucápnicos y el SHO la presencia de un exceso de bases arterial $> 3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ o una concentración de bicarbonato $> 27 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, sin que haya otras causas de alcalosis metabólica que lo justifiquen.(16, 69) Existe controversia acerca de la introducción de dicha elevación del exceso de bases en la definición del SHO con algunos autores a favor y otros en contra.(68-72) Un estudio publicado por Mokhlesi y cols puso de manifiesto que la presencia de una $[\text{HCO}_3^-]$ sérica venosa inferior al umbral mencionado ($27 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) tiene un valor predictivo negativo del 97% a la hora de excluir el diagnóstico de SHO.(70) La sensibilidad y la especificidad del bicarbonato en sangre capilar en un grupo de pacientes remitidos a un laboratorio de sueño, para un valor $\geq 27 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ calculado por la fórmula de Henderson-Hasselbach, fueron del 85% y 89% respectivamente, según un estudio publicado por Macavei y cols.(73, 74) Se requieren más estudios para validar el umbral de bicarbonato que podría definir el SHO en pacientes obesos ambulatoriamente (69, 75)

Algunos autores consideran que existe un espectro amplio de gravedad entre los pacientes con SHO y que, por lo tanto, el pronóstico y la respuesta al tratamiento pueden variar según el caso concreto.(76, 77) La gravedad parece relacionarse directamente con el grado de hipercapnia, el grado de hipoxemia y la presencia de complicaciones. Sin embargo, no existen unos criterios definidos para cuantificar la gravedad del SHO.

Cabrera y cols proponen una clasificación de la gravedad, bien en base a parámetros respiratorios funcionales, como la hipercapnia (PaCO₂ 45-60 mmHg: leve; 60-80 mmHg: moderado; > 80 mmHg: grave) o la hipoxemia, bien teniendo en consideración el IMC (IMC 30-40 kg/m²: leve; 40-50 kg/m²: moderado; > 50 kg/m²: grave) o bien el grado de afectación en las pruebas funcionales respiratorias –en función de la gravedad de la alteración ventilatoria restrictiva. Otra clasificación se podría realizar en base a los parámetros del estudio de sueño, como el CT90% o el IAH; también consideran que se deben tener en cuenta las complicaciones a la hora de valorar la gravedad y estipulan que podrían considerar un SHO grave ante la presencia de HP, cor pulmonale, disfunción del ventrículo izquierdo, policitemia o la historia previa de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos debida a la enfermedad. Todas estas sugerencias parecen razonables, pero deberían ser valoradas en cuanto a su capacidad pronóstica a largo plazo.

Marik (78) ha acuñado el término "SHO maligno" para describir una enfermedad multisistémica grave secundaria a los efectos de la obesidad, en la cual los pacientes presentan hipoventilación, hipertensión arterial, diabetes y el síndrome metabólico, hipertrofia del ventrículo izquierdo con disfunción diastólica, HP y alteraciones hepáticas. Propone una serie de criterios mayores y menores que se detallan en la tabla

número 3. Hace hincapié en la falta de sospecha por parte de los médicos, lo que origina un retraso diagnóstico. Recomienda el cribado del SHO maligno en los pacientes con un IMC > 40 kg/m².

Tabla 3: Criterios diagnósticos del síndrome hipoventilación-obesidad maligno*.

CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²). • Hipoventilación diurna crónica (PaCO₂> 45 mmHg y HCO₃ basal > 28 mmol/l). • Síndrome ventilatorio restrictivo/exclusión de síndrome ventilatorio obstructivo o enfermedad musculoesquelética. • Síndrome metabólico / diabetes tipo 2.
CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples admisiones hospitalarias con insuficiencia respiratoria global. • Trastorno respiratorio durante el sueño (SAOS). • Hipertrofia del ventrículo izquierdo excéntrica (masa del VI > 47 g/m²). • Disfunción ventricular izquierda diastólica. • Hipertensión pulmonar. • Sobrecarga de volumen del ventrículo derecho. • Hipertensión sistémica. • Insuficiencia renal crónica. • Esteatosis hepática no alcohólica. • Deficiencia de vitamina D. • Elevación de la proteína C reactiva.

IMC = índice de masa corporal; PaCO₂ = presión parcial arterial de dióxido de carbono; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; VI = ventrículo izquierdo. *Los pacientes deben cumplir los cuatro criterios mayores y al menos dos criterios menores.

Epidemiología del SHO.

La prevalencia global del SHO en la población general se desconoce. Las muestras son limitadas, los pacientes incluidos en los estudios se reclutan en muchos casos en las unidades de hospitalización, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se excluye en muchas series. Se estima que entre el 0,15-0,3% de la población de Estados Unidos tiene SHO.(79, 80) No se han identificado diferencias en la prevalencia entre etnias o razas.(16) En la población asiática, debido a las diferencias cefalométricas, el SHO asociado a SAOS es diagnosticado con IMC más bajos respecto a la caucásica.

En los pacientes obesos a medida que aumenta el IMC, la prevalencia del SHO también es mayor; cuando el $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ el SHO es diagnosticado en la mitad de los pacientes.(37) Se ha descrito una prevalencia del SHO del 8% en mujeres premenopáusicas remitidas para valoración de cirugía bariátrica. (81)

La prevalencia del SHO entre pacientes con SAOS es mucho mayor que en la población general: el 10-20% de los pacientes con apnea del sueño remitidos al laboratorio de sueño presentan hipercapnia diurna y pueden ser diagnosticados del síndrome y en el caso de los pacientes ya diagnosticados de SAOS obesos adultos hospitalizados la prevalencia alcanza el 20-30%. (37, 66, 82, 83) Kaw y cols realizaron un metaanálisis y revisión sistemática en la que incluyeron 15 estudios con 4250 pacientes obesos con SAOS (< 15 % presentaban EPOC), de los cuales 788 sujetos presentaban hipercapnia (19%); la hipercapnia diurna se asoció con un IMC más elevado, una mayor gravedad del trastorno respiratorio durante el sueño -mayor IAH, CT90% y menor SaO_2 nocturna- y un mayor grado de alteración ventilatoria restrictiva en las pruebas funcionales respiratorias.(83) En la tabla 4 se muestra la prevalencia del

SHO entre los pacientes con SAOS. Dicha prevalencia aumenta en estos pacientes a medida que incrementa el IMC.(70, 82) En sujetos con SAOS con un IMC entre 30 y 34 kg/m² la prevalencia del SHO fue menor del 10% y cuando el IMC \geq 40 kg/m² entre el 18-25%. La prevalencia del SHO también aumenta en los pacientes de forma paralela a la gravedad del SAOS según algunos estudios: se diagnosticó entre el 0-7,5% en pacientes con SAOS leve (IAH 5-15) y entre el 25-28% en aquellos con un IAH > 60.(84)

Tabla 4: Prevalencia y características del SHO entre los pacientes con SAOS.

Autor principal y año	País	N	Hombres (%)	Edad (años)	IMC (Kg/m ²)	IAH	SHO N° (%)	Estudio
Leech 1987 (85)	EEUU	111	68	47	0,71 (*)	58	41 (37%)	P
Resta 2000 (86)	Italia	219	64	50	40	45	38 (17%)	P
Verin (#) 2001 (87)	Francia	218	92	55	34	51	21 (10%)	R
Akashiba 2002 (88)	Japón	143	100	48	30	55	55 (38%)	R
Nowbar 2004 (37)	EEUU	150	53	53	43	-	47 (31%)	P
Laaban 2005 (82)	Francia	1141	83	56	34	55	126 (11%)	R
Mokhlesi 2007 (70)	EEUU	522	56	48	44	59	124 (24%)	P
Kawata 2007 (89)	Japón	1227	89	50	29	42	168 (14%)	P
Banerjee 2007 (90)	Australia	74	54	43	59	62	23 (31%)	P
Macavei 2013 (73)	Reino Unido	344	64	52	39	25	71 (21%)	R
Golpe (#) 2002 (91)	España	175	89	ND	32	42	24 (14%)	R
Total		4324					7384	

Tomado y modificado de Balachandran JS y cols y Mokhlesi y cols.(61, 74). (*) No aportan el IMC sino el cociente entre el peso y la altura expresado en Kg/cm. (#) Incluyen pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SHO = síndrome hipoventilación-obesidad; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; IMC = índice de masa corporal; IAH = índice de apnea-hipopnea; P = prospectivo; R = retrospectivo; ND = datos no disponibles.

La mayor prevalencia del SHO entre los sujetos hospitalizados probablemente refleje la mayor morbilidad que presentan estos pacientes.(84) En el estudio realizado por Nowbar y cols (37), en el que se incluyeron 150 pacientes con obesidad que estaban ingresados en un hospital, el 31% presentaban SHO.

Janssens publicó en 2003 un estudio que puso de manifiesto el aumento significativo de la proporción de pacientes con SHO entre los usuarios de ventilación mecánica no invasiva (VNI) domiciliar en Suíza de 1992 a 1999, del 14% al 39%.(92) Un estudio sueco publicado en 2004 mostró resultados similares: la prevalencia del SHO aumentó de forma significativa entre 1996 y el año 2001 del 8% al 17%.(93)

La distribución entre mujeres y hombres parece similar, aunque podría existir una preponderancia en mujeres.(16)

Fisiopatología del SHO.

La fisiopatología del SHO no ha sido definida claramente y es necesario ahondar en el estudio de los mecanismos implicados. La hipoventilación diurna en los pacientes obesos se considera que es debida a la interacción compleja de diversos factores que alteran la homeostasis del dióxido de carbono, modifican la mecánica ventilatoria y producen una alteración del intercambio gaseoso en el contexto de trastornos respiratorios el sueño y perturbaciones del impulso ventilatorio. Los pacientes presentan hipoxemia diurna y un gradiente alveolo-arterial de oxígeno elevado que sugiere, además de la hipoventilación, la existencia de una alteración ventilación perfusión como mecanismo fisiopatológico.(94, 95)

Clasificaremos los factores que contribuyen a la hipoventilación alveolar en aquellos que pueden alterar la mecánica ventilatoria (en vigilia o durante el sueño) y en los que actúan de una forma primaria dando lugar a trastornos de la respiración durante el sueño. Después, describiremos los factores neuroendocrinos que podrían mediar estas respuestas alteradas a nivel celular.

1. Factores que alteran la mecánica ventilatoria.

- *Alteración de los volúmenes pulmonares.*

Diversos estudios han mostrado que el descenso de los volúmenes pulmonares – la CRF, la capacidad vital y la capacidad pulmonar total- condiciona hipercapnia diurna en los pacientes con obesidad. El depósito de grasa a nivel torácico y abdominal puede determinar una alteración ventilatoria restrictiva así como un compromiso en la movilidad del diafragma en los pacientes obesos. El hecho de respirar a bajos volúmenes debido a la disminución de la capacidad respiratoria funcional aumenta las resistencias de la vía aérea. Cuando el VRE es bajo, las vías aéreas pequeñas se colapsan generando atrapamiento aéreo y presión positiva al final de la espiración (PEEP) intrínseca, que supone una carga adicional en la musculatura respiratoria con el consiguiente aumento del trabajo respiratorio.(96, 97)

Los pacientes con SHO presentan una alteración de la relación ventilación perfusión; en los obesos la ventilación está disminuida en los lóbulos inferiores y la perfusión aumentada a dicho nivel; este mecanismo explica en parte la hipoxemia presente en este grupo de pacientes. Además, los sujetos con SHO respiran a un volumen corriente menor y la frecuencia respiratoria suele estar aumentada; como

consecuencia se produce un aumento en la ventilación -ineficiente- del espacio muerto.

- *Acción sobre la musculatura respiratoria.*

La obesidad implica una sobrecarga mecánica para la musculatura inspiratoria que en determinados casos puede resultar excesiva para los mecanismos de compensación fisiológicos; se ha comprobado que la resistencia de los músculos inspiratorios en los pacientes con SHO que requieren VNI está disminuida levemente y que ello participa en la génesis de hipoventilación; esta situación empeora en decúbito supino. Sin embargo estos valores no pueden explicar *per se*, de una forma completa, la hipoventilación nocturna y diurna. La presión inspiratoria máxima y la presión espiratoria máxima están preservadas o bien ligeramente disminuidas respecto a los pacientes obesos eucápnicos.(92, 98, 99) El hecho de que una pérdida de peso significativa implique una mejoría del funcionamiento de los músculos respiratorios y de los volúmenes pulmonares con una normalización de los gases arteriales diurnos parece corroborar la importancia de la disfunción muscular en la génesis del SHO.(100, 101)

La musculatura respiratoria puede que se vea dañada por una inflamación de bajo grado relacionada con el exceso de adipocitos. La producción de adipoquinas como la leptina y la adiponectina podrían influir a este nivel contribuyendo a la pérdida de masa muscular y a la disminución de la fuerza muscular.(102)

- *Repercusión sobre el consumo de oxígeno y el trabajo respiratorio.*

Como hemos visto, se produce un aumento del trabajo respiratorio. En los pacientes con obesidad mórbida el consumo de oxígeno diario destinado al trabajo

respiratorio supone el 15-30% mientras que en los sujetos con un IMC considerado normal se corresponde con el 3%.(103, 104) En los pacientes con SHO puede estar aumentado hasta un 90% respecto a pacientes no obesos.

2. *Trastornos respiratorios del sueño.*

- *SAOS.*

Los pacientes con SHO presentan un SAOS asociado en el 90% y se considera que interviene en la patogenia del SHO, puesto que la corrección de los episodios nocturnos, repetidos, de obstrucción de la VAS, mediante CPAP o traqueostomía, puede llegar a corregir la hipoventilación sin cambios significativos en el IMC, si bien no parece el único mecanismo implicado pues no suele revertir completamente la hipoxemia diurna.

Existe un aumento en los niveles de CO₂ en sangre durante las apneas y las hipopneas que no resulta posible compensar en el intervalo entre los eventos respiratorios debido a la respuesta ventilatoria disminuida, así como al acortamiento del tiempo entre episodios apneicos; de este modo se genera hipoventilación nocturna. (105, 106)

Recientemente, se ha propuesto que el desplazamiento de fluidos desde las extremidades inferiores a los pulmones y el cuello durante el sueño debido a la posición corporal en decúbito, contribuye a la patogenia de las apneas durante el sueño, obstructivas y centrales. Teniendo en cuenta que los pacientes con insuficiencia cardíaca y SHO es probable que presenten HP, con retención de fluidos y edemas, podría existir un incremento de la colapsabilidad de la VAS que podría responder potencialmente al tratamiento diurético.(107)

- *Mecánica ventilatoria durante el sueño.*

El 10% de los pacientes con SHO presentan hipoventilación durante el sueño, con aumento de la $\text{PaCO}_2 \geq 10$ mmHg, en ausencia de un SAOS.

Por otra parte, el aumento del CT90% se asocia con el desarrollo de hipercapnia diurna en los pacientes con SAOS.(83) En la mayoría de los casos de SHO se puede apreciar que hay una desproporción entre el número de eventos obstructivos de la VAS y la gravedad de la alteración del intercambio de gases durante el sueño. Más aún, la corrección de las apneas e hipopneas con CPAP pocas veces logra normalizar el intercambio gaseoso, lo que permite inducir el protagonismo de la disfunción ventilatoria, que ocasiona hipoxemia por el desbalance entre ventilación y perfusión antes comentado e hipercapnia por una hipoventilación que la simple abolición de los eventos obstructivos no es capaz de eliminar completamente.

- *Alteración del centro respiratorio.*

En los pacientes obesos eucápnicos se ha visto que el impulso ventilatorio está aumentado, lo que puede ayudar a mantener la ventilación a pesar de la alteración de la mecánica respiratoria. (42, 108, 109) En los pacientes con SHO se mostró la ausencia de este aumento del impulso respiratorio,(108, 110) lo que supone un riesgo para la aparición o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria diurna, particularmente durante episodios de aumento de la carga (por ejemplo, durante el sueño y las infecciones respiratorias agudas). Esto se demuestra porque la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a

la hipoxia está disminuida en los pacientes con SHO.(110-113) La pérdida de la quimiorrespuesta podría ser primaria o secundaria a la hipoxia crónica y a la hipercapnia, cuestión por dilucidar, si bien no parece existir un mecanismo genético en ella.(114, 115)

3. Leptina e inflamación.

Se ha propuesto un papel potencial de la leptina a la hora de explicar la interrelación entre los diversos mecanismos implicados en el desarrollo de la hipoventilación en los pacientes con SHO y parece plausible por los estudios publicados.(114) Es una hormona tipo citoquina con actividad a nivel neuroendocrino y del sistema inmune. Como hemos mencionado previamente, es sintetizada principalmente por los adipocitos; también se ha descrito que otras células, como por ejemplo las del endotelio pulmonar, constituyen una de las fuentes de producción.(116, 117) La leptina regula el apetito, el gasto energético –interactuando con receptores a nivel cerebral- y estimula la ventilación. Estudios realizados en ratones han permitido avanzar en el conocimiento del papel que tiene la leptina en la estimulación de la ventilación; la deficiencia de leptina o el desarrollo de resistencia a la misma en la obesidad ocasiona alteraciones a nivel del impulso respiratorio y reduce la respuesta ventilatoria, alterando la homeostasis con la consiguiente retención de dióxido de carbono.(114, 118) La leptina está aumentada en los pacientes obesos, permitiendo el aumento de la ventilación para adaptarse a las necesidades metabólicas.

En los pacientes con SHO se han observado niveles de leptina todavía más aumentados que en los pacientes obesos normocápnicos apareados por peso,(16) lo que sugiere la existencia de una resistencia periférica a la leptina. La resistencia a la leptina se ha visto implicada como factor contribuyente en el desarrollo de insuficiencia cardíaca y contribuye al remodelado del ventrículo izquierdo patológico, lo que podría explicar parcialmente la fuerte asociación entre obesidad y cardiomiopatía.(16, 119)

La VNI disminuye los niveles de leptina y mejora la respuesta ventilatoria al CO₂.(84)

En los pacientes con SHO existe un aumento de la inflamación crónica de bajo grado respecto a los pacientes obesos eucápnicos y, como consecuencia, una disfunción endotelial más grave,(120) lo que podría contribuir al exceso del riesgo cardiovascular observado en estos pacientes.(3, 121) Se ha constatado un aumento de los niveles de RANTES y HbA1C respecto a pacientes con obesidad eucápnicos, así como una disminución de la adiponectina -que tiene actividad antiaterogénica. Borel y cols, en base a este hecho, señalaron la necesidad de evaluar las diferentes modalidades de tratamiento del SHO en relación con los efectos metabólicos y cardiovasculares.(122)

Diagnóstico del SHO.

El diagnóstico del SHO es de exclusión y se deben descartar otras causas de hipoventilación, como una enfermedad respiratoria obstructiva, una patología de la caja torácica, enfermedades neuromusculares, hipotiroidismo grave, causas neurológicas

como la enfermedad cerebrovascular, el empleo de medicación sedante y/o hipnótica y la toma de opiáceos.

- **Presentación clínica:**

Las dos formas más comunes de presentación clínica del SHO son la agudización de una situación crónica, con acidosis respiratoria aguda que supone el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o en una planta de hospitalización convencional (aproximadamente un tercio de los pacientes son diagnosticados en esta situación) y por otro lado durante la evaluación en consultas externas de las unidades de sueño o de Neumología (los dos tercios restantes).(37, 123-125) Priou y cols diagnosticaron al 29% de los pacientes en situación aguda -38 de 130 pacientes, de los cuales el 21,1% fallecieron.(126) Se suele producir una demora notoria en el diagnóstico y, mientras tanto, los pacientes utilizan más recursos sanitarios que los pacientes obesos sin hipercapnia.(121, 127) Es de destacar el artículo publicado por Carrillo y cols (128), en el que aproximadamente 2/3 de los pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos con insuficiencia respiratoria global aguda debida a SHO habían sido ingresados previamente con episodios similares de insuficiencia respiratoria global aguda, sin embargo fueron dados de alta sin VNI. Previamente, Nowbar y cols ya pusieron de manifiesto que en un único centro el 30% de los pacientes obesos ingresados presentaban SHO sin embargo sólo el 10% fueron diagnosticados y recibieron tratamiento específico al alta.(37) Un alto índice de sospecha por los clínicos es aconsejable para el reconocimiento del SHO y su adecuado tratamiento.

Las características clínicas de los pacientes con SHO se muestran en la tabla 5.

La obesidad entre los pacientes con SHO suele ser mórbida con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ asociado a comorbilidad, si bien es bastante prevalente en pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/m^2 .(37) Son habituales los síntomas y signos sugestivos de un SAOS. Entre los síntomas asociados frecuentemente con la hipoventilación nocturna destacan la excesiva somnolencia diurna, la fragmentación del sueño, la cefalea matutina, la fatiga, la enuresis y el empeoramiento de las funciones cognitivas, como la disminución de la atención objetiva o de la concentración.

Es habitual que los pacientes con SHO estable refieran disnea, que presenten comorbilidades múltiples, especialmente cardiovasculares, y pueden tener síntomas sugestivos de HP incluso con signos de insuficiencia cardíaca derecha.(61, 121, 129)

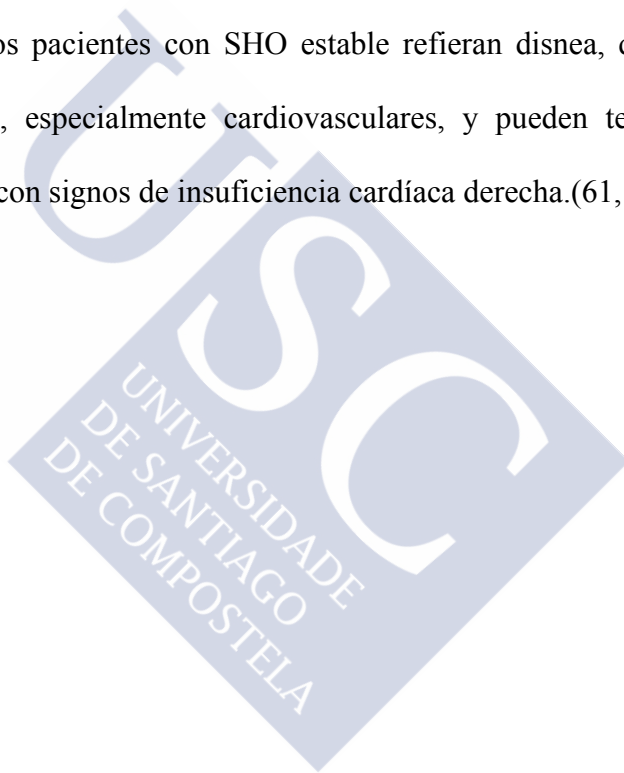


Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con SHO.

Características clínicas	Media (rango)
N= 757 pacientes	
Edad (años)	52 (42-61)
Varones (%)	60 (49-90)
IMC (kg/m ²)	44 (35-56)
Circunferencia de cuello (cm)	46 (45-47)
pH	7,38 (7,34-7,40)
PaCO ₂ arterial (mmHg)	53 (47-61)
PaO ₂ arterial (mmHg)	56 (46-74)
HCO ₃ ⁻	32 (31-33)
Hb (g/dl)	15 (ND)
IAH	66 (20-100)
SaO ₂ nocturna (%)	65 (59-76)
CT90%	50 (46-56)
FVC (%)	68 (57-102)
FEV1 (%)	64 (53-92)
FEV1/FVC	0,77 (0,74-0,88)
Clase 3 o 4 mMRC (%)	69 (ND)
ESE	14 (12-16)

Tomado de Mokhlesi B y cols (130) -en base a los datos obtenidos de 757 pacientes de 16 artículos.(4, 37, 66, 70, 82, 85-87, 91, 112, 121, 125, 131-134) SHO = síndrome hipoventilación-obesidad; IMC = índice de masa corporal; PaCO₂ = presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; HCO₃⁻ = bicarbonato sérico; Hb = hemoglobina; IAH = índice de apnea-hipopnea; SaO₂ = saturación de oxígeno; CT90% = tiempo de registro oximétrico con SaO₂ por debajo de 90%; FVC = capacidad vital forzada; FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC = Medical Research Council modificada; ESE = escala de somnolencia de Epworth; ND = datos no disponibles.

La pulsioximetría permite identificar a los pacientes candidatos para la realización de una gasometría arterial basal, que constituye la prueba definitiva para confirmar la hipoventilación alveolar. Como hemos mencionado, la elevación del bicarbonato sérico para compensar la acidosis respiratoria es frecuente y sugiere la naturaleza crónica de la insuficiencia respiratoria. Ante el hallazgo de una insuficiencia respiratoria global es necesaria la realización de pruebas funcionales respiratorias y pruebas de imagen para excluir otras causas de la hipercapnia, así como la exclusión de un hipotiroidismo grave.(130)

La polisomnografía o la poligrafía respiratoria aportan información detallada sobre el tipo de trastorno respiratorio durante el sueño existente así como su gravedad.(135) La polisomnografía muestra apneas prolongadas, hipopneas y/o episodios de desaturación continua grave durante el sueño REM sugestivos de hipoventilación durante el sueño REM.(66, 83, 90) Los episodios de hipoventilación nocturna durante la polisomnografía se evidencian mediante la monitorización de la presión parcial transcutánea de dióxido de carbono ($P_{tc}CO_2$);(136) este método es muy útil también para guiar la titulación del tratamiento con VNI.(137) El IAH es probablemente más alto en pacientes con SHO que en pacientes con SAOS eucápnicos, sin embargo no es un buen predictor de hipercapnia.(70, 83) Banerjee y cols llevaron a cabo un estudio en el que incluyeron 46 pacientes obesos mórbidos con SAOS moderado o grave con o sin SHO y comprobaron que la gravedad del SAOS no se correlacionó con el desarrollo o la gravedad del SHO; sin embargo, los pacientes con SHO tenían desaturaciones nocturnas de O_2 graves y el CT90% fue significativamente más alto respecto a los pacientes con SAOS, 75% vs 15%.(90)

Tratamiento del SHO.

El SHO es una enfermedad sistémica grave que engloba componentes cardiovascular, metabólico y respiratorio que requieren un abordaje terapéutico global. Se asocia a alteraciones estructurales –la VAS y los músculos respiratorios- y funcionales –control de la respiración, sueño, cardiovasculares y metabólicas-, y los pacientes ven condicionada su actividad así como su participación social. El tratamiento de los pacientes con SHO debe incluir VNI o CPAP, programas de rehabilitación con entrenamiento físico, medidas dirigidas a la pérdida de peso que incluyan cambios en el estilo de vida y en los casos adecuados cirugía bariátrica, así como la medicación apropiada para el control de los factores de riesgo cardiovascular y de las comorbilidades.(105, 127)

Presión positiva en la vía aérea.

La VNI es un tratamiento eficaz para los pacientes con SHO, consiguiendo el control de los síntomas a largo plazo, una mejoría significativa de los gases arteriales mantenida y permitiendo un índice de ingresos hospitalario bajo y una supervivencia del 95% en los 50 meses promediados de seguimiento según un estudio de Pérez de Llano y cols (125). Pepin y cols en el año 2004 determinaron que en Francia la principal causa de insuficiencia respiratoria global crónica que requirió VNI fue el SHO.(10)

Varios estudios han mostrado que la VNI y la CPAP reducen la PaCO₂, mejoran la oxigenación y los síntomas en los pacientes con SHO, además de abolir los trastornos respiratorios durante el sueño asociados: corrigen los eventos apneicos y consolidan la arquitectura del sueño mejorando el sueño REM.(90, 92, 98, 111, 125, 134, 138, 139) La evidencia científica acerca del mejor modo ventilatorio es limitada.(135) La elección

del tratamiento con CPAP *versus* VNI se basa en la capacidad que el primero pueda tener en abolir los eventos obstructivos y las alteraciones del intercambio gaseoso durante el sueño. En muchas ocasiones esto no se logra con CPAP y es preciso iniciar VNI. Masa y cols (140) llevaron a cabo un estudio para analizar qué tratamiento es más efectivo, con un diseño controlado, aleatorizado (VNI con volumen asegurado, CPAP o grupo control que, como los demás grupos, recibió medidas de modificación del estilo de vida), multicéntrico, que incluyó 221 pacientes diagnosticados de SHO (los criterios empleados fueron la presencia de un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, insuficiencia respiratoria hipercápnica $-PaCO_2 \geq 45 \text{ mm Hg}$, $pH \geq 7.35$ - y la exclusión de otras causas de hipercapnia), en fase estable (sin empeoramiento clínico en los dos meses previos), que presentaban un SAOS grave. El período de seguimiento fue de dos meses. Comprobaron que la VNI con volumen asegurado logró la mejoría más notable en la $PaCO_2$ diurna respecto al grupo control -diferencia estadísticamente significativa- pero no respecto al grupo que recibió tratamiento con CPAP. En el grupo de pacientes tratados con CPAP, la mejoría de la $PaCO_2$ diurna solo fue estadísticamente significativa en los pacientes con una buena adherencia al tratamiento. Los síntomas clínicos y los parámetros polisomnográficos mejoraron de forma equiparable en los pacientes tratados con VNI con volumen asegurado y en los que se sometieron a la CPAP. Se observó que algunos parámetros de calidad de vida relacionados con la salud, la espirometría y la PM6M mejoraron más en el grupo que recibió VNI con volumen asegurado que en el que se trató con CPAP. En conclusión, para los pacientes con SHO estable, diagnosticados además de un SAOS grave, la VNI con volumen asegurado y la CPAP fueron más efectivas que las medidas de modificación de los hábitos de vida en términos de mejora de los síntomas clínicos y los parámetros polisomnográficos, sin

embargo la mejoría funcional gasométrica resultó ligeramente superior en los pacientes tratados con VNI con volumen asegurado. Debido a que sólo se incluyeron pacientes con SAOS grave, los resultados no son aplicables a los pacientes con SHO sin SAOS concomitante ni a los pacientes con SHO asociado a un SAOS moderado o leve. Se incluyeron pacientes con PaCO₂ igual a 45 mmHg -que está dentro del rango de normalidad- o mayor; de hecho la PaCO₂ media en el grupo tratado con VNI con volumen asegurado fue 51 mmHg y 50 mmHg en el tratado con CPAP; el descenso que se produjo en la PaCO₂ fue de -5,5 mmHg y -3,7 respectivamente (en el grupo control descendió -3,2 mmHg); las conclusiones, por tanto, no parecen extrapolables a pacientes con hipercapnia grave. El período de seguimiento fue de dos meses únicamente; sin embargo, prolongarlo más resultaría improcedente porque se incluyó un grupo al que se le aplicaron medidas higiénico-dietéticas y oxígeno suplementario, y esto último es un tratamiento controvertido, puesto que se ha comprobado que puede empeorar la hipercapnia en ausencia de presión positiva en la vía aérea concomitante. (141, 142)

Borel y cols (122) llevaron a cabo un estudio aleatorizado en pacientes con SHO leve (PaCO₂ media $46,5 \pm 3,8$ mmHg) que fueron tratados con VNI o bien fueron asignados al grupo control (recibieron medidas de modificación del estilo de vida): se analizaron los datos de 35 pacientes durante un período de seguimiento de 1 mes; observaron una mejoría en los niveles de PaCO₂ y los niveles de bicarbonato con la VNI. Además demostraron una mejoría de la calidad del sueño, del IAH, de la SaO₂ media y del CT90%, de la arquitectura del sueño con una disminución de los estadios I y II y un aumento de la proporción de fase REM y de los arousals respiratorios (aumentaron los microdespertares no respiratorios probablemente debidos al

funcionamiento del dispositivo) en el grupo de pacientes que recibieron VNI. No hubo impacto a nivel de los marcados cardiovasculares, metabólicos o inflamatorios.

Piper A y cols (143) evaluaron la mejoría clínica y en la PaCO₂ con CPAP o VNI en un estudio aleatorizado que incluyó 36 pacientes con SHO estable no tratados previamente, que durante una noche inicial con CPAP no presentaban hipoxemia persistente grave (SaO₂ < 80% durante > 10 minutos en ausencia de apnea) ni hipercapnia (≥ 10 mmHg de forma aguda en la fase REM o ≥ 10 mmHg respecto al valor basal en pacientes con PaCO₂ > 55 mmHg), con un período de seguimiento de 3 meses. En este trabajo no se realizó una polisomnografía de titulación. La PaCO₂ descendió en ambos grupos (6 mmHg en aquellos tratados con CPAP y 7 mmHg en los tratados con VNI). Concluyen que tanto la CPAP como la VNI parecen ser igual de efectivas a la hora de mejorar la hipercapnia diurna en un grupo seleccionado de pacientes con SHO. Es importante destacar que el 25% de los pacientes con SHO no reclutados fueron excluidos por insuficiencia respiratoria aguda, y el 20% de los pacientes con SHO estable no aleatorizados se excluyeron por presentar hipoxemia nocturna mantenida o hipercapnia con CPAP; además, el 22% de los pacientes con SHO estable tratados con CPAP hubieron de ser cambiados a VNI por persistencia de las desaturaciones de O₂ durante el sueño REM. Otro aspecto relevante es que en este estudio el modo empleado de la VNI es espontáneo, el cual se ha relacionado en un estudio aleatorizado, que incluyó un pequeño número de pacientes, con un aumento de los eventos respiratorios -de origen mixto y central principalmente- en comparación con el modo espontáneo/tiempo.(144)

Se ha comparado la presión positiva en la vía aérea aplicada en dos niveles (BIPAP) con la VNI con volumen asegurado; en pacientes con obesidad mórbida con un

IMC muy elevado (50 kg/m^2) no se hallaron diferencias entre ambos métodos;(137) sin embargo, se obtuvo cierta mejoría en la ventilación con esta última modalidad en dos estudios (el volumen corriente fue mayor y la PtcCO_2 menor, en uno de ellos también mejoró la PaCO_2 diurna), sin embargo, la tolerancia de los pacientes fue peor debido a presiones elevadas en la interfase al aplicarse VNI con volumen asegurado.(145, 146)

Pérez de Llano y cols llevaron a cabo un estudio prospectivo no controlado para evaluar la eficacia del tratamiento en dos grupos de pacientes: uno que incluyó aquellos sujetos en los que fue posible instaurar CPAP tras la polisomnografía de titulación y otro en el cual se demostró durante dicha polisomnografía un mal control de la insuficiencia respiratoria con CPAP, y que por lo tanto recibió VNI; se incluyeron 24 pacientes, 11 tratados con CPAP y 13 con VNI. Se realizaron controles de oximetría nocturna durante el tratamiento nocturno con presión positiva, y también de oximetría en vigilia, durante la realización de ejercicio no extenuante. Los pacientes que precisaron la VNI tras la titulación presentaron con más frecuencia un CT90\% diurno o nocturno $\geq 15\%$ en contraste con los sujetos que pudieron ser tratados con CPAP, los cuales tuvieron un CT90\% nocturno $< 15\%$, y no presentaron hipoxemia diurna. Una de las características que presentaban los pacientes tratados con éxito mediante CPAP es que el IAH al diagnóstico de la enfermedad era más elevado que en el otro grupo.(76)

La adherencia al tratamiento es relevante a la hora de lograr una mejoría de la PaCO_2 y se aconseja un cumplimiento $> 4 \text{ h/día}$.(133, 137)

El esquema que proponen Masa y cols para el tratamiento se refleja en la figura 2.

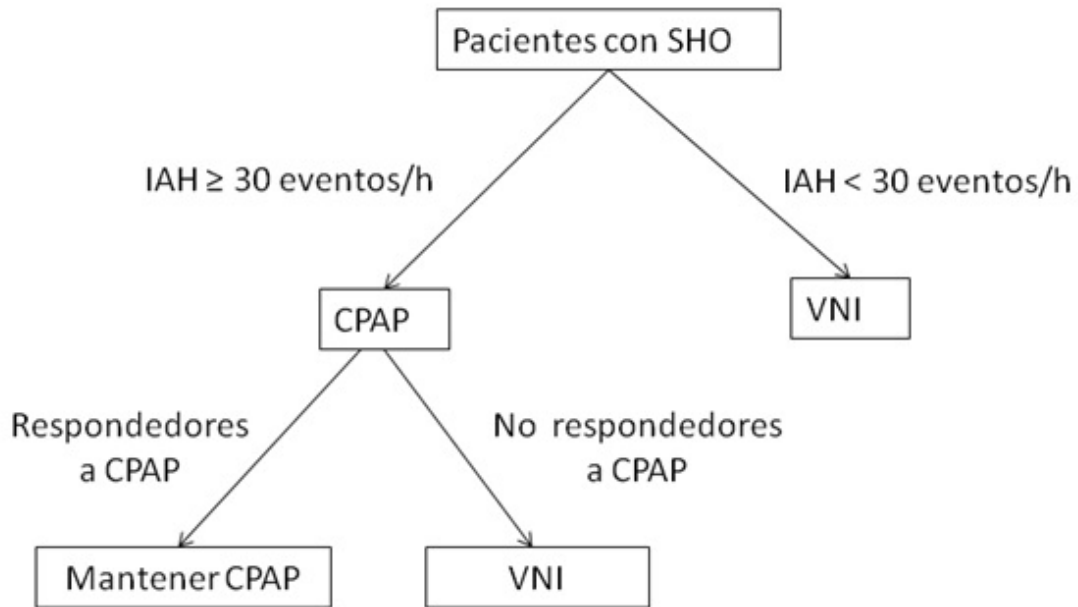


Figura 2. Algoritmo de elección del tratamiento en los pacientes con SHO.

Tomado de Masa et al.(75) SHO = síndrome hipoventilación-obesidad; IAH = índice de apneas e hipopneas; CPAP = presión en la vía aérea positiva continua; VNI = ventilación no invasiva.

Por lo general, el control de la insuficiencia respiratoria en fase estable se consigue implementando el tratamiento con presión positiva en la vía aérea sólo durante las horas de sueño, pero ante un episodio de descompensación aguda del SHO puede ser necesaria la VNI durante la vigilia.

Un aspecto esencial del tratamiento con VNI es la adecuada monitorización de la misma. En la figura 3 se expone el algoritmo propuesto por Janssens y cols a este respecto.

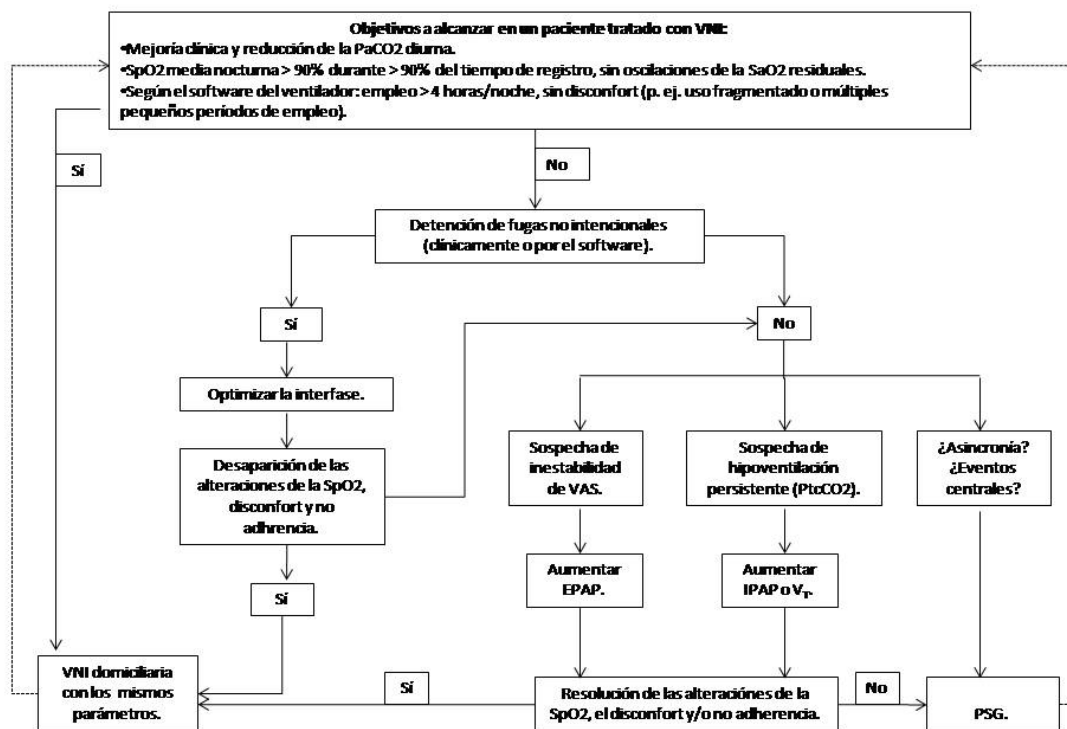


Figura 3: Algoritmo para la monitorización del tratamiento con ventilación no invasiva. Tomado de Janssens JP y cols.(147) VNI = ventilación no invasiva; PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono; SpO₂ = saturación de oxígeno medida mediante pulsioximetría; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; VAS = vía aérea superior; EPAP = presión en la vía aérea positiva espiratoria; PtcCO₂ = presión transcutánea de dióxido de carbono; IPAP = presión en la vía aérea positiva inspiratoria; V_T = volumen tidal; PSG = polisomnografía.

Oxigenoterapia.

La oxigenoterapia suplementaria se debe añadir a la VNI cuando persiste la hipoxemia nocturna pero no debe emplearse de forma aislada ya que no corrige la

hipoventilación,(148) e incluso puede empeorarla, como se demostró en dos estudios publicados en pacientes con SHO estable.(141, 142)

Pérdida de peso.

La pérdida de peso constituye el tratamiento ideal en los pacientes con SHO pero sin embargo, muy pocos lo logran con dieta. El hecho de alcanzar un peso normal mejora las alteraciones durante el sueño, la insuficiencia respiratoria y la HP; se ha comprobado que la pérdida de peso de > de 10 kg tiene como resultado una mejoría de los volúmenes pulmonares y una reducción significativa de la PaCO₂ diurna. (67) Es necesaria una reducción importante de peso para que se produzca una mejora a nivel fisiológico. Un metanálisis puso de manifiesto que la pérdida de 45 kg se asoció con un aumento de 10 mmHg de la presión arterial de oxígeno y un descenso de 3 mmHg de la presión de CO₂. (149) Hay que destacar que el mantenimiento de la pérdida de peso es muy difícil de lograr, y la mayoría de los sujetos recuperan el peso perdido al cabo de un año.(150)

Cirugía bariátrica.

La cirugía bariátrica, recientemente acuñada cirugía metabólica como hemos mencionado, constituye una alternativa a las medidas dietéticas, y puede resultar más eficaz que éstas en pacientes con obesidad mórbida, en lo que respecta a la cuantía de la pérdida de peso como en su mantenimiento.(24) Los efectos metabólicos beneficiosos que proporciona este tipo de intervención los hemos descrito previamente al abordar el tratamiento de la obesidad.

En los pacientes con SHO todavía no hay estudios disponibles de calidad a largo plazo acerca de los efectos de la cirugía bariátrica.(135) Los pacientes deben ser

seleccionados de manera cuidadosa, exponiéndoles los riesgos postoperatorios de modo global y debe llevarse a cabo por equipos con experiencia.(135)

Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria postoperatoria (101) por lo que en la actualidad se recomienda la valoración neumológica preoperatoria de los candidatos. En los pacientes con SHO se aconseja establecer o mantener el tratamiento con CPAP o BIPAP en el período preoperatorio para optimizar el intercambio de gases antes de la intervención quirúrgica, así como en el postoperatorio inmediato con el objetivo de prevenir la insuficiencia respiratoria postoperatoria grave.(151)

Se realizaron varios estudios de seguimiento de pacientes obesos con SAOS que fueron intervenidos mediante cirugía de bypass gástrico para pérdida de peso y hallaron que la reducción del IAH fue modesta, persistiendo un IAH residual moderado.(152, 153)

Fármacos.

Se han identificado diversos fármacos que intervienen en el control del impulso respiratorio y mejoran la respuesta a la hipercapnia, sin embargo no existen estudios a largo plazo que avalen el empleo de los mismos en los pacientes con SHO.(135) La acetazolamida inhibe la anhidrasa carbónica y hace años ya se publicó un estudio en el que se objetivó un efecto beneficioso sobre el control ventilatorio en pacientes con SAOS leve.(154) También se comprobó que la acetazolamida estimulaba la ventilación a grandes altitudes en los pacientes con SAOS que no empleaban la CPAP, lo que resultó en una mejoría en la oxigenación, las alteraciones respiratorias durante el sueño y la calidad del mismo.(155) En el caso del SHO, se ha publicado un estudio más

reciente que incluyó 8 casos con insuficiencia respiratoria global aguda que requirieron ventilación mecánica y se observó que la acetazolamida redujo el bicarbonato sérico y mejoró la respuesta a la hipercapnia.(156)

Recientemente se ha publicado un estudio controlado aleatorizado cuyo objetivo fue valorar los efectos a corto plazo de la medroxiprogesterona (60 mg diarios) en mujeres postmenopáusicas con trastornos respiratorios durante el sueño tratados con CPAP y se observó que, respecto a placebo, dicho fármaco mejoró la saturación de oxígeno y redujo el dióxido de carbono; se retiró la CPAP al cabo de una semana y observaron que el descenso del dióxido de carbono en las pacientes que recibieron la medroxiprogesterona se mantenía tres semanas tras la suspensión de la presión positiva en la vía aérea. (157).

Son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes que evalúen a largo plazo el impacto del tratamiento farmacológico en el SHO.

Pronóstico del SHO y consecuencias socioeconómicas.

Los pacientes con SHO tienen un riesgo más elevado de mortalidad en comparación con individuos obesos eucápnicos, en particular cuando no se tratan.(37, 125, 127)

Priou y cols (126) en una cohorte de 130 pacientes con SHO tratados con VNI hallaron una probabilidad de supervivencia a los 5 años del 77,3%. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Budweiser y cols, en el que evaluaron a 126 pacientes con SHO, la supervivencia a los cinco años fue del 70,2%.(134) Castillejo y cols publicaron un estudio prospectivo, observacional, de 12 años de duración, de una

cohorte de 83 pacientes con SHO -el 39,8% de los cuales tenían SHO con SAOS concomitante y el 60,2% SHO puro, siendo esta última cifra sorprendentemente elevada en comparación con el resto de series publicadas- tratados con BIPAP en modo espontáneo/tiempo: la supervivencia a los 5 años fue el 71,9% y tanto a los 8 como a los 10 años el 60,1%.(158)

La mayoría de los pacientes con SHO presentan obesidad mórbida y tienen SAOS, y se sabe que ambos diagnósticos se asocian a un aumento de la mortalidad y morbilidad, además de afectar de forma negativa a la calidad de vida e incrementar el uso de recursos sociosanitarios.(7-9, 159) Sin embargo, se considera que el SHO puede suponer una carga adicional a tales efectos, independientemente de la obesidad mórbida y los trastornos respiratorios durante el sueño asociados. En efecto, los pacientes con SHO que no reciben tratamiento con VNI presentan una alta mortalidad, alcanzando el 23% a los 18 meses tras el alta de una hospitalización incidental con una $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg.(37) Pérez de Llano y cols demostraron que los pacientes con una descompensación aguda del SHO que rechazaron la VNI presentaron una mortalidad muy elevada, que excedió el 50%, en comparación con los pacientes que aceptaron dicho tratamiento, cuya mortalidad fue inferior al 5%.(125) La mayoría de las muertes en los pacientes con SHO no están relacionadas con la hipoventilación sino con el fallo de otros órganos.(160) Hipotéticamente, las posibles causas de fallecimiento serían respiratorias o cardiovasculares. El impacto en la supervivencia de las comorbilidades en general y las cardiovasculares en particular, así como la adherencia a la VNI, no han sido estudiados en profundidad.

En los pacientes con SHO son limitados los estudios acerca de la HP. Se ha comprobado que la hipercapnia causa vasoconstricción pulmonar con aumento de la

presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar -hay dudas acerca de si es la propia hipercapnia o la acidosis acompañante.(161-163) Sin embargo, en modelos animales, parece que la hipercapnia podría disminuir la vasoconstricción causada por la hipoxia.(113) La prevalencia de HP en el SHO parece ser mayor que en pacientes con SAOS según el estudio de Kessler y cols y oscila entre el 43% y el 88% según la metodología empleada y la población diana.(5, 164)

En comparación con los pacientes obesos sin hipoventilación, Berg y cols (121) comprobaron que los pacientes con SHO utilizan más recursos sanitarios y tienen mayores tasas de hospitalización; una vez instaurado el tratamiento se reducen sustancialmente los días de ingreso. Kessler y cols mostraron que los pacientes con SHO, respecto a los pacientes con obesidad sin hipercapnia tienen más riesgo de ser diagnosticados de insuficiencia cardíaca (OR 9, IC 95% 2,3-35,2), angina (OR 9, IC 95% 1,4-57,1) y cor pulmonale (OR 9, IC 95% 1,4-57,1).(4) En Dinamarca Jennum y cols llevaron a cabo un estudio nacional que constató un exceso anual en los costes directos e indirectos del SHO de 11320 euros.(47) Resulta vital, por lo tanto, que los médicos reconozcan y traten esta patología de un modo apropiado para evitar las consecuencias en la medida de lo posible. Es de destacar que esta enfermedad todavía es infradiagnosticada.(37, 61, 74)

1.9 Justificación.

La obesidad constituye una epidemia global y se estima que la prevalencia va a continuar aumentando, en particular de la obesidad tipo III, por lo que es esperable una mayor prevalencia del SHO en los próximos años.

En el SHO grave es frecuente hallar una SVD e HP (4, 5); sin embargo, en el momento en se planteó el estudio, la información científica no aclaraba el efecto hemodinámico de la VNI, a diferencia del SAOS, en el que se ha demostrado que el tratamiento con CPAP, con un adecuado cumplimiento, puede revertir la HP.(6)

En el SHO el impacto de las comorbilidades en general y las cardiovasculares en particular, así como de la adherencia a la VNI, no han sido estudiados en profundidad a diferencia del SAOS.(7-9)

Son necesarios más estudios en relación con el SHO y el mejor conocimiento de su repercusión hemodinámica y cardiovascular con el fin de optimizar el tratamiento de esta patología.

Con el objetivo de mejorar nuestros conocimientos sobre el SHO llevamos a cabo dos investigaciones:

1º Un estudio prospectivo con el objetivo de valorar las repercusiones hemodinámicas del SHO, particularmente la prevalencia de SVD, y la influencia del tratamiento sobre la persistencia o resolución de la misma.

2º Un estudio retrospectivo de cohortes (una cohorte de pacientes con SHO a tratamiento con VNI, y otra de sujetos con SAOS tratados con CPAP) cuyos objetivos fueron estudiar si la mortalidad y la morbimortalidad cardiovascular difieren entre ambos grupos, e identificar factores predictores independientes de mortalidad en los pacientes con SHO.

**2. PRIMER ESTUDIO: EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA
VENTILACIÓN NO INVASIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME
HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD.**

2.1 OBJETIVOS.

Objetivo general:

Valorar las repercusiones hemodinámicas del síndrome hipoventilación-obesidad grave y el efecto del tratamiento sobre ellas.

Objetivos específicos:

- Analizar la prevalencia de la sobrecarga del ventrículo derecho definida por la existencia de hipertensión pulmonar, dilatación del ventrículo derecho o hipocinesia ventricular derecha.
- Determinar la influencia del tratamiento del síndrome hipoventilación-obesidad sobre la persistencia o resolución de la sobrecarga del ventrículo derecho.
- Investigar la repercusión clínica de la sobrecarga del ventrículo derecho (resultados de la prueba de marcha de 6 minutos) y su evolución después de 6 meses de tratamiento.

2.2 HIPÓTESIS.

1. La SVD es frecuente en el SHO.
2. La SVD mejora con el tratamiento del SHO.
3. La presencia de SVD implica peores resultados en el test de marcha de 6 minutos.
4. El tratamiento del SHO mejora la repercusión clínica de la SVD en términos de la distancia recorrida durante la prueba de marcha de 6 minutos.

2.3 MATERIAL Y MÉTODOS.

Pacientes y diseño del estudio.

Realizamos un estudio prospectivo, de carácter descriptivo, en un único centro. Seleccionamos pacientes diagnosticados de SHO por el Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo durante un período de dos años (Enero de 2007 a Diciembre del año 2009); dicho centro consta de 723 camas con un área de atención directa de 221000 personas y constituye el centro de referencia de un total de aproximadamente 380000 sujetos. Los enfermos cumplían los siguientes criterios: obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), insuficiencia respiratoria hipercápnica ($\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$ y $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), un resultado en la espirometría forzada que excluyó obstrucción al flujo aéreo ($\text{FEV}_1/\text{FVC} \geq 70\%$), no presentar otras patologías respiratorias que causan alteraciones gasométricas, y estar en situación de estabilidad clínica ≥ 8 semanas, con un $\text{pH} \geq 7,34$.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Institución en la que se llevó a cabo y todos los pacientes otorgaron su consentimiento tras haber sido debidamente informados.

Protocolo del estudio.

Los datos demográficos, los síntomas respiratorios y el IMC se obtuvieron de manera prospectiva. La excesiva somnolencia diurna (ESD) fue medida mediante la escala de somnolencia de Epworth (ESE). Basalmente los pacientes realizaron un

ecocardiograma, una espirometría, una prueba de caminata durante seis minutos (TM6M), una pulsioximetría nocturna y una poligrafía respiratoria.

Los pacientes fueron tratados inicialmente con VNI, mediante BIPAP, cuya metodología ha sido descrita previamente por Pérez de Llano y cols.(125) Al cabo de un mes de implementar la VNI se realizó un segundo estudio en el laboratorio de sueño: una polisomnografía de titulación durante la cual se establecieron los parámetros finales de ventilación. La CPAP fue probada inicialmente en todos los pacientes, ajustándose para prevenir los episodios apneicos y las hipopneas durante las diferentes fases del sueño. Una vez eliminados dichos eventos con la CPAP, en caso de que persistiesen episodios de desaturación de O₂ se cambió el tratamiento a VNI, con BIPAP. Se empleó como presión en la vía aérea positiva espiratoria (EPAP) el nivel de presión que abolió las apneas y las hipopneas y la presión en la vía aérea positiva inspiratoria (IPAP) se fue incrementando gradualmente hasta obtener una SaO₂> 90% o alcanzar un nivel elevado de presión (20 cmH₂O). Se añadió oxígeno suplementario cuando persistió la desaturación de O₂ a pesar de alcanzar niveles elevados de IPAP. Todos los pacientes recibieron consejos higiénico dietéticos y fueron provistos de una dieta baja en calorías escrita.

El seguimiento de los pacientes se programó al cabo de un mes y de seis meses de su inclusión en el protocolo del estudio. En cada una de las visitas, se constató el estado de salud, los síntomas clínicos y la adherencia a la VNI –se midió a través de la lectura de un contador horario incorporado a los dispositivos de ventilación. Se definió como buena adherencia aquella que era igual o superior a cuatro horas por noche. El protocolo del estudio se esquematiza en la figura 4.

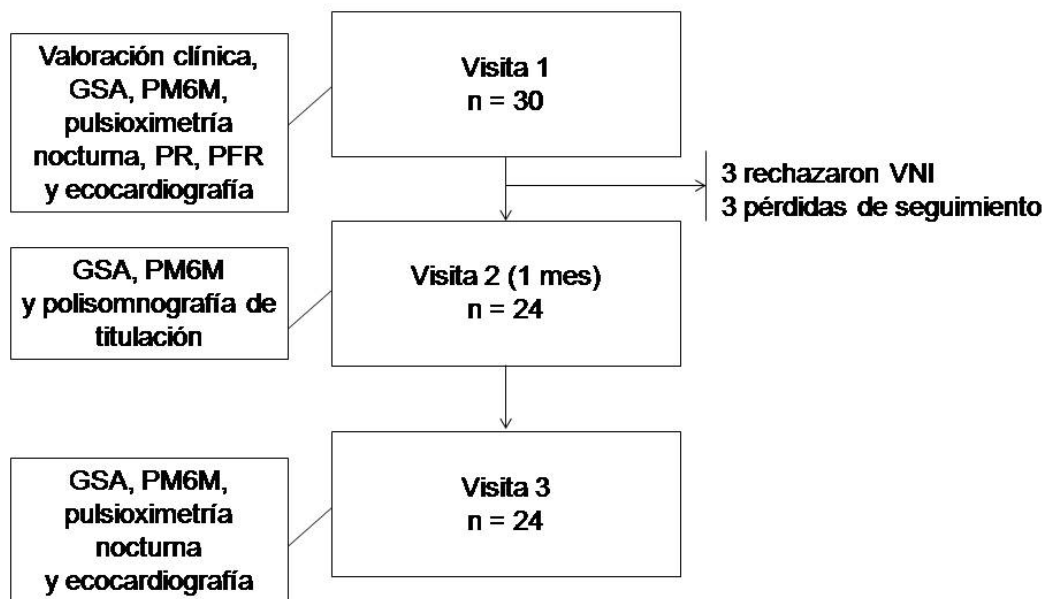


Figura 4. Esquema del protocolo del estudio.

GSA: gasometría arterial; PFR: pruebas funcionales respiratorias; PM6M: prueba de la marcha durante seis minutos; PR: poligrafía respiratoria; VNI: ventilación no invasiva.

Mediciones.

Las espirometrías se realizaron con un espirómetro Sibelmed Datospir 120 (Sibel S.A, Barcelona, España), de acuerdo con las guías clínicas de consenso de la *European Respiratory Society* (ERS) y a la *American Thoracic Society* (ATS),(165) empleando los valores de referencia de la ERS.(166) La PM6M se realizó en condiciones basales, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas de la ATS.(167)

La poligrafía respiratoria inicial se realizó con un polígrafo digital (Embletta pds; ResMed, Madrid, España). Se consideró diagnóstico de SAOS un IAH > 5. La

saturación arterial de oxígeno (SaO_2) transcutánea se determinó mediante un pulsioxímetro (Pulsox 3i; Minolta, Ramsey NJ, Estados Unidos). Los cálculos relativos a la SaO_2 nocturna media, el porcentaje del tiempo del registro con $\text{SaO}_2 < 90\%$ (CT90%) y el índice de desaturación nocturna (número de caídas en la $\text{SaO}_2 \geq 4\%$ por hora de registro) se llevaron a cabo mediante un software de análisis (Pulsox SaO_2 , analysis software DS-3; Minolta, NJ, Estados Unidos). Se utilizó un sistema de polisomnografía (XLTEC-Connex, Oakville, Canadá) para realizar la titulación del estudio.

La ecocardiografía se llevó a cabo con un equipo SONOS 5500 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, Estados Unidos); se realizó el estudio en modo M, bidimensional, Doppler y Doppler color. La SVD se definió como la presencia de dilatación del ventrículo derecho (diámetro telediastólico > 30 mm), la relación entre el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo ≥ 1 en la ventana apical de 4 cámaras, hipocinesia del ventrículo derecho (contracción retardada o asimétrica), movimiento septal paradójico o hipertensión pulmonar que se determinó mediante una presión sistólica en la arteria pulmonar estimada (PAPS) > 40 mmHg.(168, 169) La PAPS se obtuvo a través del gradiente de presión atrioventricular derecho, empleando la velocidad pico del flujo de regurgitación tricuspídeo con el Doppler continuo y la ecuación de Bernoulli modificada.(170) La presión en la aurícula derecha se estimó igual a 5-10 mmHg, dependiendo de si la vena cava inferior estaba o no colapsada durante la inspiración.(171)

Análisis estadístico.

La distribución normal de los datos fue valorada mediante la prueba de D'agostino-Pearson. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar (variables continuas) y como porcentajes (variables categóricas). Para las variables continuas, la comparación entre los grupos se efectuó utilizando la *t* de Student desapareadas o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, según procediese. La comparación de los resultados basales respecto a los del seguimiento se analizó mediante la *t* de Student apareada o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para variables continuas y la prueba de McNemar para variables categóricas. La correlación entre variables fue valorada mediante el índice de Spearman. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

2.4 RESULTADOS.

Participaron en el estudio 30 pacientes (20 mujeres; media de edad 69 ± 11 años). El IMC medio fue de $42,2 \pm 8,3$ kg/m². Las características basales de los pacientes con SHO relativas a datos demográficos, funcionales y los resultados de la poligrafía respiratoria se engloban en la tabla 7. La función pulmonar fue normal en tres pacientes, en el resto se evidenció una disminución de la capacidad vital forzada (CVF media $59 \pm 16\%$). Se diagnosticó SAOS en 28 pacientes, el 93% de los casos (IAH medio 48 ± 27).

Trece pacientes (43,3%) presentaban SVD. La PAPS media para todos los pacientes fue 44 ± 15 mmHg, mientras que la PAPS para los pacientes con SVD fue 58 ± 11 mmHg. Diez pacientes (76,9%) con SVD presentaron alteraciones del corazón izquierdo: hipertrofia del ventrículo izquierdo en cinco pacientes, regurgitación mitral en cuatro pacientes (leve en tres casos y moderada en otro) y se identificó disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en seis pacientes; varias de estas alteraciones coexistieron en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes que no presentaron SVD fueron diecisiete. La PAPS en este grupo de pacientes fue 32 ± 5 mmHg; las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo se identificaron en 12 pacientes (70,5%) y fueron las siguientes: dilatación del ventrículo izquierdo en un paciente, hipertrofia del ventrículo izquierdo en cuatro pacientes, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en nueve pacientes e hipocinesia apical del ventrículo izquierdo en un paciente; también se produjo la coexistencia de estos defectos en la mayoría de pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes con SVD y sin ella con alteraciones del ventrículo izquierdo ($p = 0,97$).

Las tabla 8 muestra las características basales de los pacientes con y sin SVD al diagnóstico. La tabla 9 detalla los resultados ecocardiográficos de los pacientes con SVD y de los pacientes sin ella.

La distancia media recorrida en la PM6M fue 350 ± 110 m y fue menor para los pacientes con SVD que para los que no la presentaron, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (299 ± 129 m vs 378 ± 95 m; $p = 0,06$). La SaO₂ media durante la PM6M fue más baja en aquellos pacientes con SVD que en los pacientes sin la misma ($80,9 \pm 5,4\%$ vs $85,3 \pm 5,3\%$; $p = 0,033$).

Tabla 7. Características basales de los pacientes con SHO.

Características de los pacientes	Valores
Edad (años)	69,0 ± 11,0
Hombres	10 (33,3%)
Mujeres	20 (66,6%)
IMC (Kg/m ²)	42,2 ± 8,3
ESE	14,0 ± 4,0
TAS (mmHg)	140,0 ± 13,3
TAD (mmHg)	76,8 ± 10,9
Diagnóstico de SAOS	28 (93,3%)
IAH	48,0 ± 27,0
SaO ₂ nocturna media (%)	77,7 ± 7,6
CT90% (%)	84,8 ± 19,2
PaO ₂ (mmHg)	50,0 ± 8,0
PaCO ₂ (mmHg)	57,0 ± 8,0
pH	7,38 ± 0,03
FEV1 (% pred)	61,9 ± 15,5
FVC (% pred)	58,9 ± 16,3
FEV1/FVC (%)	78,3 ± 6,3

Valores expresados como medias ± DE o número de pacientes (%). IMC = índice de masa corporal; ESE = escala de somnolencia de Epworth; TAS= tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; IAH = índice de apnea-hipopnea; SaO₂ = saturación de oxígeno; CT90% = tiempo de registro oximétrico con SaO₂ por debajo de 90%; SaO₂ = saturación de oxígeno; SAOS = síndrome de apnea-hipopnea de sueño; PaO₂ = presión arterial de oxígeno; PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono; FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC = capacidad vital forzada.

Tabla 8. Características basales de los pacientes con y sin SVD.

	Pacientes con SVD (N=13)	Pacientes sin SVD (N=17)	P
Edad (años)	72,6 ± 10,1	66,8 ± 11,2	0,15
Hombres (%)	15,3 %	47,0 %	0,15
IMC (kg/m ²)	43,4 ± 9,8	41,3 ± 7,0	0,51
ESE	13,4 ± 2,9	14,6 ± 4,8	0,46
TAS (mmHg)	144,7 ± 15,7	136,3 ± 10,0	0,08
TAD (mmHg)	77,9 ± 11,4	76,0 ± 10,9	0,64
PaO ₂ (mmHg)	48,3 ± 7,3	52,0 ± 8,5	0,22
PaCO ₂ (mmHg)	58,9 ± 9,7	56,6 ± 8,0	0,90
pH	7,39 ± 0,04	7,37 ± 0,03	0,17
FEV1 (% pred)	56,7 ± 12,0	66,3 ± 17,0	0,10
FVC (% pred)	55,1 ± 11,6	62,2 ± 19,4	0,26
FEV1/FVC (%)	75,2 ± 5,4	81,0 ± 5,9	0,01
IAH	37,1 ± 23,0	56,4 ± 28,0	0,053
CT90%	90,0 ± 12,1	80,6 ± 23,1	0,32
mnSaO ₂	75,9 ± 8,8	79,1 ± 6,4	0,26

Valores expresados como medias ± DE o número de pacientes (%). SVD = sobrecarga del ventrículo derecho; IMC = índice de masa corporal; ESE = escala de somnolencia de Epworth; TAS= tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; PaO₂ = presión arterial de oxígeno; PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono; FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC = capacidad vital forzada; IAH = índice de apnea-hipopnea; CT90% = tiempo de registro oximétrico con SaO₂ por debajo de 90%; mnSaO₂ = saturación de oxígeno nocturna media.

Tabla 9. Parámetros ecocardiográficos basales para pacientes con y sin sobrecarga del ventrículo derecho.

	Pacientes con SVD	Pacientes sin SVD	P
Onda E (cm/s)	78,1 ± 30,4	66,3 ± 20,6	0,50
Onda A (cm/s)	78,4 ± 15,0	97,7 ± 32,5	0,35
E/A ratio	0,89 ± 0,48	0,68 ± 0,08	0,35
Tiempo de deceleración (ms)	225,0 ± 97,1	222,5 ± 35,0	0,36
Diámetro de aurícula izquierda (cm)	4,2 ± 0,7	4,1 ± 0,6	0,87
Diámetro diastólico del VI (cm)	5,0 ± 0,4	5,0 ± 0,7	0,65
Diámetro sistólico del VI (cm)	3,1 ± 0,4	3,3 ± 0,6	0,35
Fracción de acortamiento del VI (%)	39,5 ± 9,2	36,1 ± 7,9	0,43
FEVI (%)	65,5 ± 8,5	65,7 ± 7,5	0,96
Septo interventricular (cm)	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,67
Pared posterior del VI (cm)	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,57
Masa del VI (g)	201,3 ± 61,9	209,7 ± 77,4	0,79
PAPS (mmHg)	58 ± 11	32 ± 5	<0,001

Los valores son expresados como media ± DE. SVD = sobrecarga del ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAPS = presión arterial pulmonar sistólica.

Resultados al mes del seguimiento.

Tres pacientes rechazaron la VNI y se perdió el seguimiento de otros tres sujetos antes de la visita realizada al mes de su inclusión en el estudio (Figura 4). Los datos de estos pacientes se excluyeron del análisis. La disnea mejoró en todos los casos salvo en cuatro. La puntuación en la escala de somnolencia de Epworth descendió de 14 ± 4 en la evaluación basal a 6 ± 2 ($p < 0,0001$). La PaO₂ aumentó de 50 ± 8 mmHg a 67 ± 8 mmHg ($p < 0,0001$). La PaCO₂ descendió de 57 ± 8 mmHg a 46 ± 5 mmHg ($p < 0,0001$). La distancia caminada en la PM6M aumentó de 350 ± 110 m a 416 ± 74 m ($p < 0,0001$).

Resultados a los 6 meses del seguimiento.

Únicamente un paciente que inició tratamiento con BIPAP no fue cumplidor, mientras que tres pacientes se perdieron para el seguimiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que finalizaron el estudio y los que no. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC al final del estudio respecto al basal ($41,2 \pm 7,8$ vs $42,2 \pm 8,2$ kg/m²; $p = 0,09$). Los resultados ecocardiográficos y en la PM6M a los seis meses del seguimiento se detallan en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Hallazgos ecocardiográficos y en la PM6M durante el seguimiento

	Basal (1)	Al mes (2)	p (1 versus 2)	A los seis meses (3)	p (1 versus 3)
PAPS (mmHg)					
• Todos los pacientes	44 ± 15	-	-	43 ± 15	0,52
• SVD al diagnóstico	58 ± 11			44 ± 12	0,014
• No SVD al diagnóstico	32 ± 5			42 ± 19	0,17
Pacientes con SVD	13 (43,3%)	-	-	10 (41,6%)	0,24
Distancia en PM6M (m)	350 ± 110	416 ± 74	0,0015	426 ± 78	0,006
mSaO ₂ durante PM6M (%)	83,8 ± 5,6	87,3 ± 2,9	0,06	86,7 ± 4,2	0,049

Los resultados se expresan como media ± DE o como número (%) de pacientes. PM6M = prueba de marcha durante 6 minutos; PAPS = presión arterial pulmonary sistólica; SVD = sobrecarga del ventrículo derecho; mSaO₂ = saturación de oxígeno media.

Tabla 11. Parámetros ecocardiográficos basales y a los seis meses.

	Basal	A los 6 meses	P
Onda E (cm/s)	68,4±26,4	70,1±15,3	0,76
Onda A (cm/s)	86,7±27,2	88,8±25,6	0,84
E/A ratio	0,82±0,41	0,86±0,42	0,57
Tiempo de deceleración (ms)	236,6±89,3	212,2±72,6	0,46
Diámetro de aurícula izquierda (cm)	4,1±0,7	4,3±0,6	0,20
Diámetro diastólico del VI (cm)	5,0±0,6	4,5±0,5	0,01
Diámetro sistólico del VI (cm)	3,2±0,4	2,9±0,4	0,02
Fracción de acortamiento del VI (%)	38,6±7,6	37,3±4,5	0,50
FEVI (%)	66,3±8,0	67,8±6,1	0,44
Septo interventricular (cm)	1,1±0,2	1,2±0,1	0,07
Pared posterior VI (cm)	1,1±0,1	1,1±0,2	0,86
Masa VI (g)	217,8±70,2	205,5±63,9	0,40

Los valores son expresados como media \pm DE. VI = ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Diez de los 24 pacientes presentaron SVD al final del estudio. El porcentaje de pacientes con SVD no cambió (43,3-41,6%; $p = 0,24$). La presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) media en los pacientes con SVD al diagnóstico descendió de forma significativa en el sexto mes de seguimiento (58 ± 11 a 44 ± 12 mmHg; $p = 0,014$).

Se identificaron alteraciones del corazón izquierdo (hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia mitral) en ocho pacientes (80%) con SVD y en 11 (78%) pacientes sin SVD. Los diámetros del ventrículo izquierdo medios descendieron de manera significativa durante el seguimiento (Tabla 11).

La distancia media en la PM6M al sexto mes de seguimiento (426 ± 78 m) fue significativamente mayor que al diagnóstico, sin embargo no aumentó respecto a la distancia recorrida al mes tras el alta. La SaO_2 media durante la PM6M aumentó ligeramente respecto a la basal ($86,7 \pm 4,2\%$ vs $83,8 \pm 5,6\%$, $p = 0,049$). No hubo correlación entre los cambios en la PAPS y la distancia de la PM6M ($r = 0,0217$; $p = 0,92$).

**3. SEGUNDO ESTUDIO: SÍNDROME HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD:
RIESGO DE MORTALIDAD RESPECTO AL SÍNDROME DE APNEA-
HIPOPNEA DURANTE EL SUEÑO.**

3.1 OBJETIVOS.

Objetivo general:

Estudiar si la mortalidad y la morbimortalidad cardiovascular difieren entre los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad tratados con ventilación no invasiva y los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño tratados con presión positiva continua en la vía aérea.

Objetivos específicos:

- Determinar la mortalidad de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva.
- Comparar la mortalidad de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva y de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño tratados con presión positiva continua en la vía aérea.
- Determinar la principal causa de muerte de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva.
- Comparar la morbilidad cardiovascular entre los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva y los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño tratados con presión positiva continua en la vía aérea.
- Identificar factores predictores independientes de mortalidad en los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave.

3.2 HIPÓTESIS.

1. La mortalidad del SHO es alta y mayor que la de pacientes con SAOS, a pesar del tratamiento con VNI.

2. La comorbilidad cardiovascular del SHO es alta y mayor que la de pacientes con SAOS.

3. Existen factores predictores de mortalidad en el SHO.

3.3 MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Realizamos un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes: una cohorte de pacientes con SHO y tratamiento con VNI, otra de pacientes con SAOS tratados con CPAP, apareados 1:2 por edad (± 10 años), sexo y momento del inicio del tratamiento (± 6 meses), procedentes de un hospital universitario de 823 camas. Primero se seleccionó la cohorte de estudio identificando a aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de SHO grave (insuficiencia respiratoria global al diagnóstico) desde 1995 a 2010 (191 pacientes). A continuación, se seleccionó la cohorte de comparación: 2777 pacientes diagnosticados de SAOS durante el mismo período. Se optó por este diseño para reducir los sesgos por los factores de confusión que suponen la edad, el sexo y el momento del inicio del tratamiento (el sexo y la edad pueden influir en la mortalidad en pacientes con SAOS).(9) Se realizó el apareamiento mediante un algoritmo de distancia mínima multivariante para la selección informática de cada grupo.

El tiempo de seguimiento se calculó en años desde el diagnóstico hasta la muerte o hasta la última visita (9/5/2013). Finalmente, se incluyeron 110 pacientes con SHO y 220 pacientes con SAOS. El flujograma del estudio se muestra en la figura 5.

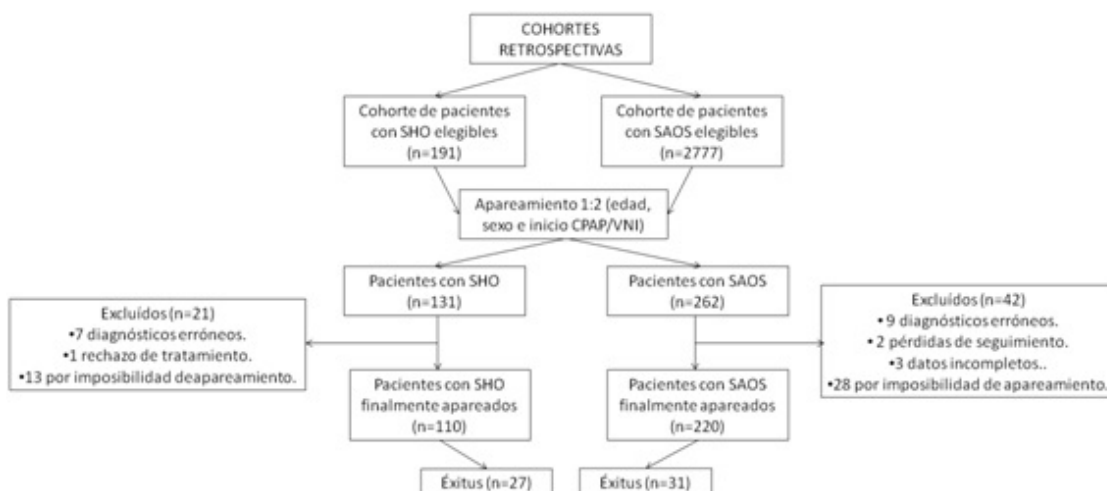


Figura 5. Diagrama de flujo del estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Galicia (Reg. Nº 2011/335) y se llevó a cabo de acuerdo con la Ley de Protección de Datos vigente.

Pacientes.

Los pacientes con SHO grave cumplieron los siguientes criterios de inclusión en el momento del diagnóstico: a) obesidad con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$; b) insuficiencia respiratoria hipercápnica ($\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$ y $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$); c) $\text{FEV1/FVC} \geq 70\%$; d) la ausencia de cualquier otra patología respiratoria que pudiese alterar el intercambio de gases (p. ej. cifoescoliosis o parálisis diafragmática). Se decidió excluir a pacientes con hipercapnia leve para asegurar que los pacientes incluidos fuesen realmente pacientes con el síndrome de Pickwick. Se utilizó una definición restrictiva del SHO para seleccionar una muestra homogénea. Los pacientes fueron diagnosticados en situación clínica estable o bien durante una exacerbación. Se definió la exacerbación

del SHO como dificultad respiratoria que requirió atención médica urgente no justificada por otras causas.

De acuerdo con las guías clínicas españolas,(172) los pacientes con un IAH ≥ 5 asociado a una excesiva somnolencia diurna fueron diagnosticados de SAOS. Se excluyeron los pacientes con el diagnóstico de EPOC en el grupo de pacientes con SAOS.

Un paciente diagnosticado de SHO podría cumplir los criterios diagnósticos de SAOS (de hecho, el 87,9% lo presentaron, sin embargo un paciente del grupo SAOS no puede ser diagnosticado de SHO). También se excluyeron en el grupo SHO los pacientes con el diagnóstico de EPOC. Fue obligatorio que los sujetos presentasen insuficiencia respiratoria global para ser incluidos en la cohorte de pacientes con SHO, y sólo los pacientes sin hipoventilación podrían ser incluidos en el grupo con SAOS.

Se excluyeron los pacientes con < 18 años, las pérdidas de seguimiento, los pacientes que fue imposible aparear, aquellos que rechazaron el tratamiento con CPAP o VNI y los casos con datos incompletos.

Medidas.

Se recopilaron las características clínicas y demográficas basales y durante el seguimiento. Las comorbilidades identificadas al diagnóstico fueron las siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia y manifestaciones clínicas de aterosclerosis, incluyendo la enfermedad coronaria, las enfermedades cerebrovasculares y la arteriopatía periférica.

Todos los eventos cardiovasculares y respiratorios durante el seguimiento se obtuvieron de la historia clínica. Bajo el término “eventos cardiovasculares graves” se incluyeron episodios de cardiopatía isquémica, arritmias, enfermedad cerebrovascular e isquemia renal, intestinal o de extremidades. Las causas de la muerte se recogieron de la documentación clínica.

En el momento del diagnóstico, todos los pacientes fueron evaluados clínicamente, se les realizó una espirometría y un estudio de sueño. Las espirometrías se realizaron con un espirómetro Sibelmed Datospir 120 (Sibel S.A, Barcelona, España), de acuerdo con las guías clínicas de consenso de la *European Respiratory Society* (ERS) y a la *American Thoracic Society* (ATS),(165) empleando los valores de referencia de la ERS.(166) El análisis de gases arteriales se obtuvo en todos los pacientes con SHO y sólo excepcionalmente en los pacientes con SAOS, puesto que la SaO_2 fue generalmente normal en este grupo; se obtuvo una muestra de sangre arterial por la mañana, con el paciente sentado respirando aire ambiente.

Se diagnosticó el SAOS bien mediante una polisomnografía (ALICE 3 o ALICE 5, Respironics, Murrysville, PA; XLTEC-Connex polysomnography system, Oakville, ON, Canadá) o bien empleando un polígrafo cardiorrespiratorio digital (BREAS SC-20, Breas Medical S.L., Mölnlyke, Suecia; Embletta pds; ResMed, Madrid, España). Se consideró diagnóstico de SAOS un IAH > 5 . Se adoptaron los criterios de Rechtschaffen y Kales (173) y de las guías españolas (172) a la hora de definir los eventos respiratorios y neurofisiológicos.

La saturación arterial de oxígeno (SaO_2) transcutánea se determinó mediante un pulsioxímetro (Pulsox 3i; Minolta, Ramsey NJ, Estados Unidos). Los cálculos relativos

a la SaO₂ nocturna media, el porcentaje del tiempo del registro con SaO₂ < 90% (CT90%) y el índice de desaturación nocturna (número de caídas en la SaO₂ ≥ 4% por hora de registro) se llevaron a cabo mediante un software de análisis (Pulsox SaO₂, analysis software DS-3; Minolta, NJ, Estados Unidos).

La mayoría de los pacientes con SHO fueron tratados inicialmente con VNI como se describe en el artículo de Pérez de Llano y cols(125). Se empleó un sistema bipresión en un primer momento y algunos pacientes empezaron el tratamiento con presión positiva mediante CPAP cuando se alcanzaron unos niveles de SaO₂ nocturna aceptables (ID4% < 10 y CT90% < 30%). La BIPAP se programó en modo espontáneo/controlado (S/T), prefijando una frecuencia respiratoria mínima -en caso de que el paciente realizase menos respiraciones por minuto de las determinadas el equipo aportaría de forma automática los ciclos restantes-; el respirador administra el aire hasta alcanzar la presión inspiratoria establecida, bien a través de la detección de la actividad ventilatoria del paciente mediante un *trigger* de flujo muy sensible o de forma automática en las respiraciones controladas. La interfase empleada fue una mascarilla nasal comercializada, seleccionando el modelo que mejor se adaptase al paciente en términos de tamaño y morfología. Durante un segundo estudio en el laboratorio de sueño se determinaron las presiones finales de la VNI: la CPAP constituyó el tratamiento de inicio y fue ajustada con el propósito de prevenir apneas e hipopneas. Cuando persistían desaturaciones de oxígeno tras la corrección de las apneas e hipopneas mediante la CPAP, se cambió el tratamiento a BIPAP. El nivel de presión positiva en la vía aérea que suprimió las apneas e hipopneas se empleó durante la espiración y la presión inspiratoria positiva se fue incrementando gradualmente hasta alcanzar una SaO₂ > 90% constantemente o bien hasta alcanzar cifras de presión altas

(p. ej. 20 cmH₂O). Se administró oxígeno suplementario cuando persistían desaturaciones significativas.

Los pacientes con SAOS recibieron tratamiento empírico con CPAP y la presión terapéutica óptima fue determinada mediante un estudio de titulación manual o automática (Autoset T, S8 y S9, RESMED Co, Australia).

Se evaluó de forma objetiva la adherencia terapéutica mediante la valoración de los contadores horarios incorporados a los equipos de VNI o CPAP. El cumplimiento terapéutico se consideró adecuado cuando los pacientes empleaban el dispositivo durante > 4 horas por noche en el 70% de las noches observadas.(174)

Análisis estadístico.

Las medidas de los resultados y el análisis se establecieron *a priori* de acuerdo con procedimientos operativos habituales del estudio.(175) Los análisis se realizaron con SPSS versión 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois), R versión v2.12.0 (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing) y el software de Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp, Redmond, Was) y *Visual Basic*. A pesar de que no realizamos la determinación del poder estadístico *a priori*, el cálculo del poder estadístico *post-hoc* de dos colas en base a la supervivencia a los cinco años de los pacientes con SHO y SAOS reveló que el conjunto de datos era lo suficientemente amplio para obtener un poder del 88,7% con $\alpha < 0,05$. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

La caracterización de los pacientes se realizó empleando los estadísticos descriptivos. La prueba de chi-cuadrado Mantel-Haenszel se empleó para comparar la distribución de los parámetros clínicos y demográficos categóricos basales entre las dos cohortes. La categorización de algunas variables continuas se manejó de acuerdo con la estadística descriptiva, el análisis de grupos y criterios clínicos. Las variables continuas, las medias y las distribuciones se compararon entre los conjuntos apareados empleando la regresión logística univariante condicional. Además, la regresión logística multivariante condicional se utilizó para determinar las variables independientes a nivel pronóstico asociadas con las dos cohortes. Las variables categóricas son expresadas como un porcentaje del grupo de origen mientras que las variables continuas como media \pm desviación estándar. Los resultados para los modelos de regresión logística condicional se detallan como Odds Ratios (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

El análisis de supervivencia se realizó empleando el estimador Kaplan-Meier para datos apareados.(176)

El análisis univariante de las variables que influyen la supervivencia global se llevó a cabo con la prueba del logaritmo del rango, que identificó una lista preliminar de factores significativos. Las variables con una asociación significativa con la supervivencia global en el análisis univariante ($p < 0,05$) fueron seleccionadas y evaluadas mediante el análisis multivariante. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante la regresión de riesgos proporcionales de Cox estimado por pasos.

3.4 RESULTADOS.

Se incluyeron 330 pacientes (110 pacientes con SHO y 220 pacientes con SAOS; 43,6% mujeres; edad media 64 ± 11 años). El tiempo de seguimiento medio fue 7 ± 4 años (rango: 1-15 años). Las características basales de los pacientes se muestran en las tablas 12 y 13.

Tabla 12. Características basales demográficas, factores de riesgo cardiovascular e historia de enfermedades cardiovasculares de las dos cohorts.

	Pacientes con SHO (n=110)	Pacientes con SAOS (n=220)	P
Edad (años)	$63,9 \pm 11,1$	$63,4 \pm 10,7$	0,02
Sexo: H/M	56,4% / 43,6%	56,4% / 43,6%	-
Fumadores activos	23,6%	20,0%	0,42
Período de seguimiento (años)	$6,8 \pm 4,0$	$7,4 \pm 3,8$	< 0,001
IMC (kg/m^2)	$42,4 \pm 8,0$	$34,9 \pm 7,4$	< 0,001
HTA	74,5%	63,2%	0,028
Dislipemia	26,4%	41,8%	0,008
Diabetes	27,3%	24,1%	0,63
ICC	10,9%	4,1%	0,033
Arritmia	18,2%	10,0%	0,039
Cardiopatía isquémica	12,7%	13,2%	0,954
Enfermedad cerebrovascular	2,7%	6,8%	0,185
Aterosclerosis sistémica	3,6%	5,9%	0,536

Los valores son expresados como media \pm DE o como número de pacientes (%). SHO = síndrome hipoventilación-obesidad; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; H = hombres; M = mujeres; IMC = índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 13. Resultados basales de los gases arteriales, hallazgos del estudio de sueño e intervención terapéutica para las dos cohortes.

	SHO(n=110)	SAOS(n=220)	P
ESE	12,87 ± 5,95	13,02 ± 5,02	0,75
PaO ₂ (mmHg)	49,39 ± 7,51	-	-
PaCO ₂ (mmHg)	59,09 ± 9,47	-	-
SaO ₂ (%)	82,4 ± 7,8	94,9 ± 3,5	<0,01
pH < 7.35	26,6%	-	-
IAH	41,2 ± 27,6	46,2 ± 25,1	0,15
ID4%	43,1 ± 25,0	37,1 ± 25,5	0,06
CT90%	79,8 ± 23,4	28,3 ± 28,0	<0,01
CPAP tras la titulación (%)	37,3%	98,2%	<0,01
VNI tras la titulación (%)	60,9%	1,8%	<0,01
O ₂ suplementario posttitulación (%)	52,3%	1,4%	<0,01
CPAP tras la titulación (cmH ₂ O)	9,2±2,4	8,9±1,7	0,32
IPAP tras la titulación (cmH ₂ O)	18,5±2,5		
EPAP tras la titulación (cmH ₂ O)	8,4±1,9		
Adherencia (horas/noche).	6,2 ± 3,0	5,8 ± 3,2	0,29

Los valores son expresados como media ± DE o como número de pacientes (%). SHO = síndrome hipoventilación-obesidad; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; ESE = escala de somnolencia de Epworth; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; PaCO₂ = presión parcial arterial de dióxido de carbono; SaO₂ = saturación de oxígeno; IAH = índice de apnea-hipopnea; ID4% = índice de desaturaciones ≥ 4% durante el registro oximétrico; CT90% = tiempo de registro oximétrico con SaO₂ por debajo de 90%; VNI = ventilación no invasiva; CPAP = presión en la vía aérea positiva continua; IPAP = presión en la vía aérea positiva inspiratoria; EPAP = presión en la vía aérea positiva espiratoria.

Los pacientes con SHO tuvieron un IMC significativamente mayor que los pacientes con SAOS (42,4 vs 34,9 kg/m²; p < 0,001). Los antecedentes de hipertensión arterial (74% vs 63%; p = 0,028), insuficiencia cardíaca congestiva (11% vs 4%; p < 0,001) y arritmia (18% vs 10%; p = 0,039) fueron más frecuentes en la cohorte con SHO. Por el contrario, el antecedente de dislipemia fue más frecuente en los pacientes con SAOS (26% vs 42%; p = 0,008). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en la frecuencia de presentación de los siguientes antecedentes: diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. La SaO₂ fue significativamente más baja en los casos con SHO, sin embargo la gravedad del SAOS (definida mediante el IAH), fue la misma en ambas cohortes.

El tratamiento con VNI se empezó de forma electiva en el 29,7% de los pacientes con SHO y tras un episodio de exacerbación en el 70,3%. Aproximadamente un cuarto (26,6%) de la muestra de pacientes con SHO presentó acidosis respiratoria. Entre los sujetos con SHO, se inició VNI en el 90% de los casos y en el 10% restante CPAP. Tras la titulación, la IPAP media fue 18,5 ± 2,5 cmH₂O, la EPAP 8,4 ± 1,9 cmH₂O y el 52% de la población necesitó oxígeno suplementario. Durante el seguimiento, el 11,3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por falta de aceptación y en la cohorte con SHO el 30,3% pasaron de VNI a CPAP. La CPAP fue retirada en el 15,7% de los pacientes de la cohorte de SAOS debido al incumplimiento terapéutico. Ningún paciente requirió pasar de CPAP a VNI. La utilización media del dispositivo en la visita más reciente fue 6,2 ± 3,0 h/día en los pacientes que continuaron empleando la VNI, y no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de cumplimiento de los pacientes con SAOS (5,8 ± 3,2 h/día).

Durante el seguimiento, fallecieron el 24,5% de los pacientes con SHO y el 14,1% de los pacientes con SAOS ($P < 0,05$). La mortalidad a los cinco años fue del 15,5% y del 4,5% respectivamente. Los pacientes con SHO tuvieron dos veces más riesgo de fallecer (OR 2; IC 95% 1,11-3,60) comparado con los pacientes con SAOS. Las principales causas de muerte en la cohorte con SHO (48%) fueron las enfermedades cardiovasculares (8 pacientes por insuficiencia cardíaca, 3 pacientes con muerte súbita, 1 paciente con cardiopatía isquémica, 1 paciente con enfermedad cerebrovascular). Otras causas de muerte fueron el cáncer (15%), insuficiencia respiratoria (11%), infecciones (11%) y otras (15%). Las enfermedades cardiovasculares también fueron la causa más frecuente de muerte en la cohorte de pacientes con SAOS (48%). Al menos un evento cardiovascular grave fue diagnosticado en el 43,6% de los pacientes con SHO y en el 29,5% de los pacientes con SAOS durante el seguimiento ($p = 0,014$). Los pacientes con SHO tuvieron 1,86 veces más riesgo (OR 1,86; IC 95% 1,14-3,04) de presentar un evento cardiovascular comparado con los pacientes con SAOS. Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia y tiempo hasta el primer evento cardiovascular para las dos cohortes se muestran en las figuras 6 y 7.

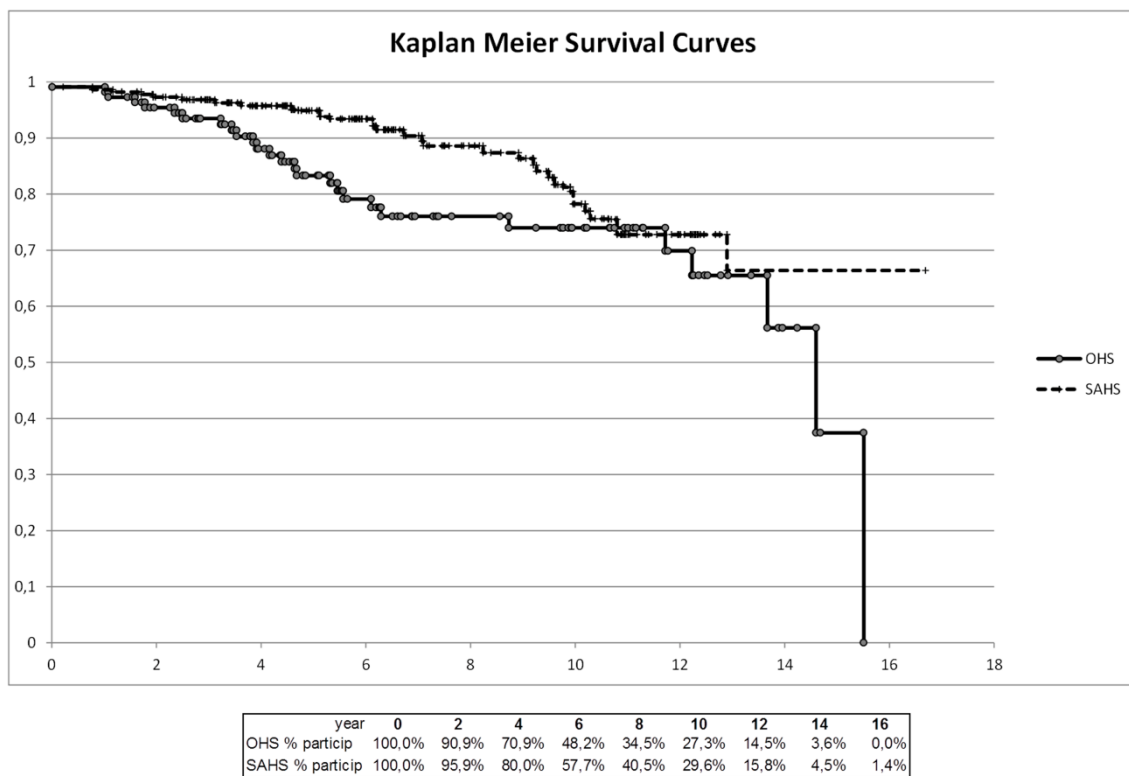


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para ambos grupos.

OHS = Síndrome hipoventilación-obesidad; SAHS = Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.

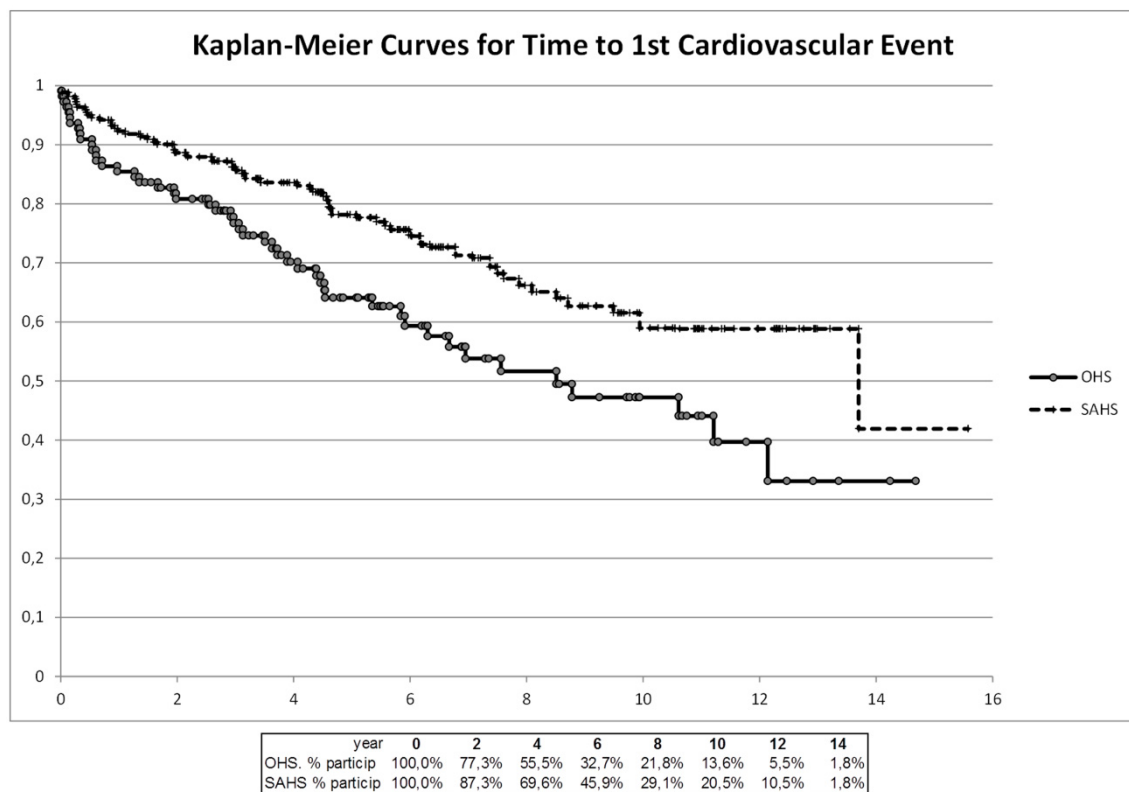


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer evento cardiovascular.

OHS = Síndrome hipoventilación-obesidad; SAHS = Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.

El análisis univariante mostró que el antecedente de diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia, la $\text{SaO}_2 < 83\%$ diurna basal, el tratamiento con CPAP vs BIPAP al alta, niveles bajos de IPAP y EPAP al alta y tras la titulación, la falta de adherencia a la VNI, la sustitución de la VNI por la CPAP, y el desarrollo de eventos cardiorrespiratorios durante el seguimiento (particularmente, episodios de insuficiencia cardíaca) predijeron mortalidad en los pacientes con SHO ($p < 0,05$), como se muestra en la tabla 14. Es interesante el hecho de que ni el IMC, ni las variables respiratorias durante el sueño, ni el comienzo de la VNI en situación aguda se asociaron a un mayor riesgo de muerte. Cuando todos los factores pronósticos significativos en el análisis univariante fueron incluidos en el estudio multivariante, los factores predictores más potentes fueron el desarrollo de un evento cardiovascular en menos de un año de seguimiento (HR 6,45; $p = 0,029$) y una EPAP $< 7 \text{ cmH}_2\text{O}$ tras la titulación (HR 20,88; $p = 0,003$). Sin embargo, al descartar las variables ligadas a los resultados de los pacientes (como los eventos cardiovasculares) y considerar únicamente las variables relacionadas con parámetros antropomórficos, con enfermedades y variables relacionadas con el tratamiento, encontramos que la historia previa de diabetes, una SaO_2 diurna basal $< 83\%$, una EPAP $< 7 \text{ cmH}_2\text{O}$ tras la titulación y una adherencia a la VNI < 4 horas constituyeron las variables más importantes para predecir mortalidad ($p < 0,05$) como puede verse en la tabla 15.

Tabla 14. Análisis univariante de los factores de riesgo relacionados con mortalidad en los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad.

	Hazard Ratio	IC 95%	Valor de p
Diabetes vs no diabetes	2,56	1,16-5,68	0,020
Historia de ICC vs no historia de ICC	3,79	1,49-9,60	0,005
Historia de arritmia vs no historia de arritmia	2,89	1,28-6,55	0,011
SaO ₂ basal < 83% vs ≥ 83%	2,24	1,02-4,95	0,045
CPAP vs BIPAP al alta	3,17	1,16-8,64	0,024
EPAP < 7 vs EPAP ≥ 7 cmH ₂ O al alta	3,74	1,42-9,86	0,008
IPAP ≤ 17 vs IPAP > 17 cmH ₂ O al alta	3,43	1,44-8,18	0,005
Cambio de BIPAP a CPAP vs no cambio tras la titulación	0,24	0,07-0,81	0,021
EPAP < 7 vs EPAP ≥ 7 cmH ₂ O tras la titulación	3,20	1,03-9,97	0,045
IPAP ≤ 17 vs IPAP > 17 cmH ₂ O tras la titulación	3,03	1,13-8,12	0,027
Adherencia < 4 h vs ≥ 4 horas	3,28	1,42-7,61	0,006
ECV durante el seguimiento vs no ECV durante el seguimiento	8,40	2,51-28,15	<0,00001
ICC vs no ICC	6,40	2,56-16,02	<0,00001
Evento cardiorrespiratorio vs no evento cardiorrespiratorio	9,01	2,70-30,11	<0,00001
Tiempo hasta el primer ECV < 1 año vs ≥ 1 año	7,87	3,18-19,47	<0,00001

ICC= insuficiencia cardíaca congestiva; SaO₂ = saturación de oxígeno; CPAP = presión en la vía aérea positiva continua; EPAP = presión en la vía aérea positiva espiratoria; IPAP = presión en la vía aérea positiva inspiratoria; BIPAP= presión en la vía aérea positiva binivel; ECV = evento cardiovascular.

Tabla 15. Factores predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariante para los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad.

	Hazard Ratio	IC 95%	<i>p</i>
Diabetes vs no diabetes	5,28	1,51-18,50	0,009
Adherencia < 4 vs adherencia \geq 4 horas	9,84	2,69-35,98	0,001
SaO ₂ < 83% vs SaO ₂ \geq 83%	7,50	2,15-26,15	0,002
EPAP < 7 vs EPAP \geq 7 cmH ₂ O (tras la titulación)	4,12	1,05-16,16	0,043

SaO₂ = saturación de oxígeno; EPAP = presión en la vía aérea positiva espiratoria.

4. DISCUSIÓN.

En los dos estudios que componen la tesis, con dos aproximaciones diferentes, hemos mostrado que el SHO ocasiona alteraciones hemodinámicas y cardiovasculares que son clínicamente relevantes y que pueden ser tratadas con un impacto favorable para el pronóstico de los pacientes. La prevalencia de SVD, empleando un valor de corte para la PAPS para determinar HP > 40 mmHg, fue del 43,3%. Consideramos que el significado clínico de la presencia de una PAPS elevada aislada es diferente al que supone la coexistencia de otros datos de SVD como son la presencia de dilatación del ventrículo derecho, hipocinesia, movimiento septal paradójico y/o una relación entre el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo ≥ 1 . En la HAP se ha comprobado que los pacientes fallecen por disfunción ventricular derecha -se acepta de modo casi universal que la dilatación o hipoquinesia del ventrículo derecho son indicativos de disfunción ventricular derecha- mientras que la PAP media medida por cateterismo no es un factor pronóstico en este grupo de pacientes.

Kessler y cols (4) analizaron la prevalencia de la HP en 34 pacientes con SHO y hallaron que el 58% tenían una presión en la arteria pulmonar media de 23 ± 10 mmHg, medida mediante cateterismo cardíaco derecho. En dicho estudio, la HP se definió como una presión arterial pulmonar media ≥ 20 mmHg, la cual es inferior al valor actualmente aceptado ≥ 25 mmHg.(177) Esto podría dar lugar a una sobreestimación de los resultados y, además, se debe tener en cuenta que en este estudio no se determina la presión de oclusión de la arteria pulmonar por lo que podría coexistir una disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo como causa de la HP. En el estudio prospectivo de Kauppert y cols,(164) publicado en 2013 como mencionamos previamente, el porcentaje de pacientes con HP fue muy similar al hallado en nuestro estudio, 43% (9 pacientes) vs 43,3% respectivamente. Sin embargo, es posible que el

porcentaje de pacientes con SHO que tenían HP antes de iniciar la VNI fuese aún mayor por el efecto del tratamiento (los pacientes debían recibir VNI al menos tres meses para ser incluidos en el estudio y recibieron dicho tratamiento durante 1,9 [0,8;4,4] años antes de la inclusión); desafortunadamente, no publicaron los datos ecocardiográficos obtenidos en su muestra, por lo que no podemos establecer una comparación directa respecto a los obtenidos en nuestros pacientes.

La tabla 16 resume los resultados de los estudios que estimaron la prevalencia de HP en el SHO.



Tabla 16. Estudios sobre la hipertensión pulmonar en pacientes con SHO.

Estudio, diseño y año de publicación.	Técnica	N	Edad (años)	IMC (Kg/m ²)	PAPm (mmHg)	PAPs (mmHg)	Sujetos con HP (%)	% HP precapilar y/o postcapilar combinada
Sugerman et al. P. 1988*(.5)	CCD	26	44	ND	36	ND	88%	54%
Kessler et al. P. 2001*(.4)	CCD	34	61	40	23	ND	58%	ND
Castro-Añón et al. P. 2012.	Eco	30	69	43	ND (29 mmHg [#] según Chemla)	44	43%	ND (76% con cardiopatía izquierda por eco)
Kauppert et al. P. 2013.(164)	CCD	21	66	45	23	ND	43%	33%

*Estos estudios emplearon una PAPm > 20 mmHg para el diagnóstico de hipertensión pulmonar medida mediante cateterismo cardíaco derecho (actualmente se considera diagnóstica una PAPm ≥ 25 mmHg. [#]Cálculo realizado empleando la PAPs mediante la fórmula de predicción de la presión arterial pulmonar media propuesta por Chemla y cols.(178) CCD = cateterismo cardíaco derecho; Eco = ecocardiograma; IMC = índice de masa corporal; HP = hipertensión pulmonar; ND = sin datos disponibles; P = prospectivo; PAPm = presión arterial pulmonar media; PAPs = presión arterial pulmonar sistólica; R = retrospectivo; SHO = síndrome hipoventilación-obesidad.

La incidencia de SVD en los pacientes con SHO coincide con la observada por Arias y cols en pacientes con SAOS “puro”; sin embargo estos autores definieron la HP como una PAPS > 30 mmHg.(6) Teniendo en cuenta que en este estudio se empleó un umbral más restrictivo de 40 mmHg, es probable que la situación hemodinámica de los pacientes con SHO sea peor que en los pacientes con SAOS “puro”. Debe tenerse en cuenta que la elevación de la PAPS en el presente estudio es generalmente leve y de una relevancia clínica incierta. En los pacientes con enfermedades pulmonares como la EPOC y la fibrosis pulmonar idiopática una PAPS elevada se ha relacionado con un

peor pronóstico -la PAP media es un potente factor pronóstico de mortalidad.(179) Los pacientes con EPOC con una PAPS > 45 mmHg, medida por ecocardiograma, tuvieron una mortalidad del 70%, respecto al 25% de los sujetos con la enfermedad sin datos sugestivos de HP, y el 90% de los sujetos con una PAPS > 60 mmHg fallecieron al cabo de un año, en estudio publicado por Stone y cols que incluyó un pequeño número de pacientes hospitalizados -no se tuvieron en cuenta las comorbilidades que pueden contribuir a la elevación de la misma.(180) En la fibrosis pulmonar idiopática una PAPS > 50 mmHg, determinada mediante Doppler, se ha asociado con una disminución de la supervivencia.(179)

En nuestro estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de pacientes con SVD antes y después de 6 meses de tratamiento con VNI, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral y al tiempo de seguimiento (en pacientes que reciben un tratamiento vasodilatador específico, el remodelado inverso del ventrículo derecho se ha observado a partir del sexto mes). Sin embargo, sí se apreciaron efectos sobre los diámetros sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo.

La prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con SAOS es notable, como pusieron en evidencia Baguet y cols al estudiar a 150 pacientes recién diagnosticados de SAOS. Cifraron esta prevalencia en el 23% y observaron que los pacientes que presentaban alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo tenían mayor edad e hipertensión arterial en el 76% de los casos; la saturación de oxígeno nocturna media fue el único parámetro respiratorio que se asoció de manera independiente con la función diastólica.(181)

Los mecanismos fisiopatológicos que provocan la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en el SAOS son múltiples; además de la contribución de la

obesidad y la diabetes, frecuentes en estos pacientes, el aumento de la presión arterial durante los episodios apneicos y las hipopneas implica un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo -que provoca alteraciones del llenado del mismo- y promueve la hipertrofia de este ventrículo y la fibrosis miocárdica -ambas causas conocidas de disfunción ventricular izquierda.(46) Se ha documentado un aumento de la presión de enclavamiento pulmonar a continuación de cada microdespertar. Por otra parte, en el SAOS se produce una disminución de la ventilación alveolar -progresiva durante las diferentes fases del sueño y presenta un mayor descenso en la fase REM- y la respuesta ventilatoria a estímulos hipercápnicos e hipóxicos está disminuida.(182); la hipoxia alveolar produce vasoconstricción pulmonar con un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y de la presión arterial pulmonar. Además, intervienen factores mecánicos como el aumento de la presión negativa intratorácica que favorece el retorno venoso con el consiguiente aumento de la precarga del ventrículo derecho que produce un aumento del flujo pulmonar y un desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda, lo que disminuye la compliancia del ventrículo izquierdo. Este aumento de la presión intratorácica negativa eleva la presión transmural y también la postcarga del ventrículo izquierdo. La alteración de la función del ventrículo izquierdo en esta situación contribuye al aumento de la presión venosa pulmonar. Se han descrito variaciones en la frecuencia cardíaca durante las apneas. Estudios realizados en pacientes con SAOS con HP asociada pusieron de manifiesto la contribución de otros mecanismos como la disfunción endotelial (existe una disminución de la respuesta vasodilatadora que induce la acetilcolina, niveles más elevados de un potente vasoconstrictor sintetizado por el endotelio como es la endotelina 1 (183) y una disminución de los niveles de óxido nítrico, potente vasodilatador pulmonar), el estrés

oxidativo, así como el aumento de la inflamación (los niveles de la proteína C reactiva y de la interleuquina 6 están más elevados) y la existencia de un estado procoagulante (se ha detectado un aumento de la eritropoyetina secundario a la hipoxia, un incremento del fibrinógeno sérico, una disminución de la fibrinólisis por aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y una mayor activación y agregación plaquetaria).(184) Se ha observado que el tratamiento con CPAP puede reducir la PAPS y mejorar la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con SAOS.(6)

En nuestro estudio, el hecho de que las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo fuesen frecuentes y se produjese una disminución de los diámetros del ventrículo izquierdo tras la VNI justifica la hipótesis de que un mecanismo postcapilar pudiera ser una de las causas de la HP. De los 9 pacientes con HP, 3 de ellos presentaron una presión de oclusión de la arteria pulmonar > 15 mmHg (dos pacientes con HP precapilar y postcapilar combinada -con un gradiente transpulmonar > 12 mmHg- y uno con HP postcapilar aislada).

Por otra parte, se debe reseñar que este estudio la VNI conllevó un descenso estadísticamente significativo de la PAPS y un aumento de la distancia recorrida en la PM6M en los pacientes con SVD al diagnóstico (se ha comprobado que la PM6M es un factor predictor de supervivencia en pacientes con HAPi o HP asociada a enfermedades respiratorias).(185) La distancia recorrida en la PM6M aumentó 76 m, de media, tras la VNI. La obesidad se asocia con una reducción de la distancia recorrida en la PM6M;(186) sin embargo, la mejoría en la distancia caminada en nuestro estudio no se puede atribuir a una reducción en el peso corporal, pues no se modificó. Se debe reseñar que la distancia se relacionó con la PAPS: cuanto menor fue la PAPS mayor fue la distancia recorrida en la PM6M. Este hallazgo sugiere que el estado hemodinámico

puede contribuir a la larga a la limitación de la realización de ejercicio en pacientes con SHO. Se debe tener en cuenta que la desaturación durante el ejercicio solo mejoró levemente, a pesar de la corrección de la insuficiencia respiratoria en situación basal. Si bien varios estudios han sugerido que la desaturación durante el ejercicio pueden señalar un mal pronóstico para los pacientes con EPOC,(187) el significado clínico de este hecho en los pacientes con SHO es desconocido.

Este estudio tiene limitaciones que incluyen el pequeño tamaño muestral. Debido a la carencia de un grupo control, los efectos de factores de confusión, como la obesidad y la edad, que pueden haber contribuido a la alta incidencia de HP no se pueden descartar definitivamente. En 2011 se publicaron los resultados de una base de datos acerca de la HP en los Estados Unidos,(188) que reveló una prevalencia mayor de obesidad entre los pacientes con HAPi. Destaca el hecho de que esta asociación parece ser independiente de condiciones asociadas con el desarrollo de HP, como la disfunción diastólica y el SAOS. Sin embargo, basándonos en los hallazgos de McQuillan y cols,(169) que midieron una PAPS > 40 mmHg en el 6% de los sujetos mayores de 50 años y en el 5% de los sujetos con IMC ≥ 30 kg/m², podríamos esperar un diagnóstico falso positivo de HP sólo en una pequeña proporción de la población actual. Por lo tanto, es poco probable que la obesidad *per se* sea responsable de la alta prevalencia de HP entre los pacientes con SHO. Además, se decidió emplear una definición restrictiva de SHO, de modo que se excluyesen los pacientes con hipercapnia leve. Esta restricción conceptual dificultó el reclutamiento de pacientes y hace que los hallazgos de este estudio no puedan ser aplicables a pacientes con SHO de menor gravedad; por otro lado, aporta certeza de que se trata de verdaderos pacientes con el síndrome de Pickwick. Otra limitación de nuestro estudio hace referencia al método empleado de evaluación de

la PAPS, porque la determinación ecocardiográfica es imprecisa en los pacientes con HP.(189) Sin embargo, la decisión de realizar un cateterismo cardíaco derecho debe ser individualizada porque no es factible en todos los casos. Se optó por una aproximación conservadora y se etiquetó como anormal solo aquellos casos con PAPS > 40 mmHg, para evitar resultados falsos positivos.(169) Por otra parte, tras realizar un estudio de la precisión de la ecocardiografía en pacientes con la sospecha de HP, Rich y cols (190) concluyeron que tiene una tendencia a infraestimar la PAPS. El hecho de que el cateterismo cardíaco derecho excluya la HP sólo en una pequeña minoría de pacientes previamente diagnosticados mediante ecocardiografía sugiere que esta técnica puede emplearse para identificar de un modo fidedigno pacientes con HP verdadera. Además, la mayoría de los pacientes con una PAPS > 40 mmHg mostraron otros signos de SVD, como dilatación del ventrículo derecho. Estas observaciones aportan confianza de que los hallazgos proveen una evaluación adecuada del estado hemodinámico de los pacientes incluidos en el estudio.

En definitiva, el estudio demuestra que la SVD es frecuente en pacientes con SHO y que la VNI puede mejorar algunos parámetros hemodinámicos que podrían repercutir en el pronóstico a largo plazo como la SVD y la distancia recorrida en la PM6M. Es posible que la VNI logre este resultado de una forma indirecta, a través de la mejoría de la disfunción del ventrículo izquierdo. Si, como antes se mencionó, la prevalencia de SVD fuese similar a la observada por algunos autores en el SAOS, cabría preguntarse si el SHO conlleva un peor pronóstico y si éste es debido o no a eventos cardiovasculares o más bien a una mayor gravedad del cuadro respiratorio. Esto es lo que el segundo estudio trata de analizar y, en efecto, se confirmó que los pacientes con SHO tratados con VNI presentan una mayor mortalidad y morbilidad cardiovascular

que los pacientes con SAOS tratados con CPAP. Los pacientes con SHO grave tratados con VNI tuvieron 2 veces más riesgo de fallecer que los pacientes con SAOS tratados con CPAP. Para demostrarlo, se construyeron dos cohortes apareadas para minimizar las variables de confusión.

Nuestro estudio muestra una alta mortalidad entre los pacientes con SHO (15.5% a los 5 años), incluso cuando son correctamente diagnosticados y tratados con VNI. Sin embargo, la mortalidad es inferior a la publicada por Priou y cols (23% a los 5 años) y notablemente más baja que la hallada por Budweiser y cols (30% a los 5 años) (126, 134). Las medias del IMC, la adherencia a la VNI y las presiones inspiratorias y espiratorias son similares en las tres poblaciones con la única disparidad de una EPAP más baja (sobre 6 cmH₂O) en el estudio de Budweiser y cols. Por lo tanto, las razones de una menor mortalidad en nuestro estudio no son claras; sin embargo, podrían estar relacionadas con las diferencias en las comorbilidades o los tratamientos concomitantes. Se dispone en la literatura de varios estudios previos que muestran que los pacientes con SHO pueden experimentar una mayor morbilidad y mortalidad que los pacientes con una obesidad similar y con SAOS. (121, 129)

La mayoría de los pacientes del estudio fallecieron por insuficiencia cardíaca. Este hecho no sorprende, pues Trakada y cols (129) mostraron que los pacientes con SHO tienen más probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca que los sujetos con SAOS (un 13,2% vs el 2,9%, diferencia estadísticamente significativa). Trakada y cols incluyeron 276 sujetos a los que se realizó una PSG de los cuales 38 (13,8%) tenían SHO; estos pacientes eran mayores, más obesos y refirieron mayor somnolencia diurna. Como es de esperar, diferían en la PaO₂ y PaCO₂. Sin embargo, no presentaron

diferencias en la función pulmonar durante la vigilia. Por otra parte, tenían menor SpO₂ media y mínima durante el sueño y mayor CT90% respecto a los pacientes sin SHO. Las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial (52,6%), diabetes mellitus tipo 2 (23,7%) y en tercer lugar la ICC. Concluyen que en su población de estudio el SHO está presente en un porcentaje significativo de los sujetos con trastornos respiratorios durante el sueño y dado que la obesidad se ha convertido en una epidemia internacional, es crucial que los médicos tengan la habilidad de reconocer las enfermedades relacionadas con la obesidad y tratarlas.(129) En una población de 276 individuos que realizaron una polisomnografía por sospecha de SAOS, de forma consecutiva, los pacientes con SHO (38 de ellos) tuvieron una prevalencia significativamente mayor de insuficiencia cardíaca congestiva que los pacientes con SAOS, sin embargo no tuvieron índices más altos de hipertensión, diabetes mellitus ni dislipemia(129). La explicación para este hecho probablemente se base en un estadio inflamatorio y una disfunción endotelial diferente entre los pacientes con SHO y los pacientes obesos hipercápnicos.(120)

Los datos de nuestro estudio muestran que el antecedente de diabetes, una SaO₂ diurna basal < 83%, una EPAP < 7 cmH₂O tras la titulación y una adherencia al tratamiento < 4 h predicen mortalidad de forma independiente. Dado que la mayoría de las muertes fueron atribuidas a eventos cardiovasculares fatales, no llama la atención que un factor de riesgo para las enfermedades cardíacas –como la diabetes- pueda predecir mortalidad. Del mismo modo, parece obvio que una buena adherencia a la VNI pueda mejorar el pronóstico, como se ha publicado previamente. (76, 126) Sin embargo, si tenemos en cuenta que pocos pacientes fallecieron durante la implementación de la VNI, no está claro por qué el presentar una SaO₂ diurna basal más baja se asocia con la

mortalidad. Una posibilidad teórica es que unos niveles bajos de SaO_2 podrían reflejar una alteración cardíaca grave subyacente, sin embargo no disponemos de suficientes datos para hacer esta afirmación. Es sorprendente que la mortalidad no se asoció ni con los valores de la gasometría arterial ni con los parámetros relacionados con los eventos respiratorios y las alteraciones del intercambio de gases durante el sueño, lo que se explicaría por la eficacia de la VNI nocturna en la corrección de estas alteraciones. Las razones por las cuales una EPAP alta puede mejorar el pronóstico en los pacientes con SHO son especulativas, puesto que no hay datos disponibles acerca del efecto hemodinámico de la VNI en este contexto. El tratamiento con una PEEP en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica es un debate abierto debido a los potenciales efectos deletéreos sobre el gasto cardíaco. Las investigaciones en animales llevadas a cabo por Rankin y cols (191) en 1982 pusieron de manifiesto los efectos hemodinámicos desfavorables que ejercía la PEEP. Sin embargo, las preocupaciones teóricas no han sido reproducidas en el ámbito clínico y se han descrito varios mecanismos para justificar la mejoría hemodinámica observada con la PEEP en determinados pacientes con insuficiencia cardíaca.(192) En cualquier caso, los efectos de las presiones ventilatorias elevadas en la hemodinámica del SHO deberían ser también investigados prospectivamente en esta población de pacientes.

Por otra parte, la muerte por insuficiencia respiratoria fue infrecuente en nuestra experiencia, un hecho que pone de manifiesto la eficacia de la VNI. Es interesante destacar que el 52% de los pacientes de nuestra serie recibieron oxigenoterapia suplementaria nocturna tras la titulación, en contraste con el 15% de los pacientes del estudio de Priou y cols (no se especifica este dato en el estudio de Budweiser). El tratamiento con oxígeno suplementario fue el único predictor de mortalidad

independiente según los resultados de estos autores, pero los pacientes que lo recibieron estaban más graves y no se puede obviar la limitación que supone el diseño observacional del estudio. Parece más razonable asociar el incremento de mortalidad a la gravedad intrínseca de la enfermedad y no al efecto de la oxigenoterapia, ya que la desaturación de oxígeno nocturna se considera uno de los principales determinantes de las consecuencias cardiovasculares que suceden en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y SAOS.(193) Sin embargo, el empleo de la oxigenoterapia suplementaria para prevenir la desaturación arterial de oxígeno nocturna continúa a debate, ya que este tratamiento no demostró una ventaja de supervivencia en una población de pacientes con EPOC.(194) Por otro lado, dada la alta prevalencia de enfermedades cardíacas en los pacientes con SHO, deben tenerse en consideración los efectos controvertidos del oxígeno suplementario sobre la función cardíaca. Existen investigaciones que concluyen que la administración de oxígeno puede reducir el gasto cardíaco (195) en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, pero también se ha publicado lo contrario.(196) En cualquier caso, el hecho de añadir oxígeno a la VNI no se ha asociado con mortalidad en nuestro estudio y el papel potencial de este tratamiento en los pacientes con SHO debería ser investigado de forma prospectiva.

A pesar de que nuestro estudio está limitado por el tamaño de la muestra, debería tenerse en cuenta que sólo se incluyeron pacientes con SHO grave. La muestra resultante tiene la ventaja de ser homogénea y relativamente grande. Se observaron varias diferencias inevitables, implícitas en el diagnóstico del SHO: el IMC fue más alto en la cohorte de los pacientes con SHO respecto a los pacientes con SAOS y más sujetos con SHO tuvieron antecedentes de insuficiencia cardíaca, diferencias que resultaron estadísticamente significativas. Por lo tanto, es difícil discernir el impacto de

la obesidad respecto al del propio SHO. En todo caso, debe tenerse en cuenta el hecho de que la obesidad no se asoció de forma significativa con mortalidad en el análisis univariante. Otra limitación de este estudio es su naturaleza observacional. A pesar de que intentamos evitar factores de confusión mediante el apareamiento de dos cohortes, un estudio prospectivo es preferible para descartarlos. Además, todos los pacientes fueron evaluados por el mismo equipo médico, empleando un algoritmo homogéneo y, consecuentemente, muy pocos casos fueron excluidos por la falta de datos fundamentales. Otro aspecto a destacar es el hecho de que nuestros resultados son consistentes con las investigaciones disponibles.

5. CONCLUSIONES.

Conclusiones generales:

El síndrome hipoventilación-obesidad en su forma más grave presenta con frecuencia sobrecarga del ventrículo derecho y la ventilación no invasiva tiene efectos beneficiosos en el estado hemodinámico de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad.

La mortalidad y morbilidad cardiovascular de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave es substancialmente mayor que en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño.

Conclusiones específicas:

- El síndrome hipoventilación-obesidad en su forma más grave presenta sobrecarga del ventrículo derecho en cerca del 45% de los pacientes.
- El tratamiento con ventilación no invasiva no logra una disminución significativa del porcentaje de pacientes con sobrecarga del ventrículo derecho a los seis meses de su inicio, sin embargo, consigue una reducción media de la presión arterial pulmonar sistólica de 14 mmHg entre los pacientes con sobrecarga del ventrículo derecho.
- El tratamiento con ventilación no invasiva se asocia con un aumento medio en la distancia recorrida en la prueba de marcha durante 6 minutos de 76 metros.
- La mortalidad de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva es cercana al 15% a los 5 años.

- Los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva tienen más riesgo de fallecer que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño tratados con presión positiva continua en la vía aérea (IC 95% 1,11-3,60).
- Las principales causas de muerte de los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva son las enfermedades cardiovasculares.
- Los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave tratados con ventilación no invasiva tienen más riesgo de presentar un evento cardiovascular que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño tratados con presión positiva continua en la vía aérea (IC 95% 1,14-3,04).
- Los factores predictores independientes de mortalidad en los pacientes con síndrome hipoventilación-obesidad grave son la diabetes mellitus, una saturación de oxígeno < 83%, la adherencia al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea o ventilación no invasiva < 4 h y el empleo de una presión positiva espiratoria en la vía aérea < 7 cmH₂O tras la titulación.



6. BIBLIOGRAFÍA.



1. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health* 2007;121:492-6.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity prevalence in the United States--up, down, or sideways? *N Eng J Med* 2011;364:987-9.
3. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007;132:1322-36.
4. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120:369-76.
5. Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, Evans CR, Vetrovec GW. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988;207:604-13.
6. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006;27:1106-13.
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.

8. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000132.
10. Pepin JL, Chouri-Pontarollo N, Orliaguet O, Levy P. Alveolar hypoventilation during sleep and domiciliary assisted ventilation. *Rev Mal Respir* 2005;22:113-25.
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
12. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc* 2005;64:359-62.
13. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Eng J Med* 1988;318:467-72.
14. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Eng J Med* 2009;360:1509-17.
15. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009;360:1518-25.

16. Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:557-62.
17. Campo A, Fruhbeck G, Zulueta JJ, Iriarte J, Seijo LM, Alcaide AB, et al. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J* 2007;30:223-31.
18. Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med* 2014;87:113-26.
19. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Eng J Med* 2007;356:237-47.
20. Hakim F, Wang Y, Carreras A, Hirotsu C, Zhang J, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation during the sleep period induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and PTP1b-mediated leptin resistance in male mice. *Sleep* 2015;38:31-40.
21. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11:163-78.
22. Thearle M, Aronne LJ. Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:1005-24.
23. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Eng J Med* 2005;353:2111-20.

24. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med* 2004;351:2683-93.
25. Ashrafian H, le Roux CW, Rowland SP, Ali M, Cummin AR, Darzi A, et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnoea: the protective effects of bariatric procedures. *Thorax* 2012;67:442-9.
26. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
27. Sivam S HC, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein R. Bariatric surgery. In: Ferrán Barbé and Jean Louis Pépin, editors. *ERS monograph Obstructive Sleep Apnea*. *Eur Respir Monogr* 2015;67:103-14.
28. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-96.
29. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
30. Dreher M, Kabitz HJ. Impact of obesity on exercise performance and pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2012;17:899-907.
31. Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Respiratory complications of obesity. *Arch Bronconeumol* 2011;47:252-61.

32. Emirgil C, Sobol BJ. The effects of weight reduction on pulmonary function and the sensitivity of the respiratory center in obesity. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:831-42.
33. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827-33.
34. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990;112:828-32.
35. Cheryl M. Salome, Gregory G. King and Norbert Berend. Effects of obesity on Lung Function. In: A. E. Dixon and E. M. Clerisme-Beaty, editors. *Obesity and Lung Disease: A Guide to Management. Respiratory Medicine. Humana Press. Springer Science+Business media. New York, 2013.*
36. Sharp JT, Barrocas M, Chokroverty S. The cardiorespiratory effects of obesity. *Clin Chest Med* 1980;1:103-18.
37. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004;116:1-7.
38. Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988;93:968-76.
39. Gestreau C, Bevengut M, Dutschmann M. The dual role of the orexin/hypocretin system in modulating wakefulness and respiratory drive. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:512-8.

40. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-9.
41. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.
42. El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN. Relationship of dyspnea to respiratory drive and pulmonary function tests in obese patients before and after weight loss. *Chest* 2005;128:3870-4.
43. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
44. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230-7.
45. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax* 2008;63:738-46.
46. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:679-88.
47. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011;66:560-6.

48. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001599.
49. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-51.
50. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269-77.
51. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettega G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:1000-28.
52. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565-71.
53. Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martinez-Garcia MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-56.
54. Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir Med* 2002;20:1511-8.

55. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-33.
56. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-8.
57. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Roman-Sanchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:36-41.
58. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37:1128-36.
59. M. Pallero, A. Ferre y P. Lloberes. Síndrome de apneas durante el sueño. Indicaciones del tratamiento con CPAP. Pasado, presente y futuro. In: Sociedad Española de Sueño, editor. *Tratado de Medicina del Sueño*. Editorial Panamericana. Madrid, 2015.
60. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-12.

61. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010;55:1347-62.
62. Dickens C. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*. Chapman & Hall. London, 1837.
63. Auchincloss JH, Jr., Cook E, Renzetti AD. Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. *J Clin Invest* 1955;34:1537-45.
64. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-8.
65. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1965;112:568-79.
66. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Bonfitto P, Talamo S, Legari G, De Pergola G, et al. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2000;94:240-6.
67. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005;118:948-56.
68. Hart N, Mandal S, Manuel A, Mokhlesi B, Pepin JL, Piper A, et al. Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting? *Thorax* 2014;69:83-4.

69. Manuel AR, Hart N, Stradling JR. Is a raised bicarbonate, without hypercapnia, part of the physiologic spectrum of obesity-related hypoventilation? *Chest* 2015;147:362-8.
70. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11:117-24.
71. Tulaimat A, Littleton S. Defining obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2014;69:491.
72. Monneret D. Bicarbonate or base excess in early obesity hypoventilation syndrome: a methodologic viewpoint. *Chest* 2015;147:e231.
73. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 2013;9:879-84.
74. Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome Epidemiology and Diagnosis. *Sleep Med Clin* 2014;9:341-7.
75. Masa JF, Borel JC, Pépin JL. OHS: definition, diagnosis, pathophysiology and management. In: Ferrán Barbé and Jean Louis Pépin, editors. ERS monograph Sleep obstructive apnoea. *Eur Respir Monogr* 2015; 67:131-46.
76. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Lopez MJ, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration* 2008;75(1):34-9.

77. Cabrera Lacalzada C, Diaz-Lobato S. Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *Eur Respir J* 2008;32:817-8.
78. Marik PE. The malignant obesity hypoventilation syndrome (MOHS). *Obes Rev* 2012;13:902-9.
79. Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med* 2009;30:467-78.
80. Mokhlesi B, Saager L, Kaw R. Q: Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? *Cleve Clin J Med* 2010;77:60-1.
81. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Morell F, et al. Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg* 2010;20:454-61.
82. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005;127:710-5.
83. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest* 2009;136:787-96.
84. Stephen W. Littleton and Babak Mokhlesi. Obesity Hypoventilation Syndrome. In: Anne Dixon and Emmanuelle M. Clerisme-Beaty, editors. *Obesity and Lung Disease. A Guide to Management*. Humana Press, Springer. New York, 2013.

85. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987;92:807-13.
86. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Talamo S, Mastro Simone V, Stefano A, et al. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *Neth J Med* 2000;56:215-22.
87. Verin E, Tardif C, Pasquis P. Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxia in patients with OSAS and normal lung function. *Respir Med* 2001;95:693-6.
88. Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N, Ito D, Saito O, Majima T, et al. Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;121:415-21.
89. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132:1832-8.
90. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007;131:1678-84.
91. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R. Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1100-1.
92. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest* 2003;123:67-79.

93. Laub M, Berg S, Midgren B. Home mechanical ventilation in Sweden--inequalities within a homogenous health care system. *Respir Med* 2004;98:38-42.
94. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001;120:336-9.
95. Barrera F, Hillyer P, Ascanio G, Bechtel J. The distribution of ventilation, diffusion, and blood flow in obese patients with normal and abnormal blood gases. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:819-30.
96. Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology* 2012;17:402-11.
97. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:292-8.
98. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez De Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1102-7.
99. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *The American journal of the medical sciences* 2001;321:249-79.
100. Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax* 1998;53:39-42.

101. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:597s-601s.
102. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2008;11:693-700.
103. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing ($VO(2)_{RESP}$) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:883-6.
104. Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. The total work of breathing in normal and obese men. *J Clin Invest* 1964;43:728-39.
105. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology* 2012;17:601-10.
106. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1112-5.
107. Jean Louis Pépin, Jean-Christian Borel, Anne-Laure Borel, Patrick Lévy and Renaud Tamisier. Sleep-related breathing disorders. Comorbidities and special populations. In: Claudio Bassetti, Zoran Dogas and Philippe Peigneux, editors. *European Sleep Research Society Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society. Bonn 2015.

108. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-5.
109. Burki NK, Baker RW. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:538-43.
110. Sampson MG, Grassino K. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med* 1983;75:81-90.
111. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamsier R, Wuyam B, Levy P, Pepin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest* 2007;131:148-55.
112. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001;120:1231-8.
113. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Greagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975;59:343-8.
114. Piper AJ, Grunstein RR. Current perspectives on the obesity hypoventilation syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:490-6.
115. Jokic R, Zintel T, Sridhar G, Gallagher CG, Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2000;55:940-5.

116. Huertas A, Tu L, Gambaryan N, Girerd B, Perros F, Montani D, et al. Leptin and regulatory T-lymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:895-904.
117. Huertas A, Tu L, Thuillet R, Le Hiress M, Phan C, Ricard N, et al. Leptin signalling system as a target for pulmonary arterial hypertension therapy. *Eur Respir J* 2015;45:1066-80.
118. Bassi M, Furuya WI, Menani JV, Colombari DS, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Leptin into the ventrolateral medulla facilitates chemorespiratory response in leptin-deficient (ob/ob) mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;211:240-8.
119. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res* 2014;164:345-56.
120. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Arnol N, et al. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS One* 2009;4:e6733.
121. Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001;120:377-83.
122. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, Baguet JP, Monneret D, Arnol N, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest* 2012;141:692-702.
123. Quint JK, Ward L, Davison AG. Previously undiagnosed obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2007;62:462-3.

124. Borel JC, Burel B, Tamisier R, Dias-Domingos S, Baguet JP, Levy P, et al. Comorbidities and mortality in hypercapnic obese under domiciliary noninvasive ventilation. *PLoS One* 2013;8:e52006.
125. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587-94.
126. Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, Urban T, et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010;138:84-90.
127. Pepin JL, Borel JC, Janssens JP. Obesity hypoventilation syndrome: an underdiagnosed and undertreated condition. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1205-7.
128. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1279-85.
129. Trakada GP, Steiropoulos P, Nena E, Constandinidis TC, Bouros D. Prevalence and clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing symptoms in northern Greece. *Sleep Breath* 2010;14:381-6.

130. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:218-25.
131. Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, et al. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Inter Med* 2006;45:1121-5.
132. Han F, Chen E, Wei H, He Q, Ding D, Strohl KP. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2001;119:1814-9.
133. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:57-62.
134. Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007;261:375-83.
135. Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: Weighing in on therapy options. *Chest* 2015; doi: 10.1378/chest.15-0681. [Epub ahead of print]
136. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
137. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with

super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:727-34.

138. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro JM, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2004;98:961-7.

139. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994;105:434-40.

140. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordaz E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome: Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:86-95.

141. Wijesinghe M, Williams M, Perrin K, Weatherall M, Beasley R. The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity-associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study. *Chest* 2011;139:1018-24.

142. Hollier CA, Harmer AR, Maxwell LJ, Menadue C, Willson GN, Unger G, et al. Moderate concentrations of supplemental oxygen worsen hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome: a randomised crossover study. *Thorax* 2014;69:346-53.

143. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008;63:395-401.

144. Contal O, Adler D, Borel JC, Espa F, Perrig S, Rodenstein D, et al. Impact of different backup respiratory rates on the efficacy of noninvasive positive pressure

ventilation in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest* 2013;143:37-46.

145. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respir Med* 2009;103:165-72.

146. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006;130:815-21.

147. Janssens JP, Borel JC, Pepin JL. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax* 2011;66:438-45.

148. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Sanchez de Cos J, Disdier C, Sojo A. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest* 1997;112:207-13.

149. Zavorsky GS, Hoffman SL. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Obes Rev* 2008;9:326-39.

150. Chebbo A, Tfaili A, Jones SF. Hypoventilation syndromes. *Med Clin North Am* 2011;95:1189-202.

151. El-Solh AA, Aquilina A, Pineda L, Dhanvantri V, Grant B, Bouquin P. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J* 2006;28:588-95.

152. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:535-42.
153. Lettieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL. Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss. *J Clin Sleep Med* 2008;4:333-8.
154. Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1988;43:113-9.
155. Nussbaumer-Ochsner Y, Latshang TD, Ulrich S, Kohler M, Thurnheer R, Bloch KE. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Chest* 2012;141:131-8.
156. Raurich JM, Rialp G, Ibanez J, Llompарт-Pou JA, Ayestaran I. Hypercapnic respiratory failure in obesity-hypoventilation syndrome: CO₂ response and acetazolamide treatment effects. *Respir Care* 2010;55:1442-8.
157. Anttalainen U, Saaresranta T, Vahlberg T, Polo O. Short-term medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women with sleep-disordered breathing: a placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study. *Menopause* 2014;21:361-8.
158. Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, Lopez Martin S, Resano Barrios P, Rodriguez Rodriguez P, Moran Caicedo L, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. Long-term outcome and prognostic factors. *Arch Bronconeumol* 2015;51:61-8.

159. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-7.
160. Miller A, Granada M. In-hospital mortality in the Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1974;56:144-50.
161. Fishman AP, Fritts HW, Jr., Cournand A. Effects of breathing carbon dioxide upon the pulmonary circulation. *Circulation* 1960;22:220-5.
162. Kilburn KH, Asmundsson T, Britt RC, Cardon R. Effects of breathing 10 per cent carbon dioxide on the pulmonary circulation of human subjects. *Circulation* 1969;39:639-53.
163. Krieger J, Sforza E, Apprill M, Lampert E, Weitzenblum E, Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-37.
164. Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F, Heinemann F, Jorres RA, Pfeifer M, et al. Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2013;107:2061-70.
165. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
166. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6 Suppl 16:5-40.
167. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.

168. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-10.
169. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-802.
170. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *JACC* 1985;6:359-65.
171. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990;66:493-6.
172. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Disponible en: <http://issuu.com/separ/docs/pii-sahs?e=3049452/2568844>.
173. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardised terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute. NIH publication N° 268. Los Ángeles, 1968.
174. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:887-95.

175. Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia. Disponible en: <http://www.sergas.es/Docs/Profesional/InvestigacionSanitaria/Ceic/PNT%20novembro%202010%20castelan.pdf>. Accessed November 20, 2013.
176. Galimberti S, Valsecchi MG. Multivariate permutation test to compare survival curves for matched data. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:16.
177. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
178. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hebert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126:1313-7.
179. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *JACC* 2013;62(25 Suppl):D109-16.
180. Stone AC, Machan JT, Mazer J, Casserly B, Klinger JR. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011;189:207-12.

181. Baguet JP, Barone-Rochette G, Levy P, Vautrin E, Pierre H, Ormezzano O, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010;36:1323-9.
182. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physpathol Respir (Nancy)* 1972;8:1159-72.
183. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6.
184. Ismail K, Roberts K, Manning P, Manley C, Hill NS. OSA and pulmonary hypertension: time for a new look. *Chest* 2015;147:847-61.
185. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1725-32.
186. Larsson UE, Reynisdottir S. The six-minute walk test in outpatients with obesity: reproducibility and known group validity. *Physiother Res Int* 2008;13:84-93.
187. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, 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.
188. Burger CD, Foreman AJ, Miller DP, Safford RE, McGoon MD, Badesch DB. Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with

normative values from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Mayo Clin Proc* 2011;86:105-12.

189. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104:1300-6.

190. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011;139:988-93.

191. Rankin JS, Olsen CO, Arentzen CE, Tyson GS, Maier G, Smith PK, et al. The effects of airway pressure on cardiac function in intact dogs and man. *Circulation* 1982;66:108-20.

192. Grace MP, Greenbaum DM. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 1982;10:358-60.

193. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1150-5.

194. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.

195. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *JACC* 1996;27:353-7.

196. Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N, Sakurai S, Adachi H, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:299-304.



7. ANEXO I.



Los resultados de esta tesis han sido publicados, han generado una carta y se han presentado en varios congresos:

- Castro-Añón O, Golpe R, Pérez de Llano LA, López González MJ, Escalona Velasquez EJ, Pérez Fernández R, Testa Fernández A, González Quintela A. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology* 2012;17:1269-1274. (Anexo II).
- Castro-Añón O, Golpe R, Pérez de Llano LA. Reply. *Respirology* 2013;18:385. (Anexo III).
- Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, González Quintela A. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS ONE* 2015;10:e0117808. (Anexo IV).
- Hemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Olalla Castro Añón, Rafael Golpe, Luis A. Pérez de Llano, María J. López, Edgar Escalona, Ruth Pérez-Fernández, Ana Testa, Arturo González Quintela. European Respiratory Society Congress Amsterdam 2011. *European Respiratory Journal* 2011;38 (Suppl 55).

- Obesity-hypoventilation syndrome carries an increased risk of death over sleep apnea syndrome. Olalla Castro Añón, Luis A. Pérez de Llano, Sandra de la Fuente, Rafael Golpe, Lidia Méndez Marote, Julián Castro Castro, Arturo González Quintela. European Respiratory Society Congress Munich 2014. European Respiratory Journal 2014;44 (Suppl 58).
- Efectos hemodinámicos de la ventilación no invasiva en pacientes con síndrome hipoventilación obesidad. O. Castro Añón, R. Golpe, Pérez de Llano, MJ. López, E. Escalona, Carlos González Juanatey. XXXXIV Congreso de la Sociedad Española de Patología Respiratoria SEPAR Oviedo 2011. Arch Bronconeumol 2011;47:261.
- El síndrome hipoventilación-obesidad conlleva un mayor riesgo de muerte respecto al síndrome de apnea-hipopnea del sueño. O. Castro Añón, L.A. Pérez de Llano, S. de la Fuente Sánchez, R. Golpe, L. Méndez Marote, J. Castro Castro y A. González Quintela. XXXXVII Congreso de la Sociedad Española de Patología Respiratoria SEPAR Bilbao 2014. Arch Bronconeumol 2014;50:284.
- Premio a la mejor comunicación oral de la Sociedad Gallega de Patología Respiratoria SOGAPAR A Coruña 2013.
- Beca de la Sociedad Gallega de Patología Respiratoria SOGAPAR 2009.

8. ANEXO II.



ORIGINAL ARTICLE

Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome

OLALLA CASTRO-AÑÓN,¹ RAFAEL GOLPE,¹ LUIS A. PÉREZ-DE-LLANO,¹
 MARÍA JESÚS LÓPEZ GONZÁLEZ,¹ EDGAR J. ESCALONA VELASQUEZ,¹ RUTH PÉREZ FERNÁNDEZ,²
 ANA TESTA FERNÁNDEZ² AND ARTURO GONZÁLEZ QUINTELA³

¹Respiratory Division and Sleep Disorders Unit and ²Cardiology Service, Hospital Lucus Augusti, Lugo, and
³Department of Internal Medicine, University of Santiago of Compostela, Santiago de Compostela, Spain

ABSTRACT

Background and objective: Although it has been reported that pulmonary hypertension is more frequent in patients with obesity-hypoventilation syndrome than in patients with 'pure' obstructive sleep apnoea syndrome, little is known about the haemodynamic repercussions of this entity. The aim was to describe the haemodynamic status, as assessed by echocardiography and 6-min walk test (6MWT), of patients with a newly diagnosed, most severe form of obesity-hypoventilation syndrome, and to evaluate the impact of non-invasive ventilation in these patients.

Methods: A prospective, descriptive, and single-centre follow-up study was conducted. At baseline, patients underwent echocardiography, spirometry, static lung volume measurement, 6MWT, overnight pulse-oximetry and polygraphic recording. Changes in echocardiography and 6MWT were assessed after 6 months of non-invasive ventilation. Right ventricular overload was defined on the basis of right ventricular dilatation, hypokinesis, paradoxical septal motion and/or pulmonary hypertension.

Results: Thirty patients (20 women; mean age 69 ± 11) were tested. The percentage of patients with right ventricular overload did not change significantly after non-invasive ventilation (43.3–41.6%; $P = 0.24$). In patients with right ventricular overload at diagnosis, pulmonary artery systolic pressure decreased significantly at six months (58 ± 11 to 44 ± 12 mm Hg; $P = 0.014$), and mean distance on 6MWT increased from 350 ± 110 to 426 ± 78 m ($P = 0.006$), without significant changes in body mass index.

Conclusions: Right ventricular overload is a frequent finding in patients with the most severe form of obesity-hypoventilation syndrome. Treatment with non-invasive ventilation is associated with a decrease

SUMMARY AT A GLANCE

The haemodynamic effects of non-invasive ventilation have not been investigated in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Right ventricular overload is frequently found in patients with severe obesity-hypoventilation syndrome. This study has shown that non-invasive ventilation for 6 months had a beneficial effect on the haemodynamic status of these patients.

in pulmonary artery systolic pressure at six months and an increase in the distance covered during the 6MWT.

Key words: continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation, obesity hypoventilation syndrome, Pickwickian syndrome, sleep apnoea.

INTRODUCTION

Obesity-hypoventilation syndrome (OHS) is characterized by the co-occurrence of obesity and hypercapnia during wakefulness.¹ Hypoventilation is a frequent complication of morbid obesity in hospitalized adults, and it associates with excess morbidity and mortality.^{2,3} Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is associated to OHS in 90–95% of patients.³ The effects of obesity and upper airway obstruction combine to produce excessive daytime sleepiness (EDS), dyspnoea, and in some individuals, cor pulmonale.⁴ Because the pathogenic mechanisms underlying OHS remain largely unknown, it is difficult to quantify the relative contributions of obesity and OSAS in a particular patient.

Chronic respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and restrictive thoracic disorders are well-known causes of pulmonary hypertension (PH). Recent investigations demonstrated that OSAS alone might increase daytime pulmonary artery pressure (PAP) beyond

Correspondence: Olalla Castro-Añón, Respiratory Division and Sleep Disorders Unit, Hospital Lucus Augusti, San Cibrao S/N, 27003 Lugo, Spain. Email: olalla.castro.anon@sergas.es

Received 6 March 2012; invited to revise 16 April 2012; revised 22 May 2012; accepted 18 June 2012 (Associate Editor: Amanda Piper).

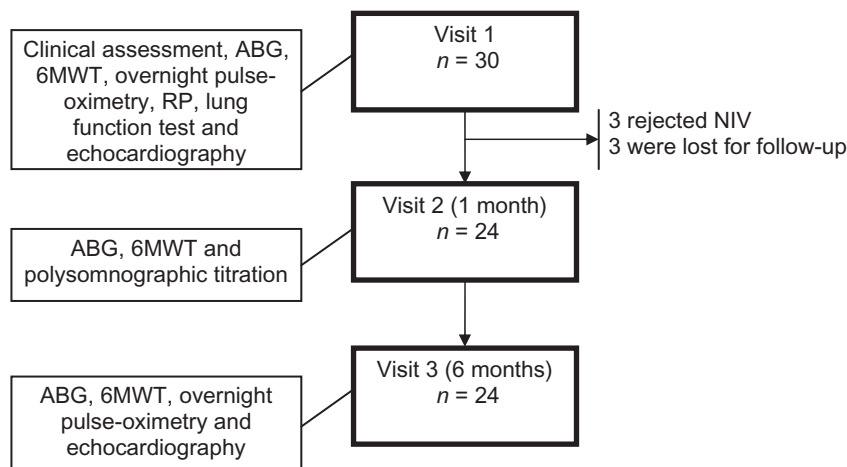


Figure 1 Diagrammatic representation of the study protocol. ABG, arterial blood gas analysis; 6MWT, 6-min walk test; RP, respiratory polygraphic recording; NIV, non-invasive ventilation.

the normal limit.^{5,6} Therapy with continuous positive airway pressure (CPAP) reduces PAP without any concomitant change in lung function, or daytime arterial blood gas (ABG) levels.⁷ Little is known about the haemodynamic repercussions of OHS, although PH seems more frequent among patients with OHS than among those with 'pure' OSAS⁸ or simple obesity. Besides, congestive heart failure is more frequent in patients with OHS than in those with 'pure' OSAS.^{9,10}

The purpose of this study was to describe the haemodynamic status of patients diagnosed with the most severe form of OHS, and to evaluate the impact of non-invasive ventilation (NIV).

METHODS

Patients and study design

This was a prospective, descriptive, and single-centre follow-up study. Patients were recruited from the outpatient clinic at Lucus Augusti Hospital between 2007 and 2009. Eligible patients met the following criteria: (i) body mass index (BMI) >30 kg/m², (ii) hypercapnic respiratory failure (PaCO₂ ≥50 mm Hg and PaO₂ <60 mm Hg), (iii) FEV₁/FVC (forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity) ≥70%, (iv) no other respiratory disorder that could account for gas-exchange disturbances, and (v) clinical stability ≥8 weeks, with a pH ≥7.34.

The study was approved by the institutional ethics committee, and all patients gave informed consent.

Study protocol

Demographic data, respiratory symptoms and BMI were recorded prospectively. EDS was measured using the Epworth sleepiness scale (ESS). At baseline, patients underwent echocardiography, spirometry, 6-min walk test (6MWT), overnight pulse-oximetry and polygraphic recording (PR).

Patients initially received bi-level positive airway pressure (BiPAP) treatment, using previously

described methods.³ During a second sleep study, 1 month after initiation of NIV, the final settings were determined. All patients received written details of a low-calorie diet.

Follow-up visits were scheduled 1 month and 6 months after inclusion in the study. At each follow-up visit, current health status, clinical symptoms and compliance with NIV were assessed. Adherence was assessed by reading the time counter. Good adherence was defined as average duration of CPAP therapy of ≥4 h/night. The study protocol is illustrated in Figure 1.

Measurements

Spirometry was performed on Sibelmed DatoSpir 120 (Sibel S.A, Barcelona, Spain), according to the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) consensus guidelines,¹¹ by using the ERS predicted values.¹² The 6MWT were performed under baseline conditions, according to the ATS guidelines.¹³

The initial sleep study was performed using a digital polygraph (Embletta pds; ResMed, Madrid, Spain). OSAS was defined as an apnoea-hypopnoea index (AHI) >5. Transcutaneous SaO₂ was measured by pulse oximetry (Pulsox 3i; Minolta, Ramsey NJ, USA). Mean night-time SaO₂, percentage of recording time with SaO₂ <90% (CT90%) and nocturnal desaturation index (number of falls in SaO₂ ≥4% per hour of recording time) were calculated using a computer software (Pulsox SaO₂ analysis software DS-3; Minolta, NJ, USA). A polysomnography system (XLTEC-Connex, Oakville, Canada) was used to perform the titration study. During manual titration, CPAP was initially tested and adjusted, with the aim of preventing apnoeas and hypopnoeas. When oxygen desaturation persisted after apnoeas and hypopnoeas had been eliminated with CPAP, treatment was changed to BiPAP. The level of positive airway pressure that suppressed apnoeas and hypopnoeas was used during expiration, and positive inspiratory pressure was gradually increased until SaO₂ was

consistently >90% or high pressures (i.e. 20 cm H₂O) were reached. Supplementary oxygen was provided when significant desaturation persisted.

Echocardiography was performed using SONOS 5500 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA). M-mode, two-dimensional, Doppler and colour Doppler echocardiography were performed. Right ventricular overload (RVO) was defined as the presence of right ventricular (RV) dilatation (end-diastolic diameter >30 mm, ratio of RV to left ventricular (LV) end-diastolic diameter ≥ 1 in apical 4-chamber view), RV hypokinesia (asymmetrical or delayed contraction), paradoxical septal systolic motion or PH, which was defined as a pulmonary artery systolic pressure (PASP) >40 mm Hg.^{14,15} PASP was derived from the right atrioventricular pressure gradient, using the peak velocity of tricuspid flow regurgitation with continuous wave Doppler and the modified Bernoulli equation.¹⁶ Right atrial pressure was considered to equal 5 or 10 mm Hg, depending on whether or not the inferior vena cava collapsed during inspiration.¹⁷

Statistical analyses

Normal distribution of data was assessed using the D'agostino–Pearson test. Data are presented as means \pm standard deviation (continuous variables), and as percentages (categorical variables). For continuous variables, comparisons between groups were performed using unpaired *t*-test or the Wilcoxon rank-sum test, as appropriate. Chi-square test was used for categorical variables. For comparisons between baseline and follow-up results, paired *t*-test or Wilcoxon signed-rank test, as appropriate, were

used for continuous variables, and the McNemar test for categorical data. Spearman's index was used to assess correlation between variables. A two-tailed *P*-value <0.05 was considered significant.

RESULTS

Thirty subjects (20 women; mean age 69 ± 11) participated in the study. Baseline demographic, functional and PR data are presented in Table 1. Three patients had normal pulmonary function tests, whereas the remaining patients showed a restrictive ventilatory pattern (mean FVC $59 \pm 16\%$). OSAS was diagnosed in 28 patients (93%; mean AHI 48 ± 27).

Thirteen patients (43.3%) presented with RVO. The mean PASP for all patients was 44 ± 15 mm Hg, whereas the mean PASP for patients with RVO was 58 ± 11 mm Hg. Ten (76.9%) of the patients with RVO had left heart abnormalities: LV hypertrophy in five patients, mitral valve regurgitation in four patients (three mild and one moderate) and LV diastolic dysfunction in six patients. Several of these abnormalities occurred in combination in most patients.

Seventeen patients did not have RVO. Mean PASP for these patients was 32 ± 5 mm Hg, and left heart abnormalities were identified in 12 patients (70.5%): LV dilatation in one patient, LV hypertrophy in four patients, LV diastolic dysfunction in nine patients and LV apical hypokinesia in one patient. Several of these defects combined in most patients. The percentage of patients with left heart anomalies among those with or without RVO did not differ significantly (*P* = 0.97).

Table 1 shows the baseline characteristics of patients with or without RVO at diagnosis. Table 2

Table 1 Baseline characteristics of the patients with obesity-hypoventilation syndrome

Characteristic	<i>n</i> = 30	Patients with RVO <i>n</i> = 13	Patients without RVO <i>n</i> = 17	<i>P</i> -value
Age, years	69.0 \pm 11.0	72.6 \pm 10.1	66.8 \pm 11.2	0.15
Males	10 (33.3%)	15.3%	47%	0.15
BMI, kg/m ²	42.2 \pm 8.3	43.3 \pm 9.8	41.3 \pm 7.0	0.51
ESS	14.0 \pm 4.0	13.4 \pm 2.9	14.6 \pm 4.8	0.46
SBP, mm Hg	140.0 \pm 13.3	144.7 \pm 15.7	136.3 \pm 10.0	0.08
DPB, mm Hg	76.8 \pm 10.9	77.9 \pm 11.4	76.0 \pm 10.9	0.64
Diagnosis of SAS	28 (93.3%)	11 (84%)	17 (100%)	0.35
AHI	48.0 \pm 27.0	37.1 \pm 23.0	56.4 \pm 28.0	0.053
mnSaO ₂ , %	77.7 \pm 7.6	75.9 \pm 8.8	79.1 \pm 6.4	0.26
CT90%, %	84.8 \pm 19.2	90.0 \pm 12.1	80.6 \pm 23.1	0.32
PaO ₂	50.0 \pm 8.0	48.3 \pm 7.3	52.0 \pm 8.5	0.22
PaCO ₂	57.0 \pm 8.0	58.9 \pm 9.7	56.6 \pm 8.0	0.9
pH	7.38 \pm 0.03	7.39 \pm 0.04	7.37 \pm 0.03	0.17
FEV ₁ , % predicted	61.9 \pm 15.5	56.7 \pm 12.0	66.3 \pm 17.0	0.10
FVC, % predicted	58.9 \pm 16.3	55.1 \pm 11.6	62.2 \pm 19.4	0.26
FEV ₁ /FVC, %	78.3 \pm 6.3	75.2 \pm 5.4	81.0 \pm 5.9	0.01

Data represent mean \pm standard deviation or numbers (%) of patients.

AHI, apnoea-hypopnoea index; BMI, body mass index; CT90%, cumulative percentages of sleep time with SaO₂ <90%; DBP, diastolic blood pressure; ESS, Epworth sleepiness scale; mnSaO₂, mean arterial oxygen saturation during sleep; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen pressure; RVO, right ventricular overload; SAS, sleep apnoea syndrome; SBP, systolic blood pressure.

Table 2 Baseline echocardiographic parameters for patients with or without right ventricular overload

—	Patients with RVO	Patients without RVO	<i>P</i> -value
E wave, cm/s	78.1 ± 30.4	66.3 ± 20.6	0.50
A wave, cm/s	78.4 ± 15.0	97.7 ± 32.5	0.35
E/A ratio	0.89 ± 0.48	0.68 ± 0.08	0.35
Deceleration time, ms	225.0 ± 97.1	222.5 ± 35.0	0.36
Left atrial diameter, cm	4.2 ± 0.7	4.1 ± 0.6	0.87
LV diastolic diameter, cm	5.0 ± 0.4	5.0 ± 0.7	0.65
LV systolic diameter, cm	3.1 ± 0.4	3.3 ± 0.6	0.35
LV shortening fraction, %	39.5 ± 9.2	36.1 ± 7.9	0.43
LVEF, %	65.5 ± 8.5	65.7 ± 7.5	0.96
Interventricular septum, cm	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.67
Posterior LV wall, cm	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.57
LV mass, g	201.3 ± 61.9	209.7 ± 77.4	0.79
PASP, mm Hg	58 ± 11	32 ± 5	<0.001

Data represent mean ± SD.

LV, left ventricle; LVEF, LV ejection fraction; PASP, pulmonary artery systolic pressure; RVO, right ventricular overload.

Table 3 Echocardiographic and 6-min walk test results at follow-up

—	Baseline (1)	One-month follow-up (2)	<i>P</i> -value (1 vs 2)	Six-month follow-up (3)	<i>P</i> -value (1 vs 3)
PASP (mm Hg)					
All patients	44 ± 15	—	—	43 ± 15	0.52
RVO at diagnosis	58 ± 11	—	—	44 ± 12	0.014
No RVO at diagnosis	32 ± 5	—	—	42 ± 19	0.17
Patients with RVO	13 (43.3%)	—	—	10 (41.6%)	0.24
Distance on 6MWT, m	350 ± 110	416 ± 74	0.0015	426 ± 78	0.006
mSaO ₂ during 6MWT, %	83.8 ± 5.6	87.3 ± 2.9	0.06	86.7 ± 4.2	0.049

Data represent mean ± standard deviation or numbers (%) of patients.

6MWT, 6-min walk test; mSaO₂, mean arterial oxygen saturation; PASP, pulmonary artery systolic pressure; RVO, right ventricular overload.

shows the baseline echocardiography results for patients with or without RVO.

The mean distance on the 6MWT was 350 ± 110 m, and was shorter for patients with than for those without RVO, although the difference was not significant (299 ± 129 m vs 378 ± 95 m; *P* = 0.06). Average SaO₂ during the 6MWT was lower in patients with than in those without RVO (80.9 ± 5.4% vs 85.3 ± 5.3%; *P* = 0.033).

Results at 1-month follow-up

Three patients rejected NIV, and another three were lost to follow-up before the 1-month visit (Fig. 1). Data for these patients were excluded from the analysis. Dyspnoea improved in all but four patients. ESS score decreased from 14 ± 4 at baseline to 6 ± 2 at follow-up (*P* < 0.0001). PaO₂ increased from 50 ± 8 to 67 ± 8 mm Hg (*P* < 0.0001). PaCO₂ decreased from 57 ± 8 to 46 ± 5 mm Hg (*P* < 0.0001). Distance walked on the 6MWT increased from 350 ± 110 to 416 ± 74 m (*P* = 0.0015).

Results at 6-month follow-up

Only one patient who commenced BiPAP treatment was non-compliant, while the other three patients were lost to follow-up. There were no significant differences between patients who did or did not finish the study. Mean BMI at the end of the study was not significantly different from that at baseline (41.2 ± 7.8 vs 42.2 ± 8.2 kg/m²; *P* = 0.09). Echocardiographic and 6MWT results at the 6-month follow-up are summarized at Tables 3 and 4. Ten of the 24 patients had RVO at the end of the study. The percentage of patients with RVO at baseline did not change (43.3–41.6%; *P* = 0.24). Mean PASP in patients with RVO at diagnosis decreased significantly at the 6-month follow-up (58 ± 11 to 44 ± 12 mm Hg; *P* = 0.014).

Left heart abnormalities (LV hypertrophy, LV diastolic dysfunction and mitral valve regurgitation) were identified in eight (80%) patients with and 11 (78%) patients without RVO. Mean LV diameters decreased significantly at follow-up (Table 4).

The average 6MWT distance at the 6-month follow-up (426 ± 78 m) was significantly greater than

Table 4 Echocardiographic findings at baseline and at six-month follow-up

—	Baseline	Six-month follow-up	P-value
E wave, cm/s	68.4 ± 26.4	70.1 ± 15.3	0.76
A wave, cm/s	86.7 ± 27.2	88.8 ± 25.6	0.84
E/A ratio	0.82 ± 0.41	0.86 ± 0.42	0.57
Deceleration time, ms	236.6 ± 89.3	212.2 ± 72.6	0.46
Left atrial diameter, cm	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.6	0.20
LV diastolic diameter, cm	5.0 ± 0.6	4.5 ± 0.5	0.01
LV systolic diameter, cm	3.2 ± 0.4	2.9 ± 0.4	0.02
LV shortening fraction, %	38.6 ± 7.6	37.3 ± 4.5	0.50
LVEF, %	66.3 ± 8.0	67.8 ± 6.1	0.44
Interventricular septum, cm	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.07
Posterior LV wall, cm	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.86
LV mass, g	217.8 ± 70.2	205.5 ± 63.9	0.40

Data represent mean ± standard deviation.
LV, left ventricle; LVEF, LV ejection fraction.

that at diagnosis, although it had not increased further compared with that at 1 month after discharge. Mean SaO₂ during 6MWT increased slightly from baseline (86.7 ± 4.2% vs 83.8 ± 5.6%, $P = 0.049$). There was no correlation between changes in PASP and distance covered during the 6MWT ($r = 0.0217$; $P = 0.92$).

DISCUSSION

In this study, we evaluated the incidence of RVO in patients with OHS and examined the effects of NIV on echocardiographic results and performance in the 6MWT. Using a cut-off value for PASP >40 mm Hg to define PH, the prevalence of RVO was 43.3%. In the only published analysis of the prevalence of PH in OHS, Kessler *et al.*⁸ reported a prevalence of 58% among 34 patients, with an average mean PAP (mPAP) of 23 ± 10 mm Hg, as measured by right heart catheterization (RHC). In that study, PH was defined as mPAP ≥20 mm Hg, which is lower than the currently accepted value of 25 mm Hg.¹⁸

The incidence of RVO in patients with OHS was identical to that in patients with 'pure OSAS',¹⁶ although Arias *et al.* defined PH as a PASP >30 mm Hg.¹⁹ As a more restrictive threshold of 40 mm Hg was adopted in the present study, it seems likely that the haemodynamic status of patients with OHS is worse than that of those with 'pure OSAS'. It should be noted that the elevation of PASP in the present study was generally mild and of uncertain clinical relevance.

There were no significant differences in the percentage of patients with RVO before and after 6 months of NIV, possibly due to the small sample size. However, NIV resulted in a significant decrease in PASP and an increase in 6MWT distance in patients with RVO at diagnosis. This effect could not be attributed to a reduction in body weight, as BMI was unchanged. Several mechanisms could explain these results, including reversal of hypoxia, abolition of apnoeas, and consequently, mechanical overload due to increased respiratory effort, suppression of reflex

mechanisms that could influence the pulmonary vasculature and improvement in LV function. To date, no studies have examined the haemodynamic effects of NIV in OHS. However, the prevalence of PH in 'pure' OSAS is 20–40%.^{5,6} There is evidence that some patients with OSAS have an increased incidence of LV diastolic dysfunction and/or left atrial enlargement that may lead to post-capillary PH.²⁰ In addition, CPAP may reduce PASP and improve LV diastolic function.¹⁹ The frequent LV echocardiographic alterations and the decrease of LV diameters after NIV in our population suggest that consideration of a post-capillary mechanism as one of the causes of PH is warranted. This study demonstrated an increase in the functional capacity of patients with OHS who were treated with NIV. Distance in the 6MWT increased by 76 m, on average, after NIV. Obesity is associated with reduction in 6MWT distance;²¹ however, the improvement in the distance walked cannot be attributed to a reduction in body weight, as this was unchanged. It should be noted that the distance was related to the PASP: the lower the PASP, the longer the patients walked. This finding suggests that haemodynamic status may ultimately contribute to the limitation of exercise performance in OHS. It should be noted that desaturation during exercise only improved slightly, despite the correction of respiratory failure at rest. Although several studies have suggested that exertional desaturation may portend a poor prognosis for patients with COPD,²² the clinical significance of this in OHS remains unknown.

This study had limitations including a small sample size. Because the study lacked a control group, the effects of confounding factors, such as obesity and age, that might have contributed to the high incidence of PH could not be definitely ruled out. Recently, findings from a PH database in the United States²³ indicated a higher prevalence of obesity among individuals with idiopathic forms of pulmonary arterial hypertension. Importantly, this association appears to be independent of conditions associated with the development of PH, such as diastolic dysfunction and OSAS. Nevertheless, based on the findings of McQuillan *et al.*,¹⁵ who measured

PASP >40 mm Hg in 6% of subjects >50 years and in 5% of subjects with BMI >30 kg/m², we would expect a false-positive diagnosis of PH in only a small proportion of the present population. Therefore, obesity *per se* is unlikely to be responsible for the high prevalence of PH among patients with OHS.

We decided to use a restrictive definition of OHS, which excluded patients with mild hypercapnia. This conceptual restriction made it difficult to recruit patients; on the other hand, it allowed certainty that we were dealing with 'real pickwickian patients'. We believe that there is a wide range of severity of OHS; therefore, the haemodynamic repercussions, prognosis and treatment could differ depending on the particular patient. Another limitation relates to the method used for evaluation of PASP because echocardiographic assessment is inaccurate in patients with PH.²⁴ However, we aimed to reflect the real-life setting, and the decision to perform RHC must be made on a case-by-case basis because it is not feasible in all patients. We adopted a conservative approach and labelled as abnormal only those patients with PASP >40 mm Hg, to avoid false-positive results.¹⁵ On the other hand, from a study of the accuracy of echocardiography in patients with suspected PH, Rich *et al.*²⁵ concluded that it tended to underestimate PASP. The fact that RHC excluded PH in only a small minority of the patients previously diagnosed by echocardiography suggests that this technique can be used to reliably identify patients with true PH. Also, most patients with PASP >40 mm Hg showed other signs of RVO, such as RV dilatation. These observations give us confidence that the findings provided a good indication of the haemodynamic status of the study population.

In conclusion, this study showed that RVO is a frequent finding in patients with the most severe form of OHS. Treatment with NIV was associated with a decrease in PASP and an increase in the distance covered during the 6MWT. These findings suggest that NIV has a beneficial effect on the haemodynamic status of patients with OHS.

REFERENCES

- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.* 2005; **118**: 948–56.
- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R *et al.* Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am. J. Med.* 2004; **116**: 1–7.
- Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M *et al.* Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; **128**: 587–94.
- Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007; **131**: 1936–48.
- Bady E, Achkar A, Pascal S *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; **55**: 934–9.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA *et al.* Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; **159**: 1518–26.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA *et al.* Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; **165**: 152–8.
- Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P *et al.* The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; **120**: 369–76.
- Trakada GP, Steiropoulos P, Nena E *et al.* Prevalence and clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing symptoms in northern Greece. *Sleep Breath.* 2010; **14**: 381–6.
- Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M *et al.* Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; **128**: 587–94.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; **26**: 319–38.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE *et al.* Lung volumes and forced expiratory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; **6**(Suppl.): 15–40.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; **166**: 111–17.
- Kline FA, Steuerwald MT, Marchick MR *et al.* Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism. Frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009; **136**: 1202–10.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M *et al.* Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; **104**: 2797–802.
- Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A *et al.* Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; **6**: 359–65.
- Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am. J. Cardiol.* 1990; **66**: 493–6.
- Galiè N, Hooper MM, Humbert M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; **30**: 2493–537.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A *et al.* Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur. Heart J.* 2006; **27**: 1106–13.
- Oliveira W, Campos O, Cintra F *et al.* Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart* 2009; **95**: 1872–8.
- Larsson UE, Reynisdottir S. The six-minute walk test in outpatients with obesity: reproducibility and known group validity. *Physiother. Res. Int.* 2008; **13**: 84–93.
- 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.
- Burger CD, Foreman AJ, Miller DP *et al.* Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with normative values from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Mayo Clin. Proc.* 2011; **86**: 105–12.
- Minai OA, Ricaurte B, Kaw R *et al.* Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009; **104**: 1300–6.
- Rich JD, Shah SJ, Swamy R *et al.* Inaccuracy of doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011; **139**: 988–93.

9. ANEXO III.



Reply

Abbreviation: OHS, obesity hypoventilation syndrome.

Dear Editor:

We thank Dr Esquinas and Dr. Petroianni for their interest in our study.¹ All the patients were included at the time of diagnosis, and therefore none of them had previously received oxygen therapy or positive airway pressure. Given that respiratory failure was a newly diagnosed medical condition, the previous duration of hypoxaemia is merely speculative.

We totally agree that obesity hypoventilation syndrome (OHS) is a heterogeneous entity with a wide range of severities, and that respiratory failure and haemodynamic impairment have a multifactorial nature. Several mechanisms appear able to contribute to respiratory insufficiency in OHS. These include respiratory muscle dysfunction, increased CO₂ production, impaired respiratory system mechanics, altered respiratory drive and obstructive apnoeas during sleep. It is likely that the weight of each mechanism may vary from one patient to another. We have found evidence of this heterogeneity in a previous study, which uncovered that OHS patients who could be treated in the long term with single continuous positive airway pressure had higher apnoea-hypopnoea index and less impaired lung function than those who required bi-level positive airway pressure to achieve optimal control.² As Dr Esquinas and Dr Petroianni point out, haemodynamic alterations of OHS are also undoubtedly multifactorial, and left heart disease can contribute to secondary pulmonary hypertension in many cases. In our study, left heart abnormalities (left ventricular hypertrophy, mitral valve regurgitation and diastolic dysfunction) were found in the great majority (77%) of patients with right ventricular overload.¹ It should also be noted that left ventricle diameters decreased during follow up without changes in body weight, suggesting that non-invasive ventilation might exert beneficial effects on left ventricle function. However, the possible contribution of other factors like concomitant medication or changes in lifestyle cannot be excluded due to the design of the study.

As Dr. Esquinas and Petroianni mention, improvement on 6-min walk test distance was achieved at 1 month without further significant increases on the 6-month control. This finding is congruent with a previous, larger study in which we found that recovery of gas exchange anomalies in OHS patients were achieved in most cases 1 month after initiation of

non-invasive ventilation, without additional significant improvement during a mean follow up of 50 ± 25 months.³ It was notable that mean SaO₂ during 6-min walk test remained below 90% despite the basal arterial blood gas status dramatically improving. This observation suggests that obesity imposes a ventilation-perfusion mismatch during exercise that nocturnal non-invasive ventilation is unable to correct. However, further studies with longer follow up are warranted to clarify whether further improvements in 6-min walk test distance and haemodynamic features might appear in the long term.

Spirometry was not performed at the 6-month visit because we had not found changes in lung function over time in a study that included more patients followed during a longer interval.³ Thus, we did not expect changes to occur in the shorter interval and smaller study published in *Respirology*.

We wholly agree that multimodal treatment is essential in OHS and that individual therapeutic strategies must be designed. Clinical experience shows that some patients can be treated with continuous positive airway pressure, while others need bi-level positive pressure devices or volume-cycled ventilators, sometimes with the addition of supplemental oxygen.^{3,4} Also, in some patients who achieve weight reduction either via low-calorie diet or bariatric surgery, non-invasive ventilation can be successfully withdrawn.³

Olalla Castro-Añón, MD, Rafael Golpe, MD, PhD and Luis A. Pérez-de-Llano, MD, PhD
*Respiratory Division and Sleep Disorders Unit,
Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain*

Correspondence: Olalla Castro-Añón, Respiratory Division and Sleep Disorders Unit. Hospital Lucus Augusti., San Cibrao S/N, 27003 Lugo, Spain. Email: olalla.castro.anon@sergas.es

REFERENCES

- 1 Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA *et al*. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology* 2012; **17**: 1269–74.
- 2 Pérez-de-Llano LA, Golpe R, Ortiz-Piquer M *et al*. Clinical heterogeneity among patients with obesity-hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration* 2008; **75**: 34–9.
- 3 Pérez-de-Llano LA, Golpe R, Ortiz-Piquer M *et al*. Short term and long term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; **128**: 587–94.
- 4 Masa JF, Celli BR, Riesco JA *et al*. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; **119**: 1102–7.

10. ANEXO IV.



RESEARCH ARTICLE

Obesity-Hypoventilation Syndrome: Increased Risk of Death over Sleep Apnea Syndrome

Olalla Castro-Añón^{1*}, Luis A. Pérez de Llano¹, Sandra De la Fuente Sánchez², Rafael Golpe¹, Lidia Méndez Marote¹, Julián Castro-Castro³, Arturo González Quintela⁴

1 Respiratory Division and Sleep Disorders Unit, Lucus Augusti University Hospital, Galician Health Service, Lugo, Spain, **2** Lucus Augusti University Hospital, Galician Health Service, Lugo, Spain, **3** Galician Health Service, Lugo, Spain, **4** Department of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

* Olalla.Castro.Anon@sergas.es



Abstract

Aim

To study whether mortality and cardiovascular morbidity differ in non-invasive ventilation (NIV)-treated patients with severe obesity-hypoventilation syndrome (OHS) as compared with CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), and to identify independent predictors of mortality in OHS.

Material and methods

Two retrospective cohorts of OHS and OSAS were matched 1:2 according to sex, age (± 10 year) and length of time since initiation of CPAP/NIV therapy (± 6 months).

Results

Three hundred and thirty subjects (110 patients with OHS and 220 patients with OSAS) were studied. Mean follow-up time was 7 ± 4 years. The five year mortality rates were 15.5% in OHS cohort and 4.5% in OSAS cohort ($p < 0.05$). Patients with OHS had a 2-fold increase (OR 2; 95% CI: 1.11–3.60) in the risk of mortality and 1.86 fold (OR 1.86; 95% CI: 1.14–3.04) increased risk of having a cardiovascular event. Diabetes, baseline diurnal $\text{SaO}_2 < 83\%$, EPAP < 7 cmH₂O after titration and adherence to NIV < 4 hours independently predicted mortality in OHS.

Conclusion

Mortality of severe OHS is high and substantially worse than that of OSAS. Severe OHS should be considered a systemic disease that encompasses respiratory, metabolic and cardiovascular components that require a multimodal therapeutic approach.

OPEN ACCESS

Citation: Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, et al. (2015) Obesity-Hypoventilation Syndrome: Increased Risk of Death over Sleep Apnea Syndrome. PLoS ONE 10(2): e0117808. doi:10.1371/journal.pone.0117808

Academic Editor: Stephen L Atkin, Weill Cornell Medical College Qatar, QATAR

Received: July 8, 2014

Accepted: December 31, 2014

Published: February 11, 2015

Copyright: © 2015 Castro-Añón et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Obesity hypoventilation syndrome (OHS) is a clinical entity characterized by the coexistence of obesity and hypercapnia during wakefulness [1–3]. However, the lack of a standardized definition of OHS in general, and of OHS—obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) relationships in particular, leads to confusion [4, 5]. It is fundamental to distinguish between OHS and OSAS since their natural history and clinical course will diverge and therapy is conceptually different (continuous positive airway pressure—CPAP— is the cornerstone of treatment in OSAS and non invasive ventilation—NIV— is essential in OHS) [6]. Although the prevalence of OHS remains largely unknown, it is currently estimated at 0.15–0.3% in the US population [7]. On the contrary, it was reported that 2% of women and 4% of men have OSAS [8].

Priou et al, [9] in a cohort of 130 patients with NIV-treated OHS, found a five-year 77.3% probability of survival. On the other hand, Campos Rodriguez et al observed a five-year 85.5% cumulative survival rate in their series of 871 CPAP-treated OSAS patients [10]. In view of these results, it could be concluded that mortality is higher in OHS than in OSAS. However, an outcome direct-comparison between these two entities is lacking.

The aims of this study were (1) to verify whether mortality differs in NIV-treated patients with severe OHS as compared with CPAP-treated patients with OSAS, (2) to evaluate whether cardiovascular morbidity is different between these two groups, and (3) to identify the independent predictors of mortality in a cohort of NIV-treated OHS subjects.

Material and Methods

Design of the study

This retrospective matched cohort investigation included study and comparison cohorts from a single 823 bed university hospital. We first selected the study cohort by identifying those subjects who had been diagnosed of severe OHS (hypercapnic respiratory failure at the time of diagnosis) from 1995 to 2010 (191 patients). Then, we selected the comparison cohort: 2777 subjects diagnosed with OSAS during the same period. The groups of OHS and OSAS were individually matched 1:2 according to sex, age (± 10 year) and length of time since initiation of CPAP/NIV therapy (± 6 months) to reduce bias from the confounding effects of these variables (sex and age can influence mortality in patients with sleep-disordered breathing) [11]. A multivariate minimum-distance matching algorithm was used for computer selection of each set. The follow-up time was calculated in years from diagnosis to death or the last observation time (May 9, 2013). Finally, 110 OHS patients and 220 OSAS patients were included. The flow chart of the process is shown in Fig. 1.

Approval was obtained from the Ethical Committee of Galicia (Reg. N° 2011/335). Patient records and information were anonymized and de-identified prior to analysis.

Patients

Patients with severe OHS met all of the following criteria at the time of diagnosis: (1) obesity with a BMI of > 30 kg/m²; (2) hypercapnic respiratory failure ($\text{PaCO}_2 \geq 6.7$ and $\text{PaO}_2 < 8.0$ kPa); (3) FEV1/FVC ratio of $\geq 70\%$; (4) the absence of any respiratory disorder that could account for gas-exchange disturbances (eg, kyphoscoliosis or diaphragmatic paralysis). We decided to exclude patients with mild hypercapnia to be sure that we were dealing with “real pickwickian patients”. We and other authors believe that there is a wide range of severity among patients with OHS, so prognosis and response to therapy may vary between individuals [6, 12]. By deciding to employ a restrictive definition of OHS, we wanted to select a homogeneous sample of OHS patients. Patients were diagnosed with OHS in a stable clinical state or

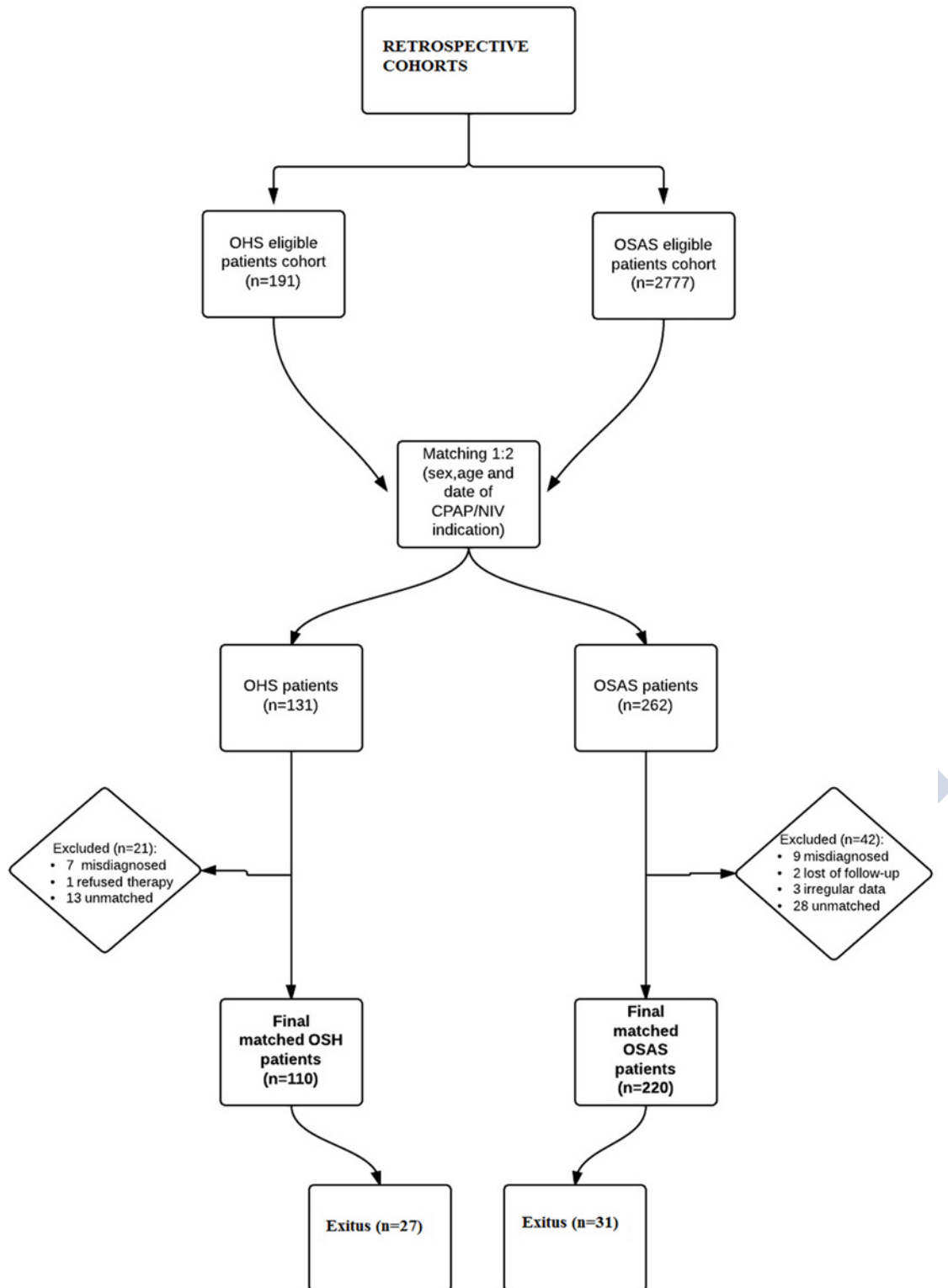


Fig 1. Flow-chart diagram of the study.

doi:10.1371/journal.pone.0117808.g001

during an exacerbation. Exacerbation of OHS was defined as respiratory difficulty that required urgent medical attention.

According to the Spanish guidelines [13], patients with apnea-hypopnea index ≥ 5 associated with excessive diurnal somnolence were considered to have OSAS. We excluded patients with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in the group of OSAS.

A patient diagnosed with OHS could also meet the definition of OSAS (in fact, that was the case in most of them: 87.9%), but the reverse was not possible. It was mandatory to have a global respiratory failure to be included in OHS group and only patients without hypoventilation could be chosen to be part of OSAS group.

Patients were excluded if they were aged < 18 , if they were lost to follow-up, if they were not possible to match, if they refused CPAP or NIV, and if we had incomplete data.

Measurements

Baseline demographic and clinical characteristics and follow-up outcomes were recorded. Comorbidities identified at the time of diagnosis included arterial hypertension, diabetes mellitus, medical history of congestive heart failure or arrhythmia and clinical manifestations of atherosclerosis, including coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease. All cardiovascular and respiratory events during follow-up were extracted from patient charts. Under the term “serious cardiovascular events”, cardiac ischemic episodes, cardiac arrhythmia, stroke, leg, bowel or kidney ischemia, were comprehended. Causes of death were collected from medical records.

At the time of diagnosis, all patients underwent a clinical examination, a spirometry and a sleep study. Spirometry was performed using Sibelmed DatoSpir 120 spirometer (Sibel S.A, Barcelona, Spain), according to the ATS/ERS consensus [14]. The predicted values used were those of the European Respiratory Society [15]. Arterial blood gas analysis was obtained in every OHS patient but only exceptionally in OSAS patients, since pulse-oximetry-measured arterial blood saturation was usually normal in them. A fasting early morning sample was obtained, with the patient in a sitting position and on room air.

OSAS was diagnosed either by full night polysomnography (ALICE 3 and ALICE 5, Respiro-nics, Murrysville, PA; XLTEC-Connex polysomnography system, Oakville, ON, Canada) or by all-night attended cardiorespiratory polygraphy (BREAS SC-20, Breas Medical S.L., Mölnlyke, Sweden; Embletta pds; ResMed, Spain). Sleep and respiratory events were defined according to the classical Rechtschaffen and Kales criteria [16] and according to the Spanish guidelines [13].

Transcutaneous oxygen saturation (SaO_2) was measured with a pulse oximeter (Pulsox 3i; Minolta, Ramsey NJ). The mean nighttime SaO_2 (mnSaO_2), percentage of recording time with $\text{SaO}_2 < 90\%$ (CT90%) and the nocturnal desaturation index (DI4%), defined as the number of dips in $\text{SaO}_2 \geq 4\%$ per hour of recording time, were calculated using computer software (Pulsox SaO_2 analysis software DS-3; Minolta, Ramsey NJ).

The majority of OHS patients were initially treated with NIV as described elsewhere [17]. Some patients could be initially treated with CPAP if an acceptable level of nocturnal oxygen saturation (DI4% < 10 and CT90% $< 30\%$) was reached. During a second nighttime sleep study, the final NIV settings were established. Even if the patients were being treated with NIV, we first employed nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in every case. The CPAP was adjusted with the aim of preventing apneas and hypopneas in all sleep stages and it was maintained if nocturnal oxygen saturation was above 90% most of the time. When significant oxygen desaturation persisted despite the use of high pressures, CPAP was considered to have failed, and we subsequently changed over to a pressure ventilator. Then, IPAP was increased until a maximum was reached and oxygen was added if required.

Empirical CPAP treatment was started in all patients who met OSAS definition and the effective therapeutic pressure was determined by manual or automated titration (Autoset T, S8 and S9, RESMED Co, Australia).

Objective adherence with treatment was assessed by the use of the built-in time counter on the device. Patients were considered as adherent when using their machine for more than 4 h per night for 70% of the observed nights [18].

Statistical analysis

Outcome measures and analyses were established a priori according to standard operating procedures of the study [19]. Analyses were performed with SPSS Statistics version 17.0 software (SPSS, Inc., Chicago, Illinois), R version v2.12.0 freeware (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing), Microsoft Excel 2007 software (Microsoft Corp, Redmond, Was) and Visual Basic. Although we did not perform a power calculation a priori, a two-tailed post-hoc power calculation based on our main outcome variable (5 year survival rates in OHS and OSAS patients) revealed that the data set was large enough to obtain 88.7% power with $\alpha < 0.05$. Statistically significant results were defined as P value of ≤ 0.05 .

Descriptive statistics were used to characterize the patients. A Mantel—Haenszel chi-squared test was used to compare distributions of baseline categorical demographic and clinical parameters across the two cohorts. We handled categorization for some continuous variables according to the descriptive statistics, cluster analyses and clinical criteria. For continuous variables, means and distributions were compared between the matched sets by using univariate conditional logistic regression. In addition, multivariate conditional logistic regression was used to determine the prognostically independent variables associated with the two cohorts. Categorical variables are expressed as a percentage of the group of origin, while continuous variables are reported as mean \pm standard deviation. Results for conditional logistic regression models are reported as odds ratios (OR) with 95% confidence interval (CI).

Survival analysis was performed using a weighted Kaplan-Meier estimator for matched data [20]. When multiple matching is handled, highly stratified data are produced, with strata containing possibly censored observations. For this reason, the usual nonparametric procedures, such as the log-rank test, cannot be directly addressed to compare survival in the two groups. The stratified version of these tests for matched data is inefficient when the number of strata increases and the stratum size is small [21]. Furthermore, these methods are less sensitive when proportional hazard is not satisfied.

At last, we focused on the OSH group. Univariate analyses of variables influencing overall survival (OS) were performed by log-rank test, which identified a preliminary list of significant factors. Variables with a significant association with OS in univariate analysis (P -value < 0.05) were selected and evaluated by multivariate analysis. Multivariate analyses were performed by Cox proportional-hazards regression using the forward stepwise method.

Results

Three hundred and thirty subjects (110 patients with OHS and 220 patients with OSAS; 43.6% women; mean age 64 ± 11 yr) were studied. Mean follow-up time was 7 ± 4 years (range: 1–15 years). Baseline data are shown in Tables 1 and 2.

Patients with OHS had significantly higher BMI than OSAS patients (42.4 vs 34.9 kg/m²; $p < 0.001$). A medical history of arterial hypertension (74% vs 63%; $p = 0.028$), heart failure (11% vs 4%; $p < 0.001$) and arrhythmia (18% vs 10%; $p = 0.039$) were more frequent in the OHS cohort. On the contrary, dyslipidemia was more frequent in OSAS patients (26% vs 42%; $p = 0.008$). We did not find significant differences between both cohorts in the frequency of

Table 1. Demographic characteristics, cardiovascular risk factors and history of cardiovascular disease of the 2 cohorts.

	OHS group (n = 110)	OSAS group (n = 220)	Statistical difference.
Age (yr)	63.9 ± 11.1	63.4 ± 10.7	0.02
Sex: M/F	56.4% / 43.6%	56.4% / 43.6%	-
Current smoker	23.6%	20.0%	0.42
Follow-up period (yr)	6.8 ± 4.0	7.4 ± 3.8	< 0.001
BMI (kg/m ²)	42.4 ± 8.0	34.9 ± 7.4	< 0.001
Arterial hypertension	74.5%	63.2%	0.028
Dyslipidemia	26.4%	41.8%	0.008
Diabetes	27.3%	24.1%	0.63
Heart failure	10.9%	4.1%	0.033
Arrhythmia	18.2%	10.0%	0.039
Ischemic heart disease	12.7%	13.2%	0.954
Stroke	2.7%	6.8%	0.185
Systemic atherosclerosis	3.6%	5.9%	0.536

Values are expressed as mean ± SD or No. of patients (%). BMI: body mass index.

doi:10.1371/journal.pone.0117808.t001

diabetes, ischemic heart disease and stroke. Diurnal and nocturnal SaO₂ were significantly lower in OHS patients but the severity of OSAS (defined by the AHI) was the same in both cohorts.

NIV therapy was started electively in 29.7% of OHS patients and following an episode of exacerbation in the remaining 70.3%. Approximately one quarter (26.6%) of the OHS sample presented with respiratory acidosis. Among OHS patients, 90% of them started with NIV and

Table 2. Epworth sleepiness scale, basal arterial blood gas results, sleep study findings and therapeutic intervention for the 2 cohorts.

	OHS group (n = 110)	OSAS group (n = 220)	Statistical difference.
Epworth	12.87± 5.95	13.02± 5.02	0.75
PaO ₂ (kPa)	6.57 ± 0.91	-	-
PaCO ₂ (kPa)	7.86 ± 1.26	-	-
SaO ₂ (%)	82.4 ± 7.8	94.9 ± 3.5	<0.01
Presented with pH < 7.35	26.6%	-	-
AHI	41.2 ± 27.6	46.2 ± 25.1	0.15
DI4%	43.1 ± 25.0	37.1 ± 25.5	0.06
CT90%	79.8 ± 23.4	28.3 ± 28.0	<0.01
CPAP after titration (%)	37.3%	98.2%	<0.01
NIV after titration (%)	60.9%	1.8%	<0.01
Supplemental O ₂ after titration (%)	52.3%	1.4%	<0.01
CPAP after titration (cmH ₂ O)	9.2±2.4	8.9±1.7	0.32
IPAP after titration (cmH ₂ O)	18.5±2.5		
EPAP after titration (cmH ₂ O)	8.4±1.9		
Adherence (hours/night).	6.2 ± 3.0	5.8 ± 3.2	0.29

Values are expressed as mean ± SD or No. of patients (%). PaO₂: arterial oxygen pressure; PaCO₂: arterial carbon dioxide pressure; AHI: apnea-hypopnea index; DI4: nocturnal desaturation ≥ 4% index; CT90%: cumulative percentages of sleep time with SaO₂ <90%; CPAP: continuous positive airway pressure; NIV: non invasive ventilation; IPAP: inspiratory positive airway pressure; EPAP: expiratory positive airway pressure.

doi:10.1371/journal.pone.0117808.t002

10% with CPAP. After titration, mean IPAP was 18.5 ± 2.5 cmH₂O, EPAP 8.4 ± 1.9 cmH₂O, and 52% of the OHS population required supplemental oxygen. During follow-up, 11.3% patients discontinued NIV because of lack of acceptance, and 30.3% patients were switched to CPAP in the OHS cohort. CPAP treatment was withdrawn in 15.7% of the OSAS cohort patients due to non-compliance. No patient needed to switch from CPAP to NIV. The mean daily use at the most recent visit was 6.2 ± 3.0 h/d in patients continuing to use NIV, not significantly different from that observed in the OSAS cohort (5.8 ± 3.2 h/d).

During follow-up, 24.5% of patients with OHS and 14.1% of OSAS patients died ($p < 0.05$). The five year mortality rates were 15.5% and 4.5% respectively. Patients with OHS had a 2-fold increase (OR 2; 95% CI: 1.11–3.60) in the risk of mortality compared with those with OSAS. The main cause of death in the OHS cohort (48%) was cardiovascular diseases (heart failure 8 patients, sudden death 3 patients, ischemic heart disease 1 patient and stroke another 1). Other causes of death were cancer (15%), respiratory failure (11%), infections (11%), and others (15%). Cardiovascular diseases were also the most frequent cause of death in the OSAS cohort (48%). At least one serious cardiovascular event was diagnosed in 43.6% of the patients with OHS and 29.5% of OSAS patients during follow-up ($p = 0.014$). Patients with OHS were at 1.86 fold (OR 1.86; 95% CI: 1.14–3.04) increased risk of having a cardiovascular event compared with those with OSAS. Kaplan-Meier curves for survival and time to first cardiovascular events for the 2 cohorts are shown in Figs. 2 and 3.

Upon univariate analysis, medical history of diabetes, heart failure or arrhythmia, baseline diurnal SaO₂ < 83%, CPAP vs BiPAP at discharge, low levels of IPAP and EPAP at discharge and after titration, lack of adherence to NIV, switching from NIV to CPAP, and the occurrence of cardiorespiratory events during follow-up (particularly, episodes of heart failure) turned out to predict mortality in OHS patients ($p < 0.05$; Table 3). Interestingly, BMI, sleep respiratory variables and starting NIV in the acute clinical setting were not associated with a higher risk of death. When all significant prognostic factors in the univariate study were included in a multivariate analysis, the most powerful predictive factors were the occurrence of cardiovascular events in less than one year of follow up (HR 6.45; $p = 0.029$) and EPAP < 7 cmH₂O after titration (HR 20.88; $p = 0.003$). However, when we discarded those variables linked to the patients' outcome (such as cardiovascular events) and considered only anthropomorphic-, disease-, and treatment-related variables, clinical history of diabetes, baseline diurnal SaO₂ < 83%, EPAP < 7 cmH₂O after titration and adherence to NIV < 4 hours emerged as the most important variables to predict mortality ($p < 0.05$; Table 4).

Discussion

The first aim of this study was to confirm that NIV-treated OHS subjects were at increased mortality risk when compared to CPAP-treated OSAS individuals. OHS patients were found to be 2 times more likely to die. We constructed 2 matched cohorts to minimize confounding variables. However, several inevitable differences, implicit in the OHS definition, were observed: BMI was higher in the OHS cohort and significantly more OHS patients had a history of heart disease. It is therefore difficult to disentangle the impact of obesity from OHS itself. Nevertheless, it should be noted that, in univariate analysis, obesity was not significantly associated with mortality. We found that most of our patients died of heart failure. This is not surprising since it has been reported that patients with OHS are more likely to develop heart failure than obese individuals with eucapnia [22]. On the other hand, death from respiratory failure was infrequent in our experience, a fact that underlines the efficacy of NIV in this setting.

Previous studies showed that patients with OHS may experience higher morbidity and mortality than patients who are similarly obese and have OSAS [22, 23]. In a population of 276

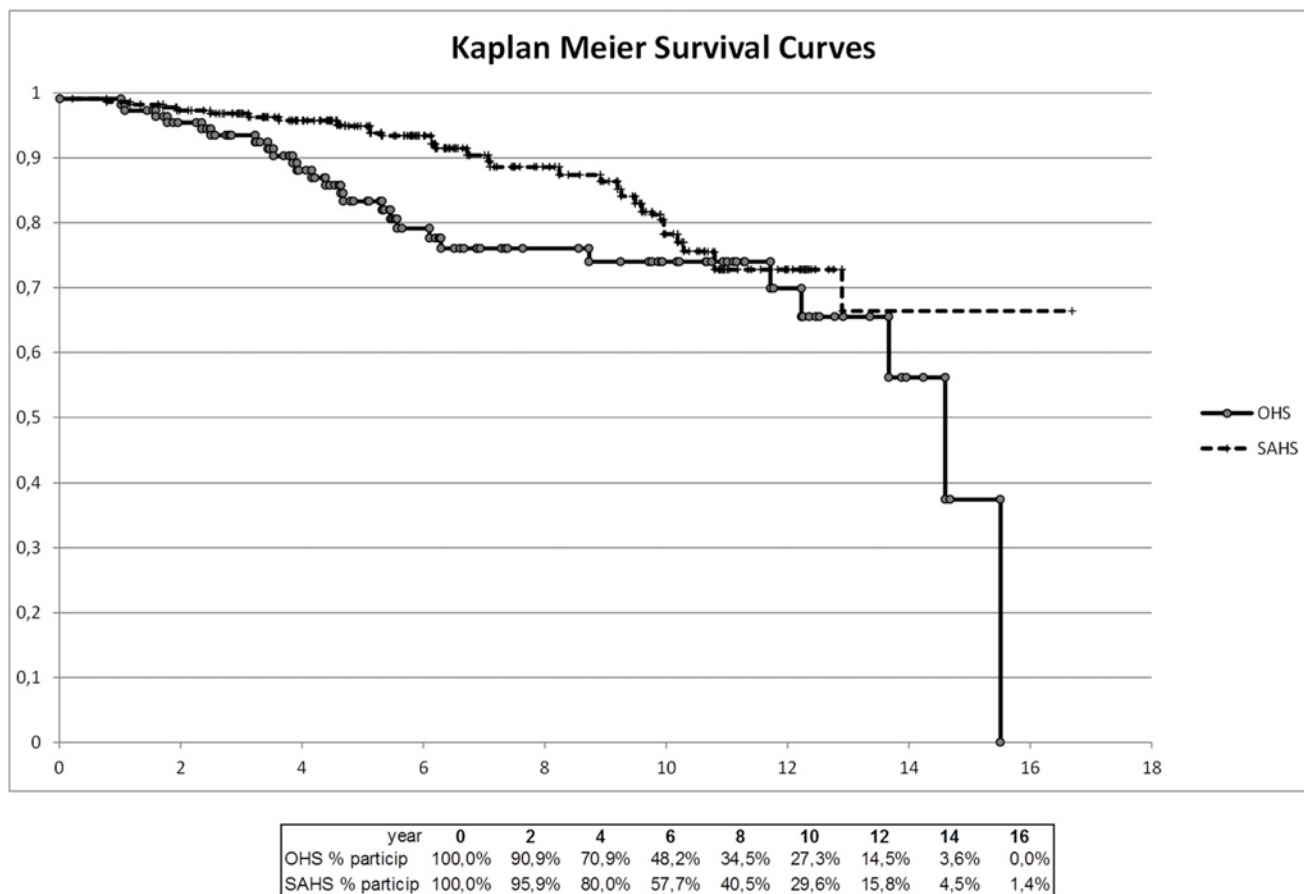


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves for both groups.

doi:10.1371/journal.pone.0117808.g002

individuals who consecutively underwent a PSG for suspected OSAS, OHS patients (38 of them) had a significantly higher prevalence of congestive heart failure than those with OSAS, but non-significantly higher rates of arterial hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia [22]. The explanation for this probably relies on a different inflammatory status and endothelial function between OHS and eucapnic obese patients [24].

Our study showed a high mortality rate among OHS patients (15.5% at 5 years), even when they were correctly diagnosed and treated with NIV. However, our figures were lower to those reported by Priou et al (23% at 5 years) and remarkably lower to those published by Budweisser et al (30% at 5 years) [9, 25]. Mean BMI, adherence to NIV and mean inspiratory and expiratory pressures were similar in the 3 populations with the only disparity of a lower EPAP (about 6 cmH2O) in Budweisser’s study. Therefore, the reasons for the lower mortality rates in our study are unclear but may be related to differences in patient comorbidities or concomitant therapies. Interestingly, 52% of our patients received nocturnal supplemental oxygen after titration in contrast to only 15% in Priou’s series (this rate was not specified in Budweisser’s study). Supplemental oxygen therapy (SOT) was the only independent predictor of mortality in Priou’s report, but the patients who received it were sicker at baseline and the study was limited by its observational design. The use of SOT to prevent nocturnal oxygen desaturation is still an open question, although this therapy failed to demonstrate a survival advantage in other pathologies like COPD [26]. On the other hand, given the high prevalence of heart disease in

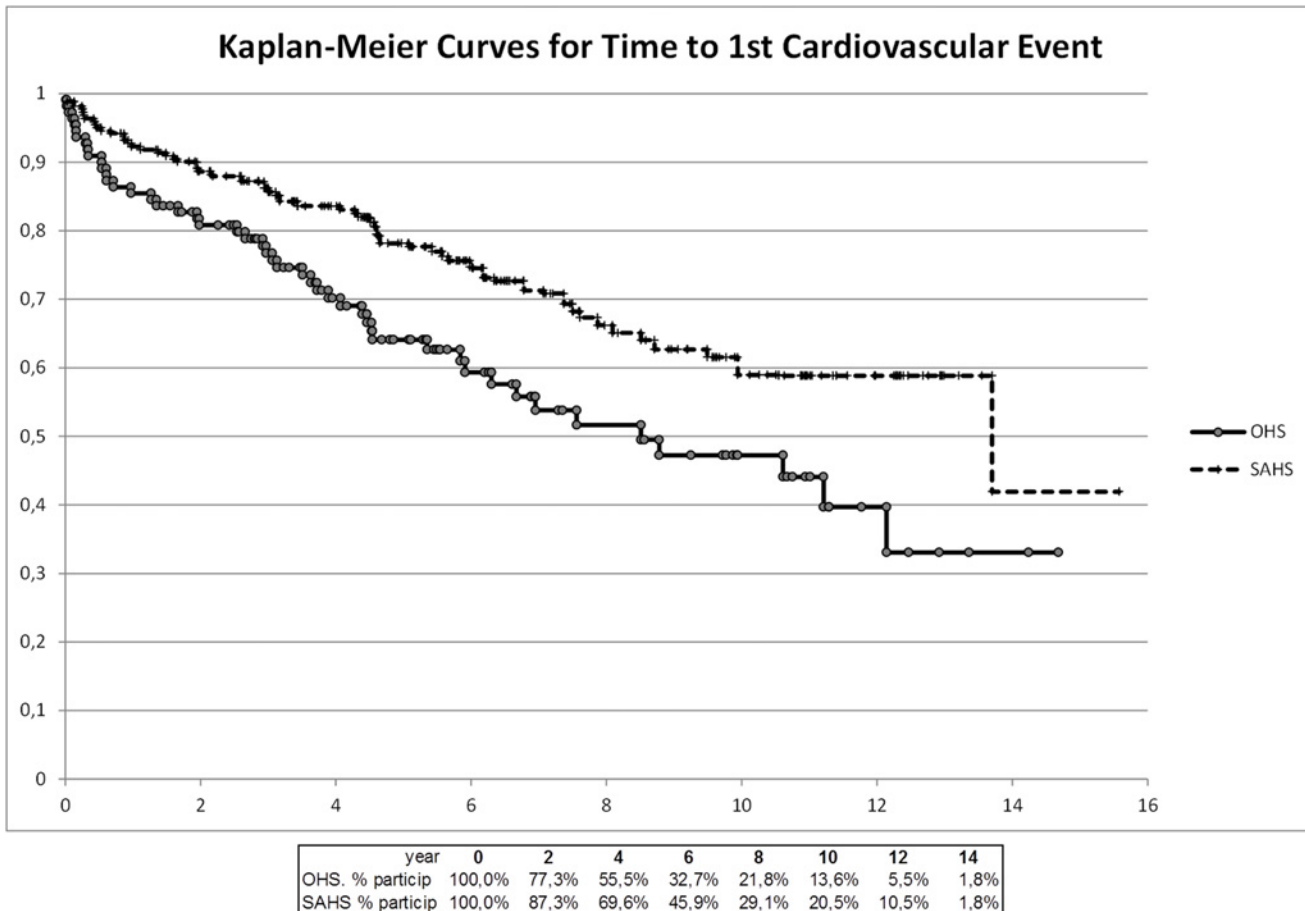


Fig 3. Kaplan Meier curves for time to first cardiovascular event.

doi:10.1371/journal.pone.0117808.g003

OHS patients, the controversial effects of supplemental oxygen on cardiac function must be taken into account. It has been published that oxygen administration can reduce cardiac output [27] in patients with chronic heart failure, but the opposite was also reported [28]. In any case, adding oxygen to NIV was not associated with mortality in our study and the potential role of this therapy in OHS should be prospectively investigated.

We found that clinical history of diabetes, baseline diurnal SaO₂ < 83%, EPAP < 7 cmH₂O after titration and adherence to NIV < 4 hours independently predicted mortality. Given the fact that the majority of death cases were attributable to a fatal cardiovascular event, it should not be surprising that risk factors for cardiac disease—such as diabetes—could predict mortality. It also seems obvious that good adherence to NIV can improve prognosis, as other previous reports have shown [9, 17]. However, since very few patients died during NIV implementation, the association between low baseline diurnal SaO₂ and mortality is far from clear. A theoretical possibility is that low SaO₂ values could reflect an underlying severe cardiac disorder, but we don't have enough data to affirm it. Surprisingly, mortality was neither associated with arterial blood gas values nor with parameters related to respiratory events and gas exchange alterations during sleep, remarking again the effectiveness of nocturnal NIV. The reasons why high EPAP could improve prognosis in OHS patients remain speculative, since data about haemodynamic effects of NIV in this setting are unavailable. Treatment with positive end-expiratory pressure (PEEP) in patients with chronic heart failure is still under debate due to potentially deleterious effect on cardiac output (CO).

Table 3. Univariate analysis of risk factors related to mortality in OHS patients.

	Hazard Ratio	95% CI	P value
Diabetes vs no diabetes	2.56	1.16–5.68	0.020
History of heart failure vs no history of heart failure	3.79	1.49–9.60	0.005
History of arrhythmia vs no history of arrhythmia	2.89	1.28–6.55	0.011
Baseline SaO ₂ < 83% vs SaO ₂ ≥ 83%	2.24	1.02–4.95	0.045
CPAP vs BiPAP at discharge	3.17	1.16–8.64	0.024
EPAP < 7 vs EPAP ≥ 7 cmH ₂ O at discharge	3.74	1.42–9.86	0.008
IPAP ≤ 17 vs IPAP > 17 cmH ₂ O at discharge	3.43	1.44–8.18	0.005
BIPAP switched to CPAP vs no switched to CPAP after titration	0.24	0.07–0.81	0.021
EPAP < 7 vs EPAP ≥ 7cmH ₂ O after titration	3.20	1.03–9.97	0.045
IPAP ≤ 17 vs IPAP > 17 cmH ₂ O after titration	3.03	1.13–8.12	0.027
Adherence < 4 vs adherence ≥ 4 hours	3.28	1.42–7.61	0.006
CVE during follow-up vs no CVE	8.40	2.51–28.15	<0.00001
HF vs no HF	6.40	2.56–16.02	<0.00001
Cardiorespiratory events vs no cardiorespiratory events	9.01	2.70–30.11	<0.00001
Time to the first CVE < 1 year vs ≥ 1 year	7.87	3.18–19.47	<0.00001

SaO₂: oxygen saturation; NIV: non invasive ventilation; CPAP: continuous positive airway pressure; EPAP: expiratory positive airway pressure; IPAP: inspiratory positive airway pressure; BiPAP: bilevel positive airway pressure; CVE: cardiovascular events; HF: heart failure.

doi:10.1371/journal.pone.0117808.t003

Early investigations in animals found that PEEP exerted unfavourable haemodynamic effects [29]. However, the theoretical concerns were not reproduced in the clinical setting and a number of mechanisms for the haemodynamic improvement observed with PEEP in patients with heart failure have been described [30]. Anyway, the effects of high ventilatory pressures in OHS haemodynamics should be prospectively investigated in this population of patients.

Although the study is limited by sample size, it should be considered that we only included severe OHS patients. The resulting sample has the advantage of being homogeneous and relatively large. Another limitation of this study is its observational nature. Although we tried to avoid confounding factors by matching the 2 cohorts, a prospective study is preferred to remove them all. In addition, data may be missing, although all the patients were managed by the same medical staff, employing a homogeneous algorithm and, in consequence, very few patients were excluded because lack of fundamental data. Moreover, our results are consistent with available research.

In conclusion, our data demonstrate that the mortality of severe OHS patients is high and substantially worse than that of OSAS subjects, even when properly managed and treated from a respiratory perspective. Only few items were able to predict mortality in OHS, namely clinical history of diabetes, baseline diurnal SaO₂ < 83%, EPAP < 7 cmH₂O after titration and adherence to NIV < 4 hours. The protective role of high EPAP should be investigated in a prospective study but, in our opinion, an exhaustive evaluation and treatment of cardiovascular risk

Table 4. Independent predictors of mortality on Multivariate Analysis for OHS patients.

	Hazard Ratio	95% CI	P value
Diabetes vs no diabetes	5.28	1.51–18.50	0.009
Adherence < 4 vs adherence ≥ 4 hours	9.84	2.69–35.98	0.001
SaO ₂ < 83% vs SaO ₂ ≥ 83%	7.50	2.15–26.15	0.002
EPAP < 7 vs EPAP ≥ 7 cmH ₂ O (after titration)	4.12	1.05–16.16	0.043

doi:10.1371/journal.pone.0117808.t004

factors and cardiac dysfunction is fully warranted in view of our results. These findings contribute to the growing body of knowledge showing that severe OHS should be considered a systemic disease that encompasses respiratory, metabolic and cardiovascular components that require a multimodal therapeutic approach.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LPdL RG OCA SdlFS LMM. Performed the experiments: OCA. Analyzed the data: OCA LPdL SdlFS RG. Contributed reagents/materials/analysis tools: OCA LPdL SdlFS RG LMM JCC AGQ. Wrote the paper: LPdL OCA RG SdlFS LMM. Make substantial contributions to interpretation of data: OCA LPdL SdlFS RG LMM JCC AGQ. Draft the submitted article and revised it critically for important intellectual content: OCA LPdL SdlFS RG LMM JCC AGQ. Provide final approval of the version to be published: OCA LPdL SdlFS RG LMM JCC AGQ.

References

1. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, et al. (2001) The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 120: 369–76. PMID: [11502631](#)
2. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, et al. (2004) Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 116: 1–7. PMID: [14706658](#)
3. Pepin JL, Chouri-Pontarollo N, Orliaguet O, Lévy P (2005) Alveolar hypoventilation during sleep and domiciliary assisted ventilation. *Rev Mal Respir* 22: 113–25. PMID: [15968764](#)
4. Rabec CA (2002) Obesity hypoventilation syndrome What's in a name? *Chest* 122: 1498. PMID: [12377896](#)
5. Bandyopadhyay T (2004) Obesity-hypoventilation syndrome. The name game continues. *Chest* 125: 352. PMID: [14718471](#)
6. Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vázquez Caruncho M, et al. (2008) Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration* 75: 34–9. PMID: [17622772](#)
7. Littleton SW, Mokhlesi B (2009) The Pickwickian syndrome: obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med* 30: 467–78. doi: [10.1016/j.ccm.2009.05.004](#) PMID: [19700045](#)
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, et al. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328: 1230–1235. PMID: [8464434](#)
9. Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, et al. (2010) Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 138: 84–90. doi: [10.1378/chest.09-2472](#) PMID: [20348200](#)
10. Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Pérez-Ronchel J, et al. (2005) Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 128: 624–33. PMID: [16100147](#)
11. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, et al. (2009) Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 6: e1000132. doi: [10.1371/journal.pmed.1000132](#) PMID: [19688045](#)
12. Cabrera Lacalzada C, Díaz-Lobato S (2008) Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *Eur Respir J* 32:817–8. doi: [10.1183/09031936.00059508](#) PMID: [18757711](#)
13. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Available at: <http://issuu.com/separ/docs/pii-sahs?e=3049452/2568844>.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. (2005) ATS/ERS task force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26: 319–38. PMID: [16055882](#)
15. Quanjer PH, Trammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, et al. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 6: Suppl. 16, 5S–40S.
16. Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardised terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Los Angeles, Brain Information Service/Brain Research Institute. NIH publication No 268.

17. Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vázquez Caruncho M, et al. (2005) Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 128: 587–94. PMID: [16100142](#)
18. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, et al. (1993) Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147: 887–95. PMID: [8466125](#)
19. Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia. Available: <http://www.sergas.es/Docs/Profesional/InvestigacionSanitaria/Ceic/PNT%20novembro%202010%20castelan.pdf>. Accessed November 20, 2013.
20. Galimberti S, Valsecchi MG (2013) Multivariate permutation test to compare survival curves for matched data. *BMC Medical Research Methodology* 13: 16. doi: [10.1186/1471-2288-13-16](#) PMID: [23399031](#)
21. Schoenfeld DA, Tsiatis AA (1987) A modified log-rank test for highly stratified data. *Biometrika* 74: 167–175.
22. Trakada GP, Steiropoulos P, Nena E, Constandinidis TC, Bouros D (2010) Prevalence and clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing symptoms in northern Greece. *Sleep Breath* 14: 381–6. doi: [10.1007/s11325-010-0360-5](#) PMID: [20495963](#)
23. Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH (2001) The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 120: 377–83. PMID: [11502632](#)
24. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, et al. (2009) Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS One* 4: e6733. doi: [10.1371/journal.pone.0006733](#) PMID: [19701463](#)
25. Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M (2007) Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 261: 375–83. PMID: [17391112](#)
26. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, et al. (1999) A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 14: 1002–8. PMID: [10596681](#)
27. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, et al. (1996) Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 353–7. PMID: [8557905](#)
28. Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N, Sakurai S, et al. (2009) Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 73: 299–304. PMID: [19122308](#)
29. Rankin JS, Olsen CO, Arentzen CE, Tyson GS, Maier G, et al. (1982) The effects of airway pressure on cardiac function in intact dogs and man. *Circulation* 66: 108–20. PMID: [7044610](#)
30. Grace MP, Greenbaum DM (1982) Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 10: 358–60. PMID: [7042203](#)