

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEA
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAOS) ASOCIADO A
SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD (SHO) :
PRESIÓN POSITIVA CONTINUA (CPAP) VERSUS
VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA BI-NIVEL (BIPAP)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Julio Hernández Vázquez

Bajo la dirección de los doctores

Javier de Miguel Díez
Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA
DEL SUEÑO (SAOS) ASOCIADO A SÍNDROME DE
HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD (SHO): PRESIÓN POSITIVA
CONTINUA (CPAP) VERSUS VENTILACIÓN CON
PRESIÓN POSITIVA BI-NIVEL (BIPAP)**

TESIS DOCTORAL

JULIO HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

MADRID 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**“Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) asociado a
síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO): presión positiva continua (CPAP)
versus ventilación con presión positiva bi-nivel (BiPAP)”**

TESIS DOCTORAL

JULIO HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

Directores:

**Javier de Miguel Díez
Carlos Pérez de Oteyza**

MADRID 2012

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

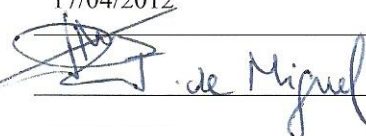
-Los Doctores D. Javier de Miguel Díez y D.Carlos Pérez de Oteyza, Profesores del Departamento de Medicina de la U.Complutense,

Informan:

-Que el trabajo de investigación clínica titulado "Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) asociado a síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO): presión positiva continua (CPAP) versus ventilación con presión positiva bi-nivel (BiPAP)", ha sido realizado por D. JULIO HERNÁNDEZ VÁZQUEZ bajo nuestra dirección y supervisión constante.

-Que el trabajo reúne los requisitos metodológicos y científicos suficientes para ser considerado como una tesis doctoral, por lo cual autorizamos su presentación en el Departamento de Medicina de la UCM para su admisión al trámite de lectura ante el tribunal correspondiente y optar al título de Doctor en Medicina.

Fecha 17/04/2012

Firma 

D.N.I

Fecha 17/04/2012

Firma 

D.N.I

Fecha

Firma

D.N.I

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA (7)

artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre	- Prof. D. JESUS MILLÁN NUÑEZ-CORTÉS	<input checked="" type="checkbox"/> INTERNO	D.N.I	-
Centro	- FACULTAD DE MEDICINA - UCM.			
Nombre	- Prof. D. LUIS CALLOL SÁNCHEZ		D.N.I	-
Centro	- FACULTAD DE MEDICINA - UCM.			
Nombre	-		D.N.I	-
Centro	-			

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO (3)


(Se deberá reflejar la aprobación de la admisión a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

DR. D. RAFAEL ENRÍQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UCM Y RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA INTERNA

INFORMA:

Que D. Julio Hernández Vázquez ha presentado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid su trabajo de tesis doctoral titulado "Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) asociado a síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO): presión positiva continua (CPAP) versus ventilación con presión positiva bi-nivel (BiPAP)", que ha sido dirigido por los profesores, D. Javier de Miguel Díez y D. Carlos Pérez de Oteyza. Tras su oportuna valoración, este Departamento da su conformidad para que la mencionada tesis sea elevada a la Comisión de Doctorado de la Universidad, se proceda a la tramitación que corresponda, y si se estima conveniente, pueda ser aprobada para su estudio por el Tribunal nombrado al efecto.

Fecha - 11/05/2012

Firma 
Director
Departamento de Medicina
Prof. D. Rafael Enríquez de Salamanca

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
DE LA UCM


A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

D. Julio Hernández Vázquez

Titulado: “TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAOS) ASOCIADO A SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN-OBESIDAD (SHO): PRESIÓN POSITIVA CONTINUA (CPAP) VERSUS VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA BI-NIVEL (BiPAP)”

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las **NORMAS DE CALIDAD APROBADAS POR ESTE DEPARTAMENTO PARA LA ELABORACIÓN DE LAS TESIS DOCTORALES** (cuya copia se adjunta) y cumple los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 11 de mayo de 2012

Director
Departamento de Medicina

Prof. D. Rafael Enríquez de Salamanca

Director Dpto. Medicina

A Charo, Julio, Pablo y Diego

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado en primer lugar a Charo, a Julio, a Pablo y a Diego, con todo cariño.

También quiero dar las gracias a mis padres, M^a Teresa y Julio, a mis hermanos, a mi suegro y a mis cuñados, que ya merecían todo mi agradecimiento, pero que además siempre me han animado e insistido en no rendirme y a seguir adelante con la tesis doctoral a pesar de las dificultades.

Por supuesto, quiero agradecer al Dr. Javier de Miguel Díez y al Dr. Carlos Pérez de Oteyza su apoyo y sus lecciones, tanto desde el punto de vista clínico, como científico y personal. Sin su constancia y sus consejos no habría sido posible finalizar este trabajo.

Muchas gracias a Virginia Sebastián Ibáñez, de la Unidad de Soporte a la Investigación Clínica del Área para la Gestión del Conocimiento, Calidad e Investigación del Hospital Infanta Leonor, por su rapidez en aplicar sus conocimientos estadísticos y dejar todo bien atado para que quede lo más claro posible.

También quiero agradecer su apoyo a mis compañeros neumólogos del Hospital Infanta Leonor (M^a Jesús, Belén, Carmen, Vanesa, África, Yuny e Ismael) expresándoles mi admiración por su esfuerzo y su dedicación para con los pacientes, reconociendo el gran esfuerzo que supone abrir (y hacer que funcione) un Servicio de Neumología.

A todos vosotros muchas gracias de corazón.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	23
ABREVIATURAS	27
INTRODUCCIÓN	33
1.- Definición de síndrome de apnea obstructiva del sueño	35
2.- Definición del síndrome de hipoventilación obesidad	37
3.- Asociación del síndrome de apnea del sueño y el síndrome de hipoventilación obesidad	37
4.- Fisiopatología del síndrome de apnea obstructiva del sueño	40
5.- Fisiopatología del síndrome de hipoventilación obesidad	46
6.- Epidemiología y factores de riesgo para el síndrome de apnea obstructiva del sueño	53
7.- Presentación clínica del síndrome de apnea obstructiva del sueño	60
8.- Diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño	64
9.- Complicaciones del síndrome de apnea obstructiva del sueño	68
10.- Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño	71
10.1.- Medidas generales.....	71
10.2.- Otras medidas menos efectivas.....	72
10.3.- Medidas específicas.....	72
10.3.1.- Terapia posicional.....	74
10.3.2.- Presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) y sus variedades terapéuticas.....	74
10.3.3.- Dispositivos orales.....	80
10.3.4.- Tratamiento quirúrgico.....	81
10.3.4.1.- <i>Traqueostomía</i>	81

10.3.4.2.- Cirugía del paladar.....	81
10.3.4.3.- Cirugía maxilofacial.....	82
11.- Clínica y diagnóstico del síndrome de hipoventilación obesidad.....	82
12.- Tratamiento del síndrome de hipoventilación obesidad.....	84
12.1.- Tratamiento farmacológico.....	84
12.2.- Tratamiento de las comorbilidades.....	85
12.3.- Traqueostomía.....	85
12.4.- Oxigenoterapia.....	85
12.5.- Pérdida de peso.....	86
12.6.- Terapia con presión positiva.....	87
12.6.1.- Presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP).....	87
12.6.2.- Ventilación con presión positiva (VPP)	88
12.6.2.1.- Presión positiva binivel sobre la vía aérea (BiPAP).....	88
12.6.2.2.- Ventilación con presión positiva ciclada por volumen (VPPCV).....	89
HIPÓTESIS.....	91
OBJETIVOS.....	95
1.- Objetivo principal.....	97
2.- Objetivos secundarios.....	97
MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
1.- Diseño.....	101
2.- Selección de enfermos.....	101
3.- Sistemática de estudio.....	101
4- Poligrafía nocturna.....	103
5.- Pruebas de función respiratoria.....	106

5.1.- Espirometría.....	107
5.2.- Gasometría arterial.....	108
6.- Cuestionarios.....	108
7.- Estudio estadístico.....	109
7.1.- Tamaño muestral.....	109
7.2.- Análisis estadístico de los datos.....	110
7.2.1.- Descripción de las variables del estudio.....	110
7.2.2.- Comparación entre tratamientos basalmente, a los 3 y 12 meses.....	110
7.2.3.- Evolución de los pacientes tratados con BiPAP y CPAP a partir del momento basal, a los 3 y 12 meses.....	111
RESULTADOS.....	113
1.- Análisis general antes de iniciar tratamiento.....	115
2.- Análisis de ambos grupos al comienzo del estudio.....	118
3.- Análisis evolutivo de ambos grupos por separado.....	121
3.1.- El índice de masa corporal.....	121
3.2.- Las pruebas funcionales respiratorias.....	123
3.3.- Los parámetros gasométricos.....	123
3.4.- El test de Epworth.....	128
3.5.- Cuestionario de los resultados funcionales del sueño (FOSQ).....	129
4.- Análisis comparativo entre ambos grupos a los 3 y 12 meses.....	131
4.1.- Comparación de ambos grupos al tercer mes.....	131
4.2.- Comparación de ambos grupos a los 12 meses.....	134
DISCUSIÓN.....	137
1.- Parámetros del sueño.....	139

2.- Parámetros gasométricos	144
3.- Pruebas funcionales respiratorias	149
4.- Test de Epworth y cuestionario del impacto funcional del sueño	150
5.- Aspectos económicos	151
6.- Limitaciones	153
7.- Otras consideraciones	153
CONCLUSIONES	155
ANEXOS	159
Anexo 1.- Test de Epworth.....	161
Anexo 2.- Cuestionario de los resultados funcionales del sueño (FOSQ)	162
BIBLIOGRAFÍA	169

RESUMEN

“Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) asociado a síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO): presión positiva continua (CPAP) versus ventilación con presión positiva bi-nivel (BiPAP)”

OBJETIVOS

El objetivo principal es valorar la eficacia del tratamiento con BiPAP en comparación con CPAP sobre la disminución de la $p\text{CO}_2$ en pacientes con SAOS y SHO, a los 3 y 12 meses del inicio de su aplicación. Los objetivos secundarios son comparar la evolución de los pacientes tratados con BiPAP con la de los tratados con CPAP en términos de mejoría de la $p\text{O}_2$ diurna, cambios en las pruebas de función respiratoria (FEV_1 y FVC), control de la somnolencia que conlleva el SAOS medida mediante el test de Epworth (TE) y cambios en la calidad de vida, medida mediante el Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ).

MATERIAL Y MÉTODOS

Los enfermos diagnosticados de SAOS mediante poligrafía respiratoria nocturna que cumplieran los criterios de inclusión fueron valorados además mediante un estudio funcional respiratorio (gasometría arterial basal y espirometría) en situación basal. Además cada paciente realizó el TE y el FOSQ. Estos estudios se efectuaron antes de la instauración de cualquier medida terapéutica. En una segunda fase, los pacientes que según criterios clínicos y poligráficos precisaban tratamiento específico fueron randomizados a recibir CPAP o BiPAP, realizando una titulación posterior para confirmar la desaparición de los eventos nocturnos. Ambos grupos de enfermos fueron evaluados de nuevo a los 3 y a los 12 meses, repitiéndose el mismo estudio funcional respiratorio (espirometría y gasometría arterial basal), y los cuestionarios (TE y FOSQ). El programa estadístico utilizado fue PASW Statistics versión 19.0 (IBM-SPSS Inc., EE.UU.) y EPIDAT 3.1. (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España).

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes diagnosticados de SAOS y SHO. Todos los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) mayor que 30 kg/m^2 , un índice de apnea hipopnea (IAH) mayor que 10 eventos/hora y una insuficiencia respiratoria global con una $p\text{CO}_2$ diurna y/o nocturna mayor que 45 mmHg. No se apreciaron diferencias entre grupos al comienzo del estudio. A los 3 meses en el grupo CPAP se apreciaron diferencias significativas respecto a la situación inicial en el TE y en el FOSQ, quedando la $p\text{CO}_2$ y la $p\text{O}_2$ próximas a la significación estadística (0.055 y 0.078 respectivamente). En el grupo BiPAP se apreciaron diferencias en $p\text{CO}_2$, FEV_1 , FVC y TE (la $p\text{O}_2$ quedó con $p = 0.062$). Al año hubo diferencias respecto al inicio de tratamiento en $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, $s\text{O}_2$, y TE en el grupo CPAP, y en $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ y $s\text{O}_2$ en el grupo BiPAP. Cuando se comparó el grupo CPAP con el grupo BiPAP a los 3 meses solamente se apreciaron diferencias significativas en la $p\text{O}_2$ y en la $s\text{O}_2$ a favor del grupo tratado con BiPAP. Al comparar los grupos a los 12 meses de tratamiento únicamente hubo diferencias en la $p\text{O}_2$ a favor del grupo BiPAP, no observando diferencias en el resto parámetros ($p\text{CO}_2$, $s\text{O}_2$, IMC, FEV_1 , FVC, TE y FOSQ).

CONCLUSIONES

Tanto la CPAP como la BiPAP se muestran eficaces en corregir los trastornos gasométricos de los pacientes con SAOS y SHO, sin apreciarse diferencias significativas en la $p\text{CO}_2$ entre uno u otro dispositivo ni a los 3 ni a los 12 meses.

ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de la varianza

BiPAP: Presión positiva binivel sobre la vía aérea

CPAP: Presión positiva continua sobre la vía aérea

DAM: Dispositivo de avance mandibular

DE: Desviación estándar

DO: Dispositivo oral

EEG: Electroencefalograma

EMG: Electromiograma

EOG: Electrooculograma

EPAP: Presión positiva espiratoria sobre vía aérea

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERAM: Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FOSQ: Cuestionario de los resultados funcionales del sueño

FVC: Capacidad vital forzada

H: Hombres

HTA: Hipertensión arterial sistémica

IA: Índice de apnea

IAH: Índice de apnea-hipopnea

IAR: Índice de alteración respiratoria

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IDO4: Índice de desaturación de oxígeno mayor del 4% por hora

IER: Índice de eventos respiratorios

IMC: Índice de masa corporal

IPAP: Presión positiva inspiratoria sobre vía aérea

Kg: Kilogramos

M: Mujeres

ml: Mililitros

MLG: Modelo lineal general

mmHg: Milímetros de mercurio

NIPPV: Ventilación nasal a presión positiva intermitente

NPY: Neuropeptido Y

PAP: Presión positiva sobre vía aérea

pCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono

pO₂: Presión arterial de oxígeno

PSG: Polisomnografía

R: Ronquido

RAVAS: Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior

REM: Movimiento rápido ocular

RIQ: Rango intercuartílico

RM: Resonancia magnética

S: Somnolencia

SAOS: Síndrome de apnea hipopnea del sueño

SHO: Síndrome de hipoventilación-obesidad

sO₂: Saturación de oxígeno arterial

sO_{2c}: Saturación de oxígeno capilar

TAC: Tomografía axial computerizada

TC80%: Porcentaje del tiempo de sueño con saturación de oxígeno menor del 80%

TC90%: Porcentaje del tiempo de sueño con saturación de oxígeno menor del 90%

UPPP: Úvulopalatofaringoplastia

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

VPP: Ventilación con presión positiva

VPPCV: Ventilación con presión positiva ciclada por volumen

vs: Versus

INTRODUCCIÓN

1.- DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por el colapso de la vía aérea durante el sueño de forma repetitiva. Los resultados de la reducción o cese del flujo inspiratorio producen una caída de la oxigenación, un incremento de la presión intratorácica y fragmentación del sueño. Estos fenómenos que ocurren durante el sueño, originan una gran variedad de complicaciones neurofisiológicas y cardiovasculares, que incluyen hipersomnolencia, deterioro cognitivo, hipertensión pulmonar y sistémica, arritmias, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

El SAOS se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Estos episodios se miden con el Índice de Alteración Respiratoria (IAR). Un IAR ≥ 5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirma el diagnóstico. El IAR se define como el número de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) por hora de sueño. En general, cuanto mayor es el IAR, mayor es la severidad de los síntomas.

Una apnea es la interrupción del flujo aéreo durante más de 10 segundos, y puede ser obstructiva (cuando durante esta apnea se realiza un esfuerzo respiratorio continuo), central (no existe flujo aéreo ni esfuerzo respiratorio) o mixta (cuando comienza como una apnea central pero según se desarrolla se convierte en obstructiva). En la mayoría de los pacientes con SAOS se suelen dar apneas obstructivas y mixtas.

La hipopnea es definida como la reducción claramente discernible de la señal respiratoria ($> 30\%$ y $< 90\%$) que cursa con una disminución de la saturación $> 3\%$ y/o un microdespertar en el electroencefalograma. Las hipopneas pueden producir

alteraciones clínicas similares a las producidas por las apneas, aunque las apneas se suelen asociar a mayores desaturaciones de oxihemoglobina (1).

El SAOS puede presentarse de forma individual o coexistir con otros síndromes (síndrome de hipoventilación-obesidad, apnea central del sueño, síndrome de resistencia de la vía aérea superior). Los pacientes con SAOS no suelen tener hipercapnia ($p\text{CO}_2$ mayor que 45 mmHg) durante la vigilia (2).

Las apneas centrales del sueño son mucho menos frecuentes que el SAOS y se asocian a menudo con un daño neurológico subyacente. Se caracterizan por episodios repetidos de apnea durante el sueño sin que se aprecie ningún esfuerzo de los músculos respiratorios. Las personas que padecen apneas centrales durante el sueño se quejan al igual que en el SAOS de hipersomnolencia diurna por fragmentación del sueño secundaria a las apneas. La fisiopatología de la apnea central del sueño se halla en alteraciones en la transmisión del impulso ventilatorio a los músculos respiratorios. El diagnóstico de la apnea central del sueño se realiza mediante polisomnografía, que demuestra episodios recurrentes de apnea en ausencia de movimiento de la pared torácica y abdominal (3).

El síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior (RAVAS) produce síntomas similares a los del SAOS (4). Este síndrome se caracteriza por la repetición de arousals secundarios a una resistencia aumentada de la vía aérea, produciendo un ronquido en *crescendo* (4). Al final de un episodio de ronquido en *crescendo* se produce el arousal, por lo que vuelve a disminuir bruscamente la resistencia aérea y temporalmente desaparece el ronquido. Hay que destacar que no se producen apneas ni descensos significativos de la saturación de oxihemoglobina. Los arousals que se

producen en el síndrome de RAVAS serían análogos a los del SAOS, causando fragmentación del sueño y somnolencia diurna (5,6).

2.- DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD

El Síndrome de Hipoventilación-Obesidad (SHO) se caracteriza por la coexistencia de obesidad e insuficiencia respiratoria hipercápnica, no justificable por causa neuromuscular, mecánica o metabólica (7,8). Se ha propuesto un origen central asociado a alteraciones mecánicas pulmonares o de la pared torácica provocadas por la obesidad. En su forma clásica se caracteriza por hipersomnolencia, disnea, hipoxemia que se puede acompañar de cianosis, policitemia y plétora, e hipertensión pulmonar que provocará fallo ventricular derecho. El SHO también es conocido como síndrome de Pickwick, haciendo referencia a “Joe”, personaje del libro “Posthumous Papers of the Pickwick Club” de Charles Dickens, que era descrito como “un chico extraordinariamente obeso, que podía quedarse de pie con los ojos cerrados”, y que presentaba hipersomnolencia, cara congestiva, edemas, y un ronquido muy ruidoso (2,9).

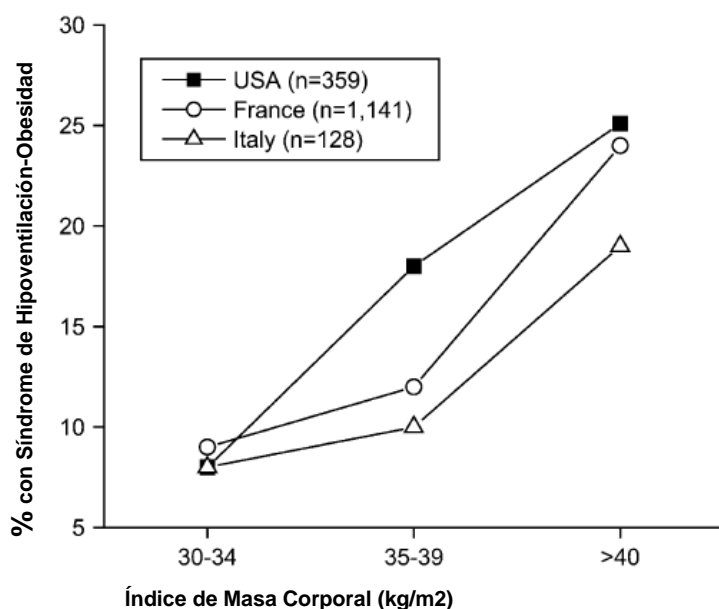
3.- ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO Y EL SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD

La obesidad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo del SAOS, hasta el extremo de que estudios llevados a cabo en unidades destinadas a la obesidad

mórbida, ponen de manifiesto una prevalencia de SAOS en estos pacientes en torno al 40% (10). Por otra parte, se ha visto que de un 10 a un 20% de los pacientes con SAOS presentan obesidad, hipercapnia e hipoxemia nocturna, es decir, SHO y esta prevalencia es aún mayor en el subgrupo de pacientes con obesidad mórbida (figura 1) (11-18). Aproximadamente el 90% de los trastornos del sueño que presentan los pacientes con SHO consiste en un SAOS. El 10% restante de los pacientes con SHO presentan un índice de Apnea-Hipopnea (IAH) menor de 5. El trastorno ventilatorio del sueño que presenta este subgrupo de pacientes ha sido etiquetado como hipoventilación del sueño, definida como el incremento de la pCO_2 durante el sueño en más de 10 mmHg respecto a la vigilia o como una desaturación de oxígeno significativa que no se puede explicar por la presencia de apneas obstructivas o hipopneas (18).

Podría ser que la hipoxemia e hipercapnia frecuentes e intensas que aparecen en el SAOS severo, principalmente en el sueño REM, pueden actuar como mecanismos favorecedores del desarrollo de hipoventilación alveolar diurna en algunos obesos. Otra posibilidad es que el aumento del trabajo respiratorio y la ineficacia de los músculos respiratorios en las personas obesas, conlleve a una imposibilidad de recuperación entre los períodos apneicos y los períodos con respuesta compensadora con hiperventilación normal. La consecuencia sería una mayor alteración de los gases arteriales, con mayor desaturación nocturna y con aparición de hipercapnia diurna. Ambas teorías se ven apoyadas por el incremento en la respuesta ventilatoria y la corrección de la hipercapnia que se observa como respuesta al tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) en una gran parte de los pacientes con SAOS. Sin embargo, esto no ocurre en todos los casos, lo que expresa que en algunas ocasiones, pueda existir una alteración independiente del control de la ventilación (19).

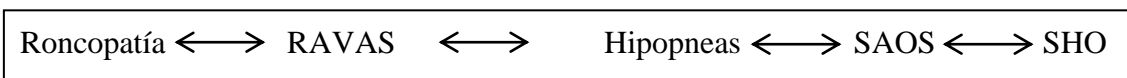
Figura 1.- Prevalencia del Síndrome de Hipoventilación-Obesidad (SHO) en pacientes con Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) según el Índice de Masa Corporal (IMC) en Estados Unidos de América (EE.UU.), Francia e Italia. En el estudio de EE.UU. el IMC medio era de 43 kg/m² y el 60% de los pacientes presentaban un IMC mayor que 40 kg/m². En contraste, el IMC medio del estudio francés era de 34 kg/m² y solo el 15% de los pacientes tenían un IMC mayor que 40 kg/m². Se podría deducir que en los EE.UU. el SHO tiene una mayor prevalencia debido a su importante epidemia de obesidad (11).



Hay autores que consideran que el SAOS y el SHO forman parte de un espectro de trastornos respiratorios del sueño que iría desde el simple ronquido hasta el SHO (figura 2). Este concepto de evolución a lo largo de estas etapas es interesante (aunque no ha sido demostrado), ya que se correspondería con la historia natural de la enfermedad. Así la ganancia o pérdida de peso, sería uno de los factores que modificaría la gravedad de la patología del paciente (2). Otros factores que se modifican más

rápidamente que la obesidad pueden trasladar al paciente también de forma rápida por el espectro de los trastornos respiratorios del sueño (20). Por ejemplo el alcohol puede empeorar el grado de trastorno respiratorio del sueño por su acción depresora sobre la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea. El alcohol, la medicación sedante o hipnótica puede hacer que una persona sana ronque, y que otra persona con roncopatía tenga apneas obstructivas durante el sueño.

Figura 2.- Espectro de los trastornos respiratorios del sueño. (RAVAS: Resistencia Aumentada de la Vía Aérea Superior; SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño; SHO: Síndrome de Hipoventilación Obesidad).



4.- FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La fisiopatología de las apneas obstructivas del sueño tiene un componente anatómico y otro neurológico. La vía aérea superior puede ser estrecha anatómicamente, incluso durante la vigilia, debido a estructuras de tejidos blandos de gran tamaño

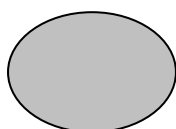
(incluyendo el tamaño de la lengua, el paladar blando y las paredes faríngeas laterales) o porque existen alteraciones óseas (retrognatia, micrognatia). Estos estrechamientos la predisponen al colapso durante el sueño.

La vía aérea superior es una estructura extremadamente complicada que realiza diferentes funciones fisiológicas (vocalización, respiración y deglución). El colapso de la vía aérea superior en el SAOS se produce en las estructuras constituidas por tejidos blandos de las paredes laterales (pared lateral faríngea y grasa parafaríngea) de la región retropalatina (velofaringe) y/o de la retroglosa (hipofaringe). Se ha observado que en el 50% aproximadamente de los pacientes con SAOS el colapso se produce a nivel de la velofaringe, ocasionándose en la hipofaringe en el resto de pacientes, aunque en algunos pacientes el colapso es en ambas localizaciones (21,22). En un paciente específico con SAOS, el colapso se suele producir siempre en el mismo sitio, de forma que las apneas son reproducibles de un episodio a otro (2).

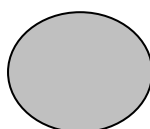
Los estudios por imagen utilizando resonancia magnética (RM) o tomografía axial computerizada (TAC) han evidenciado que mientras el paciente está despierto, la vía aérea superior presenta un calibre habitualmente menor que el de aquellas personas que no tienen un SAOS, de igual manera que la morfología es diferente en los sujetos apneicos que en los que no lo son (5,21,23). En la mayoría de los pacientes estudiados se ha visto que la vía aérea se encuentra estrechada en algunas regiones anatómicas críticas, como son la nariz, la velofaringe y la hipofaringe; en cambio, en algunos pacientes existe una causa específica de estrechamiento de la vía aérea que es evidente a la exploración física como son los pólipos nasales, la hipertrofia tonsilar y adenoidea, el paladar elongado, la úvula hipertrófica o la macroglosia, junto con la hipoplasia maxilar y mandibular. En la vía aérea superior normal el eje mayor está orientado de forma horizontal, pero en un sujeto que padece apneas este diámetro lateral de la vía aérea está

reducido de forma considerable, conservándose en cambio el diámetro anteroposterior. Por lo tanto, en los sujetos con SAOS predomina el diámetro anteroposterior (figura 3). Se postula que esta disposición de la vía aérea contrarresta la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, predisponiendo a las apneas durante el sueño (24).

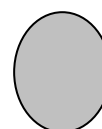
Figura 3.- Diagrama esquemático de la vía aérea superior en una persona normal, en una persona roncadora y en una con apneas. La vía aérea normal tiene una orientación con el diámetro lateral mayor que el anteroposterior. En un paciente con apneas durante el sueño la vía aérea se ve estrechada por su diámetro lateral, pasando el diámetro anteroposterior a ser el mayor. En los pacientes roncadores se produciría una situación intermedia.



Normal



Roncopatía



Apneico

Este estrechamiento lateral de la vía aérea superior refleja la importancia de los tejidos blandos laterales a la hora de modular el calibre de ésta. La obesidad, o más concretamente el tener un cuello de gran diámetro, es un factor de riesgo para la apnea del sueño (20,25,26). La pérdida de peso hace que la vía aérea sea menos colapsable, mejorando los trastornos respiratorios del sueño (20,27). Por esta razón se pensó que un depósito aumentado de tejido adiposo en la pared parafaríngea lateral supondría un

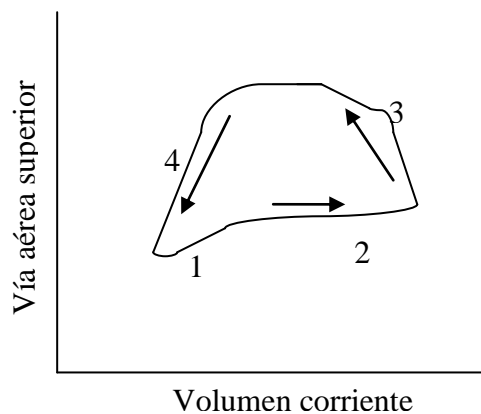
estrechamiento de la vía aérea por compresión, pero un estudio demostró que este estrechamiento en personas apneicas se explica por una debilidad aumentada de las paredes laterales en lugar de por compresión debida a los acúmulos de grasa parafaríngeos (28). Otros estudios de imagen han demostrado que el volumen total de tejido adiposo que rodea a la vía aérea superior es mayor en los apneicos que en las personas normales, sugiriendo que el depósito de grasa en el cuello juega un papel importante en la fisiopatología del SAOS. A pesar de todo no hay evidencia de que la obesidad predisponga al SAOS mediante la compresión de las paredes laterales parafaríngeas, ya que aunque están aumentadas respecto al resto de la población, también se ha demostrado en los estudios por imagen que existe un aumento del tamaño de la lengua y del paladar blando en estos pacientes. La fisiopatología en el aumento de tamaño de estas estructuras de tejido blando es desconocida, pero probablemente comprenda diversos factores, entre los que estarían la obesidad, el edema producido por la vibración recurrente y la presión negativa generada en la vía aérea durante el sueño, y factores genéticos. En la fisiopatología de las apneas obstructivas no sólo tiene relevancia el tamaño de estos tejidos blandos, sino que hay que destacar las interacciones biomecánicas entre la lengua, el paladar blando y las paredes laterales de la faringe. De esta forma es posible que los cambios que se observan en el paladar blando de los pacientes con apnea obstructiva sean consecuencia de la respiración con una resistencia aumentada de la vía aérea superior más que la causa de esta resistencia.

El tamaño de vía aérea superior varía según la fase del ciclo respiratorio (29), de forma que durante la vigilia se pueden dividir los cambios producidos en el área de la vía aérea en cuatro fases (figura 4). En la fase 1 (el inicio de la inspiración) el área de la vía aérea superior aumenta por la acción de los músculos dilatadores de la vía aérea superior. En la fase 2 el área se mantiene relativamente constante durante la inspiración,

por lo que parece haber un balance entre la presión negativa intraluminal (que tiende a colapsar la vía aérea) y la acción de los músculos dilatadores que intentan mantener la vía aérea abierta. El comienzo de la espiración señala la fase 3, en que disminuye la actividad de los músculos dilatadores de la faringe pero aumenta la vía aérea, probablemente por la acción de la presión positiva intraluminal del comienzo de la espiración. En la fase 4 las dimensiones de la vía aérea disminuyen rápidamente al final de la espiración y la vía aérea vuelve a su posición de descanso, que es donde es especialmente vulnerable para colapsarse. En los pacientes con SAOS se ha observado este colapso de la vía aérea durante la fase final de la espiración (29).

Durante la vigilia los músculos dilatadores de la faringe protegen a la vía aérea del colapso, de forma que en los pacientes con SAOS, cuando están despiertos, la activación de estos grupos musculares compensa el compromiso anatómico de la vía aérea. Esta compensación se pierde durante el sueño porque durante el sueño no-REM la activación tónica y cíclica de los músculos disminuye, probablemente por una hipoexcitabilidad de las vías del sistema nervioso central y de los reflejos periféricos durante el sueño. Durante la vigilia la presión negativa que existe en la vía aérea produce una activación de la musculatura dilatadora de la vía aérea superior mediante un reflejo tipo *feedback* por los mecanorreceptores. Este reflejo está disminuido e incluso abolido durante el sueño no REM en estos pacientes, contribuyendo a una disminución en la activación de la musculatura dilatadora. En el sueño REM llega a suprimirse la activación de la musculatura por lo que estos fenómenos son todavía más pronunciados y más frecuentes.

Figura 4.- Diagrama esquemático del área de la vía aérea superior en función del volumen corriente durante la inspiración y la espiración en pacientes con SAOS, en que se reconocen 4 fases distintas. Fase 1: Inicio de la inspiración; fase 2: Mantenimiento de la inspiración; fase 3: Espiración temprana; fase 4: Fin de la espiración.



En definitiva, la disminución en la activación de los músculos dilatadores de la vía aérea superior durante el sueño conlleva una disminución del calibre de ésta tanto en sujetos sanos como en aquellos que tienen un SAOS. Esta reducción de calibre de la vía aérea se produce fundamentalmente en el diámetro lateral, aunque también se produce reducción del diámetro anteroposterior. Durante el sueño se produce un engrosamiento de las paredes laterales parafaríngeas que rodean la vía aérea, sugiriendo que tienen un papel importante en la génesis del colapso de la vía aérea durante la apnea. Los cambios

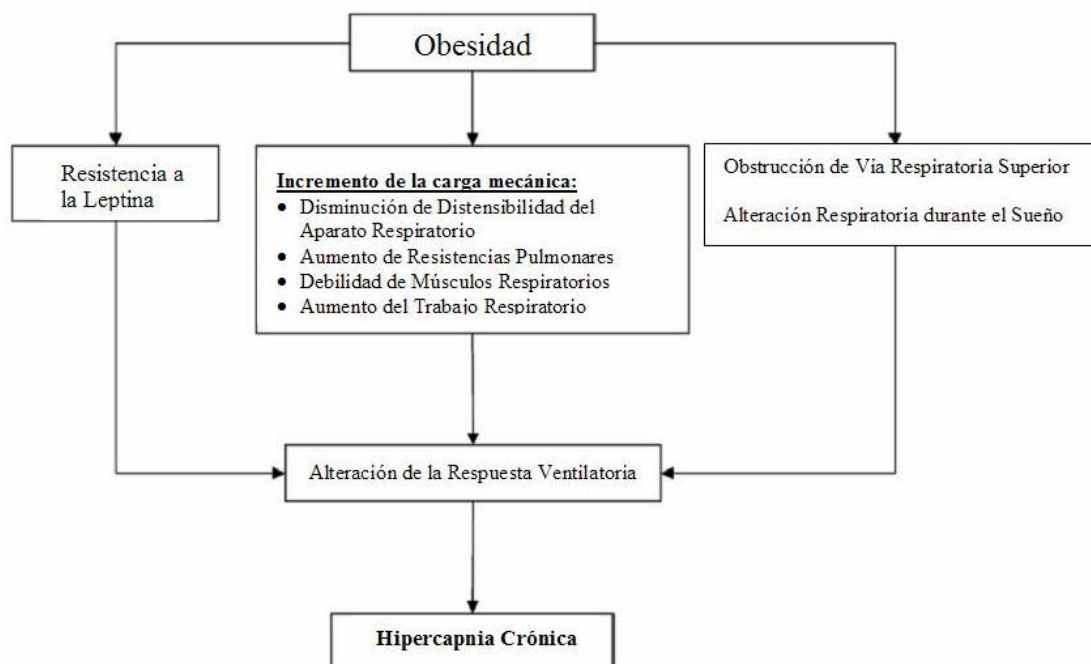
dinámicos en el calibre de la vía aérea difieren del sueño a la vigilia, de forma que los mecanismos que mantienen un calibre relativamente constante durante la inspiración en la vigilia pueden estar ausentes durante el sueño, produciéndose un estrechamiento de la vía en la fase inspiratoria del ciclo respiratorio iniciado en la parte final de la espiración.

5.- FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD

El mecanismo por el que la obesidad produce hipoventilación con hipercapnia diurna crónica es complejo y no está explicado por completo. Se han propuesto varios mecanismos en su fisiopatología, incluyendo la alteración de los mecanismos respiratorios debido a la obesidad, la disminución de las respuestas centrales ante la hipoxemia y la hipercapnia, trastornos respiratorios del sueño y anomalías neurohormonales como la resistencia a la leptina (Figura 5).

En sujetos sanos, la ventilación durante la fase No-REM disminuye en un 10% a 15% en relación con la vigilia, y en fase REM es variable. Becker y colaboradores han puesto de manifiesto que la ventilación-minuto se encuentra disminuida en un 21% en fase No-REM de pacientes con SHO, y un 39% en la REM, en relación con el estado de vigilia, a expensas fundamentalmente de una reducción en el volumen corriente. Por ello postulan que la hipoventilación presente en los pacientes con SHO es un factor importante que contribuye al origen de la hipoxia nocturna, y por lo tanto, que la estrategia terapéutica principal en estos pacientes debiera ser ventilatoria.

Figura 5.- Mecanismos mediante los cuales la obesidad puede llevar a la hipercapnia crónica diurna.



Algunos autores encuentran diferencias entre pacientes con SHO, SAOS «puro» y pacientes con síndrome overlap (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica –EPOC– y SAOS). Aparentemente los pacientes con SHO presentan más edad, mayor grado de obesidad, mayores alteraciones gasométricas durante el día, mayor restricción funcional respiratoria, desaturaciones arteriales de oxígeno más graves durante el sueño, y presiones en arteria pulmonar con resistencias vasculares más elevadas, frente a los otros grupos de pacientes referidos.

La hipoventilación alveolar asociada al SHO se produce por una disminución del impulso respiratorio y/o por un aumento en el trabajo mecánico ventilatorio que impide

el mantenimiento de una ventilación alveolar adecuada. Cuando el trabajo ventilatorio se hace intolerablemente alto, al organismo le es más eficiente mantener una hipoventilación con una retención de dióxido de carbono, elevándose la $p\text{CO}_2$. De esta forma se modifica el umbral de $p\text{CO}_2$ de los quimiorreceptores del sistema nervioso central, con la consecuente depresión del impulso ventilatorio. La compensación renal produce una elevación del bicarbonato en plasma, equilibrando el pH y evitando la acidosis respiratoria. Si la hipercapnia ocurre solamente durante el sueño, los quimiorreceptores se modifican produciendo un impulso ventilatorio menor durante el sueño y otro mayor durante la vigilia.

En la fisiopatología del SHO hay 2 factores fundamentales, las apneas obstructivas del sueño y la obesidad. El SAOS severo es un factor muy importante para el desarrollo de un SHO, a pesar de lo cual la mayoría de los pacientes con SAOS no presentan un SHO. Respecto al papel que puede desempeñar el SAOS en la génesis del SHO, no se encuentra totalmente aclarado, pudiendo existir un SHO sin un SAOS clínicamente relevante, a pesar de que los pacientes hipoventiladores-obesos tengan una elevada prevalencia de SAOS. No obstante, la mayoría de los pacientes con SHO presentan una obstrucción de la vía aérea superior nocturna, pero hasta la fecha no se ha demostrado una relación causal entre el SHO y el SAOS. Se ha observado que existe una serie de factores que añadidos al SAOS producen predisposición a padecer un SHO: un IAH elevado (30,31), una frecuencia elevada de episodios de desaturación nocturna (32,33), obesidad extrema (33), una capacidad vital forzada (FVC) disminuida (30), un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) disminuido (31), una vía aérea superior disminuida medida por TAC (33), una $p\text{O}_2$ baja durante la vigilia (31-33) y una ingesta importante de alcohol (33). La mayoría de estos factores predisponen al SHO porque producen o son el reflejo de una sobrecarga respiratoria o una supresión de

la ventilación. Los episodios de apneas, hipopneas y desaturación reflejan la oclusión de la vía aérea superior durante el sueño. La obesidad mórbida, que puede producir una disminución de la FVC, y la EPOC, que produce una disminución de la FEV₁ con o sin reducción de la FVC, se asocian ambas a un trabajo respiratorio aumentado. De igual modo, una ingesta elevada de alcohol contribuye a la aparición de un SHO presumiblemente mediante depresión del impulso ventilatorio.

Si el SHO fuese originado solamente por el SAOS, la corrección del SAOS mediante una traqueostomía o mediante CPAP debería corregir el SHO. La traqueostomía y la CPAP nasal corrigen la hipoventilación durante la vigilia en muchos pacientes con SHO, pero otros pacientes continúan teniendo diversos grados de hipercapnia. Aquellos pacientes que continúan hipoventilando a pesar de tratamiento con CPAP nasal reducen su pCO₂ cuando son tratados con ventilación nasal a presión positiva intermitente (NIPPV), una modalidad que aumenta la ventilación y disminuye la pCO₂ durante el sueño (34).

Piper y colaboradores (34) evaluaron la eficacia de de la NIPPV en 13 pacientes con obesidad mórbida e hipercapnia diurna persistente a pesar de tratamiento con CPAP nasal. La utilización de la NIPPV durante 7 a 18 días produjo un descenso en la pCO₂ (de 62 a 46 mmHg) y un aumento de la pO₂ (de 50 a 66 mmHg). De estos 18 pacientes 9 mantuvieron sus valores de pCO₂ cuando se les trató de nuevo con CPAP nasal. Probablemente el empleo de la NIPPV produjo un descenso de la pCO₂, recalibrando los quimiorreceptores centrales y normalizando el impulso ventilatorio. No esta claro, a pesar de lo mencionado previamente, por qué el impulso ventilatorio sigue disminuido tras la resolución de la obstrucción de la vía aérea superior con traqueostomía o CPAP nasal, por lo que se piensa que en estos pacientes hay otros factores añadidos a sus apneas del sueño que contribuyen a la hipoventilación.

No todos los pacientes con SHO tienen un SAOS y algunos hipoventilan durante el sueño en ausencia de episodios de apnea o hipopnea (35,36). La observación de que la pérdida de peso reduce de forma uniforme la $p\text{CO}_2$ diurna en los pacientes con SHO recalca la importancia patogénica de la obesidad (37), pero hay que tener en cuenta que sólo una minoría de los pacientes con obesidad mórbida desarrollan hipercapnia, y los que la desarrollan no presentan correlación entre el grado de obesidad y las alteraciones ventilatorias (38). Por lo tanto, debe haber otros factores aparte de las apneas y la obesidad, que condicionan la aparición del SHO. Algunos de ellos son consecuencia de la obesidad como la alteración de la distensibilidad y de la impedancia de la pared torácica, las alteraciones de la relación ventilación-perfusión, de la función de la musculatura respiratoria y del impulso ventilatorio.

El sobrepeso disminuye la distensibilidad pulmonar y aumenta el trabajo mecánico total para respirar. Al multiplicar por dos el peso corporal, el trabajo mecánico requerido para distender sólo los pulmones aumenta en un 70% (39). Esto se ha atribuido al colapso de la pequeña vía aérea (37) y a la ingurgitación de los capilares pulmonares por el aumento del volumen sanguíneo pulmonar circulante que se produce en la obesidad masiva (39). La reducción de la compliance torácica observada en estos enfermos, secundaria a depósito graso en la pared torácica, conduce a un aumento del gasto energético, a una reducción en la fuerza muscular inspiratoria, en la ventilación voluntaria máxima, en las presiones inspiratorias máximas y en los volúmenes pulmonares. Sin embargo, una pérdida ponderal en pacientes con SHO se asocia a un incremento en la ventilación voluntaria máxima, capacidad vital forzada (FVC), y a una reducción en la $p\text{CO}_2$, con pequeñas variaciones en la compliance. Pankow y colaboradores (40) han demostrado que la ventilación no invasiva con presión positiva logra «descargar» los

músculos inspiratorios de pacientes con SHO, acentuando el papel de la «fatiga muscular» respiratoria en dichos pacientes.

Las alteraciones de la ventilación–perfusión contribuyen a la hipoxemia en los pacientes con SHO (39). Los lóbulos inferiores están poco ventilados debido a la escasa distensibilidad pulmonar y a la dificultad para mover la pared torácica y el diafragma. Además, la perfusión de los lóbulos inferiores está aumentada por el incremento del volumen sanguíneo pulmonar de la obesidad severa. Otro factor adicional que puede contribuir a la alteración de la relación ventilación-perfusión es el cierre de parte de las unidades de intercambio gaseoso antes de que el paciente espire hasta su capacidad residual funcional (37). Los pacientes con SHO presentan una discreta disminución en la función de sus músculos respiratorios que no explica por sí misma la hipoventilación, pero que puede ser un factor contribuyente de importancia en un sistema respiratorio con una distensibilidad disminuida (39). Se ha sugerido una alteración en el control ventilatorio tras la demostración de una hiporreactividad respiratoria tanto a la hipoxemia como a la hipercapnia (38,41), que no se produce en pacientes obesos con ventilación normal (41). Esta alteración parece ser una adaptación adquirida por el incremento en el trabajo respiratorio más que un defecto primario, en la que hay una gran variabilidad individual para el desarrollo de un impulso ventilatorio disminuido, influyendo diversas causas entre las que habría que considerar los factores genéticos aparte de los diversos grados de obesidad.

La leptina es una hormona proteica producida en las células grasas de los mamíferos. Actúa sobre el hipotálamo a través de un receptor específico reduciendo el apetito y aumentando el gasto energético. Los niveles de leptina se correlacionan con la grasa total corporal por medio de un mecanismo central de feedback. En las personas obesas los niveles de leptina son aproximadamente 4 veces mayores que en las personas

delgadas, indicando un fallo en el sistema de feedback y una resistencia central a la leptina (42). Además, los pacientes con SAOS tienen niveles de leptina sérica mayores que los de obesos sanos (42,43). En las personas sanas con privación de sueño o con narcolepsia, los niveles de leptina sérica están disminuidos. Las alteraciones en los niveles de leptina sérica se han asociado a efectos deletéreos cardiovasculares, en la regulación de la glucemia y en el control del peso corporal (42,44). Un experimento en ratones obesos carentes de leptina a los que se administró leptina intravenosa, demostró que aumentaban la ventilación minuto mejorando la quimiosensibilidad al CO₂ (45), por lo tanto la leptina podría jugar un papel importante en el desarrollo del SHO. Phipps y colaboradores hallaron que los niveles de leptina sérica son mejores predictores de hipercapnia que el porcentaje de grasa corporal, de forma que la hiperleptinemia en la obesidad se asociaría a insuficiencia respiratoria hipercápnica (46).

También se ha visto implicado, al igual que la leptina, el neuropéptido Y (NPY) en la regulación del peso corporal, el balance energético y tono simpático. Barceló y colaboradores (47) hallaron que los niveles de NPY estaban aumentados en los pacientes con SAOS independientemente de la obesidad y que se reducían al tratarlos con CPAP. La leptina se comportaba de diferente forma, sus niveles estaban aumentados en el SAOS, pero sobre todo si se asociaba a la obesidad, y además solamente se reducía al tratar con CPAP a los pacientes con SAOS que no eran obesos. Otros autores (48,49), en cambio, observaron una disminución de los niveles de leptina sérica independiente del cambio de índice de masa corporal, al tratar de forma eficaz con CPAP, Presión Positiva Binivel sobre la Vía Aérea (BIPAP) o dispositivo de avance mandibular a los pacientes con SAOS.

Harsch y colaboradores (50) analizaron los niveles séricos de grelina y leptina en pacientes con SAOS y los compararon con los de pacientes obesos sin SAOS.

Observaron que los pacientes con SAOS tenían valores basales mayores de grelina y leptina que los de los controles obesos; pero a los 2 días de iniciar tratamiento con CPAP, los niveles de grelina descendieron hasta tener casi los mismos niveles que los controles; los niveles de leptina descendieron de forma significativa a las 8 semanas sin que cambiara el índice de masa corporal. El descenso de leptina era mayor en aquellos pacientes con SAOS que tenían un índice de masa corporal menor que 30 kg/m^2 . Este estudio muestra que los niveles de leptina y grelina no dependen solo de la obesidad, ya que descienden rápidamente con la CPAP.

Por otro lado, en algunos pacientes se puede producir un patrón ventilatorio más normal con progesterona (un estimulante directo de la ventilación) (51-53) reafirmando que ya que estos pacientes pueden aumentar su ventilación, puede existir un defecto central asociado.

6.-EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

A lo largo de estos últimos años se han reconocido una gran variedad de trastornos respiratorios del sueño, y al mejorar los procedimientos diagnósticos se han producido grandes avances en el reconocimiento y clasificación de éstas. El SAOS es el más prevalente de estos trastornos respiratorios del sueño, afectando entre el 1 y el 4% de los adultos (26,54), y su prevalencia puede verse incrementada según aumente de forma paralela la prevalencia de la obesidad y de vida sedentaria. Como en casi todas las enfermedades, la mayoría de los pacientes expresan una forma leve de este trastorno y muchas veces no es diagnosticada, ya que los 2 síntomas más frecuentes (el ronquido

especialmente ruidoso y la tendencia a la somnolencia diurna) son considerados con frecuencia como variantes de la normalidad, y los pacientes no buscan valoración médica.

El error al no diagnosticar la apnea durante el sueño es especialmente desafortunado por una serie de razones. La primera de ellas es que esta enfermedad acarrea una morbilidad y mortalidad significativas, y ha sido asociada con un mayor riesgo de padecer hipertensión arterial, infarto de miocardio e ictus cerebral, además de un aumento de siniestralidad, tanto conduciendo como en el lugar de trabajo. En segundo lugar, la enfermedad es tratable, de forma que incluso las formas severas de la enfermedad habitualmente responden muy bien al tratamiento con CPAP nasal. Los pacientes con un SAOS severo tienen habitualmente una somnolencia diurna casi incontrolable, consecuencia de la alteración de la estructura del sueño por las apneas, que se producen de forma repetida a lo largo de la noche (habitualmente varios cientos de veces durante el sueño nocturno del paciente). El SAOS es la causa orgánica de somnolencia diurna más frecuente cuando se consulta a los especialistas de trastornos del sueño (55). La máxima prevalencia de SAOS se da entre los varones de 40 a 59 años, siendo del 4-8%, y es menos frecuente entre las mujeres y en los grupos de edad más jóvenes y de mayor edad.

La existencia de apneas durante el sueño en sujetos normales era un hecho conocido, pero no fue hasta el desarrollo de la polisomnografía (PSG) cuando Guilleminault (4,56) propuso un criterio de frecuencia para distinguir sujetos normales de patológicos. En su estudio encontró que 20 voluntarios sanos de edades entre 40-60 años no presentaban nunca más de 25 apneas por noche tras la realización de PSG múltiples. Este autor propuso 30 apneas por noche o un índice (frecuencia) de apnea de 5 por hora como límite superior de la normalidad.

Ha habido un considerable número de estudios que han intentado calcular la prevalencia de SAOS (tabla 1). Uno de los primeros estudios fue el de Lavie (57) en Israel, que realizó un estudio trasversal para calcular la prevalencia del SAOS en varones obreros de mediana edad. La incidencia de somnolencia diurna excesiva era del 8,1%, mientras que el 71,8% de sujetos no manifestaba problemas de sueño. En una segunda fase, se realizó polisomnografía a los sujetos que accedieron, encontrando una prevalencia de sujetos con índice de apnea (IA) superior a 10 de un 2,7%. Un estudio italiano (60) en varones de 30 a 69 años halló una prevalencia de SAOS del 2,7%, utilizando un umbral de IAH de 10 eventos/hora y una historia prolongada de roncopatía. Esta estimación subió al 3,5-5% en varones entre 40 y 59 años. Bearpark y colaboradores (64) encontraron una prevalencia del 8,5% en Australia, pero no dice cuantos pacientes tenían síntomas.

Uno de los estudios más interesantes en cuanto a la prevalencia del SAOS se refiere, es el estudio de cohortes de Wiscosin (69), que estudió a empleados, tanto hombres como mujeres, mediante polisomnografía completa. Aunque la prevalencia de IAH mayor que 5 eventos/hora fue del 9% en mujeres y del 24% en hombres, esta estimación cayó hasta el 2% en mujeres y el 4% en hombres cuando se combinaba el IAH de 5 eventos/hora con somnolencia diurna. Estos hallazgos subrayan la importancia de la sintomatología en esta entidad clínica, y que no hay que guiarse solamente por el IAH. En el subgrupo de pacientes entre 50 y 60 años, el 4% de las mujeres y el 9% de los hombres presentaron un índice de apnea mayor que 15 por hora. El estudio de Bixler y colaboradores (67) muestra una prevalencia media del 3,3% entre varones con edades comprendidas entre 20 y 100 años. Observó un máximo de prevalencia del 4,7% (con intervalo de confianza del 95%: 3,1-7,1%) en los varones con edades entre 45 y 64 años.

Tabla 1.- Prevalencia de apnea obstructiva del sueño en varios estudios epidemiológicos. IAH: Índice de apnea-hipopnea; IA: Índice de apnea; R: Ronquido; S: Somnolencia; IER: Índice de eventos respiratorios; IDO4: Desaturación de oxígeno >4% por hora; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; PSG: Polisomnografía; H: Hombres; M: Mujeres.

Primer autor (Nº ref.) (país)	Población	Edad (años)	Criterios	Prevalencia
Lavie (57) (Israel)	1262 H	18-67	IAH>10, sintomáticos	1,0-5,9%
Telakivi (58) (Finlandia)	1939 H	30-69	R, S y IER>10	0,4-1,4%
Gislason (59) (Suecia)	3201 H	30-69	R, S y IER>10	0,7-1,9%
Cirignotta (60) (Italia)	1170 H	30-39	IA>10, sintomáticos	0,2-1,0%
		40-59	IA>10, sintomáticos	3,4-5,0%
		60-69	IA>10, sintomáticos	0,5-1,1%
Stradling (61)	893 H	35-65	IDO4>20, sintomáticos	0,3
			IDO4>10	1,0
			IDO4>5	4,6
Young (26) (EE.UU.)	352 H	30-60	Hipersomnia, IER>5	4,0 (H)
	250 M	30-60		2,0 (M)
Gislason (62) (Islandia)	2016 M	40-59	R habitual, S y SAOS confirmado en PSG	>2,5
Olson (63) (Australia)	1233 H	35-69	IAH>15	4-18
	969 M		IAH>10	7-35
Bearpark (64) (Australia)	294 H	40-65	IER>10	10,0
Ohayon (65) (R. Unido)	2078 H	15-100	No aplicable	2,4-4,6
	2894 M	15-100	No aplicable	0,8-2,2
Kripke (66) (EE.UU.)	165 H	40-64	IDO4>20	5,4-13,2
	190 M	40-64	IDO4>20	2,1-8,3
Bixler (67) (EE.UU.)	4364 H	20-100	IAH>10 y criterios clínicos, especialmente síntomas diurnos	3,3
	Subgrupo: 741		45-64	
Duran-Cantollá (68) (España)	1050 H	30-70	IAH≥10	19
	1098 M			15

En España el SAOS afecta entre 1 y 2 millones de personas, y se calcula que solamente está diagnosticada entre el 5 y el 10% de la población afectada, esto se debe, en parte a la dificultad que existe por los propios pacientes para identificar la clínica, y también por la escasa disponibilidad de recursos diagnósticos, ya que según Durán-Cantollá y colaboradores (70), en el año 2003 solamente en 219 de 457 hospitales de España (el 47,5%) se realizaban estudios de sueño. En otro estudio realizado por Durán-

Cantollá y colaboradores (68) la prevalencia de hombres con un IAH mayor que 5 eventos/hora fue del 15,3% y el 9,1% tuvo un IAH mayor que 20. Además el 6,5% de los hombres cumplieron los criterios diagnósticos mínimos del SAOS con IAH mayor que 5 eventos/hora y somnolencia diurna.

Desde hace mucho tiempo se sabe que las apneas son más frecuentes en la ancianidad. Hasta un 19-24% de las personas mayores de 65 años tienen más de 5 apneas/hora en diferentes estudios epidemiológicos (71,72). En otro estudio (73) el 62% de los ancianos presentaban un índice de eventos respiratorios mayor que 10 eventos/hora. A pesar de todos estos datos, no está clara la significación clínica de esta elevada frecuencia de apnea del sueño en los ancianos. Mientras muchos de estos sujetos están asintomáticos para la apnea del sueño, hay evidencias de que la apnea del sueño en los ancianos tiene mal pronóstico. Bliwise y colaboradores (74) siguió una cohorte de 198 ancianos durante más de 12 años después de realizarles una polisomnografía, encontró que el rango de mortalidad para aquellos que tenían apnea del sueño (definida como más de 10 eventos por hora de sueño) era de 2,7 (95% de intervalo de confianza: 0,95-7,47). Bixler y colaboradores (67) subrayan la necesidad de reajustar los criterios de SAOS en los ancianos.

Los estudios epidemiológicos muestran una predominancia masculina de forma que esta entidad es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, aunque trabajos más recientes indican una prevalencia hasta 8 y 9 veces mayor en hombres que en mujeres. Esta diferencia tan importante en la distribución por sexos podría deberse fundamentalmente a dos factores: el primero de todos es que desde que el SAOS fue etiquetado como una enfermedad de predominio masculino, los médicos piensan menos en esta entidad al encontrarse con una mujer con clínica compatible, y por tanto no son remitidas a centros especializados en las enfermedades del sueño; en segundo lugar los

síntomas parecen diferir entre hombres y mujeres de forma que las mujeres no suelen quejarse de somnolencia pero sí de fatiga inespecífica (75).

Los estudios epidemiológicos también revelan los factores de riesgo para padecer el SAOS (tabla 2). El factor de riesgo más importante, al menos en adultos, es la obesidad. En la Wisconsin Sleep Cohort Study (26), la prevalencia de apneas del sueño se triplicaba cuando se asociaba a un aumento del índice de masa corporal en una desviación estándar. Por todo lo comentado hasta ahora no debe sorprender que la grasa del cuello juegue un papel importantísimo. En estudios poblacionales el tamaño del cuello (medido como perímetro cervical) es el mejor indicador de apnea del sueño (76). Aproximadamente el 30% de los varones con roncopatía y un perímetro cervical mayor de 17 pulgadas (43,2 centímetros) tendrán apneas obstructivas durante el sueño. Por esta importante relación, una parte de la exploración física de rutina debería ser la medida del perímetro cervical. El perímetro cervical ha sido menos estudiado en las mujeres, pero cuando es mayor de 15 pulgadas (38,1 centímetros), aumenta el riesgo de apneas de sueño (75).

Tabla 2.- Factores de riesgo para la apnea obstructiva del sueño.

– Sexo (hombres/mujeres, 2:1)
– Obesidad (>120% del peso corporal ideal)
– Perímetro cervical (>17 pulgadas en hombres; >15 pulgadas en mujeres)
– Hipertrofia tonsilar
– Desviación del tabique nasal
– Retrognatia, micrognatia
– Enfermedades genéticas específicas (síndrome de Down, Síndrome de Apert, acondroplasia, ...)
– Predisposición genética
– Alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo, acromegalia, ...)
– Alcohol, sedantes, hipnóticos

La obesidad no es el único factor de riesgo para la apnea obstructiva del sueño. Las alteraciones de la vía aérea superior también juegan un papel importante, y aquí se incluirían las anormalidades de los tejidos blandos como la hipertrofia tonsilar y la hipertrofia de adenoides. En los niños, de hecho, este parece ser el mayor factor de riesgo para las apneas. Las alteraciones nasales como la desviación del tabique nasal también aumenta el riesgo de realizar apneas. Otras alteraciones corporales, micrognatia y retrognatia, también se han reconocido como factores de riesgo, al igual que los factores genéticos que producen aquellas alteraciones craneofaciales (síndrome de Down, Síndrome de Apert, acondroplasia, síndrome de Treacher Collins) que ocasionan un compromiso anatómico de la vía aérea superior condicionando con frecuencia un SAOS severo. Incluso en ausencia de un defecto genético específico, los factores genéticos juegan un papel importante: los familiares de una persona con apneas obstructivas del sueño tienen el doble de riesgo que el normal de padecer apneas durante el sueño (77,78), y este aumento del riesgo no se explica simplemente por la obesidad, de hecho los familiares de pacientes no obesos con apneas del sueño tienen aumentado el riesgo de apneas (77) aunque también presentan diferencias ultraestructurales, ya que estos familiares tienen paladares blandos de mayor tamaño y maxilares y mandíbulas con mayor retroposición. Esto parece indicar que, como en otras enfermedades, existen genes que individualmente o en combinaciones pueden incrementar el riesgo de padecer apneas.

Las alteraciones endocrinas se pueden acompañar de apneas. El hipotiroidismo se asocia a una prevalencia aumentada de apneas tanto centrales como obstructivas. Una de las causas que contribuiría a este aumento de prevalencia podría ser la macroglosia que puede asociar el hipotiroidismo. En las personas que han tenido una cirugía tiroidea, esta prevalencia también está incrementada, probablemente por el daño sufrido por la

musculatura de la vía aérea superior. El SAOS también es frecuente y a menudo severo en los pacientes con acromegalia, en principio secundario a la macroglosia y al resto de alteraciones estructurales de la vía aérea superior.

El alcohol reduce el tono de la musculatura de la vía aérea superior, al igual que los sedantes e hipnóticos, produciendo una exacerbación de las apneas obstructivas del sueño.

Todos y cada uno de estos factores de riesgo deben ser considerados en la valoración de un paciente con apnea obstructiva del sueño, ya que es importante descubrir porqué un paciente ha desarrollado un SAOS. Aunque no es necesario realizar de forma rutinaria en todos los pacientes estudios de la vía aérea superior ni de despistaje del hipotiroidismo, el médico debe estar alerta para realizar estos estudios cuando lo crea necesario, especialmente en aquellos en que no esté claro el origen de las apneas del sueño.

7.- PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El diagnóstico del SAOS no es complicado porque los síntomas son típicos y los factores de riesgo principales son relativamente evidentes. Los pacientes con SAOS tienen síntomas diurnos y nocturnos (tabla 3) que se pueden sacar a relucir con una historia clínica cuidadosa. Como regla general, los pacientes con apneas no suelen referir dificultad para conciliar el sueño, aunque algunos se quejan de insomnio. A menudo presentan despertares frecuentes durante la noche con fragmentación del sueño. En ocasiones, cuando despiertan lo hacen jadeando o resoplando, pero con más

frecuencia se despiertan para orinar. Esta nicturia probablemente tenga su origen en las grandes variaciones de presión pleural producidas durante los episodios de apnea obstructiva, que ocasionan una compresión de la pared auricular e incrementan la producción de péptido auricular natriurético. Por este motivo en ocasiones el motivo de consulta es la nicturia.

Muchas veces el compañero durante las horas de sueño proporciona información relevante sobre los eventos que ocurren durante la noche, por lo que se debe realizar una historia clínica cuidadosa a éste como parte de la valoración de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. Este compañero se suele quejar del ronquido, que es muy ruidoso (en ocasiones se quejan de que se puede escuchar desde una habitación adyacente, y obligan al compañero a irse a dormir a otra habitación) y ocurre todas las noches. El compañero a veces puede haber evidenciado episodios de apnea o alguno de los jadeos o resoplidos posteriores al episodio de apnea. Otras veces, durante el arousal que sigue a la apnea, el compañero puede haber observado movimientos agitando los brazos u otros movimientos no organizados.

Tabla 3.- Síntomas del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

-
- *Ronquido frecuente y ruidoso*
 - *Apneas evidenciadas*
 - *Despertares nocturnos*
 - *Episodios de jadeo o asfixia durante el sueño*
 - *Nicturia*
 - *Sueño no reparador y cefalea matutina*
 - *Somnolencia diurna excesiva*
 - *Accidentes laborales o de tráfico*
 - *Irritabilidad, pérdida de memoria, cambio de personalidad*
 - *Disminución de la libido*
-

Como consecuencia de los episodios apneicos, los pacientes con apneas obstructivas del sueño tienen una importante fragmentación del sueño que produce una disminución de la duración de las fases 3 y 4 del sueño y del sueño REM que en los pacientes de igual edad sin apneas del sueño. Por este motivo, las personas con apneas del sueño no tienen un sueño reparador cuando se levantan por la mañana. La cefalea matutina es relativamente infrecuente en el SAOS, y debe hacer pensar en hipercapnia como manifestación del síndrome de hipoventilación obesidad.

Las personas con SAOS manifiestan con frecuencia dificultad para mantenerse activos durante la mañana, y durante el día se encuentran con una somnolencia excesiva. Las personas con un SAOS leve suelen quejarse generalmente de estar cansados y somnolientos durante el día, pero que no se quedan dormidos; aunque tan pronto como se sientan a ver la televisión o a leer el periódico se quedan dormidos. Los pacientes con un SAOS severo se quedan dormidos en multitud de ocasiones inadecuadas (enfrente de otra persona mientras habla, hablando por teléfono, comiendo,...) haciendo de su enfermedad una situación incontrolada. La somnolencia durante la conducción es un tema especialmente problemático y es importante interrogar a los pacientes por su somnolencia mientras conducen o cuando paran ante los semáforos. Los pacientes con SAOS se sienten somnolientos a menudo cuando conducen y a veces tienen que parar para dormir un rato; incluso algunos han tenido accidentes de tráfico (choques con otros vehículos o se han salido de la carretera) por haberse quedado dormidos mientras conducían. Un suceso que cuentan en ocasiones es que se quedan dormidos en el coche mientras esperan a que se ponga en verde el semáforo. En general esta somnolencia se relaciona con la severidad de las apneas. La Escala de Somnolencia de Epworth es una herramienta útil en la práctica clínica para determinar el grado de somnolencia valorada por el propio paciente (tabla 4). Un valor

de somnolencia en la Escala de Epworth por encima de 10 debe considerarse anormal. Los pacientes con SAOS suelen tener valores altos que disminuyen con el tratamiento de las apneas. Se ha observado que la Escala de Somnolencia de Epworth presenta correlación con el grado de somnolencia fisiológica medida mediante el test de latencia múltiple del sueño (79).

Los pacientes con SAOS tienen además otros problemas: tienen dificultad de concentración y para prestar atención, problemas de memoria y de iniciativa. Estas dificultades influyen en su capacidad laboral. A veces se aprecia además una limitación de su capacidad de relación social con los demás a causa de su somnolencia, por otra parte pueden tener un carácter irritable e incluso sus cónyuges pueden haber apreciado cambios de la personalidad. La disfunción sexual es frecuente (disminución de la libido en varones aunque puedan mantener la erección). Las personas con apneas del sueño pueden notar palpitaciones nocturnas e incluso extrasístoles.

Tabla 4.- Escala de somnolencia de Epworth

Valorar de 0 a 3 puntos cada una de las situaciones: (0) Nunca se quedaría dormido; (1) Escasas posibilidades de quedarse dormido; (2) Moderadas posibilidades de quedarse dormido; (3) Altas posibilidades de quedarse dormido.

Situaciones:

- 1. Sentado, leyendo*
 - 2. Viendo la televisión*
 - 3. Sentado, inactivo en un lugar público (espectáculo)*
 - 4. Como pasajero en un coche, durante una hora seguida*
 - 5. Durante la siesta, en la cama*
 - 6. Sentado, hablando con alguien*
 - 7. Sentado, después de comer*
 - 8. En el coche, si se detiene algún momento (semáforo,...)*
-

Las manifestaciones clínicas principales de la apnea obstructiva del sueño reflejan los factores de riesgo: obesidad (especialmente del hemicuerpo superior); aumento del perímetro del cuello (medido a nivel de la membrana cricotiroidea); ocupación orofaríngea (hipertrofia tonsilar y crecimiento del paladar blando, la úvula y la lengua, teniendo en cuenta el estrechamiento peritonsilar lateral); retrognatia y micrognatia. Las consecuencias de la enfermedad se pueden manifestar en hipertensión arterial y en los casos severos en arritmias cardíacas, hipertensión pulmonar, edemas y policitemia. La hipertensión pulmonar y el fallo cardíaco derecho aparece en el subgrupo de pacientes con apneas severas durante el sueño y la mayoría de estos presentan un síndrome de hipoventilación obesidad. En los SAOS leves no suele darse la hipertensión pulmonar (2).

8.- DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El diagnóstico del SAOS se realiza mediante un estudio del sueño con polisomnografía. En este se registran múltiples variables mientras el paciente está dormido: Electroencefalograma (EEG); electrooculograma (EOG), para monitorizar los movimientos oculares; electromiograma (EMG), para medir el tono muscular (estas tres variables que se acaban de enunciar permiten conocer la fase del sueño en que se producen los eventos); flujo respiratorio; esfuerzo respiratorio (medido a través de bandas colocadas en tórax y abdomen); saturación arterial de oxígeno; intensidad del ronquido; electrocardiograma; y EMG de los músculos tibiales anteriores para reconocer un síndrome de movimientos periódicos de las piernas. Con estos registros se

identifican las apneas, hipopneas y arousals relacionados con el ronquido, y se calcula el IAH, que resulta de sumar el número de apneas e hipopneas por hora.

La polisomnografía diagnóstica habitual comprende un registro del sueño durante toda la noche. En aquellos pacientes en los que se hallen apneas del sueño deben volver a la noche siguiente para un segundo estudio del sueño durante el cual se determinará la graduación de la CPAP necesaria para hacer desaparecer los eventos respiratorios que se producen durante el sueño. Las necesidades han hecho comprimir estos dos estudios, diagnóstico y terapéutico, en uno sólo (80). La explicación de estos estudios truncados es que el IAH de la primera mitad la noche es muy representativo del IAH de la noche completa, de modo que los estudios de una sola noche son más costo-efectivos que los estudios de dos noches. La polisomnografía de estudios nocturnos truncados es efectiva en el 78% de los pacientes (80), pero en algunos pacientes surgen problemas a la hora de ajustar la CPAP, lo que provoca que sea necesario prolongar el estudio durante otra noche para completar el estudio. Hay quien afirma que la titulación de la CPAP realizada durante la segunda mitad de la noche es sub-óptima y que por tanto la adaptación a la CPAP es peor con este método abreviado, pero no hay datos que apoyen estas hipótesis.

La poligrafía respiratoria (en el laboratorio del sueño o domiciliaria) supone una alternativa a la polisomnografía convencional debido a su bajo coste, sus resultados y la posibilidad de realizarse en la casa del paciente, con las comodidades que esto supone, favoreciendo un sueño más natural. Consiste en la monitorización y registro de todas o algunas de las variables cardiorrespiratorias de la polisomnografía convencional. En general suelen registrarse las siguientes variables: 1) flujo nasobucal, 2) movimientos toracoabdominales, 3) posición corporal y 4) saturación de la oximetría. Opcionalmente

también pueden registrarse otras variables tales como el ronquido, la frecuencia cardíaca o la actimetría.

El screening de las apneas del sueño

Las técnicas de screening de cualquier enfermedad deben ser baratas, y por este motivo se ha valorado la utilidad de diversos cuestionarios (por ejemplo el Test de Predicción Multivariante) y técnicas diagnósticas como la oximetría nocturna. Hay tres preguntas referidas a los eventos nocturnos que parecen tener un importante valor predictivo para detectar apneas del sueño (81). Estas preguntas se formulan de la misma forma: ¿durante el último mes, ha tenido o le han dicho que ha tenido, alguno de los siguientes síntomas?: resoplidos o respiración dificultosa; ronquido excesivamente ruidoso; pausas en la respiración o asfixia. La frecuencia con que ocurren estos eventos se mide de la siguiente manera: nunca (0); raramente, menos de una vez por semana (1); una o dos veces por semana (2); tres o cuatro veces a la semana (3); de cinco a siete veces a la semana (4) o desconocida. Se calcula el total de los puntos, y si se analiza con el principal factor de riesgo para padecer apneas del sueño, la obesidad, medido como el índice de masa corporal (IMC), se puede calcular una probabilidad pretest (figura 6) (81). En presencia de un IMC elevado la existencia de síntomas no mejora el poder predictivo a causa de que el factor de riesgo para la enfermedad (la obesidad en nuestro caso) es muy dominante. A pesar de esto, cuando el IMC presenta valores bajos o intermedios, la puntuación de los síntomas adquiere mayor importancia en el cálculo de la probabilidad para las apneas (figura 6).

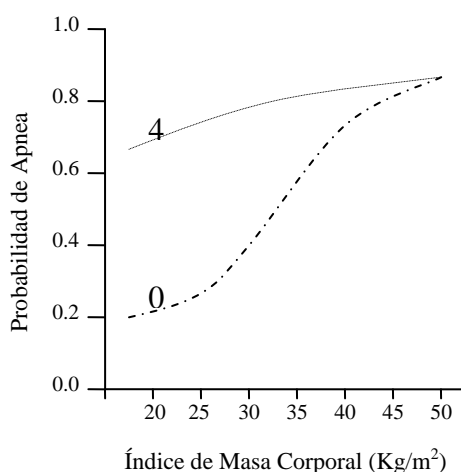
Aunque los cuestionarios pueden ser útiles, no deberían ser recomendados de forma rutinaria para el screening del síndrome de apnea obstructiva del sueño. En cambio, cuando exista una sospecha clínica razonable, sí se debe preguntar sobre los

síntomas de apnea del sueño y realizar una medición del cuello. Las indicaciones que valoran la posibilidad de un síndrome de apnea hipopnea del sueño se señalan en la tabla 5.

Tabla 5.- Cuándo se debe considerar un síndrome de apnea del sueño.

-
- Historia clínica y exploración física
 - Evaluación de un nuevo paciente ante las siguientes circunstancias:
 - a. Hipertensión arterial
 - b. Obesidad
 - c. Infarto de miocardio
 - d. Accidente cerebrovascular
 - e. Conductor involucrado en accidente de tráfico
 - f. Evaluación para anestesia preoperatorio
-

Figura 6.- Relación entre la probabilidad de apnea y el índice de masa corporal (IMC). Las curvas mostradas se corresponden a una persona sin síntomas de apnea (curva 0) y a otra persona con roncopatía frecuente, respiración dificultosa y apneas visualizadas (curva 4). Cuando el IMC es elevado existe una alta probabilidad de apnea del sueño ya sea con o sin síntomas. Con un IMC menor, la frecuencia con que ocurren los síntomas puede producir una diferencia significativa en la probabilidad de apnea (43).



9.- COMPLICACIONES DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Las complicaciones del síndrome de apnea del sueño se pueden dividir, de una forma grosera, en aquellas relacionadas con el exceso de somnolencia y aquellas relacionadas con el sistema cardiovascular. La somnolencia diurna excesiva produce numerosos problemas en las vidas de estos pacientes, entre los cuales hay que destacar por su importancia los accidentes de tráfico (82). Se han realizado estudios con simuladores de conducción y con tests como el Steer-Clear (un test modificado para estudiar el tiempo de reacción), que resaltan una disminución de la capacidad para conducir en los pacientes con apnea del sueño. De hecho, se ha demostrado que estos pacientes tienen una disminución de sus facultades de conducción similar a la de aquellas personas con niveles de alcohol en sangre por encima de los límites legales (83).

Las personas diagnosticadas del síndrome de apnea del sueño presentan una probabilidad de tener accidentes de tráfico de 3 a 7 veces mayor que el riesgo de los grupos control (82). Este mayor riesgo para la población con apneas del sueño fue confirmado por el Wisconsin Sleep Cohort Study (26). En este estudio de prevalencias, de todas formas, menos del 10% del gran número de personas diagnosticado de apnea del sueño estaban siendo tratados de su enfermedad.

Este aumento del riesgo de accidentes de tráfico provoca una gran responsabilidad tanto en el paciente como en el médico. El médico debe dictaminar si un paciente es competente a la hora de coger un vehículo, y por tanto si puede seguir conduciendo. Aunque en la mayoría de los países el SAOS es tratado con una cierta irresponsabilidad, en Canadá y en algunos estados de los EE.UU. está contemplado

específicamente como una enfermedad que requiere que los médicos informen a las autoridades competentes de la conducción de vehículos. Esta medida es conflictiva ya que se desconoce si el efecto será que disminuirán los accidentes o si los pacientes con SAOS no buscarán tratamiento por miedo a perder sus permisos de conducir.

La American Thoracic Society (ATS) se ha pronunciado en contra de la notificación sistemática de todos los pacientes con SAOS, pero sí recomienda que se notifique a las autoridades aquellos pacientes con antecedentes de accidente de tráfico por haberse dormido al volante o que rehúsen al tratamiento específico para su enfermedad (84). La ATS destaca la importancia de dejar constancia de que se ha advertido al paciente sobre su responsabilidad en el caso de que conduzca.

Además de los accidentes de tráfico hay que recordar las complicaciones cardiovasculares que suelen darse con mayor frecuencia en los pacientes con SAOS. La primera de estas complicaciones es la hipertensión arterial. El SAOS es frecuente entre los pacientes con hipertensión arterial esencial y de igual modo, la hipertensión arterial es frecuente entre los pacientes con SAOS (85,86); pero dado que la obesidad es un factor de riesgo para ambos, es difícil determinar cuál es el papel específico del SAOS en los estudios en humanos (87,88). Se ha estudiado el papel de las apneas en el desarrollo de la hipertensión arterial provocando apneas en perros mediante una válvula que ocluía la tráquea cuando el perro se dormía, y la desobstruía cuando se producía la apnea y el arousal. Se repitieron las apneas durante meses mediante este sistema, y se observó un aumento de la presión arterial con cada apnea que se hacía todavía mayor tras el arousal. Era particularmente llamativo el aumento de la presión arterial diurna durante la vigilia. Después de varias semanas la presión media diurna se había incrementado en aproximadamente 15 mmHg, y tras interrumpir las apneas inducidas desapareció este incremento (85).

El mecanismo mediante el cual se produce la elevación de la presión arterial está todavía en estudio, pero se sugiere que es mediado por un incremento en la actividad de los nervios simpáticos en respuesta a la hipoxemia (5,62). Lo que parece más interesante de estos estudios es que los pacientes con apneas durante el sueño presentan una actividad simpática aumentada durante el día (actividad reversible después de tratar a los pacientes con CPAP). Se desconocen los mecanismos por los que se mantiene esta actividad simpática desde la noche a lo largo del día, pero probablemente se deban a la hipoxemia recurrente (89,90).

El período final de la apnea es un momento en que el sistema cardiovascular es especialmente vulnerable. En este momento hay una gran descarga simpática con una elevación de la presión sanguínea. Además el aporte sanguíneo del miocardio está comprometido por la caída en el contenido de oxígeno de la sangre que se produce durante la apnea. Por lo tanto, en conjunto se trata de un corazón con un aporte de oxígeno disminuido, que bombea sangre a un circuito con vasoconstricción y con una postcarga aumentada.

El SAOS se asocia a un riesgo aumentado de padecer infarto de miocardio (91). También se producen episodios de taquicardia y de bradicardia, e incluso de bloqueos completos en los pacientes con SAOS, por lo que se piensa, que estos pacientes también tienen un aumento de mortalidad por eventos cardiovasculares (92).

Las apneas del sueño pueden ser un factor de riesgo para padecer un accidente cerebro-vascular. El ronquido ruidoso y habitual, un síntoma frecuente en el SAOS, se asocia al doble de riesgo para sufrir un ictus (5). La apnea del sueño es frecuente en personas que han tenido un ictus recientemente, por lo que es difícil aseverar si la apnea llevó al ictus o viceversa.

10.- TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Todos los pacientes deberían ser advertidos sobre los beneficios del tratamiento y los riesgos potenciales de no recibir tratamiento. Actualmente, para el manejo del SAOS, el tratamiento de elección es el tratamiento médico, cuyas posibilidades se enuncian en la tabla 6. Los objetivos del tratamiento son establecer una oxigenación y ventilación adecuadas, eliminar los ronquidos y las interrupciones del sueño debidas al cierre de la vía aérea superior.

Tabla 6.- Tratamiento médico del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.

-
- a) *Medidas generales:*
- *Evitar el alcohol, la medicación sedante y los hipnóticos*
 - *Pérdida de peso*
 - *Otras medidas menos efectivas (fármacos, oxigenoterapia, dilatadores nasales)*
- b) *Medidas específicas:*
- *Terapia posicional*
 - *Presión positiva ejercida en la vía aérea (CPAP, sistemas binivel, Auto-CPAP)*
 - *Dispositivos orales*
-

10.1.- Medidas generales

Los pacientes con apnea del sueño deben evitar el alcohol, la medicación sedante y los fármacos hipnóticos. El alcohol reduce el tono de la musculatura dilatadora de la vía aérea superior, aumentando la severidad de los ronquidos y de las apneas, empeorando el cuadro clínico preexistente. Los hipnóticos y sedantes deprimen los mecanismos de los arousals prolongando las apneas y causando desaturaciones de oxígeno todavía mayores.

La pérdida de peso produce una reducción de la severidad de las apneas obstructivas y disminuye la colapsabilidad de la vía aérea superior. Desgraciadamente, la pérdida de peso en estos pacientes es difícil de conseguir y de mantener, a pesar de lo cual se deberían recomendar programas de reducción de peso a todos los pacientes con apneas obstructivas del sueño. Se ha propuesto la cirugía bariátrica para los pacientes con SAOS severo, pero los resultados a largo plazo han sido decepcionantes, por lo que en general no está recomendada para pacientes con SAOS. Los tratamientos farmacológicos para la pérdida de peso están en estudio.

10.2.- Otras medidas menos efectivas

Los intentos de tratar las apneas del sueño por medio de la farmacología han sido infructuosos (93). La acetazolamida y la medroxiprogesterona han sido utilizados en el tratamiento de las apneas obstructivas del sueño por sus acciones estimuladoras del impulso ventilatorio. La acetazolamida es útil en el tratamiento de las apneas centrales del sueño, pero no para las apneas obstructivas. Aunque la medroxiprogesterona puede reducir la $p\text{CO}_2$ diurna en los síndromes de hipoventilación, no es efectiva en el manejo de las apneas obstructivas del sueño (5).

La protriptilina también ha sido utilizada en el tratamiento de las apneas del sueño. Inicialmente se pensaba que aumentaba el tono de la musculatura de la vía aérea superior, pero posteriormente se ha visto que ejerce su acción reduciendo el sueño REM, que es cuando se producen más apneas. Debido a los efectos secundarios de la protriptilina, sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria, se ha dejado como alternativa para aquellos pacientes en los que las apneas predominan en el sueño REM.

La oxigenoterapia tiene un papel limitado en el tratamiento de las apneas del sueño. Aunque puede disminuir la caída de la pO_2 durante las apneas, aumentando el acúmulo de oxígeno en el pulmón, en general no basta para abolir las apneas. E incluso puede darse el caso de que al mejorar la oxigenación arterial, retrase el desarrollo de los arousals y prolongue las apneas, de forma que persista la fragmentación del sueño y la somnolencia diurna excesiva. Por lo tanto la oxigenoterapia tiene un papel limitado en el manejo del síndrome de apnea del sueño, y sería una alternativa para aquellos pacientes en los que fracasan otras formas de terapia, ya que la mejora de la oxigenación arterial puede ser útil para la prevención de las complicaciones cardiovasculares.

El oxígeno suplementario debe administrarse si la terapia con presión positiva no consigue solucionar la hipoxemia. El flujo debe titularse durante la polisomnografía para eliminar la hipoxemia o las desaturaciones severas una vez que se han determinado los parámetros óptimos de la terapia con presión positiva.

La necesidad de oxígeno puede disminuir con la terapia de presión positiva al mejorar el estado cardiopulmonar y las desaturaciones nocturnas. Por este motivo se debe revalorar al paciente, para confirmar si es necesario el oxígeno suplementario y si su titulación es correcta.

Se han propuesto dilatadores nasales como tratamiento de la roncopatía y las apneas del sueño. Pero dado que el ronquido y la obstrucción de la vía aérea de las apneas tienen su origen en la región retroglosa y retropalatina, los dilatadores nasales no son efectivos en el tratamiento del SAOS.

10.3.- Medidas específicas

10.3.1.- Terapia posicional

En algunos pacientes las apneas son totalmente dependientes de la posición de éste, es decir se pueden producir en decúbito supino y no producirse en el decúbito lateral. Esta predominancia posicional se diagnostica fácilmente mediante polisomnografía, ya que aparece un IAH elevado en decúbito supino pero no en decúbito lateral, de esta forma, estos pacientes con apneas del sueño posicionales pueden ver aliviados sus síntomas durmiendo en decúbito lateral. La terapia posicional puede ser realizada cosiendo bolsillos para una o dos pelotas de tenis en la parte posterior de la camisa de pijama del paciente para intentar evitar que adopte el decúbito supino. También se han utilizado técnicas de entrenamiento para hacer que estos pacientes duerman en decúbito lateral (5,94). Se desconoce la eficacia a largo plazo de la terapia posicional. En general los pacientes con síntomas graves o SAOS severo no deberían ser tratados solamente con terapia posicional.

10.3.2.- Presión Positiva Continua sobre la vía Aérea (CPAP) y sus variedades terapéuticas

Actualmente el tratamiento de elección de los pacientes con SAOS es la terapia con CPAP. La CPAP tiene la ventaja de no ser invasiva y de que ha demostrado ser útil a la hora de reducir el número de episodios apneicos y los episodios de hipoxemia durante el sueño, disminuyendo la somnolencia diurna y mejorando las alteraciones neuropsiquiátricas producidas en los pacientes con SAOS (95-97). También se tratan de

forma efectiva los arousals relacionados con los trastornos de la ventilación, las arritmias nocturnas, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardiaca derecha (98). Además puede mejorar el control de la hipertensión arterial sistémica diurna mediante la corrección de las desaturaciones nocturnas y la reducción de los niveles de catecolaminas durante la noche. Estos resultados son comparables con los obtenidos tras la realización de traqueostomía, pero la CPAP no implica la morbilidad y complicaciones que asocia la traqueostomía. Los estudios retrospectivos sugieren que tanto en los pacientes tratados con CPAP como con traqueostomía se observa un aumento de la supervivencia.

La CPAP realiza su función provocando una dilatación neumática de la vía aérea que impide su colapso durante el sueño, cuando es menor el tono de la musculatura dilatadora de la faringe. La CPAP aumenta el calibre de la vía aérea superior en las regiones retropalatina y retroglótica, especialmente a expensas del diámetro lateral de la vía aérea, disminuyendo el grosor de las paredes faríngeas (99).

La presión óptima de la CPAP se determina durante la polisomnografía. Habitualmente con presiones que van desde 5 hasta 20 cmH₂O se obtiene la abolición de las apneas, del ronquido y de las desaturaciones de oxihemoglobina en cualquier posición e incluso durante el sueño REM.

La CPAP suele aplicarse mediante una mascarilla nasal. Es importante que el paciente se encuentre cómodo y que la mascarilla encaje bien, de forma que no se produzcan fugas de aire. La boca es una fuga potencial de aire que puede convertir en ineficaz a la CPAP. Las fugas con frecuencia provocan que el paciente se queje de sequedad de boca cuando utiliza la CPAP. Estas fugas a través de la boca pueden evitarse con la utilización de correas que sujeten la barbilla (mentonera) y mantengan al paciente con la boca cerrada durante el sueño o mediante mascarillas faciales o

nasobucales, que cubren tanto la nariz como la boca. Los pacientes que utilizan mascarillas faciales pueden tener regurgitación e incluso aspirar. Por este motivo, las mascarillas faciales se utilizan con relativa poca frecuencia, aunque tienen una mayor indicación en aquellos pacientes que tienen fugas bucales persistentes con la CPAP nasal. Existen varios tipos de mascarilla nasal y la adaptación a la CPAP puede variar considerablemente según el tipo de mascarilla. Las mascarillas de última generación, que incorporan un gel, tienen la finalidad de ser mejor toleradas por el paciente.

Las complicaciones importantes por la utilización de la terapia con presión positiva en la vía aérea son poco frecuentes (tabla 7). Los efectos secundarios que se dan con más frecuencia son aquellos relacionados con las molestias producidas por la mascarilla nasal (98). Los pacientes se pueden quejar de congestión y sequedad nasal, y en menos ocasiones rinorrea (98). La congestión nasal se puede tratar con corticoides tópicos o con antihistamínicos. Los sprays con suero salino o la humidificación mejorarán la sequedad nasal. Algunos pacientes refieren una resistencia desproporcionada cuando tienen que espirar o sensación de presión excesiva en la nariz, esto se puede solucionar ajustando el sistema para que aumente la presión en rampa. Este aumento en rampa permite un incremento gradual de la presión positiva hasta el nivel requerido durante un periodo de 5 a 45 minutos. No se ha descrito que la utilización de la presión en rampa mejore la adaptación ni la adherencia al tratamiento. En el caso de que no baste con el aumento de la presión en rampa se puede probar con la instauración de BiPAP. Los sistemas binivel permiten el ajuste independiente de una presión para la inspiración (IPAP) y otro para la espiración (EPAP). La adaptación a estos sistemas de terapia BiPAP parece ser mejor que la de los sistemas con presión positiva continua, pero la adherencia al tratamiento es similar (100). Cuando se han comparado la adherencia al tratamiento con sistemas BiPAP y con CPAP no se han

encontrado diferencias significativas entre ambos tratamientos (100). Además, los dispositivos BiPAP son más caros que los sistemas convencionales de CPAP, y el ajuste de las presiones inspiratorias y espiratorias se realiza mediante algoritmos esencialmente empíricos. Por todos estos motivos los sistemas BiPAP se reservan, en el momento actual, para aquellos pacientes que no toleran CPAP, especialmente aquellos que tienen dificultades para la espiración o dolor torácico secundario a la hiperinsuflación que produce la aplicación de presión positiva.

Tabla 7.- Efectos secundarios del tratamiento con CPAP.

-
- *Arousals nocturnos.*
 - *Rinitis, irritación y sequedad nasal.*
 - *Aerofagia.*
 - *Fugas por la mascarilla y fugas por la boca.*
 - *Molestias cutáneas faciales.*
 - *Dificultad para exhalar.*
 - *Claustrofobia.*
 - *Dolor de pecho y espalda.*
-

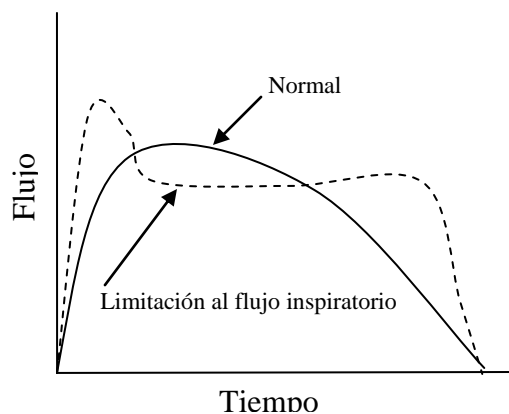
Algunos pacientes tienen claustrofobia utilizando los sistemas de presión positiva, que en ocasiones se ha solucionado utilizando olivas nasales en lugar de la mascarilla nasal. La aerofagia puede solucionarse con cambios posturales o cambiando el tipo de mascarilla. En raras ocasiones se han descrito complicaciones serias como epistaxis severa, meningitis o neumoencéfalo.

El problema fundamental que existe con la CPAP no son los efectos secundarios, sino la adherencia al tratamiento (la aplicación de la propia CPAP). La estimación subjetiva de la utilización (o adherencia al tratamiento) de los dispositivos de presión positiva suele ser mayor que la medición objetiva del número de horas de utilización diaria. Kribbs y colaboradores demostraron utilizando datos objetivos que el 46% de los pacientes tratados con CPAP tenían una adherencia al tratamiento aceptable (definido

como la utilización del aparato durante más de 4 horas por noche durante más del 70% de las noches registradas) (101). Reeves-Hoché y colaboradores obtuvieron resultados similares (100). Con estos resultados se han descrito 2 subgrupos de usuarios de CPAP: Un grupo comprende aproximadamente un 60% del total y está formado por pacientes que utilizan CPAP casi todas las noches durante más de 6 horas cada noche (el grupo de “usuarios regulares”). El otro grupo (“usuarios irregulares”) está constituido por pacientes que no utilizan su CPAP de manera habitual, sólo la utilizan algunas noches, y constituyen el 40% de las personas a las que se les prescribe CPAP. El grado de adherencia de cada paciente parece tener más relación con la resolución de los síntomas diurnos y la recuperación del nivel de atención habitual que con la severidad del índice de apnea-hipopnea (98). La utilización de CPAP no parece tener relación con la presión del dispositivo ni con los efectos secundarios (exceptuando la claustrofobia). Aquellos pacientes que sólo presentan roncopatía y pocas apneas suelen presentar poca adherencia al tratamiento; en cambio, aquellos que tienen una somnolencia significativa en el momento del diagnóstico y que experimentan una mejora sintomática con el tratamiento, realizan mejor el tratamiento.

La auto-CPAP es una modificación de estos sistemas que permite un ajuste automático de la presión en lugar de mantener una presión fija durante toda la noche (102). Se basa en la detección de las apneas, el ronquido o la limitación al flujo inspiratorio. La limitación al flujo inspiratorio es un indicador muy sensible de estrechamiento de la vía aérea que se produce antes de la apnea (figura 7).

Figura 7.- Esquema del patrón respiratorio normal durante la inspiración y de lo que ocurre cuando existe limitación al flujo inspiratorio. En este último, el flujo alcanza rápidamente un nivel que se mantiene relativamente constante a lo largo de la inspiración. El patrón de flujo aéreo puede ser detectado mediante sistemas de auto-CPAP.



La idea del ajuste automático de las presiones de CPAP durante la noche para eliminar las apneas e hipopneas es muy atractiva por varias razones: Los cambios de posición y de estadio del sueño afectan a la frecuencia y severidad de las apneas; el alcohol, la medicación sedante y las infecciones de la vía aérea superior cambian la presión necesaria para abolir las apneas e hipopneas; la utilización de una presión media menor con la auto-CPAP puede reducir los efectos secundarios relacionados con la presión; la auto-CPAP elimina la posibilidad de prescripción de niveles inadecuados de CPAP que varían con la ganancia o pérdida de peso. La auto-CPAP es un dispositivo atractivo en principio, pero es más caro que los dispositivos convencionales de CPAP.

10.3.3.- Dispositivos orales

Numerosos estudios han demostrado la validez en algunos pacientes con apneas obstructivas de los dispositivos orales (DO) como alternativa a la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea (103,104). Actualmente hay una gran variedad entre los dispositivos existentes según la construcción y alteración que provocan en la cavidad oral. Los dispositivos orales más frecuentes y mejor estudiados son los dispositivos de avance mandibular (DAM), que pueden ser particularmente efectivos en pacientes con micrognatia y retrognatia. Para que los DAM sean efectivos al tratar el SAOS deben producir un avance de la mandíbula del 50 al 75% de la protrusión anterior máxima de la mandíbula, incrementando de este modo el espacio de la vía aérea posterior. Estos dispositivos se utilizan solamente durante el sueño y generalmente son bien tolerados. Debido a que no todos los pacientes experimentan una mejoría clínica con estos dispositivos, se les reserva como herramientas de segunda línea. Los mejores candidatos para realizar una tentativa con estos dispositivos son aquellos pacientes con un trastorno leve que no toleran la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea. Para ello se requiere una estrecha colaboración entre el especialista y el ortodoncista intentando conseguir un resultado óptimo mientras se evitan complicaciones como la oclusión dental o una unión temporo-mandibular incomoda (103).

Los principales efectos secundarios de estos DO son el exceso de salivación, el desalineamiento dental, y dolor o alteraciones en la articulación temporo-mandibular. No existen datos sobre la adherencia al tratamiento de esta forma terapéutica, a pesar de todo, en dos estudios de corte transversal se comparaba el uso de CPAP y la utilización de DO en pacientes con apnea del sueño en grado leve (105,106). Aunque la CPAP producía mayores mejoras en el IAH, la mayoría de los pacientes estaban satisfechos

con el DO, e incluso cuando se les dio la oportunidad eligieron antes el DO que la CPAP. En resumen, los DO parecen destinados a jugar un importante papel en el tratamiento de aquellos pacientes con una apnea del sueño en grado desde leve a moderado, sobre todo cuando no toleran el tratamiento con CPAP.

10.3.4.- Tratamiento quirúrgico

10.3.4.1.- Traqueostomía

La disponibilidad y aceptación de la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea ha reducido drásticamente la necesidad de la traqueostomía. A pesar de ello existe un pequeño subgrupo de pacientes con apnea obstructiva del sueño que no toleran la presión positiva, y en los que otras intervenciones son inefectivas o inaceptables. La traqueostomía puede producir una drástica mejoría, aunque en ocasiones puede asociar morbilidad médica y psicológica.

10.3.4.2.- Cirugía del paladar

La cirugía modifica un sitio específico de la vía aérea superior como si fuera un bypass. Es menos desfigurante que la traqueostomía pero muestra resultados más variables. El procedimiento quirúrgico más empleado es la uvulopalatofaringoplastia (UPPP), que es curativa en menos del 50% de los pacientes (107). Los estudios de imagen preoperatorios no han logrado predecir de modo adecuado el éxito quirúrgico (108). Incluso cuando los resultados técnicos de la cirugía son buenos, la obstrucción puede persistir en la zona de la cirugía en el paladar blando o en cualquier otra zona de la vía aérea (107).

10.3.4.3.- Cirugía maxilofacial

Se han desarrollado múltiples procedimientos quirúrgicos para mantener permeable la vía aérea superior durante el sueño en pacientes con obstrucción a nivel de la base de la lengua o por debajo de ella. Estos procedimientos incluyen el avance geniogloso, ya sea con o sin resuspensión del hueso hiodeo, y pueden asociarse a la UPPP (109,110). Todos estos procedimientos requieren un equipo de cirujanos que incluya un otorrinolaringólogo y un cirujano maxilofacial. Estas operaciones tienen resultados muy variables, aunque algunos pacientes han tenido excelentes resultados.

Los pacientes con apneas obstructivas del sueño que presentan anomalías craneofaciales relevantes o que han tenido una cirugía de avance geniogloso sin éxito, con o sin UPPP, pueden beneficiarse de la cirugía de avance maxilomandibular. Todas estas maniobras quirúrgicas deben reservarse para aquellos pacientes con apnea del sueño que no desean o no pueden ser tratados con presión positiva sobre la vía aérea.

11.- CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD

Los pacientes con SHO se quejan habitualmente de somnolencia y se quedan dormidos en situaciones pasivas. En aquellos casos en que además tienen un SAOS, presentan un ronquido muy llamativo que a veces es la principal queja de la pareja.

El signo principal es la obesidad, pero incluyendo otros signos como la facies congestiva, cianosis, un cuello corto y grueso, una orofaringe pequeña y signos de insuficiencia cardíaca (aumento de la presión venosa yugular, hepatomegalia y edemas en miembros inferiores) como manifestación del *Cor Pulmonale*.

Por definición los pacientes con SHO tienen hipoventilación alveolar y por tanto hipercapnia (y normalmente hipoxemia asociada) durante la vigilia (9,38). Los pacientes sin obstrucción al flujo aéreo (por ejemplo EPOC) pueden normalizar su $p\text{CO}_2$ mediante la hiperventilación voluntaria, indicando que tanto la función de la musculatura ventilatoria como de la pared torácica están preservadas y pueden revertir la hipercapnia (111). El bicarbonato suele estar elevado como compensación metabólica de la acidosis respiratoria. El hematocrito está elevado aproximadamente en el 50% (9).

En las pruebas funcionales respiratorias pueden no hallarse alteraciones, pero típicamente se aprecian reducciones de la capacidad vital, del volumen de reserva espiratorio y de la ventilación voluntaria máxima como expresión de una restricción leve o moderada. Aquellos pacientes con trastornos neuromusculares o de la pared torácica tendrán disminuidas las presiones inspiratoria y espiratoria máximas.

En la radiografía de tórax puede destacar una cardiomegalia a expensas de hipertrofia del ventrículo derecho y la elevación de ambos hemidiafragmas. El electrocardiograma muestra hipertrofia de la aurícula y el ventrículo derechos. Al realizar una polisomnografía llamará la atención una hipoxemia severa durante el sueño y en muchos casos SAOS severo (30-32). Se deben descartar otras causas de fallo respiratorio hipercapnico (EPOC, insuficiencia cardíaca izquierda, enfermedades pulmonares restrictivas, hipotiroidismo,...).

12.- TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD

Los objetivos del tratamiento del SHO deben ser:

1. Alcanzar un equilibrio ácido-base adecuado a través de la normalización de la pCO₂ durante el sueño y la vigilia.
2. Prevenir las desaturaciones de oxihemoglobina y el *Cor Pulmonale* mediante la resolución de los trastornos respiratorios del sueño, corrigiendo la ventilación alveolar y mejorando la relación ventilación-perfusión.
3. Resolución de la hipersomnia y los trastornos neurológicos al solucionar la fragmentación del sueño restaurando la normocapnia.

12.1.- Tratamiento farmacológico

Los primeros fármacos utilizados para el tratamiento del SHO fueron las progestinas por su acción estimulante de la respiración. El tratamiento con progestinas mejoraba la hipercapnia y la hipoxemia durante la vigilia, pero no tienen efecto sobre la frecuencia ni la duración de los eventos respiratorios durante el sueño. No hay estudios controlados a largo plazo confirmando la seguridad ni la eficacia de la terapia con progestinas en el SHO. Por otra parte, dicha terapia asocia importantes efectos adversos. En conclusión, hoy en día las progestinas no tienen ningún papel en el tratamiento del SHO.

Existen otros fármacos como la acetazolamida, las teofilinas, la nortriptilina y la fluoxetina, que no han demostrado tener efectos beneficiosos en el SHO. En cambio,

como se ha comentado previamente sí hay fármacos que deben ser evitados por reducir el impulso ventilatorio o producir inestabilidad de la vía respiratoria superior. Entre estas sustancias hay que destacar el alcohol, las benzodiazepinas, los opiáceos y los barbitúricos.

12.2.- Tratamiento de las comorbilidades

Tanto la EPOC como el hipotiroidismo son 2 factores que al ser tratados pueden mejorar el SHO.

12.3.- Traqueostomía

Algunos pacientes con SHO tratados con traqueostomía pueden corregir sus alteraciones gasométricas (112), señalando la importancia de la oclusión nocturna de la vía respiratoria superior para el desarrollo del SHO. A pesar de ello, no todos los pacientes mejoran su gasometría diurna, lo que indica que dicha oclusión no es el único factor de importancia.

Las limitaciones para realizar una traqueostomía en los pacientes con SHO incluyen la dificultad añadida de dicha técnica en pacientes extremadamente obesos, los episodios frecuentes de bronquitis purulenta y los problemas psicosociales secundarios.

12.4.- Oxigenoterapia

La oxigenoterapia como tratamiento el SAOS puede no mejorar los síntomas y además puede aumentar la pCO₂ diurna (113,114). Estas observaciones en el SAOS

producen mayor incertidumbre en los pacientes con SHO, que ya por definición están hipercapnicos. La utilización de la oxigenoterapia como terapia única del SHO (sin asociarse a terapia con presión positiva) requiere una monitorización cuidadosa para estar seguros de no producir efectos adversos hemodinámicos, clínicos o en la ventilación alveolar.

El oxígeno suplementario debe administrarse si la terapia con presión positiva no consigue solucionar la hipoxemia. El flujo debe titularse durante la polisomnografía para eliminar la hipoxemia o las desaturaciones severas una vez que se han determinado los parámetros óptimos de la terapia con presión positiva.

La necesidad de oxígeno puede disminuir con la terapia de presión positiva al mejorar el estado cardiopulmonar y las desaturaciones nocturnas. Por este motivo se debe revalorar al paciente, para confirmar si es necesario el oxígeno suplementario y si su titulación es correcta.

12.5.- Pérdida de peso

Un objetivo terapéutico de gran importancia en el SHO es la pérdida de peso. Puede mejorar tanto la ventilación como la salud en general, reduciendo el riesgo de compromiso cardiorrespiratorio. Tanto el tratamiento médico de la obesidad como el quirúrgico han demostrado mejorar y a veces normalizar la pCO_2 y la pO_2 diurna (115-119). Otros beneficios potenciales incluyen disminuir la frecuencia de los eventos respiratorios nocturnos y mejorar la saturación de oxígeno nocturno (118,119), disminuir la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo izquierdo (116).

A pesar de todo, la pérdida de peso como tratamiento del SHO entraña múltiples dificultades. No hay predictores que digan cuánto peso debe perder cada paciente para mejorar la disfunción respiratoria nocturna y el fallo cardiorrespiratorio. La experiencia sugiere que puede ser necesaria una pérdida de más de 45 Kg para apreciar una mejora en pacientes muy obesos. De todas formas está claro que no se debe retrasar el tratamiento con presión positiva por ver si hay mejoría con la pérdida de peso.

12.6.- Terapia con presión positiva

Existen 2 tipos de terapia con presión positiva para el tratamiento del SHO: La presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) y la ventilación con presión positiva (VPP). Habitualmente se proporciona terapia con presión positiva durante el sueño, pero en los casos especialmente severos puede ser necesario aplicar VPP intermitente durante la vigilia.

12.6.1.- Presión Positiva Continua sobre la vía Aérea (CPAP)

La aplicación de CPAP nocturna reduce la obstrucción de la vía respiratoria superior en los pacientes con SHO y SAOS asociado, mejorando la ventilación alveolar durante el sueño. Existen varios estudios que refieren eucapnia diurna tras la terapia prolongada con CPAP nocturna (120-123).

La CPAP nocturna no aumenta la ventilación alveolar por un mecanismo directo. Probablemente la hipercapnia diurna y nocturna mejoren por reducción de la fatiga muscular ventilatoria y mediante el aumento del impulso ventilatorio central (124). Este último se vería favorecido por la disminución de las desaturaciones nocturnas y de la fragmentación del sueño.

El tratamiento con CPAP no beneficia a todos los pacientes con SHO ya que muchos no toleran CPAP, no todos los SHO asocian una obstrucción de la vía respiratoria superior (por ejemplo, SAOS) (125) y en algunos pacientes con SHO y SAOS, los niveles de CPAP que reducen las apneas e hipopneas pueden aumentar la pCO₂ nocturna (126).

Los pacientes con SHO y SAOS en tratamiento con CPAP nocturna deben ser monitorizados para descartar que persista la hipoventilación nocturna a pesar del tratamiento. El que no mejore la gasometría arterial durante la vigilia, la cefalea matutina y la disnea y los sofocos nocturnos son signos y síntomas que sugieren hipercapnia nocturna, y deben llevar a comprobar si la CPAP está bien titulada y si se utiliza correctamente. Si a pesar de una titulación y utilización correctas, persiste la hipoventilación nocturna, se debería considerar iniciar tratamiento con VPP.

12.6.2.- Ventilación con Presión Positiva (VPP)

La ventilación con presión positiva (VPP) se ha mostrado eficaz en el tratamiento del fracaso respiratorio de origen central o en la pared torácica (108,109). Mejora la hipoventilación alveolar nocturna y puede mejorar la ventilación alveolar diurna en los pacientes con SHO (123,127,128). Los tipos más frecuentes de VPP son la ventilación positiva binivel de la vía aérea (BIPAP) y la ventilación con presión positiva ciclada por volumen (VPPCV).

12.6.2.1.- Presión Positiva Binivel sobre la vía Aérea (BIPAP)

La terapia nocturna con BIPAP es efectiva para disminuir la retención nocturna de CO₂ y la somnolencia diurna (129,130). También puede disminuir la retención diurna de CO₂. Las ventajas de la BIPAP respecto a la CPAP incluyen: una menor

presión media sobre la vía aérea (mejorando la tolerancia), mejor descanso de los músculos respiratorios, corrección más rápida de la acidosis respiratoria y retorno más precoz a un control ventilatorio normal.

No hay ensayos que comparen BIPAP con otras modalidades de VPP. Desde la experiencia clínica la BIPAP presenta ventajas cuando existen pequeñas fugas por el “interface” del paciente, ya que el flujo inspiratorio aumentará hasta llegar a la presión adecuada (compensando la fuga y garantizando al volumen corriente).

12.6.2.2.- Ventilación con Presión Positiva Ciclada por Volumen (VPPCV)

En algunos pacientes con SHO la obstrucción de la vía respiratoria superior o la disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio pueden ser tan severas que ni la CPAP ni la BIPAP puedan garantizar una ventilación alveolar suficiente. En estos casos se debe considerar la VPPCV, ya que garantiza la ventilación generando presiones que venzan las limitaciones fisiológicas del paciente.

Piper y Sullivan realizaron un estudio en que el tratamiento con VPPCV a corto plazo mejoraba el fallo respiratorio diurno, permitiendo que la mayoría de los pacientes pudiera iniciar tratamiento con CPAP a largo plazo (34), lo que podría explicarse mediante un mecanismo de mejora del impulso ventilatorio nocturno. Otro estudio similar más reciente obtiene resultados parecidos (129).

Selección de la terapia con presión positiva

Los pacientes con SHO sin SAOS asociado deben tratarse con VPP, ya que la CPAP es probable que fracase en ausencia de SAOS. Cuando el SHO se asocia a SAOS se debe iniciar tratamiento con CPAP, y en el caso de que no sea tolerada o de que persista la hipoventilación alveolar, se debe realizar la conversión a VPP. La VPP puede

ser en forma de BIPAP en casi la totalidad de las ocasiones, aunque en determinadas circunstancias (mencionadas previamente) puede ser necesaria la VPPCV.

HIPÓTESIS

La administración de presión positiva de la vía aérea a dos niveles (BiPAP) en pacientes con SAOS asociado a SHO, además de corregir los episodios de apnea, logra un mejor control de las alteraciones del intercambio gaseoso que el de aquellos pacientes que reciben tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP).

La corrección de las alteraciones del intercambio gaseoso debería asociarse a una mejor evolución clínica de los pacientes, que se reflejará en una menor somnolencia y una mayor calidad de vida de estos enfermos.

OBJETIVOS

1.- OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la eficacia del tratamiento con BiPAP en comparación con CPAP sobre la disminución de la $p\text{CO}_2$ en pacientes con SAOS y SHO, a los 3 y 12 meses del inicio de su aplicación.

2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar la evolución de los pacientes tratados con BiPAP con la de los tratados con CPAP en términos de:

- Mejoría de la $p\text{O}_2$ diurna.
- Cambios en la pruebas de función respiratoria, concretamente en los parámetros espirométricos (FEV_1 y FVC).
- Control de la somnolencia que conlleva el SAOS, medida mediante el test de Epworth.
- Cambios en la calidad de vida, medida mediante el Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ).

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- DISEÑO

El trabajo fue llevado a cabo de forma prospectiva y consecutiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre junio de 2002 y febrero de 2004.

2.- SELECCIÓN DE ENFERMOS

Los enfermos habían sido remitidos a la Consulta de Neumología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" con el diagnóstico clínico de sospecha de SAOS. Este diagnóstico se confirmó mediante poligrafía respiratoria nocturna realizada mediante ingreso en el Servicio de Neumología. Para confirmar el diagnóstico de SAOS se requirió la existencia de un IAH superior a 5.

Se excluyeron aquellos enfermos en los que el SAOS coexistía con otra patología capaz de interferir los resultados como la EPOC u otro tipo de patología respiratoria añadida, enfermedades neuromusculares y cuadros de hipoventilación central. Otros criterios de exclusión fueron la existencia de cardiopatías graves, HTA mal controlada y la falta de colaboración en la realización de los estudios funcionales respiratorios.

Tabla 8.- Criterios de inclusión.

-
- 1.- Poligrafía respiratoria con índice de apnea-hipopnea (IAH) superior a 5.
 - 2.- Ausencia de patología respiratoria añadida.
 - 3.- Ausencia de enfermedades neuromusculares.
 - 4.- Ausencia de enfermedades diferentes de la obesidad que puedan asociarse con alteraciones del control de la ventilación.
 - 5.- Ausencia de cardiopatía grave.
 - 6.- Ausencia de hipertensión arterial grave.
 - 7.- Ausencia de acidosis respiratoria ($pH < 7,35$).
 - 8.- Buena colaboración.
 - 9.- Presencia de una pCO_2 diurna o nocturna superior a 45 mmHg.
 - 10.- Índice de masa corporal mayor que 30 kg/m^2 .
-

3.- SISTEMÁTICA DE ESTUDIO

Los pacientes fueron remitidos desde la consulta de Neumología para la realización de gasometría arterial nocturna (a las 6:00 a.m.) y poligrafía nocturna que sirviera de confirmación o de exclusión de la enfermedad.

Posteriormente en la Sección de Pruebas Funcionales Respiratorias se les realizó un estudio funcional respiratorio (gasometría arterial basal y espirometría) en situación basal. Estos estudios se efectuaron antes de la instauración de cualquier medida terapéutica.

Todos los pacientes que inicialmente cumplían los criterios de inclusión fueron informados sobre las características del estudio. Aquellos que aceptaron ser incluidos firmaron el consentimiento informado, que había sido aceptado por el Comité de Ética del HGU Gregorio Marañón. Se incluyeron 26 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Además cada paciente realizó el Test de Somnolencia de Epworth y el Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ). En el caso de que el sujeto no fuera capaz de completar los cuestionarios por sí mismo por no saber leer, el neumólogo procedía a leer las preguntas pertinentes.

En una segunda fase, los pacientes que según criterios clínicos y poligráficos precisaban tratamiento específico fueron randomizados a recibir CPAP o BiPAP. Los que fueron asignados al primer grupo fueron sometidos a un nuevo registro poligráfico para ajustar el nivel de presión de CPAP necesario para corregir las alteraciones nocturnas del SAOS. En los que recibieron tratamiento con BiPAP el ajuste de las presiones se realizó mediante la confirmación de que la ventilación era eficaz cuando se conseguía reducir la $p\text{CO}_2$ en la gasometría un 10% o más, confirmando posteriormente la desaparición de las alteraciones nocturnas del SAOS mediante una poligrafía nocturna. En el caso de que no se corrigieran los eventos respiratorios se repetía el ajuste de presiones.

Ambos grupos de enfermos fueron evaluados de nuevo a los 3 y a los 12 meses, repitiéndose el mismo estudio funcional respiratorio (espirometría y gasometría arterial basal), los cuestionarios (Test de Somnolencia de Epworth y el Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ)) y realizándose una gasometría con oximetría

nocturna tanto a los 3 como a los 12 meses. El número final de enfermos a los que pudo repetirse el estudio a los 12 meses fue de 22 pacientes. Esto fue debido a un fallecimiento en el grupo BiPAP (por tromboembolismo pulmonar masivo unos meses antes de la última entrevista) y a que no fue posible entrevistar a 3 pacientes (2 del grupo CPAP y otro del grupo BiPAP) por negativa o imposibilidad de acudir a la revisión anual.

Expondremos a continuación la metodología seguida con cada una de las pruebas realizadas.

4- POLIGRAFÍA NOCTURNA

El estudio nocturno para verificar la existencia de un SAOS se efectuó mediante ingreso en planta del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" mediante la realización de una poligrafía nocturna.

El Servicio de Neumología dispone de una habitación adecuadamente insonorizada para el paciente y con temperatura ambiente estable.

Equipo:

La poligrafía cardiorrespiratoria se efectuó con un equipo comercialmente disponible (Apnoescreen II, Jaeger, GMBH, Wuerzburg, Alemania), previamente validado en sujetos adultos. El Apnoescreen II es un sistema portátil de análisis automático que registra flujo oronasal (mediante termistor), esfuerzo muscular respiratorio torácico y abdominal, saturación de oxígeno, electrocardiograma,

frecuencia cardiaca, posición corporal y actividad corporal mediante actimetría de muñeca.

El registro poligráfico es efectuado siempre por un técnico entrenado. La lectura del trazado fue llevada a cabo de forma manual por un médico neumólogo con experiencia en el análisis de este tipo de registros. La duración de la poligrafía no fue en ningún caso inferior a las 7 horas, registrándose habitualmente en el periodo horario comprendido entre las 23 y las 8 horas.

Definiciones para la interpretación:

-Apnea: interrupción completa del flujo inspiratorio superior a 10 segundos. Si se mantiene el esfuerzo ventilatorio durante este tiempo la apnea se considera obstructiva, y si no existe este esfuerzo se considera como de origen central. Las apneas mixtas tienen un componente central y otro obstructivo.

-Hipopnea: episodio de hipoventilación traducido como una reducción claramente discernible de la señal respiratoria ($> 30\%$ y $< 90\%$) que cursa con una disminución de la saturación $> 3\%$.

-Índice de apnea-hipopnea (IAH): número total de apneas e hipopneas dividido por el tiempo total de sueño expresado en minutos y multiplicado por 60. El diagnóstico de SAOS se estableció cuando el IAH fue superior a 5.

Informe del estudio:

En el informe se recogieron, siguiendo los criterios establecidos, los aspectos que expresamos a continuación:

- El tipo de alteraciones respiratorias (apneas centrales, obstructivas y mixtas), número total, número medio por hora y duración (rango mínimo-máximo y duración media).

-Saturación de O₂ basal (al inicio del registro), desaturación máxima y desaturación media.

-Descripción del ritmo cardiaco basal, de las arritmias aparecidas y de su relación con las apneas y episodios de desaturación de O₂.

-Comentarios del técnico que realizó la prueba.

-Interpretación final efectuada por neumólogo.

5.- PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Fueron efectuadas en la Sección de Pruebas Funcionales Respiratorias del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Para su realización se contó con la ayuda de Diplomados en Enfermería, expertos en la práctica de estos estudios.

El estudio funcional respiratorio consistió en la realización de una espirometría con curva flujo-volumen y una gasometría arterial basal (respirando aire ambiente).

Todos los estudios fueron realizados por la mañana, con los sujetos sin tomar ningún tipo de medicación en las 12 horas previas.

5.1.- Espirometría

Equipo:

Las maniobras espirométricas se practicaron con el paciente en sedestación y con la nariz ocluida por una pinza, según las recomendaciones de la European Respiratory Society (ERS). Para su medición se utilizó una unidad MasterLab Pro (Jaeger, GMBH, Wuerzburg, Alemania).

Procedimiento:

La exploración fue llevada a cabo de forma estandarizada por un Diplomado de Enfermería del laboratorio de exploración funcional respiratoria. En posición sentada y tras un período de respiración a volumen corriente, el enfermo era instado a realizar una espiración máxima pero tranquila seguida de una inspiración máxima, determinándose así la capacidad vital. En un segundo tiempo, se realizó una maniobra de inspiración máxima seguida de una espiración forzada, para medir flujos espiratorios instantáneos y volumen espirado máximo en un segundo (FEV_1). La maniobra se repitió al menos en 3 ocasiones, seleccionándose el mejor de los 3 registros obtenidos, entre los que al menos 2 eran reproducibles, mostrando una variación menor de $\pm 5\%$ o de 100 ml.

Valoración de la prueba:

Los parámetros que se consideraron para valoración en este trabajo fueron capacidad vital forzada (FVC), volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV_1) y el cociente entre ambos (FEV_1/FVC). Los resultados se expresaron tanto en valores absolutos de volumen (litros) y flujo (litros/segundo) como en porcentaje con respecto al valor teórico.

5.2.- Gasometría arterial

Equipo:

Las muestras se procesaron en un analizador de gases (Electrode analizer IL-1306, Instrumental Laboratory, Lexington, MA, EE.UU.), de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Procedimiento:

La gasometría se llevó a cabo por una persona debidamente entrenada mediante punción de la arteria radial con jeringa heparinizada y obtención de 1,5 ml de sangre que fue analizada inmediatamente. La gasometría arterial diurna se llevó a cabo con el sujeto respirando aire ambiente y en reposo. Los gases nocturnos se extrajeron a las 6.00 a.m., despertando al paciente para su determinación.

Valoración de resultados:

Los valores de pO₂ y pCO₂ se expresaron en mmHg.

6.- CUESTIONARIOS

Cada paciente realizó el Test de Somnolencia de Epworth y el Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ). En el caso de que el paciente no fuera capaz de completar los cuestionarios por sí mismo por no saber leer, el neumólogo procedía a leer las preguntas pertinentes de forma imparcial, dejando sin contestar aquellas preguntas que el paciente no comprendiera.

Para valorar el nivel de somnolencia se realizó el test de Epworth. Este cuestionario pide al sujeto que cuantifique la probabilidad de quedarse dormido en 8 situaciones diferentes mediante una escala de 0 a 3 (0 = Ninguna posibilidad de quedarse dormido; 1 = Escasas posibilidades de quedarse dormido; 2 = Moderadas posibilidades de quedarse dormido; 3 = Altas posibilidades de quedarse dormido). Por tanto el rango del test irá desde 0 hasta 24 puntos. Cuanto más alta es la suma de las puntuaciones más alta es la somnolencia y por tanto la posibilidad de padecer apnea obstructiva del sueño es mayor (Ver Anexo 1).

El FOSQ es un cuestionario que se concibió para evaluar la repercusión de la somnolencia en la vida diaria del paciente. Está dividido en 5 subescalas: Productividad general (8 preguntas), Función social (2 preguntas), Nivel de actividad (9 preguntas), Vigilancia (7 preguntas) y Vida íntima (4 preguntas). Cada pregunta se puntúa de 1 a 4, considerándose no valorable cuando el paciente no realiza esa actividad por otro motivo aparte de la somnolencia o si deja la respuesta en blanco. Una puntuación máxima de 20 reflejaría la ausencia de repercusión sobre las actividades diarias del paciente a causa de la somnolencia, y una puntuación mínima de 5 indicaría la máxima repercusión por somnolencia (ver Anexo 2).

7.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

7.1.- Tamaño muestral

Partiendo de un tamaño muestral de 26 pacientes, 12 para el grupo de tratamiento con BiPAP y 14 para el grupo de CPAP, para encontrar diferencias significativas, en el

contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una Prueba de t-Student bilateral para dos muestras independientes y con una desviación estándar (DE) de la variable pCO_2 para el grupo BiPAP de 6,278 mmHg y una DE para el grupo CPAP de 7,548 mmHg teniendo en cuenta una diferencia de medias de 10 mmHg con una razón entre muestras de 1:1 y asumiendo un nivel de confianza del 95%, se ha estimado que la potencia estadística es del 95,7%.

7.2.- Análisis estadístico de los datos

7.2.1.- Descripción de las variables del estudio

Las variables cualitativas se han presentado con sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se han descrito con la media, desviación estándar (DE) e intervalos de confianza al 95% (IC95%); cuando han presentado demasiada dispersión o asimetría se han descrito con la mediana y el rango intercuartílico (RIQ).

7.2.2.- Comparación entre tratamientos basalmente, a los 3 y 12 meses

El estudio de asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante el test de Ji-cuadrado y cuando más del 25% de las frecuencias esperadas fueron inferiores a 5, se usó la prueba exacta de Fisher.

La comparación entre los grupos de tratamiento en el momento basal, a los tres y doce meses, para las variables cuantitativas se realizó mediante pruebas paramétricas como son el test de la t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA), siempre y cuando los datos se comportaran siguiendo una distribución normal. Se han estimado las diferencias de medias absolutas para las diferentes variables entre los dos grupos de

tratamiento y su IC95%. En cambio, para la escala de EPWORTH se usaron estadísticos no paramétricos como la prueba de U de Mann-Whitney para comparar ambos grupos de tratamiento.

7.2.3.- Evolución de los pacientes tratados con BiPAP y CPAP a partir del momento basal, a los 3 y 12 meses

Para determinar la evolución de los pacientes a lo largo del seguimiento de un año, recogiendo datos en el momento basal, a los tres y doce meses, se han empleado test estadísticos para datos apareados. Para comparar entre los tres momentos (0/3/12 meses) se empleó el modelo lineal general (MLG) para datos apareados corrigiendo el nivel de significación mediante la corrección de Bonferroni. Para los datos que no seguían una distribución normal se calculó mediante pruebas no paramétricas específicas para datos emparejados, como son el test de Friedman con más de dos niveles del factor de estudio y si había significación global, se hicieron comparaciones múltiples dos a dos, corrigiendo el nivel de significación mediante la corrección de Bonferroni, mediante el test de datos apareados de Wilcoxon.

En cuanto las variables IAH y SAT90, se compararon con los datos en bruto (B) y corregidos (C) mediante la prueba de t de Student para datos emparejados aplicándose la mencionada corrección.

En todas las comparaciones se ha considerado un nivel de significación estadística de 0,05. El programa estadístico utilizado fue PASW Statistics versión 19.0 (IBM-SPSS Inc., EE.UU.) y EPIDAT 3.1. (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España), siendo analizados los datos por la Unidad de Soporte a la Investigación Clínica del Hospital Infanta Leonor.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes (16 hombres y 10 mujeres) que acudieron consecutivamente para valoración y fueron diagnosticados de SAOS y SHO. Todos los pacientes tenían un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor que 30 kg/m², un Índice de Apnea Hipopnea (IAH) mayor que 10 eventos/hora y una insuficiencia respiratoria global con una pCO₂ diurna y/o nocturna mayor que 45 mmHg.

1.- ANÁLISIS GENERAL ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO

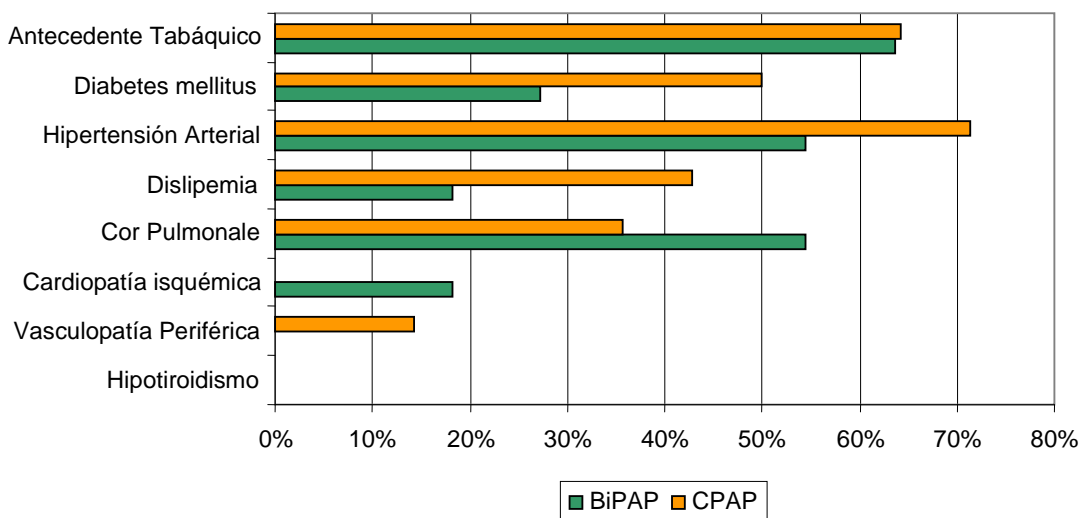
Los 26 pacientes tenían una media de edad de 62,46± 10,44 años (media ± DE) (mediana = 64,50 años; rango = 39 - 76 años), y fueron aleatorizados en dos grupos terapéuticos. Un grupo de 14 pacientes (9 hombres) haría tratamiento con CPAP y otro compuesto por 12 pacientes (7 hombres) haría tratamiento con BiPAP.

No se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en la proporción de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, antecedente de insuficiencia cardiaca o cor pulmonale, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica ni en el antecedente de tabaquismo. Ningún paciente padecía alteraciones de la función tiroidea.

Tabla 9.- Comorbilidad en el grupo CPAP y en el grupo BiPAP.

	CPAP	BiPAP
Antecedente de Tabaquismo	9 (64%)	7 (64%)
Diabetes mellitus	7 (50%)	3 (27%)
Hipertensión arterial sistémica	10 (71%)	6 (55%)
Dislipemia	6 (43%)	2 (18%)
Cor pulmonale	5 (36%)	6 (55%)
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	2 (18%)
Vasculopatía periférica	2 (14%)	0 (0%)
Hipotiroidismo	0 (0%)	0 (0%)

Figura 8.- Comorbilidad en el grupo CPAP y en el grupo BiPAP.



De los 26 pacientes, todos presentaban una obesidad importante con IMC $40,41 \pm 7,41 \text{ kg/m}^2$ (mediana = $38,51 \text{ kg/m}^2$; rango = $30,80 - 60,09 \text{ kg/m}^2$).

En las pruebas de función respiratoria el FEV_1 fue de $1625,04 \pm 494,40 \text{ ml}$ (mediana = 1620 ml ; rango = $654 - 2750 \text{ ml}$), mientras que la FVC fue de $2064,12 \pm 746,64 \text{ ml}$ (mediana = 2015 ml ; rango = $767 - 3720 \text{ ml}$).

La pO_2 diurna era de $54,35 \pm 6,58 \text{ mmHg}$, siendo la mediana de 55 mmHg y el rango de 39 a 65 mmHg . Respecto a la pCO_2 diurna, se observó que fue de $51,80 \pm 7,09 \text{ mmHg}$ (mediana = $51,10 \text{ mmHg}$; rango = $41 - 69 \text{ mmHg}$). La sO_2 diurna fue de $86,93 \pm 4,58 \%$ (mediana = 88% ; rango = $74,3 - 92,7 \%$), y el pH diurno de $7,418 \pm 0,0337$ (mediana = $7,41$; rango = $7,38 - 7,52$). La pCO_2 nocturna sin tratamiento fue de $59,52 \pm 6,97 \text{ mmHg}$ (mediana = $60,35 \text{ mmHg}$; rango = $46 - 72 \text{ mmHg}$). El pH nocturno fue de $7,372 \pm 0,0397$ (mediana = $7,37$; rango = $7,32 - 7,50$).

Al realizar la poligrafía nocturna a los 26 pacientes se midió un IAH medio de $46,42 \pm 24,20$ eventos/hora (mediana = 42,55 eventos/hora; rango = 13,20 – 95,10 eventos/hora).

La somnolencia medida con el test de Epworth mostró valores de $13,35 \pm 6,76$ (mediana = 15; rango = 0 - 24). En el Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ), la media fue de $15,32 \pm 3,89$, con una mediana de 16,50 y un rango desde 7,7 hasta 19,8 puntos.

Los datos mencionados previamente aparecen reflejados en la tabla 10.

Tabla 10.- Análisis general de todos los pacientes antes de su aleatorización e iniciar tratamiento.

	Media	DE	Mediana	Rango	
				Mínimo	Máximo
Edad	62,46	10,44	64,50	39,00	76,00
IMC	40,41	7,41	38,51	30,80	60,09
FEV₁	1625,04	494,40	1620,00	654,00	2750,00
FVC	2064,12	746,64	2015,00	767,00	3720,00
IAH	46,42	24,20	42,55	13,20	95,10
pH	7,418	0,037	7,410	7,380	7,520
pCO₂	51,80	7,09	51,10	41,00	69,00
pO₂	54,35	6,58	55,00	39,00	65,00
sO₂	86,93	4,58	88,00	74,30	92,70
pH Nocturno	7,37	0,04	7,37	7,32	7,50
pCO₂ Nocturna	59,52	6,97	60,35	46,00	72,00
Epworth	13,35	6,76	15,00	0,00	24,00
FOSQ	15,32	3,89	16,50	7,70	19,80

2.- ANÁLISIS DE AMBOS GRUPOS AL COMIENZO DEL ESTUDIO

En el momento de la inclusión de los pacientes no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, IMC, FEV₁ y FVC (valores absolutos), pH, pCO₂, pO₂ y saturación arterial de O₂ diurna, pCO₂ nocturna, IAH, test de Epworth ni FOSQ. Tampoco hubo diferencias en los cuestionarios de somnolencia (test de Epworth) ni en los FOSQ.

Los valores de ambos grupos en el momento del diagnóstico en cuanto a la edad, IMC, FEV₁ y FVC (valores absolutos), pH, pCO₂, pO₂ y saturación arterial de O₂ diurna, pCO₂ nocturna, IAH, test de Epworth y FOSQ son representados en las tablas 11 y 12.

Tabla 11.- Análisis del grupo de pacientes que inició tratamiento con CPAP antes de empezar tratamiento.

	Media	DE	Mediana	Rango	
				Mínimo	Máximo
Edad	61,57	10,99	62,50	39,00	75,00
IMC	40,27	6,80	38,51	31,80	55,11
FEV₁	1624,10	452,40	1640,00	920,00	2440,00
FVC	2082,86	754,20	2030,00	1030,00	3720,00
IAH preTto	47,39	27,60	44,75	13,20	95,10
IAH postTto	4,47	7,79	0,50	0,00	25,00
pCO₂	51,06	7,55	51,10	41,00	69,00
pO₂	54,07	5,17	55,00	42,00	61,00
sO₂	87,32	3,24	87,75	78,20	90,90
pCO₂ Nocturna	59,35	6,71	60,35	46,00	72,00
Epworth	14,86	5,29	15,00	8,00	24,00
FOSQ	14,57	3,41	16,09	7,72	18,34

Tabla 12.- Análisis del grupo de pacientes que inició tratamiento con BiPAP antes de empezar tratamiento.

	Media	DE	Mediana	Rango	
				Mínimo	Máximo
Edad	63,50	10,12	64,50	46,00	76,00
IMC	40,57	8,30	39,83	30,80	60,09
FEV₁	1626,17	560,00	1570,00	654,00	2750,00
FVC	2042,25	770,61	1950,00	767,00	3600,00
IAH preTto	45,28	21,30	38,80	13,50	86,00
IAH postTto	1,64	2,24	0,30	0,00	7,00
pCO₂	52,68	6,73	51,50	45,70	67,00
pO₂	54,67	8,16	55,00	39,00	65,00
sO₂	86,48	5,91	88,40	74,30	95,00
pCO₂ Nocturna	59,72	7,56	59,90	49,00	69,00
Epworth	11,58	8,04	13,50	0,00	24,00
FOSQ	16,19	4,38	19,16	8,77	19,84

La edad media del grupo CPAP era de $61,57 \pm 10,99$ años (mediana = 62,50 años; rango = 39 – 75 años) y la del grupo BIPAP era de $63,50 \pm 10,12$ años (mediana = 64,50 años; rango = 46 – 76 años).

En la primera visita los pacientes del grupo CPAP tenían un IMC de $40,27 \pm 6,8$ kg/m² (mediana = 38,51 kg/m²; rango = 31,80 – 55,11 kg/m²) que no presentaba diferencias significativas respecto al IMC del grupo BIPAP, con un IMC de $40,57 \pm 8,3$ kg/m² (mediana = 39,83 kg/m²; rango = 30,80 – 60,09 kg/m²).

El FEV₁ del grupo CPAP era de $1624,1 \pm 452,4$ ml (mediana = 1640 ml; rango = 920 – 2440 ml), y el del grupo BIPAP de $1626,17 \pm 560,0$ ml (mediana = 1570 ml; rango = 654 – 2750 ml). La FVC fue de $2082,86 \pm 754,2$ ml (mediana = 2030 ml; rango = 1030 – 3720 ml) en el grupo CPAP y de $2042,25 \pm 770,61$ ml (mediana = 1950 ml; rango = 767 – 3600 ml) en el grupo BIPAP.

Si observamos la $p\text{CO}_2$ en vigilia, el grupo CPAP tenía unos valores de $51,06 \pm 7,5$ mmHg (mediana = 51,1 mmHg; rango = 41 – 69 mmHg) y el grupo BIPAP de $52,68 \pm 6,7$ mmHg (mediana = 51,5 mmHg; rango = 46 – 67 mmHg). La $p\text{CO}_2$ nocturna era de $59,35 \pm 6,7$ mmHg (mediana = 60,4 mmHg; rango = 46 – 72 mmHg) y de $59,72 \pm 7,6$ mmHg (mediana = 59,9 mmHg; rango = 49 – 69 mmHg) en ambos grupos respectivamente. La $p\text{O}_2$ diurna era de $54,07 \pm 8,4$ mmHg (mediana = 55,0 mmHg; rango = 42 – 61 mmHg) en el grupo CPAP y de $54,67 \pm 8,2$ mmHg (mediana = 54,6 mmHg; rango = 39 – 65 mmHg) en el grupo BIPAP. La saturación arterial de oxígeno ($s\text{O}_2$) era de $87,32 \pm 3,24\%$ (mediana = 87,75%; rango = 78,2 – 90,9%) en el grupo CPAP y de $86,48 \pm 5,91\%$ (mediana = 88,40%; rango = 74,3 – 95%) en el BIPAP.

Al analizar el IAH de ambos grupos en la poligrafía nocturna, observamos un IAH pre-tratamiento en el grupo CPAP de $47,39 \pm 27,6$ eventos/hora (mediana = 44,75 eventos/hora; rango = 13,2 – 95,1 eventos/hora) y de $45,28 \pm 21,3$ eventos/hora (mediana = 38,8 eventos/hora; rango = 13,5 – 86,0 eventos/hora) en el grupo BIPAP. En el estudio de titulación realizado una vez iniciado tratamiento (CPAP o BiPAP) se apreció la corrección de las apneas e hipopneas quedando un IAH residual inferior a 10 eventos por horas en todos los pacientes salvo en dos, ambos del grupo CPAP, cuyos IAH residuales quedaron en 17 y 25 eventos por hora. En la poligrafía de titulación el IAH pasa a ser de $4,47 \pm 7,79$ eventos/hora (mediana = 0,5 eventos/hora; rango = 0,0 – 25,0 eventos/hora) en el grupo CPAP y de $1,64 \pm 2,24$ eventos/hora (mediana = 0,3 eventos/hora; rango = 0,0 – 7,0 eventos/hora) en el grupo BiPAP.

Respecto a la somnolencia, valorada mediante el test de Epworth, el grupo CPAP presentó una puntuación de $14,86 \pm 5,3$ (mediana = 15,0; rango = 8-24) mientras

que en el grupo BIPAP la puntuación fue de $11,58 \pm 8,0$ (mediana = 13,5; rango = 0 – 24).

Los valores obtenidos cuando los pacientes realizaron la versión española del Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ) fueron de $14,57 \pm 3,41$ (mediana = 16,09; rango = 7,7 – 18,3) en el grupo CPAP y de $16,19 \pm 4,38$ (mediana = 19,16; rango = 8,8 – 19,8) en el grupo BIPAP.

3.- ANÁLISIS EVOLUTIVO DE AMBOS GRUPOS POR SEPARADO

3.1.- El índice de masa corporal

Al comparar el IMC del grupo CPAP en el momento del diagnóstico y a los 3 meses de iniciado tratamiento no se aprecian diferencias significativas, aunque sí que se aprecian diferencias entre el momento del diagnóstico y a los 12 meses. Entre el momento del diagnóstico y a los 12 meses se aprecia una significación de la diferencia de medias del IMC de 0.021, siendo la diferencia de medias de $+1.822 \text{ kg/m}^2$ (la media de los IMC a los 12 meses era significativamente mayor que en el momento del diagnóstico).

En el IMC del grupo BiPAP no se aprecian diferencias significativas en ningún momento respecto al inicio del seguimiento.

Figura 9.- Índice de Masa Corporal (kg/m^2) en el grupo CPAP.

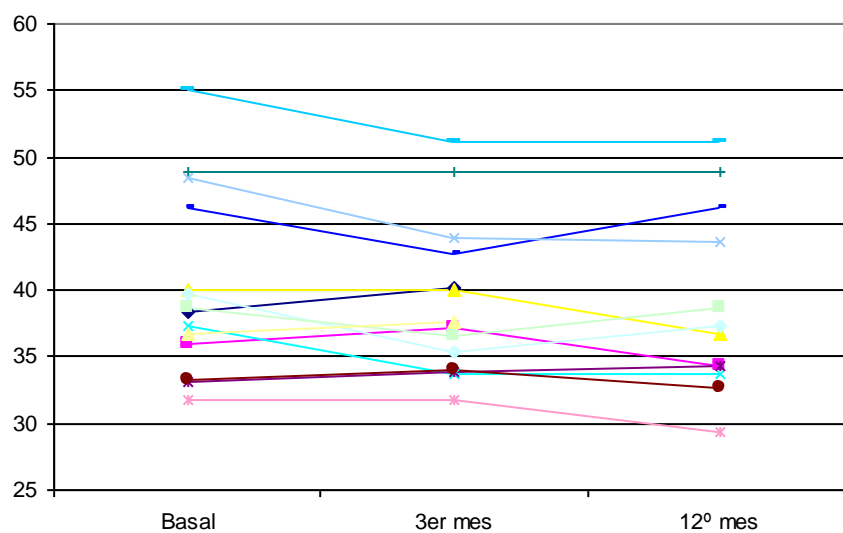
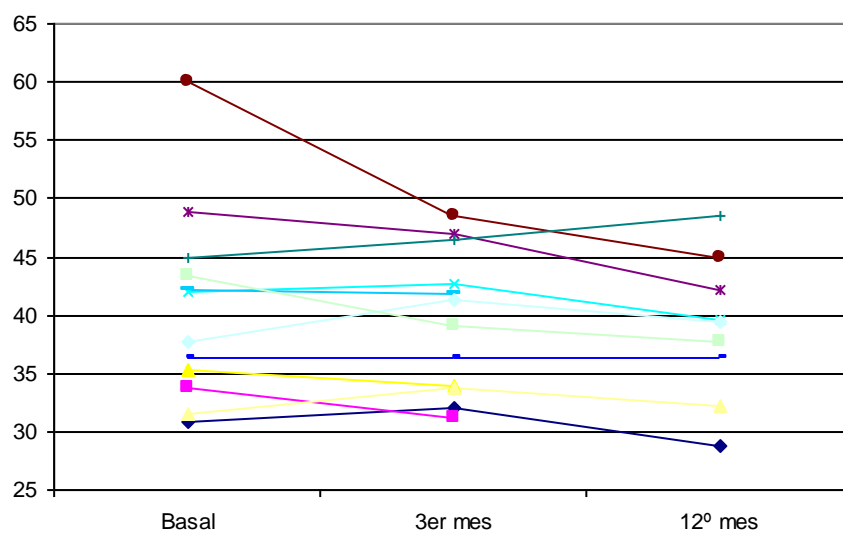


Figura 10.- Índice de Masa Corporal (kg/m^2) en el grupo BiPAP.



3.2.- Las pruebas funcionales respiratorias

En el grupo tratado con CPAP no se apreciaron diferencias significativas en el FEV₁ ni en la FVC a lo largo del año de tratamiento.

En cambio en el grupo tratado con BiPAP se apreció una diferencia significativa en el FEV₁ al compararlo a los 3 meses ($p = 0.015$). La diferencia de medias observada fue de -166 ml, indicando un aumento del FEV₁ a los 3 meses respecto al inicio de tratamiento. Esta diferencia no se mantuvo a los 12 meses.

De igual manera hubo diferencias significativas ($p = 0.008$) en la FVC en el grupo BiPAP cuando se comparó a los 3 meses, siendo la diferencia de medias de -190 ml, indicándonos un aumento de la FVC desde el inicio del estudio hasta el tercer mes de tratamiento. Como ocurrió con el FEV₁, esta diferencia no se mantuvo a los 12 meses.

3.3.- Los parámetros gasométricos

No se apreciaron diferencias significativas en la pO₂ basal entre el inicio del estudio y el tercer mes en ninguno de los grupos, aunque al compararlos la p fue de 0.062 en el grupo BiPAP y de 0.078 en el grupo CPAP. Ambos grupos presentaban una diferencia de medias con valor negativo, indicando que ambas medias de pO₂ eran mayores en el tercer mes que al inicio de tratamiento (pero sin llegar a alcanzar una $p < 0.05$).

Sí se hallaron diferencias significativas en ambos grupos al comparar la pO₂ inicial con la pO₂ a los 12 meses. En el grupo CPAP la diferencia de medias observada

fue de -7.33 mmHg, con $p = 0.029$, y en el grupo BiPAP se apreció una diferencia de medias de -14.3 mmHg con $p = 0.003$.

Figura 11.- Valores de pO_2 en el grupo CPAP.

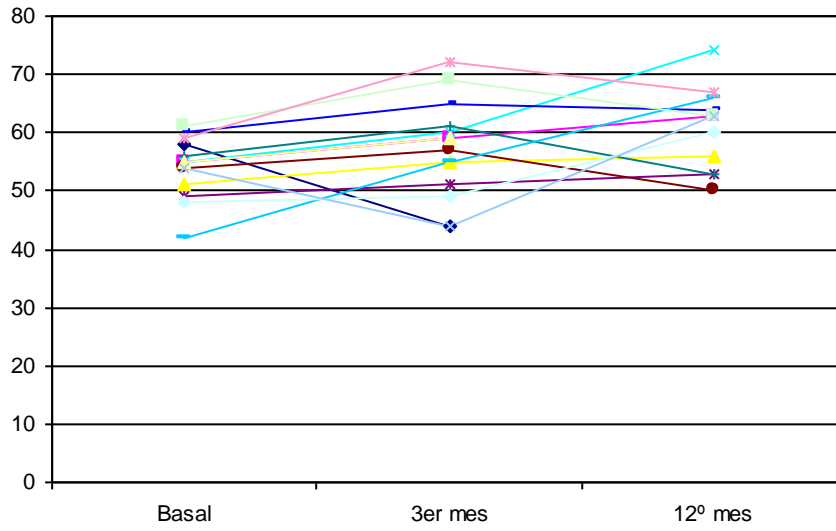
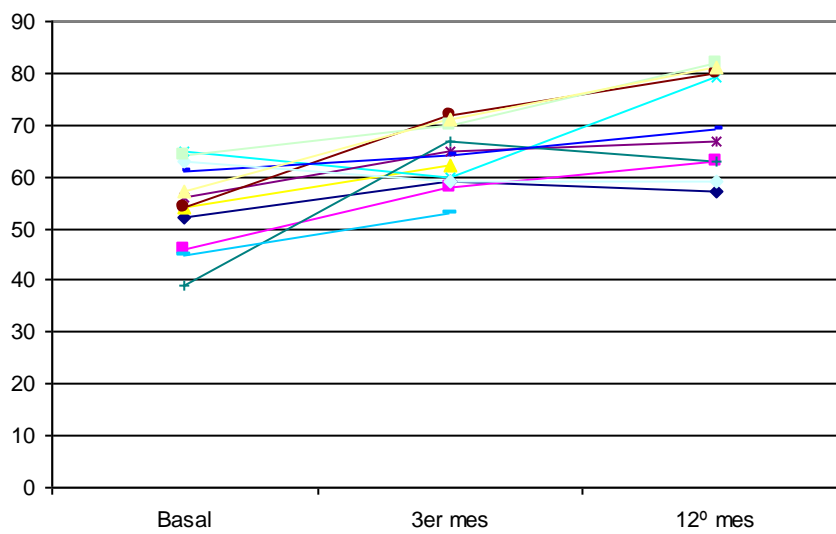
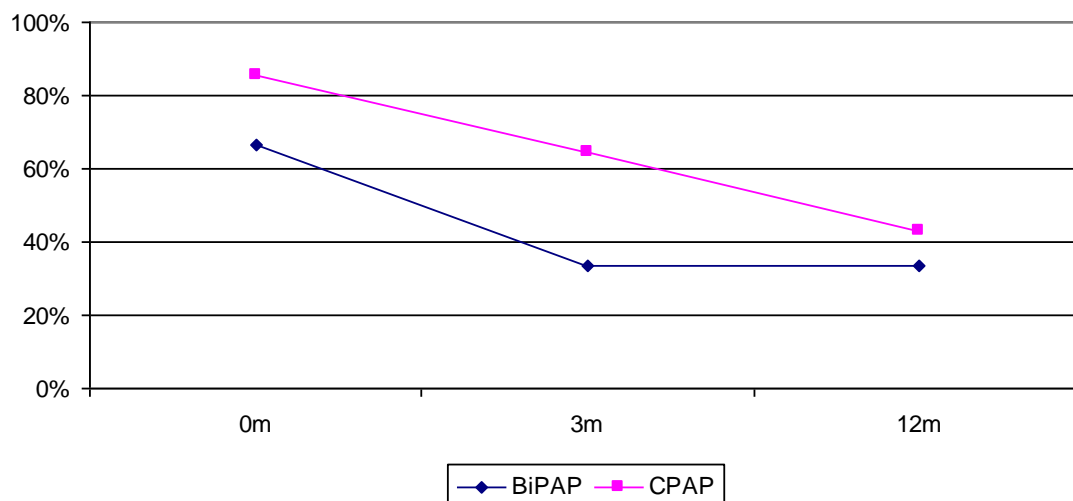


Figura 12.- Valores de pO_2 en el grupo BiPAP.



En el momento de iniciar tratamiento en nuestro estudio había 20 pacientes (77%) que presentaban una pO_2 diurna menor de 60 mmHg. De ellos, 8 pacientes (66.7%) correspondían al grupo BiPAP y 12 (85.7%) al grupo CPAP. Una vez instaurado el tratamiento, a los 3 meses el porcentaje de pacientes en insuficiencia respiratoria pasó a ser del 33.3% en el grupo BiPAP y del 64.3% en el grupo CPAP. Una vez pasado un año de tratamiento, se perdieron 2 pacientes de cada grupo, por lo que contándolos por intención de tratar, siguió habiendo en insuficiencia respiratoria un 33.3% de pacientes en el grupo BiPAP y un 42.9% en el grupo CPAP.

Figura 13.- Porcentaje de pacientes con pO_2 diurna menor que 60 mmHg



La saturación de O₂ (sO₂) no experimentó una diferencia significativa entre en el inicio del estudio y el tercer mes en ninguno de los grupos, aunque en el grupo BiPAP la p quedó cerca de la significación estadística (p = 0.054). En cambio, cuando se comparó la sO₂ al inicio del estudio y al año de tratamiento, se apreciaron diferencias significativas en ambos grupos (p = 0.035 en el grupo CPAP y p = 0.007 en el grupo BiPAP), siendo negativas ambas diferencias de medias (las medias de las sO₂ de ambos grupos eran mayores al año que al inicio del tratamiento).

Respecto a la pCO₂ en el grupo BiPAP se apreciaron diferencias significativas entre el momento del diagnóstico y al tercer mes (p = 0.002), y entre el diagnóstico y a los 12 meses (p = 0.019), teniendo ambas diferencias de medias un valor positivo (indicando una reducción de la pCO₂).

En el grupo CPAP no se apreciaron diferencias significativas en el valor de la pCO₂ entre el inicio de tratamiento y el tercer mes, pero la diferencia de medias tenía un valor positivo (indicando la reducción de la pCO₂) y la significación de la p fue de 0.055 (próximo a excluir la hipótesis nula). Analizando las diferencias en el grupo CPAP en la pCO₂ entre el inicio del estudio y el año sí se aprecian diferencias significativas con una diferencias de medias positiva y una p = 0.006.

Figura 14.- Valores de pCO₂ en el grupo CPAP.

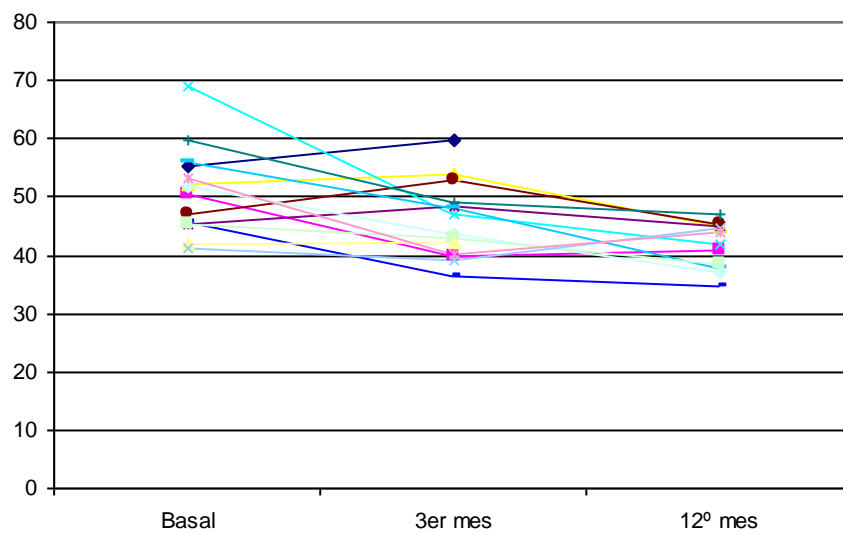
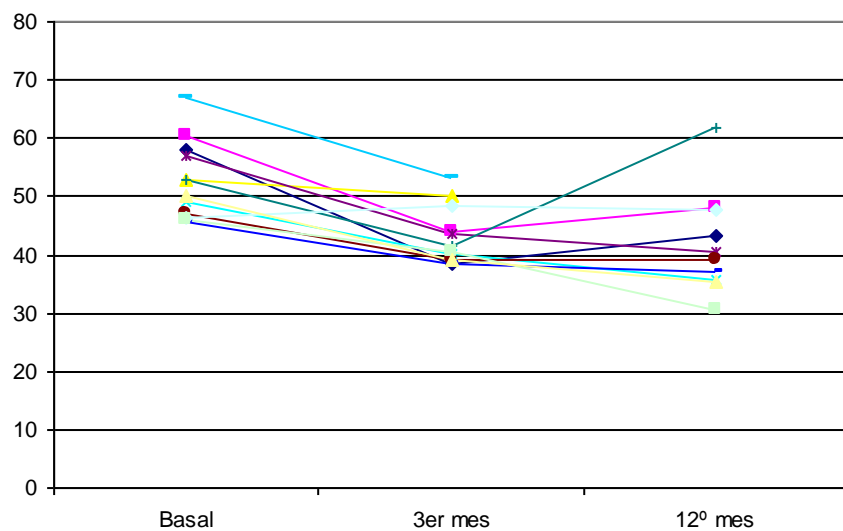


Figura 15.- Valores de pCO₂ en el grupo BiPAP.



3.4.- El test de Epworth

La somnolencia diurna mejoró significativamente en el grupo CPAP al comparar la situación basal al inicio del estudio y a los 3 meses ($p = 0.002$) y entre el inicio y los 12 meses ($p = 0.002$).

En el grupo BiPAP se apreció una diferencia estadísticamente significativa en la somnolencia diurna al comparar el inicio de tratamiento con el tercer mes ($p = 0.005$), pero esta diferencia no se mantuvo al comparar la somnolencia inicial con la de los 12 meses ($p = 0.028$) ya que para rechazar la hipótesis nula la significación debía ser menor que 0.017.

Figura 16.- Test de Epworth en el grupo CPAP.

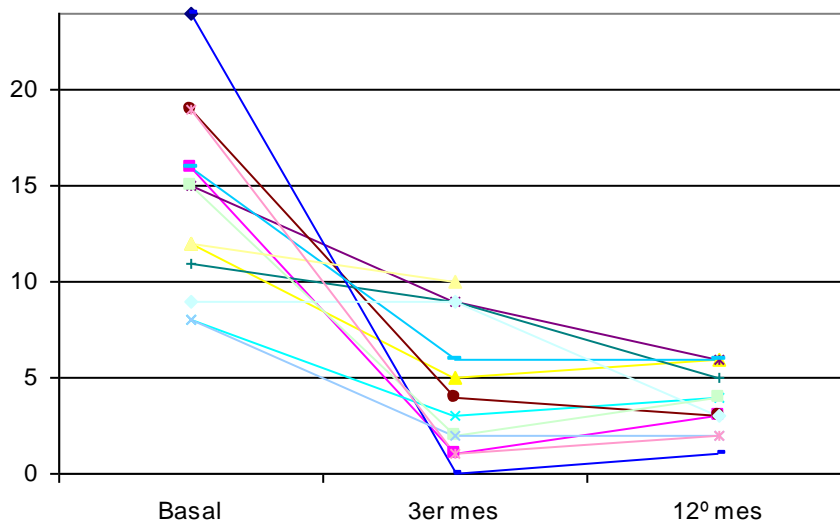
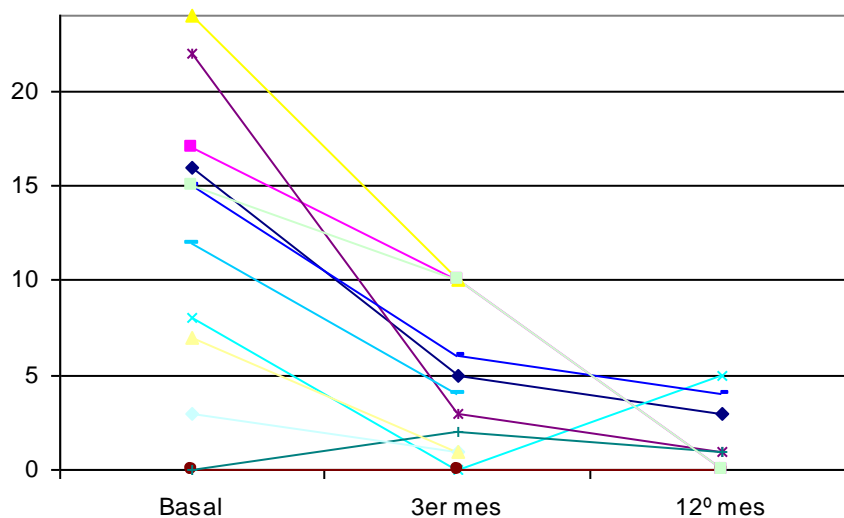


Figura 17.- Test de Epworth en el grupo BiPAP.



3.5.- Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ)

No se aprecian diferencias significativas en la puntuación del Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ) al comparar la evolución del grupo BiPAP al inicio a los 3 y 12 meses.

Sí se apreciaron diferencias significativas en el FOSQ al comparar el grupo CPAP al inicio del estudio y a los 3 meses de tratamiento ($p = 0.002$), siendo la diferencia de medias -3.885 (indicando una repercusión clínica favorable del tratamiento con CPAP). Esta diferencia se pierde al comparar el FOSQ al inicio del tratamiento y a los 12 meses.

Figura 18.- Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ) en el grupo CPAP.

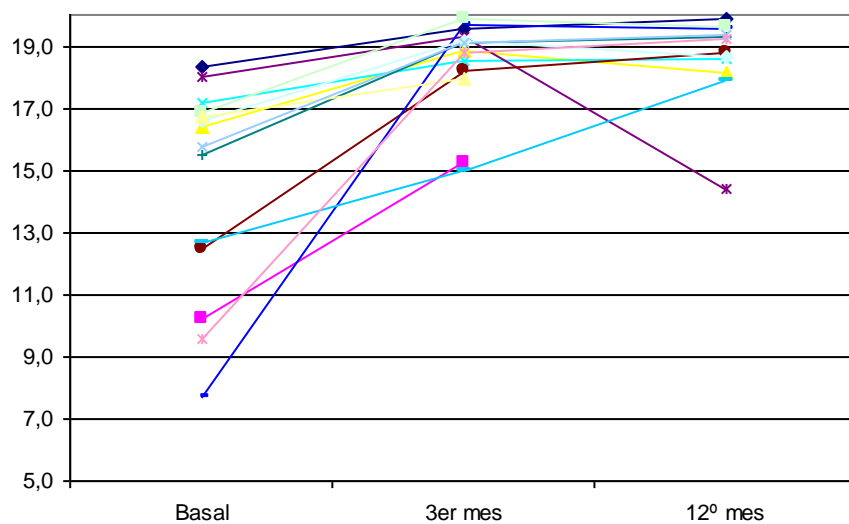
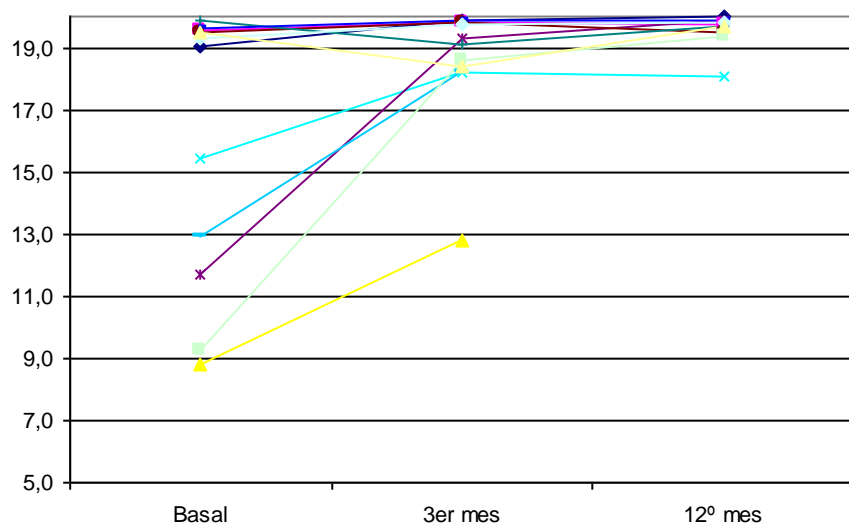


Figura 19.- Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ) en el grupo BiPAP.



4.- ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE AMBOS GRUPOS A LOS 3 Y 12 MESES

4.1.- Comparación de ambos grupos al tercer mes

Al tercer mes un paciente del grupo CPAP fue cambiado de CPAP a BIPAP por mala respuesta (debida en gran parte a incumplimiento terapéutico). Respecto al grupo BIPAP, se detectó que otro paciente no utilizaba su dispositivo de Ventilación a Presión Positiva. Los análisis estadísticos fueron realizados según el principio de intención de tratar, manteniendo a ambos pacientes en sus grupos para el cálculo de las posibles diferencias estadísticas (ver tabla 13).

A los 3 meses no hubo diferencias significativas entre grupos en el IMC, en los parámetros de la espirometría, en la somnolencia (test de Epworth) ni en el FOSQ. Cuando analizamos la pO_2 y la sO_2 diurnas apreciamos diferencias significativas ($p = 0,042$ y $p = 0,020$, respectivamente) entre ambos grupos a favor de BiPAP. Tanto el pH como la pCO_2 no tuvieron cambios entre grupos que se reflejaran en diferencias estadísticamente significativas a los 3 meses de tratamiento.

El grupo CPAP tuvo un IMC de $39,08 \pm 5,82$ kg/m^2 (mediana = $37,38$ kg/m^2 ; rango = $31,8 - 51,1$ kg/m^2), y el grupo BIPAP tuvo un IMC de $39,49 \pm 6,06$ kg/m^2 (mediana = $40,13$ kg/m^2 ; rango = $31,2 - 48,5$ kg/m^2). El FEV_1 del grupo CPAP era de $1782,14 \pm 394,97$ ml (mediana = 1795 ml; rango = $1110 - 2570$ ml), y el del grupo BIPAP de $1785,83 \pm 498,4$ ml (mediana = 1705 ml; rango = $990 - 2850$ ml). La FVC fue de $2256,43 \pm 457,99$ ml (mediana = 2180 ml; rango = $1680 - 3150$ ml) en el grupo CPAP y de $2260,00 \pm 686,48$ ml (mediana = 2240 ml; rango = $1000 - 3570$ ml) en el grupo BIPAP.

Si observamos la $p\text{CO}_2$ diurna, el grupo CPAP tenía unos valores de $45,98 \pm 6,52$ mmHg (mediana = 45,3 mmHg; rango = 36,4 – 59,6 mmHg) y el grupo BIPAP de $43,09 \pm 4,97$ mmHg (mediana = 40,95 mmHg; rango = 38,6 – 53,2 mmHg). La $p\text{O}_2$ diurna era de $57,14 \pm 8,37$ mmHg (mediana = 58 mmHg; rango = 44 – 72 mmHg) en el grupo CPAP y de $63,33 \pm 5,88$ mmHg (mediana = 63 mmHg; rango = 53 – 72 mmHg) en el grupo BIPAP. La $s\text{O}_2$ era de $88,18 \pm 4,77\%$ (mediana = 88,95%; rango = 77,8 – 94,5%) en el grupo CPAP y de $91,88 \pm 2,54\%$ (mediana = 91,85%; rango = 86,1 – 95%) en el BIPAP.

Respecto a la somnolencia, valorada mediante el test de Epworth, el grupo CPAP presentó una puntuación de $4,69 \pm 3,57$ (mediana = 4,0; rango = 0 -10) mientras que en el grupo BIPAP la puntuación fue de $4,33 \pm 3,89$ (mediana = 3,5; rango = 0 – 10).

Los valores obtenidos cuando los pacientes realizaron la versión española del Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ) fueron de $18,46 \pm 1,51$ (mediana = 18,98; rango = 15,0 – 19,9) en el grupo CPAP y de $18,64 \pm 1,96$ (mediana = 19,21; rango = 12,8 – 19,9) en el grupo BIPAP.

Tabla 13.- Comparación de ambos grupos a los 3 meses de tratamiento. (* = $p < 0.05$).

Rango		CPAP (n =14)					BiPAP (n=12)			Rango	
Máximo	Mínimo	Mediana	DE	Media		<i>p</i>	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
51,1	31,8	37,38	5,82	39,08	IMC	0,862	39,49	6,06	40,13	31,2	48,5
2570	1110	1795	394,97	1782,14	FEV₁	0,938	1785,83	498,4	1705	990	2850
3150	1680	2180	457,99	2256,43	FVC	0,988	2260	686,48	2240	1000	3570
59,6	36,4	45,3	6,52	45,98	pCO₂	0,223	43,09	4,97	40,95	38,6	53,2
72	44	58	8,37	57,14	pO₂*	0,042	63,33	5,88	63	53	72
94,5	77,8	88,95	4,77	88,18	sO₂*	0,020	91,88	2,54	91,85	86,1	95
10	0	4	3,57	4,69	Epworth	0,812	4,33	3,89	3,5	0	10
19,9	15	18,98	1,51	18,46	FOSQ	0,790	18,64	1,96	19,21	12,8	19,9

4.2.- Comparación de ambos grupos a los 12 meses

Cuando se cumplieron 12 meses desde el inicio del tratamiento, se comprobó que un paciente del grupo CPAP no cumplía el tratamiento o lo hacía de forma irregular por mala adaptación. En el grupo BIPAP se detectó, de igual manera, que otro paciente no utilizaba BIPAP desde el 9º mes. No acudieron a revisión al 12º mes 2 pacientes del grupo CPAP y otros 2 del grupo BiPAP (uno de este último grupo falleció meses antes de la entrevista a causa de una embolia pulmonar masiva).

Los análisis estadísticos fueron realizados por intención de tratar, incluyendo por tanto los pacientes con mal cumplimiento terapéutico (ver tabla 14).

Después de cumplirse un año de tratamiento, ambos grupos eran similares respecto al IMC, FEV₁ y FVC, sin poder hallarse diferencias estadísticamente significativas.

Sí hubo diferencias significativas en la pO₂ (p=0,020) a favor del grupo BIPAP respecto al grupo CPAP, pero sin reflejarse esta diferencia en el resto de parámetros gasométricos.

También resultó haber diferencias estadísticamente significativas en el test de Epworth (p= 0,027) entre los grupos a los 12 meses, viéndose favorecido el grupo BiPAP. No hubo diferencias entre grupos en el FOSQ.

El grupo CPAP tuvo un IMC de 38,90± 6,93 kg/m² (mediana = 37,03 kg/m²; rango = 29,4 – 51,1 kg/m²), y el grupo BIPAP tuvo un IMC de 38,84± 6,07 kg/m² (mediana = 39,44 kg/m²; rango = 28,7 – 48,5 kg/m²). El FEV₁ del grupo CPAP era de 1890,00± 402,79 ml (mediana = 1945,00 ml; rango = 1280 – 2530 ml), y el del grupo BIPAP de 1993,50± 724,88 ml (mediana = 1855,00 ml; rango = 910 – 3610 ml). La

FVC fue de $2394,17 \pm 614,01$ ml (mediana = 2285,00 ml; rango = 1540 – 3380 ml) en el grupo CPAP y de $2605,30 \pm 994,77$ ml (mediana = 2520,00 ml; rango = 980 – 4770 ml) en el grupo BIPAP.

Si observamos la $p\text{CO}_2$ en vigilia, el grupo CPAP tenía unos valores de $41,80 \pm 3,98$ mmHg (mediana = 42,90 mmHg; rango = 34,7 – 47,0 mmHg) y el grupo BIPAP de $41,92 \pm 8,86$ mmHg (mediana = 39,75 mmHg; rango = 30,7 – 61,7 mmHg). La $p\text{O}_2$ diurna era de $61,00 \pm 6,92$ mmHg (mediana = 63 mmHg; rango = 50 – 74 mmHg) en el grupo CPAP y de $70,00 \pm 9,68$ mmHg (mediana = 68 mmHg; rango = 57 – 82 mmHg) en el grupo BIPAP. La $s\text{O}_2$ era de $91,15 \pm 3,18\%$ (mediana = 92,25%; rango = 84,9 – 95,2%) en el grupo CPAP y de $93,66 \pm 3,01\%$ (mediana = 94,05%; rango = 89,6 – 97,2%) en el BIPAP.

Respecto a la somnolencia, valorada mediante el test de Epworth, el grupo CPAP presentó una puntuación de $3,75 \pm 1,71$ (mediana = 3,5; rango = 1 - 6) mientras que en el grupo BIPAP la puntuación fue de $1,75 \pm 1,98$ (mediana = 1,0; rango = 0 – 5).

Los valores obtenidos cuando los pacientes realizaron la versión española del Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ) fueron de $18,61 \pm 1,46$ (mediana = 19,00; rango = 14,4 – 19,9) en el grupo CPAP y de $19,55 \pm 0,57$ (mediana = 19,72; rango = 18,0 – 20,0) en el grupo BIPAP.

Tabla 14.- Comparación de ambos grupos al año de tratamiento. (* = $p < 0.05$).

Rango		CPAP (N= 12)					BiPAP (n= 10)			Rango	
Máximo	Mínimo	Mediana	DE	Media		<i>p</i>	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
51,1	29,4	37,03	6,93	38,9	IMC	0,983	38,84	6,07	39,44	28,7	48,5
2530	1280	1945	402,79	1890	FEV₁	0,676	1993,5	724,88	1855	910	3610
3380	1540	2285	614,01	2394,17	FVC	0,548	2605,3	994,77	2520	980	4770
47	34,7	42,9	3,98	41,8	pCO₂	0,967	41,92	8,86	39,75	30,7	61,7
74	50	63	6,92	61	pO₂*	0,020	70	9,68	68	57	82
95,2	84,9	92,25	3,18	91,15	sO₂	0,073	93,66	3,01	94,05	89,6	97,2
6	1	3,5	1,71	3,75	Epworth*	0,027	1,75	1,98	1	0	5
19,9	14,4	19	1,46	18,61	FOSQ	0,906	19,55	0,57	19,72	18	20

DISCUSIÓN

El SHO se caracteriza por la existencia de hipercapnia e hipoxemia diurnas ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg y $p\text{O}_2 < 70$ mmHg al nivel del mar) en un paciente obeso ($\text{IMC} \geq 30$ kg/m^2) que presenta un trastorno respiratorio durante el sueño en ausencia de otra causa de hipoventilación (18). Por tanto, es importante destacar que el diagnóstico de SHO se realiza por exclusión y que debería ser distinguido de otras entidades que se asocian con frecuencia a hipercapnia (EPOC severa, enfermedades pulmonares intersticiales graves, trastornos severos de la pared torácica, hipotiroidismo marcado, enfermedades neuromusculares y síndrome de hipoventilación central congénito).

La gran mayoría de los pacientes con SHO tienen los síntomas clásicos del SAOS, incluyendo un ruidoso ronquido, episodios asfícticos nocturnos con apneas observadas por la pareja, somnolencia diurna y cefalea de predominio matutino. Al contrario que los pacientes con SAOS los pacientes con SHO estable suelen presentar disnea de esfuerzo y ocasionalmente tienen signos de cor pulmonale.

Como se ha comentado con anterioridad, el hecho de que un paciente con IMC menor que 30 kg/m^2 y un SAOS desarrolle hipercapnia es poco frecuente. Según se ha observado, sólo el 20-30% de los pacientes con un SAOS tiene asociado un SHO (15, 11). Por otra parte en el 90% de los pacientes con SHO el trastorno respiratorio del sueño que existe es un SAOS. El 10% restante presenta hipoventilación del sueño, que se define como el incremento durante el sueño de la $p\text{CO}_2$ en más de 10 mmHg respecto a la $p\text{CO}_2$ diurna o como la presencia de desaturaciones de oxígeno significativas durante el sueño que no tienen relación con apneas ni hipopneas obstructivas (presentan un IAH < 5) (131). Para diferenciar ambos grupos se debe realizar una polisomnografía nocturna.

Las causas de la insuficiencia respiratoria y de la hipoventilación no están completamente aclaradas. Se ha conjeturado un origen central solo o asociado a las alteraciones mecánicas de la obesidad sobre el sistema respiratorio (145). Respecto al papel que puede desempeñar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en la patogenia del SHO, hasta el momento no se ha demostrado una relación causal entre ambos procesos (146). Aunque existen datos que demuestran la existencia de un SHO puro, independientemente del SAOS, es probable que ambas entidades representen, en la mayoría de los casos, diferentes formas evolutivas de un mismo proceso (13,123).

En diversos estudios se ha demostrado que los pacientes con SAOS moderado o grave con hipercapnia tratados con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) pueden permanecer sin insuficiencia respiratoria a largo plazo si después del soporte ventilatorio reciben tratamiento con CPAP (130, 34). Esta evolución observada permite plantear la posibilidad de que el SHO sea, en realidad, un estadio más del SAOS (146). Tal vez la disfunción de los centros respiratorios y la hipoventilación a la que ésta conduce enmascaran en realidad un cuadro incipiente de SAOS, que se manifestaría en este grupo de pacientes como un SHO hasta el momento en el que el reacondicionamiento de los centros respiratorios y la normalización del juego de presiones inspiratorias en las vías aéreas superiores condujeran a la aparición de las apneas obstructivas. No obstante, existe controversia en este sentido y no está claro si el SHO puede favorecer el desarrollo del SAOS o, si por el contrario, éste puede favorecer el desarrollo de aquél en algunos pacientes. Por otra parte, es posible que ambas sean enfermedades favorecidas por la obesidad y concomitantes (8).

En un metaanálisis reciente (132) se ha hallado que la diferencia entre las medias del porcentaje del tiempo de sueño en que se registraba una $sO_2c < 90\%$ (TC90%) de un grupo con SAOS y otro grupo con SAOS e hipercapnia era el 37% (los pacientes con

SAOS y SHO tenían una $sO_2c < 90\%$ durante el 56% del registro y los pacientes con SAOS eucápnicos durante el 19% del registro), con un solapamiento de los intervalos de confianza al 95% muy pequeño. También se ha demostrado que los pacientes del grupo con SAOS e hipercapnia presentan un IMC y un IAH significativamente mayores, mientras que el FEV₁ porcentual, la FVC porcentual y la capacidad pulmonar total porcentual estaban reducidas significativamente al compararlas con el grupo de SAOS sin hipercapnia. No se han detectado diferencias en la edad ni en el género de los pacientes incluidos en ambos grupos.

En otro estudio (133) se compararon prospectivamente los parámetros medidos mediante polisomnografía nocturna en 23 pacientes diagnosticados de SHO y SAOS con los de otros 23 pacientes SAOS eucápnicos, emparejándolos para edad, IMC, IAH y capacidad vital forzada (FVC). Todos los pacientes presentaban un IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ y un IAH ≥ 15 eventos/hora. La única diferencia polisomnográfica entre ambos grupos fue la severidad de la hipoxemia nocturna, de forma que el grupo con SAOS y SHO pasó un importante porcentaje de la noche con sO_2c por debajo del 90% (TC90%) y del 80% (TC80%). De hecho ninguno de los pacientes SAOS eucápnicos se mantuvo de forma sostenida con una sO_2c menor del 80%. Por tanto la severidad de la hipoxemia nocturna (pO_2 , TC90% y TC80%) parece ser una útil herramienta para sospechar SHO cuando no tenemos otros datos.

Si se confirma la hipercapnia deberíamos descartar otras causas de esta alteración, por lo que tendrán especial importancia el estudio radiológico y funcional del tórax. Las pruebas funcionales respiratorias en los pacientes con SHO pueden ser normales, pero típicamente suelen presentar una restricción de leve a moderada sin obstrucción significativa al flujo aéreo (cociente FEV₁/FVC normal) (132). El volumen de reserva espiratorio suele estar reducido de forma importante en los pacientes con

obesidad severa. Los pacientes con SHO también pueden tener reducciones leves de las presiones máximas (inspiratorias y espiratorias) en relación con la alteración de la mecánica respiratoria y con la debilidad de los músculos respiratorios (134). De todas formas, en general, las pruebas funcionales respiratorias de los pacientes con SHO suelen estar mejor preservadas que en otras enfermedades crónicas que desarrollan hipercapnia. El grupo de 71 pacientes con SHO de Janssens (135) presentaba una FVC% media de 70 ± 18 %, un FEV₁% medio de 61 ± 19 % y un cociente FEV₁/FVC medio de 90 ± 15 %.

Nuestros pacientes presentaban, con una mayor frecuencia, una restricción ventilatoria moderada con una FVC% media de 68.5 ± 18.7 % y un FEV₁% medio de 68.2 ± 17.6 %. No observamos, en general, una obstrucción al flujo aéreo significativa, siendo el cociente FEV₁/FVC medio 80.7 ± 8.7 %.

No existen guías clínicas para el tratamiento del SHO, por lo que en la actualidad las diferentes modalidades de tratamiento están basadas en las diferentes perspectivas de la fisiopatología subyacente de esta enfermedad: la reversión del trastorno respiratorio del sueño, la reducción de peso y la farmacoterapia.

Las opciones terapéuticas del SAOS hipercápnico diferentes de las que ejercen presión positiva en la vía aérea (CPAP, BiPAP y VPPCV) están poco estudiadas, por lo que hoy día la piedra angular del tratamiento de los pacientes con SHO debe ser la presión positiva en la vía aérea (PAP).

El fallo de la CPAP en algunos casos ha llevado a cuestionar si en los pacientes con SHO debería utilizarse CPAP inicialmente o si la terapia con BiPAP estaría más indicada (15,112,122,129,133,136).

1.- PARÁMETROS DEL SUEÑO

En un estudio prospectivo de pacientes ambulatorios diagnosticados de SHO severo con SAOS asociado (basándose en la severidad de la obesidad, del SAOS y del grado de hipercapnia diurna), la CPAP mejoró de forma significativa el tiempo de fase REM, el TC90% y el índice de arousal en el grupo con SAOS y en el grupo de SAOS con SHO. En este estudio, realizado por Banerjee y colaboradores (133), no se consiguió alcanzar un TC90% < 20% en el 9% de los pacientes con SAOS eucápnicos ni en el 43% de los pacientes con SHO y SAOS asociado, siendo la presión de titulación de 13.9 ± 3.1 cm de agua (cm H₂O) (133). Una limitación de este trabajo fue la incapacidad para reducir el IAH a menos de 25 eventos por hora en el grupo de pacientes que se mantuvieron hipoxémicos, lo que sugiere que la titulación pudiera no ser adecuada y que quizá presiones mayores de CPAP hubieran conseguido reducir el IAH y mejorar la hipoxemia nocturna. Por otra parte, aunque ambos grupos presentaban grados severos de obesidad (IMC ≥ 50 kg/m²), el grupo en el que la CPAP no corrigió la hipoxemia nocturna era más obeso que el grupo en el que sí se corrigió la hipoxemia (IMC grupo de fallo de CPAP: 61.6 ± 1.7 kg/m²; IMC grupo de éxito de CPAP: 56.5 ± 1.2 kg/m²; siendo $p = 0.02$). En conclusión, el hecho de que en el estudio de Banerjee más de la mitad de los pacientes con SHO y SAOS severo fue titulado correctamente con CPAP – sin requerir BiPAP ni oxígeno complementario – sugiere que la mayoría de los pacientes con formas menos severas de SHO podrían ser tratados exitosamente con CPAP. Dado que el estudio solamente comprendía la titulación de una única noche no se pudo valorar si esa hipoxemia residual se resolvería con un tratamiento con CPAP en un plazo de tiempo mayor, no pudiendo ser comparada con BiPAP (137).

Los pacientes de nuestro estudio, al contrario de los del estudio de Banerjee y colaboradores que presentaban obesidad extrema ($IMC = 58,7 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$), tenían un IMC menor ($IMC = 40,41 \pm 7,41 \text{ kg/m}^2$). En todos nuestros enfermos se pudo corregir el IAH a menos de 25 eventos/hora, quedando un IAH residual menor de 10 eventos/hora en todos salvo en dos, ambos del grupo CPAP, cuyos IAH residuales quedaron en 17 y 25 eventos por hora.

2.- PARÁMETROS GASOMÉTRICOS

Schäfer y colaboradores analizaron las diferencias existentes entre un grupo de pacientes con SAOS que mejoraba con CPAP y otro que no lograba mejorar con esta modalidad terapéutica, definiendo la no respuesta como el mantenimiento de un $IAH \geq 5$ o una sO_2c media $< 90\%$ (129). Al compararlos observaron que los pacientes no respondedores a CPAP eran significativamente más obesos ($IMC = 44,2 \pm 7,7 \text{ kg/m}^2$ vs $31,2 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$), pasaban más tiempo durante la noche con una $sO_2c < 90\%$, tenían una pO_2 diurna menor y una pCO_2 diurna mayor que el grupo que respondía al tratamiento con CPAP. El TC90% fue el único factor que se asociaba de forma independiente al fracaso de la CPAP. Los pacientes sin respuesta a CPAP fueron tratados posteriormente con BiPAP. A los 3 meses, estos pacientes que iniciaron BiPAP tras fracasar la CPAP, corrigieron de forma significativa su pO_2 y pCO_2 .

En otro estudio prospectivo randomizado realizado por Piper y colaboradores (138) se comparaba la eficacia a largo plazo (3 meses) de BiPAP con CPAP. En él se reclutaron 45 pacientes consecutivos con SHO realizándose una titulación de CPAP durante una noche completa. Nueve pacientes (20%) fueron excluidos por desaturación significativa mantenida (más de 10 minutos seguidos con sO_2c menor del 80% sin claras

apneas) o por retención significativa de CO₂ (medida por elevación ≥ 10 mmHg de la presión transcutánea de CO₂ en fase REM o por elevación de pCO₂ ≥ 10 mmHg en la gasometría matutina respecto a la de la tarde previa en los pacientes que partían de una pCO₂ ≥ 55 mmHg) durante el estudio nocturno con CPAP. El resto de los 36 pacientes, que fueron correctamente titulados fueron aleatorizados incluyéndoles en un grupo CPAP o a un grupo BiPAP, correspondiendo 18 pacientes a cada grupo. Los pacientes que fueron al grupo BiPAP necesitaron una segunda noche de titulación para establecer los niveles de IPAP y EPAP. Hubo que añadir oxígeno complementario a 3 pacientes del grupo CPAP y a 4 del grupo BiPAP. A los 3 meses no había diferencias significativas entre grupos en la adherencia al tratamiento (ambos grupos utilizaron sus dispositivos durante más de 5,5 horas/noche), en la mejoría de la hipoxemia ni la hipercapnia. Todos estos parámetros habían mejorado a los 3 meses respecto al inicio del estudio, pero no se apreciaron diferencias significativas entre el grupo CPAP y el BiPAP. Este estudio confirma que la mayoría de los pacientes con SHO y SAOS (80%) pueden ser correctamente titulados con CPAP. Parece ser que si corregimos adecuadamente el SAOS y la hipoxemia nocturna no hallaremos diferencias significativas a los 3 meses ya utilicemos una CPAP o una BiPAP. En conclusión según este estudio de Piper, a priori la BiPAP no parece ser superior a la CPAP pero aún así el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente.

Los pacientes de nuestro estudio no experimentaron una mejoría significativa en su pO₂ a los 3 meses, aunque quedaron cerca de la significación estadística en ambos grupos (p = 0.062 en el grupo CPAP; p = 0.078 en el grupo BiPAP). A los 12 meses sí se confirmó una mejoría significativa en la pO₂ en ambos grupos respecto a la situación basal (p = 0.029 en el grupo CPAP; p = 0.003 en el grupo BiPAP). También se

apreciaron diferencias entre ambos grupos al tercer mes y al año en la pO_2 a favor del grupo BiPAP.

La pCO_2 en el grupo BiPAP mejoró significativamente al comparar el inicio con el tercer mes ($p = 0.002$) y con el año de tratamiento ($p = 0.019$). En el grupo CPAP no se apreciaron diferencias significativas entre el inicio de tratamiento y el tercer mes en el valor de la pCO_2 , pero la significación de la p fue de 0.055 (próxima a excluir la hipótesis nula). Analizando las diferencias en el grupo CPAP en la pCO_2 entre el inicio del tratamiento y el año sí apreciamos diferencias significativas con una $p = 0.006$. No pudimos apreciar diferencias en la pCO_2 entre los dos grupos ni a los 3 ni a los 12 meses de tratamiento.

Según un estudio retrospectivo (136), el éxito en la disminución de la pCO_2 diurna no depende únicamente del tipo de presión positiva sobre la vía aérea (PAP) recomendado al paciente, sino que la adherencia al tratamiento, independientemente del dispositivo, parece ser que es lo que realmente marca la diferencia. En este estudio se midió la adherencia al tratamiento cuantificándolo en forma de horas de utilización de la PAP por noche durante los últimos 30 días. La adherencia al tratamiento con PAP (CPAP o BiPAP) se correlacionó directamente con la mejora en los valores de la gasometría arterial, de forma que respecto a la gasometría previa, la pCO_2 disminuyó 1.8 mmHg y la pO_2 aumentó 3 mmHg por cada hora diaria de utilización de PAP durante los últimos 30 días. Aquellos pacientes que utilizaban la PAP más de 4.5 horas/día tuvieron una mejoría gasométrica mayor que la de los pacientes que la utilizaron menos tiempo (ΔpCO_2 7.7 ± 5 mmHg vs 2.4 ± 4 mmHg siendo $p < 0.001$; ΔpO_2 9.2 ± 11 mmHg vs 1.8 ± 9 mmHg siendo $p < 0.001$). A partir de las 7 horas por noche de utilización del dispositivo la mejoría gasométrica se estabilizaba. Además en los pacientes adherentes a tratamiento la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria se

redujo desde el 30% hasta el 6% (136). Otro detalle a destacar es que no apreciaron diferencias significativas en la disminución de la hipercapnia ni en el aumento de la pO_2 entre el grupo de CPAP (que incluía a 48 pacientes) y el grupo de BiPAP (con 27 pacientes). La mejoría gasométrica puede apreciarse al mes de instaurar el tratamiento con PAP (136, 139, 34). En nuestro estudio no se cuantificó la adherencia al tratamiento con PAP, pero durante el seguimiento se interrogaba sistemáticamente al paciente sobre el cumplimiento terapéutico y los posibles efectos adversos que pudiera tener. Como se ha comentado previamente, apreciamos diferencia en la pO_2 entre CPAP y BiPAP a los 3 y 12 meses, pero no la observamos en la pCO_2 .

La causa más frecuente de hipercapnia persistente en el SHO una vez iniciada la terapia con PAP es la falta de adherencia al tratamiento. Si hay evidencia documentada (mediante la monitorización objetiva) de que sí se utiliza el dispositivo de PAP un número adecuado de horas, se deben barajar otras posibilidades como causa del fracaso terapéutico: fallo del dispositivo de PAP, titulación inadecuada u otras causas de hipercapnia (alcalosis metabólica secundaria a diuréticos de asa, EPOC severa, enfermedades pulmonares intersticiales severas, trastornos severos de la pared torácica, hipotiroidismo severo, enfermedades neuromusculares y síndrome de hipoventilación central congénito).

Desafortunadamente, la mejoría en la hipercapnia diurna en los pacientes con buena adherencia a la terapia con PAP no es universal ni completa. En 2 estudios (136, 138) no se consiguió corregir la hipercapnia diurna de forma significativa en aproximadamente el 25% de los pacientes en los que se había realizado una titulación efectiva (corrigiendo el IAH) y que utilizaban su dispositivo de CPAP o BiPAP durante al menos 6 horas por noche. En el primero de ellos, 8 pacientes (23%) de un total de 34 pacientes, no consiguieron mejorar su pCO_2 a pesar de utilizar CPAP durante al menos

4.5 horas cada noche. Estos pacientes no respondedores presentaban un IAH menor que el de los respondedores (grupo de no respondedores 44 ± 45 eventos/hora vs grupo de respondedores 86 ± 47 eventos/hora, $p < 0.03$). Al contrario, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia media al tratamiento al comparar el grupo de no respondedores con el de respondedores (grupo de no respondedores 7.2 ± 2.1 horas/noche vs grupo de respondedores 6.0 ± 1.7 horas/noche, $p = 0.1$) (136).

Esta falta de respuesta a la terapia con PAP a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento sugiere que existe un subgrupo de pacientes con SHO y SAOS asociado, en el que debe haber otros factores implicados en la patogenia de la hipoventilación además de los trastornos respiratorios del sueño y el impulso respiratorio. Estos pacientes probablemente necesitarán ventilación mecánica nocturna más agresiva.

La oxigenoterapia puede ser necesaria hasta en más del 50% de los pacientes con SHO, añadiéndola al tratamiento de PAP, para mantener una sO_2c mayor del 90% en ausencia de apneas e hipopneas (133). A pesar de esto, la utilización regular de la terapia con PAP puede disminuir la necesidad de oxigenoterapia nocturna. Un estudio de cohortes retrospectivo (136) halló que la necesidad de oxígeno complementario diurno disminuyó del 30% al 6% de los pacientes que tenían buena adherencia al tratamiento. Por lo tanto se debe revalorar la necesidad de oxigenoterapia nocturna y diurna unas semanas después de instaurar el tratamiento con PAP.

En nuestro estudio había, en el momento de iniciar el tratamiento, 20 pacientes (77%) que presentaban una pO_2 diurna menor de 60 mmHg. De ellos, 8 (66.7%) pertenecían al grupo BiPAP y 12 (85.7%) al grupo CPAP. A los 3 meses de instaurar el tratamiento, el porcentaje de pacientes en insuficiencia respiratoria se redujo, pasando a ser del 33.3% en el grupo BiPAP y del 64.3% en el grupo CPAP. Tras completar un

año de tratamiento, se perdieron 2 pacientes de cada grupo, por lo que contándolos por intención de tratar, el porcentaje de pacientes con pO_2 diurna < 60 mmHg siguió siendo del 33.3% en el grupo BiPAP y del 42.9% en el grupo CPAP.

3.- PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

En los aspectos referentes al efecto a largo plazo de la ventilación no invasiva en modo BiPAP sobre los volúmenes pulmonares existe una gran controversia, ya que en la mayoría de los estudios no se ha hallado ninguna variación en los volúmenes pulmonares ni en la FVC cuando se ha tratado con BiPAP a pacientes con SHO (127, 128, 140). En sentido contrario, hay 2 estudios en los que se han apreciado diferencias significativas en la capacidad vital y en el volumen de reserva espiratorio tras 12 meses de tratamiento con ventilación no invasiva, sin detectar cambios significativos en el IMC ni en el cociente FEV_1/FVC (141, 142).

Nuestros pacientes tratados con CPAP no experimentaron diferencias significativas en el FEV_1 ni en la FVC a lo largo del año de tratamiento. En cambio, en los pacientes tratados con BiPAP sí apreciamos una diferencia significativa en el FEV_1 al compararlo a los 3 meses ($p = 0.015$) que no se mantuvo a los 12 meses.

De igual manera hubo diferencias significativas ($p = 0.008$) en la FVC en el grupo BiPAP cuando se comparó a los 3 meses. Al igual que ocurrió con el FEV_1 , esta diferencia no se mantuvo a los 12 meses.

A pesar de estas diferencias significativas en el grupo BiPAP en el FEV_1 y en la FVC a los 3 meses respecto a su situación basal, no se apreció que éste grupo fuera estadísticamente diferente que el grupo CPAP a los 3 meses ni a los 12 meses.

4.- TEST DE EPWORTH Y CUESTIONARIO DEL IMPACTO FUNCIONAL DEL SUEÑO

En el estudio de Piper y colaboradores (138) no había diferencias significativas entre grupos a los 3 meses en la mejoría de la somnolencia diurna (medida con el test de Epworth), pero la somnolencia sí había mejorado significativamente a los 3 meses respecto al inicio del estudio, tanto en el grupo CPAP como en el BiPAP. Los pacientes tratados con BiPAP además experimentaron una mejora significativa en su percepción de su calidad de vida con el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (Pittsburg Sleep Quality Index) que no tuvieron los pacientes del grupo CPAP.

Nosotros apreciamos en ambos grupos una disminución significativa de la somnolencia en el test de Epworth a los 3 meses respecto a la de antes de iniciar tratamiento, pero también sin diferencias significativas entre grupos al tercer mes. A los 12 meses esta diferencia significativa en la somnolencia respecto a la situación inicial solo se mantuvo en el grupo CPAP.

Al comparar la somnolencia en el test de Epworth al año, observamos una diferencia significativa entre grupos, con una diferencia de medias a favor del grupo BiPAP (con menor somnolencia a los 12 meses). Al año de tratamiento el grupo CPAP presentó una puntuación en el test de Epworth de $3,75 \pm 1,71$ (mediana = 3,5; rango = 1 - 6) siendo la $p = 0,028$ (al ser una variable que se comportaba de forma no paramétrica, la p debía ser $< 0,017$ para ser significativa). Aún sin ser una diferencia estadísticamente significativa respecto a la de antes de iniciar tratamiento, a los 12 meses todos los valores del test de Epworth del grupo CPAP fueron menores que 7, por lo que no parece

que la diferencia observada respecto al grupo BiPAP a los 12 meses pueda tener relevancia clínica.

En el Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ) no se apreciaron diferencias significativas entre grupos ni a los 3 ni a los 12 meses y solamente se apreció diferencia evolutiva en el grupo CPAP cuando se comparó la situación inicial con la del tercer mes.

5.- ASPECTOS ECONÓMICOS

Aunque en nuestro estudio no se ha considerado este aspecto, una de las consecuencias que podrían derivar de nuestro estudio al aumentar las prescripciones de CPAP en vez de BiPAP sería de índole económica. Todos los médicos tenemos la obligación de utilizar eficientemente los recursos disponibles, y la diferencia económica entre prescribir una CPAP o una BiPAP es significativa. Si ambos modos de PAP se presentan igualmente eficaces en el tratamiento de la gran mayoría de los pacientes con SAOS y SHO en situación de estabilidad, la diferencia para nuestros gestores debería hacer que nos inclinásemos por prescribir CPAP en lugar de BiPAP. El precio del alquiler anual de una sola CPAP a Carbueros Médica para la Seguridad Social a partir de junio de 2012 será de 770,15 €, mientras que el alquiler de una BiPAP en modo ST para el mismo periodo de tiempo será de 1967,35 €. Si es un particular el que alquila el dispositivo de PAP, una CPAP le costará 2432,21 € anuales y una BiPAP en modo ST 4813,18 € anuales (siendo la diferencia de 2380,97 € anuales).

Si se tienen en cuenta los cálculos anteriores, la diferencia entre tratar con CPAP o BiPAP a un paciente virtual con SAOS y SHO en situación de estabilidad durante un año, representa a la Seguridad Social una cantidad de 1197,20 € anuales. Dicho de otra manera, con el mismo dinero que empleamos en tratar con BiPAP a 10 pacientes, podemos tratar con CPAP a 25 pacientes.

Estudios como el nuestro y el de Piper (138) confirman que no existen diferencias significativas entre CPAP y BiPAP al tratar a los pacientes con SAOS hipercápnicos, y que la mayoría de los pacientes con SHO y SAOS (80%) pueden ser correctamente titulados con CPAP. Por otro lado, en el estudio de Banerjee y colaboradores (133) – en el que se incluyeron individuos que presentaban obesidad extrema – más de la mitad de los pacientes con SHO y SAOS severo fue titulado correctamente con CPAP (sin requerir BiPAP ni oxígeno complementario), sugiriendo que la mayoría de los enfermos con formas menos graves de SHO podrían ser tratados de una manera exitosa con CPAP. De esta manera se podrían reducir los costes asociados al tratamiento de los pacientes con SHO.

Parece ser que si corregimos adecuadamente el SAOS y la hipoxemia nocturna no hallaremos diferencias significativas a los 3 meses ni al año ya utilicemos una CPAP o una BiPAP. En conclusión, a priori la BiPAP no parece ser superior a la CPAP pero aún así el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y no debemos olvidar que hay que supervisar y animar a la utilización de los dispositivos de PAP, ya que la causa más frecuente de hipercapnia persistente en el SHO una vez iniciada la terapia con PAP es la falta de adherencia al tratamiento. Sí hay evidencia documentada de que si se utiliza el dispositivo de PAP un número adecuado de horas (comprobándolo

mediante la monitorización objetiva), deberemos pensar en otras posibilidades como causa del fracaso terapéutico como se ha comentado previamente.

6.- LIMITACIONES

La primera de las limitaciones es el reducido número de pacientes recogidos, lo que probablemente restó fuerza estadística al estudio. Otra limitación es no haber recogido de forma objetiva algunos aspectos que podrían haber mejorado la calidad de los resultados como el cumplimiento terapéutico. Aún así en cada visita se interrogaba al paciente sobre el cumplimiento terapéutico y sobre los posibles efectos adversos que pudiera presentar.

7.- OTRAS CONSIDERACIONES

El tratamiento con PAP en los pacientes con SHO y SAOS asociado mejora la hipoxemia y la hipercapnia, la cefalea matutina, la somnolencia diurna y el nivel de atención, la disnea, la hipertensión arterial y los edemas de miembros inferiores (138, 140, 127, 128). La mejora en la sintomatología y en la gasometría arterial se relaciona directamente con la adherencia al tratamiento. La máxima mejoría gasométrica puede producirse entre la 2ª y la 4ª semana de tratamiento, por lo que debe realizarse un seguimiento precoz que incluya la realización de una gasometría arterial además de comprobar objetivamente (con el dispositivo de PAP) que existe un cumplimiento terapéutico adecuado, ya que los pacientes suelen sobrestimar el número de horas que utilizan los dispositivos (101,143,144).

Los datos de que disponemos hoy en día sugieren que la CPAP es efectiva en la mayoría de los pacientes con SHO, especialmente en el subgrupo que asocia un SAOS severo. En los pacientes con SHO el tratamiento con BiPAP debería recomendarse sobre todo en los pacientes con SHO que no tienen SAOS asociado, en aquellos pacientes con agudización de su insuficiencia respiratoria crónica y en aquellos pacientes con SAOS asociado en los que la CPAP no consigue corregir la hipercapnia (lo que suele ser más frecuente en pacientes con valores de IAH bajos o con obesidad extrema). Los datos de nuestro estudio confirman este proceder.

CONCLUSIONES

- Tanto la CPAP como la BiPAP se muestran eficaces en la reducción de la $p\text{CO}_2$ en los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño y síndrome de hipoventilación-obesidad, sin apreciarse diferencias a los 3 y 12 meses entre un dispositivo y otro de PAP.
- Aunque la $p\text{O}_2$ mejora tanto con la CPAP como con la BiPAP, el manejo de los enfermos con síndrome de apnea-hipopnea del sueño y síndrome de hipoventilación-obesidad con este último dispositivo consigue mejorar la $p\text{O}_2$ de una manera significativa a los 3 y 12 meses respecto a la CPAP.
- No se aprecian diferencias entre CPAP y BiPAP en los parámetros de función respiratoria (FEV_1 y FVC) ni a los 3 ni a los 12 meses desde el inicio del tratamiento.
- Tanto la CPAP como la BiPAP mejoran la somnolencia diurna medida por el test de Epworth de una manera significativa en estos sujetos, sin que ninguno de ellos consiga una superioridad clínicamente relevante respecto al otro ni a los 3 ni a los 12 meses.
- En relación con la calidad de vida, sólo se consiguen demostrar cambios en el Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ)) en el grupo CPAP al tercer mes, y no al año de tratamiento, sin que haya diferencias significativas entre CPAP y BiPAP en ningún momento de la evolución de los pacientes.

ANEXOS

ANEXO 1.- Test de Epworth.

Valorar de 0 a 3 puntos:

- 0.- Nunca se quedaría dormido
- 1.- Escasas posibilidades de quedarse dormido
- 2.- Moderadas posibilidades de quedarse dormido
- 3.- Altas posibilidades de quedarse dormido

SITUACIÓN	0	1	2	3
1 - Sentado leyendo				
2 - Viendo la televisión				
3 - Sentado, inactivo en un lugar público (espectáculo)				
4 - Como pasajero en un coche, durante una hora seguida				
5 - Durante la siesta, en la cama				
6 - Sentado y hablando con alguien				
7 - Sentado, después de comer				
8 - En el coche, si se detiene algún momento (semáforo...)				

ANEXO 2.- Cuestionario de los Resultados Funcionales del Sueño (FOSQ)

1.- ¿Tiene dificultad para concentrarse en lo que hace porque esta cansado o somnoliento?

- | | |
|---------------------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> No, ninguna | (4 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, un poco | (3 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, bastante | (2 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, mucha | (1 punto) |

2.- ¿Generalmente, tiene dificultad para recordar las cosas porque está cansado o somnoliento?

- | | |
|---------------------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> No, ninguna | (4 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, un poco | (3 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, bastante | (2 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, mucha | (1 punto) |

3.- ¿Tiene dificultad para terminar una comida porque se siente cansado o somnoliento?

- | | |
|---------------------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> No, ninguna | (4 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, un poco | (3 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, bastante | (2 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, mucha | (1 punto) |

4 ¿Tiene dificultad para practicar sus aficiones (por ejemplo, costura, coleccionismo, jardinería, etc.) porque se siente cansado o somnoliento?

- | | |
|--|------------|
| <input type="checkbox"/> No hago esta actividad pero por otras razones | (0 puntos) |
| <input type="checkbox"/> No, ninguna | (4 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, un poco | (3 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, bastante | (2 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, mucha | (1 punto) |

5 ¿Tiene dificultad para hacer las tareas domesticas (por ejemplo hacer la limpieza, lavar la ropa, sacar la basura, arreglar cosas) porque está cansado o somnoliento?

- | | |
|--|------------|
| <input type="checkbox"/> No hago esta actividad pero por otras razones | (0 puntos) |
| <input type="checkbox"/> No, ninguna | (4 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, un poco | (3 puntos) |
| <input type="checkbox"/> Sí, bastante | (2 puntos) |

- Sí, mucha (1 punto)

6 ¿En trayectos cortos (menos de 50 kilómetros), ¿tiene dificultad para conducir un vehículo de motor porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
 No, ninguna (4 puntos)
 Sí, un poco (3 puntos)
 Sí, bastante (2 puntos)
 Sí, mucha (1 punto)

7 ¿En trayectos largos (más de 100 Kilómetros), ¿tiene dificultad para conducir un vehículo de motor porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
 No, ninguna (4 puntos)
 Sí, un poco (3 puntos)
 Sí, bastante (2 puntos)
 Sí, mucha (1 punto)

8 ¿Estar demasiado cansado o somnoliento para conducir o para usar el transporte público le dificulta hacer sus actividades diarias?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
 No, ninguna (4 puntos)
 Sí, un poco (3 puntos)
 Sí, bastante (2 puntos)
 Sí, mucha (1 punto)

9 ¿Tiene dificultad para encargarse de los asuntos económicos y el papeleo (por ejemplo, extender cheques, pagar facturas, llevar cuentas, rellenar los formularios de Hacienda) porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
 No, ninguna (4 puntos)
 Sí, un poco (3 puntos)
 Sí, bastante (2 puntos)
 Sí, mucha (1 punto)

10 ¿Tiene dificultad para hacer su trabajo como empleado o como voluntario porque está cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)

- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

11 ¿Tiene dificultad para mantener una conversación telefónica porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

12 ¿Tiene dificultad para recibir visitas de familiares o amigos porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

13 ¿Tiene dificultad para ir de visita a casa de sus familiares o amigos porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

14 ¿Tiene dificultad para hacer cosas para sus familiares o amigos porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

15 ¿Ha afectado a su relación con la familia, los amigos o los compañeros de trabajo el que esté cansado o somnoliento?

- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucho (1 punto)

16 ¿Tiene dificultad para hacer ejercicio o participar en una actividad deportiva porque está demasiado cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

17 ¿Tiene dificultad para ver una película o un vídeo porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

18 ¿Tiene dificultad para disfrutar del teatro o de una conferencia porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

19 ¿Tiene dificultad para disfrutar de un concierto porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

20 ¿Tiene dificultad para ver la televisión porque se siente cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)

- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

21 ¿Tiene dificultad para participar en los oficios religiosos en las reuniones de un grupo o asociación porque está cansado o somnoliento?

- No hago esta actividad pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

22 ¿Tiene dificultad para estar tan activo como quisiera por la noche porque está cansado o somnoliento?

- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

23 ¿Tiene dificultad para estar tan activo como quisiera por la mañana, porque está cansado o somnoliento?

- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

24 ¿Tiene dificultad para estar tan activo como quisiera por la tarde porque está cansado o somnoliento?

- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

25 ¿Tiene dificultad para seguir el ritmo de otras personas de su edad porque está

- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucha (1 punto)

26 ¿Cómo valoraría usted su nivel de actividad general?

- Muy bajo (4 puntos)
- Bajo (3 puntos)
- Medio (2 puntos)
- Alto (1 punto)

27 ¿Ha afectado a sus relaciones íntimas o sexuales el hecho de estar cansado o somnoliento?

- No tengo relaciones íntimas o sexuales pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucho (1 punto)

28 ¿Ha afectado a su deseo sexual o de intimidad el hecho de estar cansado o somnoliento?

- No tengo relaciones íntimas o sexuales pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucho (1 punto)

29 ¿Ha afectado a su capacidad de excitación sexual el hecho de estar cansado o somnoliento?

- No tengo relaciones íntimas o sexuales pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucho (1 punto)

30 ¿Ha afectado a su capacidad para correrse (tener un orgasmo) el hecho de estar cansado o somnoliento?

- No tengo relaciones íntimas o sexuales pero por otras razones (0 puntos)
- No, ninguna (4 puntos)
- Sí, un poco (3 puntos)
- Sí, bastante (2 puntos)
- Sí, mucho (1 punto)

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español de Sueño. Documento de Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Arch Bronconeumol. 2005;41 Supl 4:1-100.
2. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea síndromes. En: Fishman AP, Elias JA, Fisman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 1617-1637.
3. White DP. Central sleep apnea. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Saunders, 1994. p. 630-642.
4. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. Chest 1993;104:781-787.
5. Pack AI. Obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 1994;39:517-567.
6. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. New Engl Med 1996;334:99-104.
7. Martin TJ, Sanders MH. Chronic alveolar hypoventilation: a review for the clinician. Sleep 1995;18:617-634.
8. De Miguel Díez J, De Lucas Ramos P, Pérez Parra JJ, Buendía García MJ, Cubillo Marcos JM, Rodríguez González-Moro JM. Análisis de la retirada de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con síndrome de hipoventilación-obesidad. Resultados a medio plazo. Arch Bronconeumol 2003;39:292-297.
9. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. Am J Med 1956;21:811-818.
10. Laaban JP. La fonction respiratoire dans l'obésité massive. Rev Prat 1993;43:1911-1917.

11. 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;11:117–124.
12. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R. Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1100–1101. [Author reply, p. 1101.].
13. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity–hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120:369–376.
14. Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, Murata A, Sakakibara H, Chin K, Hida W, Nakamura H. Clinical characteristics of obesity–hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med* 2006;45:1121–1125.
15. 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;127:710–715.
16. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Talamo S, Mastro Simone V, Stefano A, Giliberti T. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *Neth J Med* 2000;56:215–222.
17. Verin E, Tardif C, Pasquis P. Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxia in patients with OSAS and normal lung function. *Respir Med* 2001;95:693–696.
18. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and Management of Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:218–225.

19. De Lucas Ramos P, López Martín S, Rodríguez González-Moro JM. Ventilación mecánica no invasora a largo plazo en el síndrome de hipoventilación obesidad. En: Esquinas Rodríguez AM, ed. Tratado de Ventilación Mecánica no Invasiva. Práctica Clínica y Metodológica. Madrid: Aula Médica, 2006. p. 748-756.
20. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: A critical review. *Sleep* 1996;19:104-115.
21. Hudgel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:383-398.
22. Wiegand L, Swillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon* 1994;40:197-252.
23. Schwab RJ: Radiographic imagin in the diagnostic evaluation of sleep apnea, en Weinberger SE (ed), UpToDate (4.3) in Pulmonary and Critical Care Medicine, electronic media, 1996.
24. Leiter JC: Upper airway shape: Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:894-898.
25. Davies Rj, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47:101-105.
26. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S . The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
27. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsability in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:494-498.
28. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-

- disordered breathing: Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-1689.
29. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1385-1400.
30. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987;92:807-813.
31. Krieger J, Sforza E, Apprill M, Lampert E, Weitzenblum E, Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-737.
32. Jones JB, Wilhoit SC, Findley LJ, Suratt PM. Oxyhemoglobin saturation during sleep in subjects with and without the obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 1985;88:9-15.
33. Chan CS, Grunsteinn RR, Bye PT, Woolcock AJ, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation. Comparison of hypercapnic and eucapnic patients. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1274-1278.
34. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994;105:434-440.
35. Millman RO. Did the fat snore? (editorial). *Chest* 1986;89:621-622.
36. Kryger MH. Restrictive lung diseases. En: Kryger MK, Roth T, Dement WC, eds *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders; 1994. p.769.
37. Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. Total respiratory inertance and its gas and tissue components in normal and obese men. *J Clin Invest* 1964;43:503-509.

38. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Greagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J med* 1975;59:343-348.
39. Rochester DF, Arora NS. Respiratory failure from obesity. En: *Medical complications of obesity*. Mancini M, Lewis B, Contaldo F, eds. Londres: Academic Press, 1980. p. 183.
40. Pankow W, Hijeh N, Schuttler F, Penzel T, Becker HF, Peter JH, von Wichert P. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J* 1997;10:2847-2852.
41. Sampson MG, Grassino A. Neuromechanical properties in obese patients in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med* 1983;75:81-90.
42. Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003;22:161–172.
43. Jin G, Wang W, Kang J, Wu Y, Hou X, Yu R. Study of serum leptin level in patients with obstructive sleep apnea. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2002;25:204-206.
44. Saaresranta T, Polo O. Does leptin link sleep loss and breathing disturbances with major public diseases? *Ann Med* 2004;36:172-183.
45. O'donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1477-1484.
46. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002;57;75-76.
47. Barcelo A, Barbe F, Llompарт E, de la Peña M, Duran-Cantolla J, Ladaría A, Bosch M, Guerra L, Agusti AG. Neuropeptide Y and leptin in patients with

- obstructive sleep apnea síndrome: Role of obesity. *Am J Respir Crit Care* 2005;171:183-187.
48. Huang R, Huang XZ, Wang HG, Li M, Xiao Y. Effects of nasal continuous positive airway pressure on serum leptin concentration and the metabolic parameters in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004;26:168-171.
49. Sanner BM, Kollhossler P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23:601-604.
50. Harsch IA, Kobturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251-257.
51. Kales A, Vela-Bueno A, Kales JD. Sleep disorders: Sleep apnea and narcolepsy. *Ann Intern Med* 1987;104:434-443.
52. Lyons HA, Huang CT. Therapeutic use of progesterone in alveolar hypoventilation associated with obesity. *Am J Med* 1968;44:881-888.
53. Sutton FD Jr, Zwillich CW, Creagh CE, Pierson DJ, Weil JV. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 1975;83:476-479.
54. Young T, Peppard P. Epidemiology of obstructive sleep apnea. En: McNicholas WT, Phillipson EA, eds. *Breathing Disorders in Sleep*. London: Saunders, 2001. p. 31–43.
55. McNicholas WT, Krieger J. Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002;20:1594–1609.

56. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465–484.
57. Lavie P. Sleep apnoea in industrial workers. En: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long-Term Evolution*. New York: Raven Press, 1983. p. 127–135.
58. Telakivi T, Partinen M, Koskenvuo M, Salmi T, Kaprio J. Periodic breathing and hypoxia in snorers and controls. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 69–75.
59. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnoea syndrome among Swedish men - an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:571-576.
60. Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M, Zucconi M, Cristina E, Gerardi R, Cacciatore FM, Lugaresi E.. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30–69-year-old men in Bologna, Italy. *Acta Neurol Scand* 1989;79:366–372.
61. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85–90.
62. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993;103:1147–1151.
63. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:717-720.
64. Bearpark H, Elliott L, Cullen S, Grunstein R, Schneider H, Althaus W, Sullivan C: Home Monitoring Demonstrates High Prevalence of Sleep Disordered

- Breathing in Men in the Busselton (Western Australia) Population. *Sleep Research*, 20A , 411.
65. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Caulet M. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997;314:860–863.
 66. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleepdisordered breathing in ages 40–64 years: a populationbased survey. *Sleep* 1997;20:65–76.
 67. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnoea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144–148.
 68. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta 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;163:685–689.
 69. Report of a Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
 70. Duran-Cantolla J, Mar J, de la Torre Munecas G, Rubio Aramendi R, Guerra L. The availability in Spanish public hospitals of resources for diagnosing and treating sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2004;40:259-267.
 71. Kripke D, Ancoli-Israel S. Epidemiology of sleep apnoea among the aged: Is sleep apnoea a fatal disorder? En: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long-Term Evolution*. New York: Raven Press; 1983. p. 137-142.

72. Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnoea. *Sleep* 1994;17:77–83.
73. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486–495.
74. Bliwise D, Bliwise N, Partinen M, Pursley A, Dement W. Sleep apnoea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78:544–547.
75. Guilleminault C, Stoohs R, Kim YD, Chervin R, Black J, Clerk A. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med* 1995;122:493-501.
76. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47:101-105.
77. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174-178.
78. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:682-687.
79. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
80. Iber C, O'Brien C, Schluter J, Davies S, Leatherman J, Mahowald M. Single night studies in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:383-385.
81. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, Schwab RJ, Dinges DF. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995;18:158-166.
82. Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:427-435.

83. George CF, Boudreau AC, Smiley A. Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:175-181.
84. American Thoracic Society. Sleep apnea, sleepiness and driving risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1463-1473.
85. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
86. Working Group on OSA and Hypertension: Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: What is the relationship? *Blood Press* 1993;2:166-182.
87. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen JL. The role of sleep-disordered breathing in essential hypertension. *Chest* 1996;109:890-895.
88. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: A population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-388.
89. Somers VK, Dyken ME, Claray MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904.
90. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995;79:205-213.
91. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-264.
92. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
93. Hudgel DW. Pharmacologic treatment of obstructive sleep apnea. *J Lab Clin Med* 1995;126:13-18.

94. Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Adler G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep* 1991;14:546-552.
95. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-770.
96. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1998;94:1023-1027.
97. Lamphere J, Roehrs T, Witting R, Zorick F, Conway WA, Roth T. Recovery of alertness after CPAP in apnea. *Chest* 1989;96:1364-1367.
98. Indications and standards for the use nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am Respir Crit Care Med* 1994;150:1738-1745.
99. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, Metzger LJ, Oh E, Getsy JE, Hoffman EA, Gefter WB. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1106-1116.
100. Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:443-449.
101. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:887-895.
102. Meurice JC, Marc I, Series F. Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:794-798.

103. Clark GT, Arand D, Chung E, Tong D. Effect of anterior mandibular positioning on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:624-629.
104. Eveloff SE, Rosemberg CL, Carlisle CC, Millman RP. Efficacy of a Herbst mandibular advancement device in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:905-909.
105. Clark GT, Blumenfeld I, Yoffe N, Peled E, Lavie P. A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1477-1483.
106. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Kan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1269-1275.
107. Shepard JW Jr, Olsen KD. Uvulopalatopharyngoplasty for treatment of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1260-1267.
108. Shepard JW Jr, Gefer WB, Guilleminault C, Hoffman EA, Hoffstein V, Hudgel DW, Suratt PM, White DP. Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:361-371.
109. Riley RW, Powel NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: A review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:117-125.
110. Johnson NT, Chinn J. Uvulopalatopharyngoplasty and inferior sagittal mandibular osteotomy with genioglossus advancement for treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1994;105:278-283.

111. Leech J, Onal E, Aronson R, Lopata M. Voluntary hyperventilation in obesity hypoventilation. *Chest* 1991; 100:1334-1338.
112. Rapoport D, Garay S, Epstein H, Goldring R. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the Pickwickian syndrome. *Chest* 1986; 89:627-635.
113. Gold A, Schwartz A, Bleecker E, Smith P. The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:925-929.
114. 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;112:207-213.
115. Sugerman H, Baron P, Fairman R, Evans CR, Vetrovec GW. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988; 207:604-613.
116. Sugerman H, Fairman R, Sood R, 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.
117. Rochester D. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1974; 57:402-420.
118. Harman E, Wynne J, Block A. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest* 1982; 82:291-294.
119. Suratt P, McTier R, Findley L, Pohl SL, Wilhoit SC. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987; 92:631-637.

120. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Remission of severe obesity hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:177-181.
121. Leech JA, Onal E, Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 102:1651-1655.
122. Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the "Pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure. *N Engl J Med* 1982; 307:931-933.
123. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, Goldring RM. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001; 120:1231-1238.
124. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:144-147.
125. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120:369-376.
126. Martin TJ, Sanders MH, Atwood CW Jr. Correlation between changes in PaCO₂ and CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; A681.
127. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernández M, Sánchez de Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1102-1107.

128. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vázquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Álvarez Carro C. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587-594.
129. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevelpositive airway pressure. *Respir Med* 1998;92:208-215.
130. Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest* 1992;101:516-521.
131. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010;55:1347-1362; discussion 1363-1365.
132. 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;136:787-796.
133. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007;131:1678-1684.
134. Koenig, SM. Pulmonary Complications of Obesity. *Am J Med Sci* 2001;321:249-279.
135. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest* 2003;123:67-79.
136. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, Herdegen JJ, Stepanski EJ. Impact of adherence with positive airway pressure

- therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:57-62.
137. Mokhlesi B. Positive airway pressure titration in obesity hypoventilation syndrome: continuous positive airway pressure or bilevel positive airway pressure. *Chest* 2007;131:1624-1626.
138. 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.
139. 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;119:1814-1819.
140. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest* 2007;131:148-155.
141. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Díez J, Santacruz-Siminiani A, González-Moro JM, Buendía-García MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2004;98:961-967.
142. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007;101:1229-1235.
143. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:149-154.

144. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1675-1680.
145. 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: 940-945.
146. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001;120:336-339.

