

Revisión

Complicaciones respiratorias de la obesidad

Claudio Rabec^{a,*}, Pilar de Lucas Ramos^b y Daniel Veale^{c,d}

^a Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, CHU Dijon, Dijon, Francia

^b Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c ANTADIR, París, Francia

^d Centre de Réhabilitation Respiratoire Henri Bazire, St Julien de Ratz, Francia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de noviembre de 2010

Aceptado el 12 de enero de 2011

On-line el 1 de abril de 2011

Palabras clave:

Obesidad

Síndrome obesidad-hipoventilación

Ventilación no invasiva

Presión positiva continua en la vía respiratoria

Insuficiencia respiratoria

RESUMEN

La obesidad, bien conocida como factor de riesgo cardiovascular, puede asimismo comportar una importante afectación respiratoria. Las alteraciones respiratorias relacionadas con la obesidad abarcan desde la simple alteración de la función ventilatoria, sin consecuencias sobre el intercambio gaseoso, hasta la situación más grave, la insuficiencia respiratoria hipercápnic característica del síndrome de obesidad hipoventilación. Más recientemente se ha señalado la presencia de un incremento de prevalencia de asma de probable etiología multifactorial pero en el que puede desempeñar un papel importante la inflamación. La hipoventilación en el sujeto obeso es el resultado de complejas interacciones que implican a las alteraciones de la mecánica ventilatoria y a anomalías del control ventilatorio. Otras dos entidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea hipopnea del sueño [SAHS]), frecuentemente presentes en los pacientes obesos, pueden potenciarla o agravarla. La prevalencia de hipoventilación en el obeso se encuentra subestimada y es frecuente que el diagnóstico sólo se establezca con motivo de una exacerbación o cuando el paciente es estudiado por sospecha de SAHS. El manejo ventilatorio de estos pacientes, mediante CPAP o ventilación no invasiva (VNI) dependerá de la situación clínica subyacente y de la presencia o no de otra comorbilidad. Tanto la VNI como la CPAP han mostrado su eficacia no sólo en el control de las alteraciones gasométricas, sino también en la mejora de la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Respiratory Complications of Obesity

ABSTRACT

Obesity, well known as a cardiovascular risk factor, can also lead to significant respiratory complications. The respiratory changes associated with obesity extend from a simple change in respiratory function, with no effect on gas exchange, to the more serious condition of hypercapnic respiratory failure, characteristic of obesity hypoventilation syndrome. More recently, it has been reported that there is an increased prevalence of asthma which is probably multifactorial in origin, but in which inflammation may play an important role. Hypoventilation in the obese subject is the result of complex interactions that involve changes in the ventilatory mechanics and anomalies in breathing control. Two other conditions (COPD and sleep apnea-hypopnea syndrome [SAHS]), often present in obese patients, can trigger or aggravate it. The prevalence of hypoventilation in the obese is under-estimated and the diagnosis is usually established during an exacerbation, or when the patient is studied due to suspicion of SAHS. Ventilatory management of these patients includes either CPAP or NIV. The choice of one or another will depend on the underlying clinical condition and whether or not there is another comorbidity. Both NIV and CPAP have demonstrated their effectiveness, not only in the control of gas exchange, but also in improving the quality of life and survival of these patients.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Obesity

Obesity-hypoventilation syndrome

Non-invasive ventilation

Respiratory failure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: claudio.rabec@chu-dijon.fr (C. Rabec).

Es nocivo para la salud ingerir más alimento que el necesario para conservar la constitución corporal normal, mientras al mismo tiempo no se realiza el ejercicio necesario para contrarrestar dichos excesos.

Hipócrates 400 a de C

Introducción

Aun cuando la obesidad es reconocida en nuestros días como un problema de acuciante actualidad, su arranque se remonta al origen de las especies y se encuentra en el umbral mismo de la supervivencia. En efecto, uno de los principios básicos de supervivencia esta dictado por la necesidad de alimentarse, de almacenar energía y de mantenerse lo más inactivo posible a fin de conservarla. Probablemente por ello, la historia de la lucha contra la obesidad sea la historia de un fracaso. Conocemos perfectamente sus causas y su manejo terapéutico es en teoría extremadamente sencillo: no es necesaria ninguna innovación científica ni conocimientos académicos para su tratamiento. Pese a ello, la obesidad se encuentra en franco aumento al punto de constituir en nuestros días un creciente problema de salud pública, motivado tanto por el elevado número de sujetos que la presentan como por la comorbilidad que la acompaña. Mientras que es bien reconocido el papel de la obesidad como factor de riesgo cardiovascular, resulta mucho menor la atención que se le presta como causa de enfermedad respiratoria.

Epidemiología de la obesidad

La obesidad se clasifica en términos de severidad a partir del índice de masa corporal (IMC) medido en kg/m^2 , en moderada (IMC 30-35), severa (IMC 35-40) y masiva o mórbida ($\text{IMC} > 40 \text{ kg}/\text{m}^2$). Un IMC entre 25 y $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ se considera sobrepeso. La obesidad es hoy día un problema mayor de salud pública en el mundo. Datos recientes indican que 25-30% de la población del Occidente desarrollado presenta de obesidad. En Francia, datos del estudio ObEpi demostraron un incremento de la prevalencia de obesidad en la población mayor de 15 años que pasó del 8,2% en 1997 al 14,5% en 2009. De manera proporcional, se incrementó la prevalencia de obesidad masiva, la cual pasó del 0,3% en 1997 al 1,3% en 2009^{1,2}. Datos provenientes de España, obtenidos a partir de la Encuesta Nacional de Salud y publicados recientemente, muestran un incremento similar³. La obesidad es una causa mayor de morbilidad y, por ejemplo, en el año 2000 en los Estados Unidos fue causa directa o indirectamente de aproximadamente 400.000 decesos y determinó el 7% del gasto en salud^{4,5}.

Obesidad y enfermedad respiratoria

Hace apenas un par de décadas que las complicaciones respiratorias vinculadas a la obesidad han comenzado a ocupar un espacio importante en las publicaciones médicas. Sin embargo, la literatura de ficción se anticiparía a la ciencia: ya en 1836, Charles Dickens nos presentaría en su folletín *The posthumous paper of the Pickwick Club*⁶ la que sería, sin duda, la mejor caracterización del individuo obeso con indudables problemas respiratorios:

"... and on the box sat a fat and red-faced boy, in a state of somnolence... the fat boy rose, opened his eyes, swallowed a huge piece of pie he had been in the act of masticating when he fell asleep... Joe-dams the boy he's gone to sleep again"

The posthumous paper of the Pickwick Club,
(Charles Dickens, 1836).

Debieron pasar más de 150 años para que Bickelmann et al⁷ encontraran una explicación fisiopatológica al fenotipo de Joe, ese «niño obeso, rosado y roncador con la respiración entrecortada, eternamente somnoliento», al describir la presencia de apneas e

hipoventilación alveolar en ese tipo de individuos. Sugirieron para ese cuadro clínico el nombre de «síndrome de Pickwick», como homenaje al gran escritor. A partir de este momento, se desarrolla el conocimiento fisiopatológico de las implicaciones respiratorias de la obesidad.

Obesidad y función pulmonar

La obesidad resulta en una disminución de la distensibilidad toraco-pulmonar, en particular de la pared torácica, como consecuencia de la restricción impuesta a la expansión de la caja torácica y del diafragma. Aunque también presente, la caída en la distensibilidad pulmonar es menos importante y reconoce un doble mecanismo: aumento del volumen sanguíneo pulmonar y colapso alveolar como consecuencia del cierre de la pequeña vía aérea, en particular en las bases pulmonares⁸.

Las presiones bucales máximas son en general normales, pero pueden encontrarse disminuidas en los casos de obesidad masiva. Similar es el caso de la resistencia de los músculos respiratorios, que se ve alterada solamente en caso de obesidad masiva⁹. Como consecuencia de este conjunto de anomalías, el trabajo ventilatorio se incrementa, de manera que en los pacientes con $\text{IMC} > 40$ la VO_2 en reposo puede alcanzar hasta el 16% de la VO_2 total, mientras que raramente excede el 3% en el sujeto no obeso¹⁰.

Las alteraciones de la mecánica ventilatoria van a verse reflejadas en el estudio de los volúmenes pulmonares:

Efectos sobre los volúmenes estáticos

La anomalía funcional más frecuente en el obeso es la disminución del volumen de reserva espiratoria (ERV) con conservación del volumen residual, hecho más marcado en decúbito dorsal y que resulta en una disminución de la capacidad residual funcional⁸. Se ha demostrado que esta disminución del ERV tiene una correlación exponencial con el incremento del IMC¹¹. La capacidad pulmonar total (TLC) se encuentra en general conservada, salvo en la obesidad masiva donde pueden verse reducida hasta de un 20%. A igual IMC, esta anomalías son mas importantes en sujetos con obesidad androide o centrípeta que en aquellos con obesidad ginecoide¹². Una reducción de la TLC por debajo del 80% debe hacer pensar en un trastorno respiratorio asociado. La pérdida de peso se acompaña en general de una normalización de los volúmenes y capacidades pulmonares^{13,14}.

Efectos sobre los volúmenes movilizables y flujos

Mientras la capacidad vital (VC) está en general conservada, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) puede encontrarse levemente reducido en los pacientes con obesidad severa, aunque en general el ratio FEV_1/VC es normal en ausencia de enfermedad asociada. Sin embargo el flujo espiratorio máximo 25-75% puede encontrarse significativamente disminuido, en particular en los sujetos masculinos con obesidad severa, reflejando una obstrucción de la pequeña vía aérea en particular en las bases¹⁵.

Prueba de difusión en la obesidad:

La prueba de difusión de monóxido de carbono es en general normal o muestra un ligero incremento, consecuencia del aumento del volumen sanguíneo pulmonar¹⁶.

Obesidad y comportamiento ventilatorio durante el ejercicio

En comparación con sujetos normales sin sobrepeso, los individuos obesos presentan, para un mismo nivel de ejercicio, una mayor VO_2 y una mayor ventilación minuto a expensas de un

aumento de la frecuencia respiratoria, en tanto que el volumen corriente disminuye («respiración rápida y superficial») ^{17,18}. De igual manera puede constatar una reducción del umbral anaeróbico y de la VO₂ máxima ^{17,19}, que en los sujetos con obesidad masiva puede alcanzar niveles equivalentes a los de un sujeto con disfunción ventricular severa ²⁰.

Intercambio gaseoso en la obesidad

Los gases en sangre arterial (GSA) se encuentran con frecuencia alterados en los obesos y dicha anormalidad es proporcional al IMC. Dos mecanismos fisiopatológicos principales pueden explicar estas anomalías del intercambio gaseoso: un desequilibrio ventilación perfusión, responsable de hipoxemia aislada y una hipoventilación alveolar, responsable del denominado «síndrome obesidad hipoventilación» (SOH).

Mecanismos implicados en la hipoxemia

La hipoxemia aislada es la anomalía mas frecuente del intercambio gaseoso en la obesidad y puede encontrarse hasta en un 30% de los pacientes. Esta hipoxemia, generalmente leve, se presenta con frecuencia solamente en el decúbito, o es agravada por él, como consecuencia de un incremento en dicha posición, de la desigualdad ventilación-perfusión ^{7,8}. Esta anomalía reconoce un doble mecanismo a la vez capilar y alveolar: al aumento del flujo sanguíneo regional en las bases, consecuencia de la hipervolemia característica de la obesidad, que incrementa el flujo sanguíneo pulmonar y favorece el reclutamiento capilar, se le suma la existencia de áreas alveolares infraventiladas como consecuencia del colapso de la pequeña vía aérea. La hipoxemia es más frecuente y más severa en los casos de obesidad masiva (IMC > 40) y parece correlacionar con la reducción del ERV ²¹.

Mecanismos de la hipoventilación en el obeso. ¿No puede respirar o no quiere respirar?

La hipoventilación alveolar está presente en aproximadamente el 10% de los sujetos obesos ⁴. Comparado con el sujeto obeso simple, sin complicación respiratoria, el sujeto hipercápnico se caracteriza por una menor distensibilidad del sistema respiratorio total, menor ERV, y TLC, y un patrón ventilatorio anormal (aumento de la frecuencia respiratoria, disminución del volumen corriente, mientras el Ti/Ttot permanece sin cambios), menor fuerza y resistencia de los músculos respiratorios, y una respuesta ventilatoria a la hipercapnia marcadamente deprimida o al menos inapropiada ^{8,9}. Por ello, no sorprende que el trabajo ventilatorio y el costo energético de la ventilación estén incrementados en estos pacientes, lo que puede conducir a una mayor predisposición a la fatiga de los músculos respiratorios ¹⁰.

La hipoventilación del obeso es multifactorial e incluye una diversidad de mecanismos frecuentemente intrincados ²²⁻²⁴ (tabla 1). Sin embargo, no se conoce el mecanismo exacto y permanece sin aclarar por qué algunos obesos hipoventilan, mientras la gran mayoría no lo hacen. Se han barajado dos hipótesis fundamentales. La primera, «hipótesis de la sobrecarga mecánica», postula que la hipoventilación es secundaria a la limitación mecánica producto de la disminución de la distensibilidad toraco-pulmonar ¹⁰. Esta teoría de que los obesos «no pueden respirar» presenta dos limitaciones fundamentales. En primer lugar, existe una pobre correlación entre el IMC y el grado de hipoventilación. Por otra parte, tampoco existe una correlación entre el IMC y la distensibilidad torácica.

La segunda teoría, «hipótesis de la hiporreactividad de los centros ventilatorios», postula la incapacidad del centro respiratorio de responder fisiológicamente a un aumento de la PaCO₂. Se ha visto que, si bien estos sujetos presentan un impulso ventilatorio

Tabla 1

Mecanismos fisiopatológicos potencialmente implicados en la génesis del fallo respiratorio en el obeso

<i>Fallo respiratorio hipoxémico</i>
Incremento del gradiente PAO ₂ /PaO ₂ secundario al desequilibrio V/Q (en particular en las bases pulmonares) como consecuencia de: -Status hipervolémico e hiperdinámico (hiperperfusión) -Cierre de la vía aérea y colapso alveolar
<i>Fallo respiratorio hipercápnico</i>
Control ventilatorio alterado o inapropiado Disminución de la compliance tóraco-pulmonar Compensación inapropiada de la carga ventilatoria Incremento de la resistencia de la VAS y de la carga inspiratoria umbral Respuesta disminuida a las cargas elásticas y resistivas Incremento del trabajo ventilatorio y del costo en oxígeno de la respiración Disminución de la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios Desacople excito-contráctil Fatiga muscular respiratoria (periférica y/o "central") Disfunción diafragmática secundaria a: -Incremento de la deposición de tejido adiposo -Desventaja mecánica (relación longitud-tensión inadecuada) Modificación del patrón ventilatorio (respiración rápida y superficial) Incremento de la resistencia del sistema respiratorio Incremento de la VCO ₂
<i>Condiciones coexistentes</i>
SAHS o síndrome de aumento de resistencia de la VAS EPOC
<i>Condiciones agravantes</i>
Posición supina Sueño REM

basal incrementado, la respuesta de la P0.1 (reflejo de la actividad del centro respiratorio) y de la ventilación ante un incremento de la PaCO₂ se encuentra disminuida o resulta al menos inapropiada ^{25,26}. También se ha observado una reducida actividad del EMG diafragmático al estímulo hipercápnico ²⁷. Sin embargo, estas alteraciones no se encuentran en todos los obesos con hipoventilación, lo que sugiere la existencia de al menos dos fenotipos diferentes ^{8,28}. Se ha postulado que la alteración del control de la ventilación obedezca a mecanismos genéticos, pero esto no está claro, puesto que estudios llevados a cabo en familiares de pacientes con SOH muestran un comportamiento normal de los centros respiratorios ²⁹. Por otra parte, no se puede descartar que las alteraciones en el control de la ventilación no fueran la causa sino la consecuencia de la hipoxemia y/o de la hipercapnia crónica ³⁰, e incluso que se tratase de una respuesta adaptativa a la sobrecarga mecánica, para evitar un trabajo respiratorio excesivo ²¹. Para estos autores, los obesos «no quieren respirar».

Comorbilidad e hipoventilación

Dos otras entidades (EPOC y apnea del sueño) frecuentemente presentes en los pacientes obesos pueden potenciar o agravar la hipoventilación alveolar. Al igual que la obesidad mórbida, la EPOC incrementa el trabajo ventilatorio, modifica la mecánica respiratoria y disminuye la eficiencia de los músculos respiratorios. En consecuencia, la coexistencia de una EPOC puede contribuir a la hipercapnia en los sujetos obesos, y en esos pacientes, por lo general, la magnitud del aumento de la PaCO₂ es inversamente proporcional al grado de reducción del FEV₁. En cuanto al síndrome de apnea del sueño, merece ser desarrollado aparte.

Obesidad y asma

Dado que la prevalencia de asma y la de obesidad se han incrementado en los últimos años, numerosas publicaciones han examinado la posibilidad de un vínculo epidemiológico entre ambos

desordenes. Estudios transversales de cohorte, realizados tanto en niños y adolescentes como en adultos, han revelado una asociación significativa entre obesidad y asma, mostrando un riesgo relativo de 1,4 a 2,2 de asma en sujetos obesos, con una marcada relación «dosis-efecto» dado que la prevalencia de asma aumenta en proporción al IMC³¹⁻³⁴. No obstante, no puede deducirse de ellos una relación causa efecto, dado que la mayoría de dichos estudios no pudo demostrar que la obesidad precede al desarrollo de la enfermedad bronquial. Varios estudios longitudinales han confirmado estos resultados, encontrando un riesgo relativo de asma de 1,6 a 2,7 en la población de obesos^{32,35-38}. Sendos metaanálisis publicados que analizaron ambos tipos de estudios^{39,40} confirmaron esta tendencia y mostraron una asociación más marcada en la mujer que en el varón. Sin embargo, dado que la mayoría de estos estudios define la presencia de asma a partir de síntomas auto referidos y no a un diagnóstico definido por criterios clínico-inmuno-fisiológicos estrictos, no queda claro hoy día si la obesidad realmente implica un riesgo mayor de asma, o si simplemente produce modificaciones fisiológicas que pueden remedar sus síntomas⁴¹.

Distintos factores podrían explicar esta asociación⁴². Como ya hemos mencionado, la obesidad induce alteraciones en la mecánica ventilatoria, tal como la disminución de los volúmenes pulmonares y la reducción del diámetro de la pequeña vía aérea¹¹, ambas condiciones capaces de generar una tendencia a la broncoconstricción y la hiperreactividad bronquial y, aun en ausencia de ellos, generar un incremento de la sensación de disnea. De la misma manera, otras condiciones que complican frecuentemente la obesidad, tales como el reflujo gastroesofágico y los trastornos respiratorios del sueño, representan factores de confusión. Otra de las hipótesis encuentra sus bases en el contexto inflamatorio que acompaña a la obesidad. Ha sido bien documentado que el tejido adiposo tiene funciones inmunitarias y que la obesidad se acompaña de un estado de inflamación sistémica⁴³. El tejido adiposo en exceso produce citocinas, algunas de las cuales (TNF- α , IL 6, IL10, exotoxina) han sido implicadas en la respuesta inflamatoria en la vía aérea de los pacientes asmáticos⁴⁴. Dos sustancias en particular, específicamente producidas por el tejido adiposo, parecen tener una importancia mayor. La primera, la leptina, de estructura similar a la IL-6, desempeña un papel fundamental en la inflamación en estos sujetos, regulando los niveles de otras citocinas y la proliferación y activación de linfocitos T y monocitos⁴⁵. Ha sido asociada a un aumento de la inflamación bronquial en modelos animales, incrementando los niveles de otras citocinas y de inmunoglobulina E, así como la hiperreactividad bronquial a ciertos alérgenos⁴⁶. La segunda, la adiponectina, parece tener efectos opuestos pero tiene la particularidad de ser la única hormona adiposa cuyos niveles se encuentran reducidos en los pacientes obesos, lo que sugiere un papel potencial en la génesis del asma en estos pacientes⁴⁷.

Un tercer mecanismo potencial hace referencia a un aumento de la hiperreactividad bronquial en los sujetos obesos. Sin embargo, en este aspecto, los resultados publicados son contradictorios y la mayor parte de los estudios refutan esta hipótesis⁴⁸⁻⁵⁰.

Por último, dos hipótesis adicionales han sido evocadas para explicar esta asociación: la primera postula una potencial activación de genes comunes que codifiquen la predisposición a ambas enfermedades. A favor de esta hipótesis se han identificado regiones específicas del genoma que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad (p. ej., los cromosomas 5q, 6 y 12 q⁴²). La segunda privilegia una eventual influencia hormonal, que explicaría el ya señalado incremento de esta asociación en la población femenina⁴².

En suma, existen datos epidemiológicos robustos que confirman la vinculación entre obesidad y asma. No obstante, esta relación parece compleja y multifactorial y el o los mecanismos exactos que la explican aún no han sido elucidados.

Apnea del sueño, obesidad e hipoventilación

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) se caracteriza por episodios reiterados de obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño, causando de una fragmentación del mismo y asociados a somnolencia diurna⁵¹. Se trata de una condición frecuente que afecta al 3-4% de la población adulta⁵² y la obesidad constituye su principal factor de riesgo. Dos tercios de los pacientes con SAHS son obesos⁵³. Por otro lado, más de la mitad de la población de obesos mórbidos presentan SAHS⁵⁴. Una explicación es que los sujetos obesos, en particular aquellos con obesidad troncular presentan un aumento en los depósitos de tejido adiposo en el paladar blando, la lengua y la pared posterior y lateral de la orofaringe. Este incremento disminuye el área faríngea, aumenta la presión extraluminal y modifica la colapsabilidad de la VAS. Además, la alteración de las características elásticas del pulmón, secundaría a la reducción del volumen pulmonar, acrecienta la tendencia al colapso⁵⁵. Por último, algunas comorbilidades frecuentes en estos pacientes, como la diabetes, pueden provocar una neuropatía de los músculos dilatadores faríngeos favoreciendo la aparición de apneas⁵⁵. Cerrando un círculo vicioso, hipótesis recientes sugieren también una potencial contribución del SAHS en la perpetuación de la obesidad en estos pacientes. Los mecanismos implicados podrían ser de diverso orden. En primer lugar, la somnolencia diurna puede traducirse en una disminución de la actividad diurna con la consiguiente disminución del consumo metabólico. En este sentido, Basta et al⁵⁶ demostraron recientemente que existe una correlación estrecha entre el índice de apnea hipopnea (IAH) y el grado de actividad diurna. También se ha demostrado una alteración del metabolismo glucídico e incluso, que la reducción del sueño delta por un lado, y los episodios repetidos de activación simpática consecuencia de las apneas por otro, puede producir un estado de insulinoresistencia, y que ese mecanismo explicaría la mayor propensión a la diabetes de estos sujetos^{57,58}. Cabe pensar que la corrección de las apneas durante el sueño tenga algún efecto benéfico sobre la reducción del peso en estos pacientes, pero esto no se ha demostrado⁵³.

Síndrome obesidad hipoventilación y síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño: el juego de las diferencias

El SOH es comúnmente definido como la combinación de obesidad (IMC > 30 kg/m²) e hipercapnia diurna (PaCO₂ > 45 mmHg)³⁰. Se postula que el SOH no representa sino un estadio evolutivo avanzado del SAHS. Sin embargo, la relación exacta entre estas dos condiciones, y en particular la contribución del SAHS a la aparición de hipercapnia, no está clara. Incluso existe controversia en la definición de SOH, de manera que algunos autores sugieren que el SAHS debería formar parte de la definición del SOH, mientras que otros las consideran entidades aparte^{59,60}.

Los primeros basan su razonamiento en las similitudes entre ambas condiciones. En primer lugar, el 90% de los obesos hipercápnicos presentan un SAHS^{23,24}, mientras que del 11 al 15% de los pacientes obesos con SAHS presentan hipercapnia, cifra que se eleva a 23-27% cuando el IMC es > 40²³. Tanto el SAHS como la obesidad son considerados estados inflamatorios crónicos asociados a un riesgo cardiovascular incrementado⁵⁵. Por otro lado, a igual IMC, el SAHS es más frecuente en los obesos hipercápnicos que en los no hipercápnicos. Por último, la hipercapnia es más frecuente en los pacientes con SAHS que en los controles normales apareados por edad y sexo, pero también en los pacientes SAHS obesos que en los no obesos⁵⁴.

La aparición de hipercapnia en el SAHS podría explicarse como consecuencia de una respuesta ventilatoria inadecuada post-apnea.

Esto reflejaría la incapacidad de los músculos respiratorios de hacer frente al incremento de la carga que supone el aumento de resistencia de las VAS^{61,62}. Se ha demostrado un incremento significativo de la resistencia de la VAS y del trabajo ventilatorio en la posición decúbito en los pacientes SAHS hipercápnicos comparado a los no hipercápnicos, incremento más marcado aun en presencia de obesidad^{63,64}. De hecho, se ha observado que el valor de PaCO₂ en sujetos con SAHS hipercápnicos es directamente proporcional al cociente entre la duración de la apnea y el periodo interapnea («apnea/interapnea ratio») e inversamente proporcional a la magnitud de la respuesta ventilatoria post-apnea^{61,62}. La hipercapnia sería consecuencia de un desequilibrio entre la hipoventilación generada por la apnea y la hiperventilación compensatoria. Por otra parte, esta disminución de la respuesta ventilatoria post-apnea podría no ser la consecuencia de una disfunción de los músculos respiratorios, sino representar una adaptación encaminada a preservar la calidad de sueño evitando los «microdespertares» motivados por el sobreesfuerzo inspiratorio, de manera que el SOH correspondería a un «grado avanzado» de SAHS. En consonancia con esta hipótesis, un estudio publicado recientemente demostró, en un grupo de pacientes con diagnóstico de SOH «puro» (en los cuales la polisomnografía (PSG) había eliminado inicialmente el diagnóstico de SAHS), la aparición de apneas obstructivas tras la corrección de la hipoventilación alveolar⁶⁵. La hipótesis de los autores es que la ventilación no invasiva (VNI), al restituir la sensibilidad del centro respiratorio a la CO₂, podría desenmascarar el mecanismo primitivo de la hipoventilación, esto es el SAHS.

Otros autores rechazan esta identidad entre SAHS y SOH. Su argumento es que el SOH se define por la presencia de hipercapnia en un sujeto obeso tras exclusión de otras causas de insuficiencia respiratoria, incluidas entre ellas el SAHS, puesto que esta condición puede per se determinar hipercapnia⁶⁰. Esto los conduce a postular la hipótesis de dos mecanismos independientes (pero a su vez interdependientes) de producción de hipercapnia en estos sujetos: uno dependiente de la obesidad y otro de las apneas.

En resumen, en los sujetos obesos, el desarrollo de hipercapnia depende del balance relativo entre la severidad de los eventos obstructivos de la VAS y la importancia de la hipoventilación no apneica. De dicha manera, estos pacientes podrían dividirse en dos subgrupos: aquellos con coexistencia de SAHS y aquellos sin SAHS. Por ello, parece más lógico no incluir al SAHS dentro de la entidad SOH y restringir esta apelación a sujetos en los cuales el único mecanismo responsable de la hipoventilación es la obesidad misma y a aquellos en los que la hipercapnia persiste después de corregir la apnea durante el sueño mediante un tratamiento regular por CPAP⁶⁰. En esta dirección, se ha propuesto modificar la denominación del SOH acuñándose los siguientes términos: hipoventilación vinculada a la obesidad (HVO)⁶⁰, síndrome de hipoventilación del sueño (SHS)³⁰ o SOH sin SAHS⁶⁶. Esta entidad quedaría definida en dos situaciones: a) presencia de hipercapnia en un sujeto obeso sin SAHS ni EPOC (HVO «puro», SHS «puro» o SOH sin SAHS) y b) persistencia de hipercapnia en pacientes obesos con SAHS a pesar de un tratamiento con CPAP, (HVO combinado con SAHS, SHS combinado con SAHS o SOH con SAHS).

El papel de la leptina: ¿una explicación hormonal para la hipoventilación?

Como ya se ha mencionado, continúa sin esclarecer la causa última por la que algunos individuos obesos desarrollan hipoventilación y otros no, habiéndose implicado, en los últimos años, el posible papel de la leptina, una hormona producida principalmente por el tejido adiposo. La leptina, cuyos receptores se encuentran principalmente en el hipotálamo, está implicada en numerosas acciones fisiológicas^{67,68}. Sin embargo, su acción principal parece

encontrarse en la regulación del peso corporal. Se ha visto que sus niveles plasmáticos se correlacionan con la masa adiposa⁶⁹ y funcionaría como un sistema de contrarregulación negativa, activando receptores específicos que disminuyen el apetito e incrementan el gasto energético⁶⁷. Investigaciones recientes sugieren también un papel de la leptina en el control ventilatorio. Experiencias llevadas a cabo en ratones con déficit genético de leptina mostraron una alteración marcada del control ventilatorio con desarrollo de insuficiencia respiratoria⁷⁰. Esta disfunción del control ventilatorio se agrava durante el sueño y en particular durante el periodo REM. Además, estos animales presentan una modificación en las características de la miosina, que hace al diafragma menos resistente a la fatiga⁷¹. Estas modificaciones no aparecen en los animales sin déficit congénito de leptina y a los que se les induce una obesidad artificialmente. Por otra parte, revierten tras la administración de leptina.

Se ha postulado que la leptina desempeñaría un papel similar en la génesis del SOH en el varón, de manera que si, fisiológicamente, niveles elevados de esta hormona en el sujeto obeso tendrían como objetivo estimular los centros respiratorios como respuesta al incremento de la carga ventilatoria, un déficit de leptina podría ser la clave para el desarrollo de SOH. Sin embargo, el déficit de leptina en el humano obeso es extremadamente raro, constatándose, por el contrario, altos niveles circulantes de dicha hormona. De dicha manera, podría postularse que la hipoventilación resultaría en dichos sujetos de un estado de resistencia a la leptina⁷². Dado que la leptina ejerce su acción ventilatoria a través de receptores hipotalámicos, se ha especulado que dicha «leptino-resistencia» podría deberse a una anomalía del transporte de leptina al SNC o a una alteración a nivel del receptor central⁷³. En favor de la primera hipótesis, ha sido demostrado que la relación leptina LCR/plasma disminuye a medida que el IMC aumenta⁷⁴, lo que abogaría en favor de una saturación del sistema de transporte a altos niveles de leptina circulante.

Algunos datos de la literatura sustentan el papel de la leptina en el control de la ventilación del paciente obeso. Se ha constatado que el nivel de leptina predice mejor la presencia de SOH que el IMC⁷⁵, independientemente de la existencia o no de apneas durante el sueño. Por otra parte, en estos pacientes, el tratamiento con VNI corrige los niveles elevados de leptina postulándose que, al corregirse la hipoventilación, se reduciría la «necesidad» de altos niveles de leptina para luchar contra la mayor carga ventilatoria⁷⁶.

Mucho mayor es la evidencia que relaciona la leptina con el SAHS. Así, se ha demostrado que la hipoxemia intermitente es un potente estimulante de la liberación de leptina, independientemente del nivel de obesidad⁷⁷. Esto puede explicar por qué a igual peso corporal los pacientes con SAHS tienen mayores niveles de leptina que los individuos sin SAHS⁷⁸, como asimismo la correlación encontrada entre los niveles de leptina y la severidad del SAHS medido en términos del índice de apnea-hipopnea⁷⁹.

Cerrando un círculo, los niveles altos de leptina van a favorecer la distribución centrípeta de la grasa corporal, una de cuyas características es el incremento del depósito de grasa en el cuello y en la región de la vía aérea. Esto favorecería la aparición de obstrucción de la VAS durante el sueño⁷⁹. De hecho, el tratamiento con CPAP, además de reducir los niveles de leptina en los pacientes con SAHS⁸⁰, también disminuye el nivel de grasa visceral en dichos pacientes⁸¹. Por último, en pacientes con SAHS se han observado niveles de leptina significativamente más elevados en los pacientes hipercápnicos que en los no hipercápnicos, y esto independientemente del IMC⁸². Estos hallazgos podrían sugerir que las anomalías en el metabolismo de la leptina constituirían el nexo de unión entre las dos complicaciones respiratorias más relevantes de la obesidad: el SAHS y el SOH, pudiendo tratarse en ambos casos de condiciones asociadas a resistencia a la leptina (fig. 1).

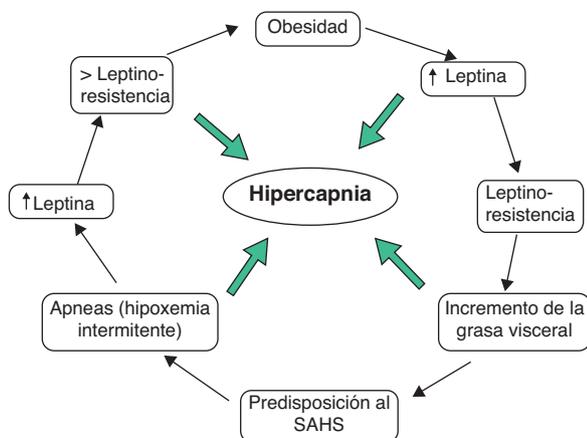


Figura 1. Leptina e hipoventilación en el obeso. Probables interacciones fisiopatológicas.

En resumen, se puede postular la hipótesis de dos tipos de obesos con riesgo de desarrollar anomalías respiratorias: los raros casos de pacientes con déficit «verdadero» de leptina (con niveles bajos en plasma y SNC) y aquellos, muchos más frecuentes, con niveles altos de leptina en plasma pero proporcionalmente bajos en LCR. Esta hipótesis vuelve a establecer un importante nexo entre SAHS y SOH pero, a la vez, abren una fascinante vía: la del posible rol de potenciales análogos de la leptina capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en el manejo de las consecuencias respiratorias de la obesidad.

Sueño y respiración en el sujeto obeso

El sueño constituye el período de fragilidad por excelencia del sistema respiratorio y agrava los dos mecanismos responsables de insuficiencia respiratoria en el sujeto obeso. El decúbito supino incrementa la alteración V/Q, agravando la hipoxemia. En cuanto a la hipoventilación, todos los mecanismos potencialmente causantes de ésta alcanzan su máxima expresión durante la noche. El control ventilatorio depende de tres mecanismos: el primero, de localización bulbar y naturaleza automático, es causante de mantener la continuidad de la ventilación y asegurar las adaptaciones homeostáticas. El segundo, de localización suprapontina corresponde al control consciente, voluntario. A este último se suma el estímulo ventilatorio propio de la vigilia, dependiente de la activación del sistema activador reticular ascendente. Estos dos últimos mecanismos se encuentran abolidos durante el sueño. Por consiguiente, el control ventilatorio en este período obedece exclusivamente a los mecanismos de control automático dependientes de las aferencias metabólicas (en particular la pCO_2) y de los receptores de estiramiento y, tal como se ha dicho anteriormente, el centro respiratorio presenta una respuesta inapropiada a la CO_2 en un porcentaje importante de estos pacientes^{25,26}. A esto hay que añadir la potencial aparición durante el sueño de episodios de apnea e hipopnea, y el incremento de la carga ventilatoria consecuencia del decúbito, ambas situaciones capaces de favorecer el desarrollo de hipercapnia.

Cuando se practica una PSG en un sujeto obeso, pueden identificarse 5 tipos diferentes de desórdenes ventilatorios pueden identificarse^{28,83} (tabla 2): episodios obstructivos de la VAS, apneas e hipopneas centrales, una hipoventilación central (también llamada «hipoventilación del sueño»), una hipoventilación «obstructiva» y, por último, episodios de hipoxemia, secundarios a desigualdad V/Q. Estas anomalías pueden ser ya reveladas por una oximetría nocturna, manifestándose como picos de desaturación en los dos primeros casos, y como una desaturación continua en los

Tabla 2

Clasificación de los desórdenes ventilatorios durante el sueño en el sujeto obeso

Apneas y/o hipopneas obstructivas
Apneas centrales
Desaturación continua en oxígeno
Con hipercapnia nocturna
Hipoventilación central («hipoventilación del sueño»)
Hipoventilación «obstructiva»
Sin hipercapnia nocturna
Agravación de la desigualdad V/Q

Para detalles véase el texto.

restantes. Ante una desaturación continua, el desarrollo paralelo de hipercapnia permite diferenciar ambos tipos de hipoventilación de una agravación de la hipoxemia debida a alteración V/Q. Los episodios de hipoventilación central son la consecuencia de una disminución del impulso ventilatorio inducido por el sueño, sobre todo en fase REM²⁸. Este estadio se caracteriza por una hipotonía muscular generalizada, pero con preservación de la actividad diafragmática. Como se ha dicho antes, existen evidencias que la fuerza muscular y la resistencia del diafragma se encuentran disminuidas en los sujetos obesos lo que favorece la aparición de hipercapnia. En cuanto a la hipoventilación obstructiva, corresponde a períodos sostenidos de disminución de la ventilación debidos a una obstrucción parcial de la VAS⁸³. Ambos tipos de hipoventilación pueden diferenciarse en la poligrafía ventilatoria por el análisis de la curva de flujo: mientras la hipoventilación central se caracteriza por una disminución de la amplitud del flujo conservando un aspecto redondeado (flujo «no limitado») y acompañado de una disminución proporcional, en fase, de la amplitud de las bandas toraco-abdominales, la hipoventilación obstructiva se caracteriza por un aspecto de limitación de flujo inspiratorio (aspecto «en Plateau») acompañado, en general, de un contraste de fase en las bandas toraco-abdominales. La identificación de los dos patrones comporta valor terapéutico puesto que, mientras que la hipoventilación central requerirá soporte ventilatorio, en el caso de la obstructiva puede ser suficiente incrementar los niveles de presión positiva continua (CPAP) (o de la presión espiratoria positiva (PEP) en el caso que el paciente se encuentre bajo ventilación a doble nivel de presión⁸³.

Se debe tener en cuenta que la somnolencia puede estar presente en ausencia de trastornos respiratorios del sueño hasta en un 35% de los sujetos obesos, lo que pone en relieve el probable rol de la obesidad per se en la génesis de los trastornos de vigilancia diurna presentes en esta población^{28,54}.

Diagnóstico de insuficiencia respiratoria en el sujeto obeso

Las manifestaciones clínicas de la hipoventilación van a depender de numerosos factores: el grado de obesidad, la presencia de comorbilidad como EPOC y SAHS y, por supuesto, del grado de hipoventilación.

Pese a lo característico que resulta un gran obeso con hipoventilación, es frecuente el diagnóstico inadecuado. En un estudio de cohorte realizado en un hospital general, 31% de pacientes con un IMC > 35 internados por causas diversas, presentaron una hipoventilación que pasó inadvertida y casi la mitad de los pacientes con un IMC > 50 presentaron hipercapnia diurna⁸⁴.

En general, el diagnóstico de hipoventilación en un sujeto obeso frecuentemente se sospecha en dos situaciones: en curso de una exacerbación o durante el estudio de un posible SAHS. En cuanto a la exacerbación, se considera la existencia de un SOH ante un paciente obeso que, en presencia de una infección respiratoria banal, desarrolla una situación desproporcionada de insuficiencia respiratoria. La confirmación diagnóstica exige la realización de una gasometría, una exploración funcional completa y una PSG. Con

respecto a la segunda situación, el SOH puede pasarse por alto si no se realizan GSA, aunque puede sospecharse ante la aparición de una saturación de O₂ reducida, mismo si una SaO₂ «normal» no elimina la posibilidad de una hipoventilación nocturna, en particular en pacientes sin patología broncopulmonar subyacente⁸⁵.

De cara a la detección precoz, en ausencia de hipercapnia diurna, un exceso de base elevado puede ser el testimonio de una hipoventilación nocturna, sobre todo si además existe un SAHS²⁴.

Tratamiento de las complicaciones respiratorias del sujeto obeso

La pérdida de peso es la primera medida terapéutica en el manejo del paciente obeso. Una pérdida de 5 a 10% del peso corporal puede mejorar las pruebas de función respiratoria la mecánica ventilatoria, la PaO₂ y la PaCO₂ y, en presencia de SAHS, reducir dramáticamente el IAH^{13,55}. En el caso concreto del asma, una reducción de peso tiene un efecto relevante en la reducción de la disnea, el número de ataques de asma y la mejoría de la calidad de vida en estos pacientes y mejora la obstrucción de la pequeña vía aérea⁸⁶. Ha sido estimado que entre un 15 y un 38% de los casos de asma en el adulto podrían prevenirse con medidas de control de la obesidad⁸⁷. Sin embargo, la pérdida de peso alcanzada mediante medidas dietéticas suele ser difícil de obtener. La cirugía bariátrica puede cambiar el pronóstico respiratorio en estos pacientes. Datos recientes indican que se asocia a una mejoría significativa a largo plazo de los volúmenes pulmonares, de los gases arteriales, de la policitemia, de la hipertensión pulmonar⁸⁸ y del control del asma⁸⁹. También contribuye a una mejoría parcial o total del SAHS⁹⁰.

La cirugía bariátrica conlleva un riesgo no desdeñable de morbi-mortalidad perioperatoria en los pacientes portadores de SOH⁹¹, siendo recomendable iniciar asistencia ventilatoria no invasiva antes de la cirugía, la cual debe mantenerse tras la extubación a fin de reducir al mínimo las complicaciones peri operatorias. También hay que señalar la recurrencia de la obesidad entre 3 y 7 años tras la cirugía⁹².

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Independientemente de las medidas encaminadas al control del peso, el manejo terapéutico de estos pacientes hace necesario el uso de técnicas de soporte ventilatorio. Este tendrá como objetivo corregir a la vez los trastornos respiratorios durante del sueño, la hipercapnia diurna pero también la hipoxemia residual que suele persistir tras la corrección de la hipoventilación alveolar. El manejo terapéutico inicial de estos pacientes dependerá de la situación clínica en que se encuentra el paciente y de los resultados de la PSG.

En el caso de insuficiencia respiratoria aguda y fuera de las situaciones de riesgo vital inmediato (shock, encefalopatía severa, fallo multiorgánico), la VNI debe considerarse como tratamiento de primera línea en el manejo del fallo ventilatorio en estos pacientes⁶³.

Hoy en día, los respiradores mas utilizados para el manejo ventilatorio de estos pacientes son los barométricos y el modo presión soporte + PEP, o ventilación con presión positiva «binivel» es el modo más utilizado. Es frecuente que se requiera inicialmente la adición de oxígeno suplementario a fin de mantener una SaO₂ adecuada. El manejo de estos pacientes puede llevarse a cabo en una unidad de cuidados críticos respiratorios, en una unidad de cuidados intermedios o en planta de hospitalización, dependiendo de la severidad del cuadro clínico, de las posibilidades del centro asistencial y de la experiencia y la competencia del equipo medico en el manejo de la VNI^{93,94}. Una vez estabilizada la condición clínica, estos pacientes serán externados bajo el modo ventilatorio más adecuado sobre la base de los resultados de la EFR y la PSG⁹⁵.

En el caso del paciente hipercápnico diagnosticado en situación estable (ausencia de acidosis), la elección del modo ventilatorio inicial dependerá de dos factores: de la coexistencia o no de SAHS y de la severidad de la hipercapnia. Si la PaCO₂ es < 50 mmHg, y la PSG confirma el diagnóstico de SAHS, la mayoría de los autores acuerdan en comenzar por un tratamiento por CPAP. Además de corregir las apneas, esta terapéutica puede restaurar la normocapnia diurna. Sin embargo, en un número significativo de pacientes, la hipercapnia persiste pese a un tratamiento adecuado con CPAP. En dicho caso, debe asumirse que la hipercapnia responde a un mecanismo diferente del SAHS, esto es la obesidad per se, que perpetúa la hipoventilación. Dichos pacientes requieren un soporte capaz de incrementar la ventilación más que una simple estabilización de la VAS, y en dicho caso es lógico proponer la adición de una asistencia inspiratoria, esto es el cambio a una VNI⁹⁶.

En pacientes con una PaCO₂ > 50 mmHg, la terapéutica inicial debe orientarse hacia la VNI, aunque una vez alcanzada la eucapnia es recomendable realizar una PSG diagnóstica y de existir un SAHS pasible de tratamiento pasar a una CPAP, puesto que se ha demostrado que más de un tercio de los pacientes tratados inicialmente por VNI pueden ser transferidos a CPAP con un buen control en el largo plazo^{97,98}.

Pese al esquema terapéutico propuesto, predecir qué paciente responderá a una CPAP y cuál necesitará una asistencia ventilatoria es, con frecuencia, difícil. En algunas series se han identificado como factores predictores de respuesta insuficiente a la CPAP la presencia de un IMC elevado, un síndrome restrictivo más severo, un mayor grado de hipoxemia nocturna y cifras más elevadas de PaCO₂⁹⁸⁻¹⁰⁰. Esto pone en evidencia el carácter multifactorial de la hipercapnia y refleja la contribución relativa de los diferentes mecanismos fisiopatológicos.

En los pacientes en los cuales la PSG no muestra un SAHS significativo, la VNI es la terapéutica de primera elección. En estos casos la hipercapnia debe considerarse como secundaria a la obesidad per se, pero causas adicionales (como la EPOC, por ejemplo) deben investigarse.

Existe un pequeño subgrupo de pacientes en los que la VNI con soporte de presión no consigue corregir la hipoventilación. Esta situación puede requerir el uso de respiradores volumétricos. Por último, en situaciones excepcionales en los que la VNI resulta ineficaz, puede requerirse la práctica de una traqueotomía.

La adhesión a la terapéutica y la elección personalizada de los parámetros del ventilador, basada en la fisiopatología particular de cada caso, condicionan el éxito de la VNI en estos pacientes.

En cuanto a la optimización de la VNI, ha de basarse en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y exige una adecuada monitorización, que incluya como mínimo el registro de la SaO₂ nocturna bajo ventilación acoplado al control de la PtcCO₂ nocturna¹⁰¹ y gasometría arterial periódica. De manera ideal, debería realizarse una PG o una PSG bajo ventilación¹⁰². Esta monitorización va a permitir determinar los niveles de PEP necesarios para corregir las apneas, la presión de soporte adecuada para alcanzar la normocapnia y, de persistir una hipoxemia de mecanismo distinto de la hipoventilación, la necesidad de oxigenoterapia. En la figura 2 se propone un algoritmo para el manejo ventilatorio de estos pacientes.

Un aspecto fundamental que se debe considerar es el que hace referencia a los mecanismos por los que tanto la VNI como en numerosas ocasiones la CPAP, aplicadas durante la noche consiguen corregir la hipoventilación diurna del paciente obeso. Algunos autores, aunque no todos, señalan que la corrección de las anomalías ventilatorias nocturnas en estos pacientes puede normalizar la sensibilidad de los quimiorreceptores a la CO₂^{28,103,104}. Por otro lado, la mejoría de los volúmenes pulmonares, de la *compliance* toraco-pulmonar y de la eficacia de los músculos respiratorios

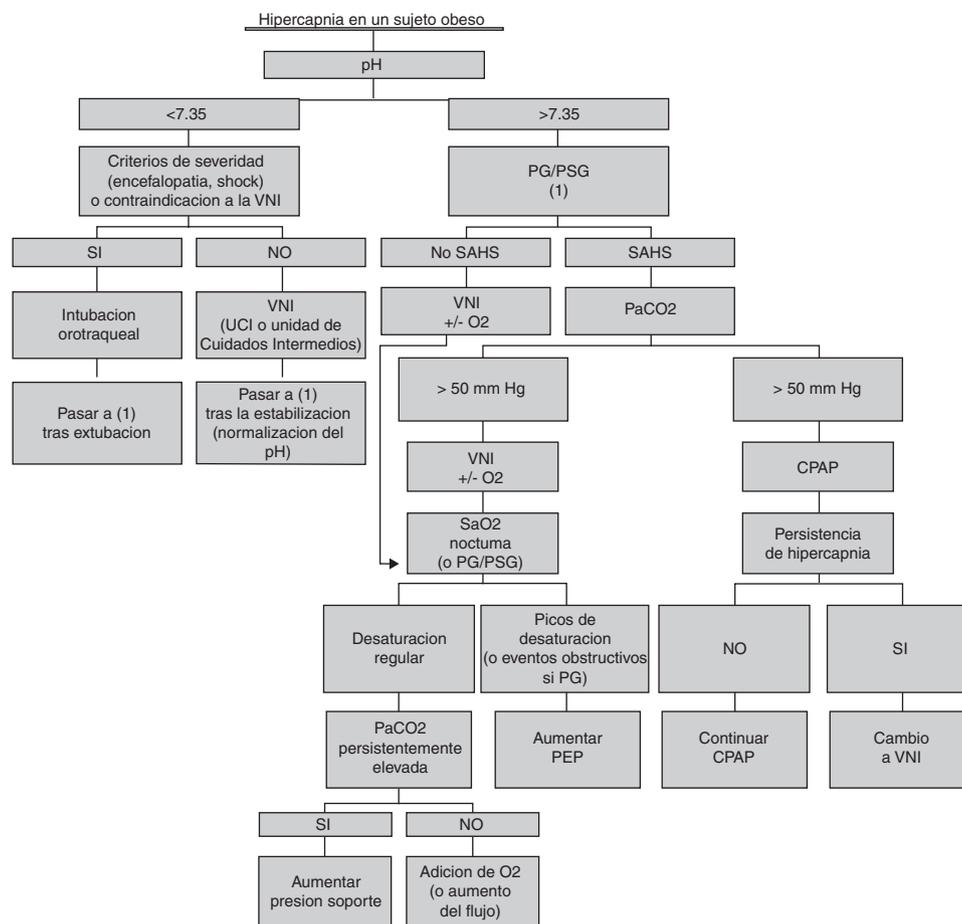


Figura 2. Algoritmo para el manejo de una hipercapnia en el paciente obeso. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; HVO: hipoventilación vinculada a la obesidad; PSG: polisomnografía; SAHS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TRVS: trastornos respiratorios vinculados al sueño; VNI: ventilación no invasiva. Modificado de Rabec et al¹¹⁴, con autorización.

pueden ser mecanismos adyuvantes y es sabido que tanto la CPAP como la VNI pueden reducir el trabajo inspiratorio en estos pacientes^{103,105}.

Además de la mejoría gasométrica, resulta fundamental mejorar la calidad de sueño, ya alterada en estos pacientes. En este aspecto, los datos no son concluyentes puesto que al menos un estudio realizado por Chouri-Pontarolo et al²⁸ puso de manifiesto que si bien la VNI disminuye el número de microdespertares relacionados con eventos respiratorios, aumentaba el número de microdespertares no respiratorios.

Tratamiento del asma

Datos publicados indican que la obesidad se asocia a formas más severas de asma y que la presencia de obesidad puede modificar la respuesta al tratamiento en los pacientes asmáticos¹⁰⁶. Ello puede explicarse por una diferente biodisponibilidad tisular de los diferentes medicamentos en estos pacientes. Otra hipótesis es que algunas de las citocinas producidas por los adipocitos producen un estado relativo de corticorresistencia¹⁰⁷. Los sujetos obesos requieren un tratamiento más intensivo del asma y consultan con más frecuencia al servicio de urgencias⁴¹. Un estudio reciente mostró que un IMC > 31 comparado con uno de 22-25 aumenta en un 94% el uso de broncodilatadores¹⁰⁸.

En resumen, aunque la base del tratamiento del asma en estos pacientes no varía, su manejo resulta más difícil y puede requerir mayores dosis de antiinflamatorios para un adecuado control.

Complicaciones respiratorias de la obesidad: el gran desafío

El diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones respiratorias del sujeto obeso representan al día de hoy un nuevo desafío para los sistemas de salud. Una encuesta de ámbito nacional llevada a cabo en España publicada el 2000 puso de manifiesto que el 15% de los pacientes en VNI a largo plazo estaban diagnosticados de SOH¹⁰⁹. Por otro lado, diversos estudios epidemiológicos de publicación reciente corroboran que la hipoventilación en el obeso constituye, junto con la EPOC, las dos indicaciones más frecuentes de prescripción de una VNI, tanto en situación aguda como al estado estable^{96,110-112}.

Numerosos factores explican este comportamiento:

- El incremento marcado en la prevalencia de la obesidad.
- El mayor conocimiento de la obesidad como causante de enfermedad respiratoria.
- La fisiopatología de la hipercapnia vinculada a la obesidad, en la que se implican factores susceptibles de ser controlados con VNI.
- La eficacia de la VNI en el control de las alteraciones gasométricas del obeso.

Varios estudios han confirmado que tanto la VNI como la CPAP a largo plazo disminuyen el número de admisiones hospitalarias, mejoran los síntomas clínicos, la calidad de vida y la supervivencia en agudo y a 5 años en esta población^{84,96,97,112,113}, de manera que el mantenimiento del soporte ventilatorio a largo plazo en estos

pacientes resulta indispensable, en la mayoría de los casos, para mantener la normocapnia y la estabilidad clínica.

Puesto que el progresivo incremento de la obesidad en el mundo occidental hace que pueda considerarse como una auténtica epidemia, se hace necesario, además de continuar la investigación encaminada a esclarecer la patogenia de la insuficiencia respiratoria en el obeso y proveer los recursos sanitarios necesarios para asegurar la atención correcta a estos pacientes, incluida la VNI.

Bibliografía

- Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in france: the obepi surveys 1997-2006. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16:2182-6.
- Disponibile en: <http://www.rocche.fr/gear/newcontents/servlet/staticfiles-Servlet?type=data&communityId=re719001&id=static/attachedfile/re7300002/re72700003/AttachedFile.10101.pdf>.
- Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Segui-Gomez M, Forga L, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Trends in obesity, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in Spain (1997-2003). *Med Clin (Barc)*. 2007;129:405-8.
- Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:359-62.
- Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2007;132:1322-36.
- Dickens C. The posthumous paper of the Pickwick Club. En: Chapman J, Hall A, editores. London, published in serial form, 1836-37.
- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956;21:811-8.
- De Lucas Ramos P, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Rubio Socorro Y. Obesity and lung function. *Arch Bronconeumol*. 2004;40 Suppl 5:27-31.
- Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med*. 1974;57:402-20.
- Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci*. 2001;321:249-79.
- Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130:827-33.
- Collins LC, Hoberly PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest*. 1995;107:1298-302.
- Vaughan RW, Cork RC, Hollander D. The effect of massive weight loss on arterial oxygenation and pulmonary function tests. *Anesthesiology*. 1981;54:325-8.
- Hakala K, Mustajoki P, Aittomaki J, Sovijarvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:343-6.
- Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med*. 1990;112:828-32.
- Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:501-6.
- Hulens M, Vansant G, Lysens R, Claessens AL, Muls E. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports*. 2001;11:305-9.
- Seres L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, Rodriguez O, Manresa JM, Marrugat J, et al. Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:594-600.
- Salvadori A, Fanari P, Fontana M, Buontempi L, Saezza A, Baudo S, et al. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration*. 1999;66:25-33.
- Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK, Keteyian SJ, Brawner CA, de Jong AT, et al. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *Chest*. 2005;127:2197-203.
- Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija E, Lenique F. Respiratory complications of massive obesity. *Rev Prat*. 1992;42:469-76.
- Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, et al. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med*. 2006;45:1121-5.
- Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005;127:710-5.
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11:117-24.
- Han F, Chen E, Wei H, He Q, Ding D, Strohl KP. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2001;119:1814-9.
- Sampson MG, Grassino K. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med*. 1983;75:81-90.
- Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol*. 1983;55:1269-76.
- Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pepin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest*. 2007;131:148-55.
- Jokic R, Zintel T, Sridhar G, Gallagher CG, Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2000;55:940-5.
- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 2005;118:948-56.
- Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest*. 2005;128:3048-54.
- Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160:969-76.
- Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTiernan A. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch Intern Med*. 2001;161:1605-11.
- Vazquez Nava F, Saldivar Gonzalez AH, Martinez Perales G, Lin Ochoa D, Barrientos Gomez MC, Vazquez Rodriguez EM, et al. Associations between family history of allergy, exposure to tobacco smoke, active smoking, obesity, and asthma in adolescents. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:621-6.
- Beckett WS, Jacobs Jr DR, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2045-50.
- Camargo Jr CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:2582-8.
- Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155:191-7.
- Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J*. 2004;24:740-4.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:661-6.
- Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*. 2006;91:334-9.
- Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63:1018-23.
- Castro-Rodriguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:171-5.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation [quiz 920]. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-9.
- Shore SA. Obesity and asthma: cause for concern. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:230-6.
- Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010;108:744-53.
- Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:103-9.
- Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:389-95.
- Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*. 2001;56:4-8.
- Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest*. 2004;125:2046-52.
- McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:634-9.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
- Carter 3rd R, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity? *Pathophysiology*. 2008;15:71-7.
- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:669-75.
- Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax*. 2008;63:738-46.
- Basta M, Lin HM, Pejovic S, Sarriannidis A, Bixler E, Vgontzas AN. Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:19-25.
- Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens*. 2001;14:304S-9S.
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:1044-9.
- Kessler R, Chauat A, Schinkewitch P, Fallier M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120:369-76.
- Rabec CA. Obesity hypoventilation syndrome: what's in a name? *Chest*. 2002;122:1498.

61. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1112-5.
62. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Postevent ventilation as a function of CO(2) load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2002;93:917-24.
63. Lee MY, Lin CC, Shen SY, Chiu CH, Liaw SF. Work of breathing in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2009;77:146-53.
64. Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;139:215-24.
65. De Miguel Diez J, De Lucas Ramos P, Perez Parra JJ, Buendia Garcia MJ, Cubillo Marcos JM, Gonzalez-Moro JM. Analysis of withdrawal from noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Medium term results. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:292-7.
66. Weitzenblum E. Pickwickian syndrome reconsidered. Relations between sleep apnea syndrome and obesity-hypoventilation syndrome. *Rev Prat.* 1992;42:1920-4.
67. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130:671-80.
68. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol.* 2000;119:163-70.
69. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-5.
70. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol.* 1996;81:716-23.
71. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoud MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol.* 1998;85:2261-9.
72. Atwood CW. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. *Chest.* 2005;128:1079-81.
73. Polotsky VY, Wilson JA, Smaldone MC, Haines AS, Hurn PD, Tankersley CG, et al. Female gender exacerbates respiratory depression in leptin-deficient obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1470-5.
74. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet.* 1996;348:159-61.
75. Phipps PR, Starritt E, Catterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax.* 2002;57:75-6.
76. Yee BJ, Cheung J, Phipps P, Banerjee D, Piper AJ, Grunstein RR. Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration.* 2006;73:209-12.
77. Sanner BM, Kollhossner P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2004;23:601-4.
78. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest.* 2005;127:716-21.
79. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2005;72:395-401.
80. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118:580-6.
81. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100:706-12.
82. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest.* 2005;127:543-9.
83. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest.* 2001;120:1231-8.
84. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004;116:1-7.
85. Kopka A, Wallace E, Reilly G, Binning A. Observational study of perioperative PtCO2 and SpO2 in non-ventilated patients receiving epidural infusion or patient-controlled analgesia using a single earlobe monitor (TOSCA). *Br J Anaesth.* 2007;99:567-71.
86. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ.* 2000;320:827-32.
87. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma [quiz 910]. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:897-909.
88. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:597S-601S.
89. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med.* 2008;102:102-8.
90. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724-37.
91. Del Campo Matias F, De Frutos Arribas J, Sanchez Fernandez A. Acute respiratory failure immediately following surgery for morbid obesity. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:449-50.
92. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest.* 1994;106:1702-4.
93. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:1931-5.
94. Ciledag A, Kaya A, Akdogan BB, Kabalak PA, Onen ZP, Sen E, et al. Early use of noninvasive mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure in a respiratory ward: a prospective study. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:538-42.
95. Rabec C, Merati M, Baudouin N, Foucher P, Ulukavac T, Reybet-Degat O. Management of obesity and respiratory insufficiency. The value of dual-level pressure nasal ventilation. *Rev Mal Respir.* 1998;15:269-78.
96. Sampol G, Rodes G, Rios J, Romero O, Lloberes P, Morell F. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with sleep apneas. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:466-72.
97. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128:587-94.
98. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Lopez MJ, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration.* 2008;75:34-9.
99. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest.* 2007;131:1678-84.
100. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest.* 1994;105:434-40.
101. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Carratu P, Sofia M. Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor in severe obesity. *Intensive Care Med.* 2008;34:1340-4.
102. Robert D, Argaud L. Non-invasive positive ventilation in the treatment of sleep-related breathing disorders. *Sleep Medicine.* 2007;8:441-52.
103. De Lucas-Ramos P, De Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro JM, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med.* 2004;98:961-7.
104. Redolfi S, Corda L, La Piana G, Spandrio S, Prometti P, Tantucci C. Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med.* 2007;101:1191-5.
105. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med.* 2007;101:1229-35.
106. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish S L, Chipps S B., Hayden S M.L. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:32-9.
107. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27:495-503.
108. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med.* 2002;162:1477-81.
109. De Lucas Ramos P, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Paz Gonzalez L, Santa-Cruz Siminiani A, Cubillo Marcos JM. Current status of home mechanical ventilation in Spain: results of a national survey. *Arch Bronconeumol.* 2000;36:545-50.
110. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralat B, Fitting JW, Chevrolet JC, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.* 2003;123:67-79.
111. Chiner E, Llombart M, Martinez-Garcia MA, Fernandez-Fabrellas E, Navarro R, Cervera A. Noninvasive mechanical ventilation in Valencia, Spain: from theory to practice. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:118-22.
112. Ortega Gonzalez A, Peces-Barba Romero G, Fernandez Ormaechea I, Chumbi Flores R, Cubero de Frutos N, Gonzalez Mangado N. Evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease, obesity hypoventilation syndrome or congestive heart failure in a respiratory monitoring unit. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:423-9.
113. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez De Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest.* 2001;119:1102-7.
114. Rabec C, Cuvelier A. The obesity-hypoventilation syndrome. *Rev Pneumol Clin.* 2009;65:225-36.