

Departamento de Medicina Interna
de la Residencia Francisco Franco
de Barcelona (Jefe: J. Tornos Solano)

ESTUDIO DE UN CASO DE HIPOVENTILACION ALVEOLAR POR MICROGNATIA. REVISION DE LA LITERATURA

J. Morera Prat*, R. Turell Sardañas**, B. Rodríguez Sanchón***
M.ª J. Marcos Sánchez**** y J. Soler Soler*****

Introducción

La combinación de micrognatia congénita y obstrucción de las vías respiratorias altas, por glosoptosis, es conocida desde hace muchos años y denominada síndrome de Pierre-Robin¹.

Valero y cols.² en 1965 describieron un caso de hipoventilación pulmonar con cor pulmonale en un paciente de 55 años con micrognatia adquirida a partir de los tres años de vida a causa de un traumatismo. Los síntomas que presentaba era: somnolencia, ronquidos, fase de apnea durante el sueño de 30 a 60 segundos de duración, junto a síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Los autores resolvieron el caso con la práctica de una traqueostomía, y establecían una similitud con el síndrome de

Pickwick, y suponían que de alguna forma intervenía la fatiga muscular respiratoria.

Tammeling y cols.³ en 1972 publicaron tres nuevos casos de micrognatia con hipersomnolia y respiración periódica, dos de los cuales aceptaron que se les practicara traqueostomía, con lo que obtuvieron una curación. Uno de los tres casos había sido anteriormente publicado⁴.

Cocagna y cols.⁵ incluyeron dos casos de micrognatia en una serie de cinco enfermos con hipersomnolia y respiración periódica que se resolvieron con traqueostomía. Lugaresi y cols.⁶ publican otro caso en 1973 que probablemente formaba parte de la serie anterior. Hishikawa y cols.⁷ publican otro caso al que no se practicó traqueostomía.

Describiremos una paciente con síndrome de hipersomnolia, con respiración periódica (HPB) debida a micrognatia adquirida.

Descripción del caso

C.G.R., mujer, de 26 años de edad. Ingresó en nuestro Hospital el 21-VII-73.

Anamnesis: Antecedentes familiares sin interés. Al primer mes de vida desarrolló un proceso osteomielítico a nivel de maxilar in-

ferior a consecuencia de lo cual quedó como secuela una micrognatia con anquilosis de las articulaciones temporomaxilares. A los 15 años se intentó una intervención correctora. A partir de los 14 años empezó a presentar somnolencia, durmiéndose con facilidad en la escuela, y posteriormente en el trabajo, debido a lo cual había obtenido un bajo rendimiento, y se la relegaba a labores de escasa responsabilidad. También desde la misma edad presentaba fuertes «ronquidos» durante el sueño, siendo éste extremadamente agitado, y con pausas de apnea. Sufría infecciones respiratorias de vías altas con frecuencia. Dos años antes del ingreso empezó a presentar disnea de grandes esfuerzos. Tres meses antes del ingreso fue remitida al Servicio de Consultas Externas de Cardiología por disnea de medianos y pequeños esfuerzos recientemente adquirida, edemas maleolares y cianosis. Inicialmente se pensó en hipertensión arterial pulmonar, cuya causa estaba por investigar, motivo por el que se la recomendó ingreso.

Exploración física: Retraso estatural (1,48 m de estatura), con un peso de 48 kg micrognatia («perfil de pájaro») con asimetría (fig. 1), y dificultad para abrir la boca. Conjuntivas hipercoloreadas. Cianosis moderada, general y simétrica. Respiración eupneica, con ligero estridor alto. Auscultación respiratoria normal. T. Arterial: 110/70 mm de Hg. Onda «a» prominente en el pulso venoso. Latido de punta no visible. Chasquido protosistólico pulmonar, con 2.º ruido, único y fuerte. Resto normal.

ECG: AQRS a + 140°, hipertrofia auricular derecha (ondas P de 4 mm en D, y precordiales) e hipertrofia ventricular derecha con sobrecarga sistólica. (fig. 2.)

Radiografías de tórax: Cardiomegalia de grado II, con arco medio prominente, y mitad inferior del borde izquierdo agrandada, con punta levantada. (fig.3).

* Médico Adjunto del Departamento de Medicina Interna.

** Médico Adjunto del Servicio de Electroencefalografía.

*** Médico Residente del Departamento de Medicina Interna.

**** Médico Residente del Servicio de Electroencefalografía.

***** Jefe Clínico de Cardiología del Departamento de Medicina Interna.

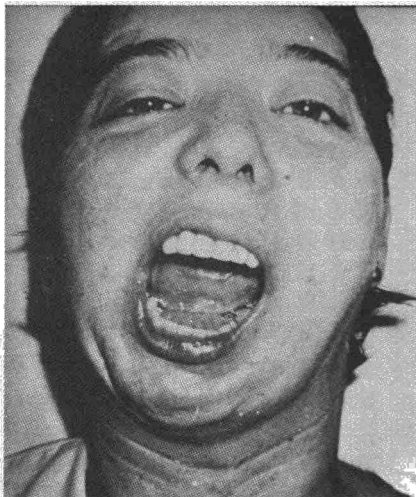
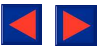
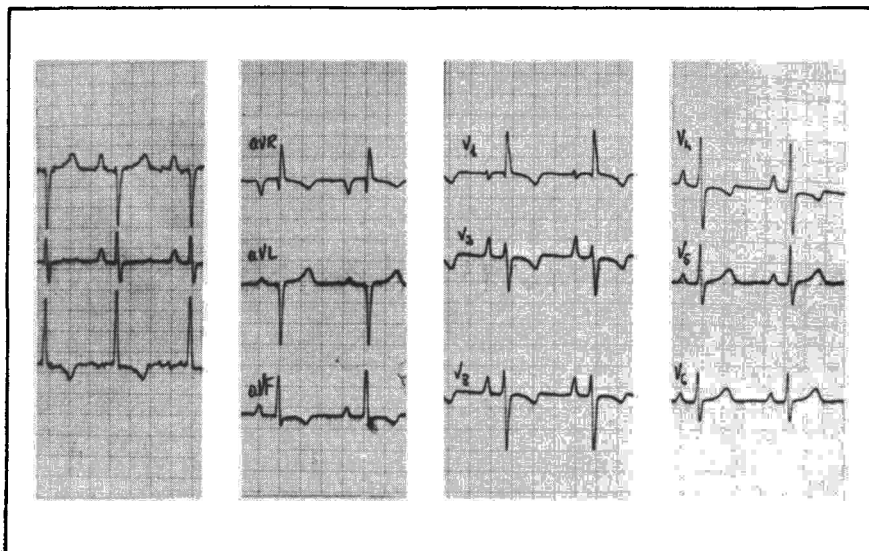


Fig. 1. Asimetría facial e imposibilidad de abrir la boca en la enferma con micrognatia.

Estudio espirométrico: Normal.
 Laboratorio: Despierta y respirando aire de la habitación: SaO₂ = 96 %. pCO₂ = 37 mm de Hg pH = 7,45. Bicarbonato estándar = 25,5 mEq./l. plasma. Hematíes: 6.740.000. Hematócrito: 65 %. Hemoglobina: 19,6 g %. Leucocitos: 100.000 con fórmula normal. VSG: 0/1. Plaquetas: 300.000. Fibrinógeno: 2 mg %. Tasa de Protrombina: 100 %. Glucosa: 72 mg %. Colesterina: 250 mg %. Lípidos totales: 520 mg. Lípidograma Electroforético = normal. Urea: 45 mg %. Creatinina: 0,80 mg %. Sodio: 141 méq/l. Potasio: 4,5 méq/l. Calcio: 9 mg %. Fósforo: 3 mg %. GOT: 26u.u. GPT: 22 uU. LDH: 210 u.u. CPK: 8 uU. Fosfatasa alcalinas: 32 mU/ml. Bilirrubina: 0,50 mg %. Proteínas totales: 7,8 g %. Albúmina = 51 %. Alfa₁ = 1,5 %. Alfa₂ = 7 %. Beta = 11,5 % Gamma =

Fig. 2. Trazado electrocardiográfico.



= 30 %. Antiestrptolisinas = 200 u. Látex = negativo. Fenómeno LE negativo.

Cateterismo derecho y angiografía pulmonar: tensión en arteria pulmonar = 60 mm de Hg. Se descartaron Shunts. La angiografía pulmonar era básicamente normal, con vascularización periférica ligeramente reducida de calibre. Gran dilatación del vehículo derecho.

Por observación clínica pudo comprobarse hipersomnía diurna importante. Por la noche presentaba pausas de apnea muy prolongadas, con despertares frecuentes. Durante las apneas existían movimientos toracoabdominales de tipo respiratorio, pero sin flujo aéreo a través de las vías aéreas. Entonces desarrollaba cianosis intensa. Las apneas se interrumpían por una inspiración profunda y ruidosa, seguida de unos tres a cinco ciclos respiratorios, seguidos a la vez de una nueva apnea. Ello se presentaba sobre todo en decúbito prono, laterales, aliviándose con el decúbito supino que la paciente espontáneamente adoptada con frecuencia.

Una espirometría practicada con la paciente en decúbito evidenció respiración periódica (fig. 4).

Los trazados electroencefalográficos efectuados en vigilia, durante el día, practicados después de horas sin haberse dormido mostraban una actividad algo lentificada, predominando ondas theta de 6-7 c/s, amplia y difusamente, así como una inestabilidad frente a la hiperpnea, en forma de salvas de amplias ondas delta, de predominio anterior.

Se practicaron tres registros poligráficos durante el día y dos durante la noche registrándose: electroencefalograma, curva respiratoria con banda torácica, movimientos oculares, y fuerza muscular. Durante el segundo estudio poligráfico se monitorizó la tensión de arteria pulmonar mediante catéter de Swan-Ganz, y se practicaron oximetrías arteriales secuenciales mediante la cateterización de la a. radial, para objetivar las variaciones en estas constantes durante el sueño.

La SaO₂ pasó de 96 % en vigilia a determinaciones de SaO₂ de 60 % durante el sueño y en los momentos de apnea más prolongada. La pCO₂ más elevada que se registró fue de 80 mm de Hg. La presión en a. pulmonar antes de que la paciente se durmiera era de 35 mm de Hg y fue ascendiendo progresivamente durante el

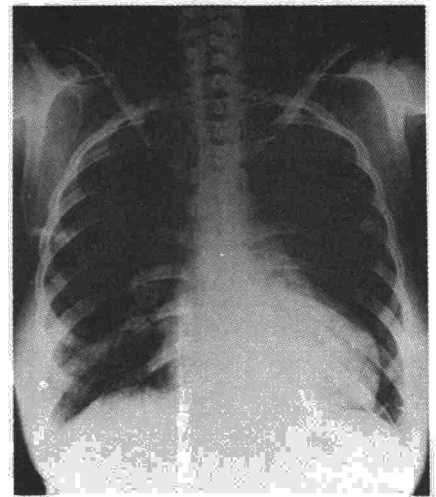


Fig. 3. Radiografía de frente de tórax.

sueño, hasta 90 mm de Hg. La T. en A. pulmonar oscilaba con los repetidos periodos de apnea pero cada vez en niveles más altos a medida que aumentaban las horas de sueño. (fig. 5).

Informe del estudio poligráfico

El trazado de sueño se iniciaba con un alfa-theta difuso y episodios de poca sincronización cuyo aspecto recordaba la fase I. La respiración era en ocasiones irregular pero de forma general tenía un carácter periódico, con apneas «centrales» o «mixtas» (fig. 6), pero mucho más frecuentemente «obstructivas» cortas de unos 20 segundos que apenas modificaban el EEG y que se seguían de respiraciones «válidas».

En general antes de los cuatro minutos pasaba a una fase que se podía catalogar de transición I-II durante la cual se instauraba el trazado propiamente periódico: irregular, poco voltado y con predominio «theta» simultáneo a la apnea seguido de alfa difuso («despertamiento») durante los periodos en que se producía la respiración. A partir de esta fase las apneas eran siempre de tipo «obstructivo» o «mixtas».

A los 8-13 minutos de iniciarse el trazado aparecían husos beta, poco voltados considerados como fase II. Las apneas se convertían en más prolongadas y alguna de ellas comportaba la aparición de una salva delta, que se trataba de un probable complejo K, precediendo a la primera inspiración válida. (fig. 7). En esta fase los estímulos acústicos provocaban la aparición de respiración y despertamiento (alfa difuso).

En ningún momento se registraron fase IV o REM. El sueño se presentó en ciclos de 90-115 minutos al final de los cuales, y siempre en fase III la paciente despertaba con grandes movimientos en su intento de respirar, permaneciendo unos breves minutos despierta.

Durante los trazados en sueño de día se pasaba a una fase ambigua, con muchas concomitancias con el sueño transicional II y III. La actividad era poco voltada, en banda theta y delta aunque con alfa posterior. Se apreciaban movimientos oculares lentos. En este periodo se registraron las apneas más prolongadas, entre 75 y 112 segundos. Durante alguna de ellas aparecían brotes más o menos largos de delta difuso y alfa difuso simultáneo a la respiración, más rápido y agudo que durante la vigilia. Este tipo de sueño no se observó en los registros efectuados por la noche.

En fase III los husos de sueño eran más evi-

dentos, frecuentes y amplios. Se apreciaba bastante delta y la morfología era con frecuencia aguda. Las apneas eran muy irregulares, entre 30 y 90 segundos. Los estímulos acústicos provocaban complejos K, pero no la aparición de respiración y alfa difuso. Al final de esta fase aparecían complejos alfa difusos, no acompañados de respiración, y por otra parte dos o tres movimientos respiratorios no válidos, sin apneas alfa, con aparencia de «ahogo» en la paciente, y que se acompañaban de grandes movimientos corporales en su intento por respirar que acababan despertando a la enferma. Permanecía despierta durante unos minutos durante los cuales aparecían cortas «apneas centrales».

El ECG en los períodos en que ventilaba era más rápido (alrededor de 78 por minuto) mientras que durante los primeros 20 segundos de apnea era de alrededor de 68, para acelerarse sobre todo en los últimos segundos de las apneas más prolongadas la frecuencia cardíaca llegaba a cien en los veinte últimos segundos.

Los porcentajes de sueño durante los registros fueron los siguientes:

Durante sueño de día: Fase I: 5 %. Fase I-II, 19 %. Fase II, 36 %. Fase ambigua II-III, 29 %. Fase III, 5 %. Despierta, 3 %.

Durante sueño de noche: Fase I, 4 %. Fase I-II, 4 %. Fase II, 23 %. Fase II-III, 29 %. Fase III, 35 %. Despierta, 5 %.

En un estudio espirométrico se observó que haciendo respirar crecientes concentraciones de CO₂ aumentaba la frecuencia respiratoria.

Evolución

En base a la historia clínica y a todos los datos mencionados la paciente fue diagnosticada de Síndrome de hipoventilación alveolar o hipersomnia con respiración periódica de causa obstructiva motivada por la micrognatia por lo que se decidió practicar traqueostomía (Dr. Font). Desde entonces la paciente ha desarrollado una vida normal, reintegrándose al trabajo, desapareciendo la hipersomnia, sin infecciones respiratorias de repetición y sin disnea. No presenta problemas de fonación puesto que durante el día la cánula de traqueostomía permanece cerrada. El ECG mejoró notablemente. Consideramos que la mejoría ha sido completa.

Estudios poligráficos post-traqueostomía

El estudio poligráfico practicado a los doce días de la traqueostomía se observó: durante la vigilia el EEG era más rápido, alfa de 9-10 c/s, aunque continuaba amplio, difuso y de morfología aguda. Por primera vez se registraron ciclos de sueño completos. Aparecían signos de somnolencia a los cuatro minutos, la Fase IV a los 45 minutos y el primer REM a los 75 minutos. En vigilia, somnolencia y fase de transición a REM, se observaron cortas apneas «centrales» que no pasaban de 14 segundos.

El estudio poligráfico cuarenta días después de la intervención mostró: el ritmo alfa era menos amplio y agudo y se mantenía más localizado en áreas posteriores. Tardó casi dos horas en entrar en el primer ciclo de sueño, que cursó sin REM. En vigilia ya no aparecían apneas se observaron algunas no superiores a 10 segundos. En fase de transición a REM se vio alguna de unos 12 segundos.

Se practicó un registro a los cinco meses post-traqueostomía mostró normalización completa del trazado de vigilia y sueño.

Comentarios

En el sentido más amplio y general, hipoventilación alveolar representaría el fracaso del aparato respi-

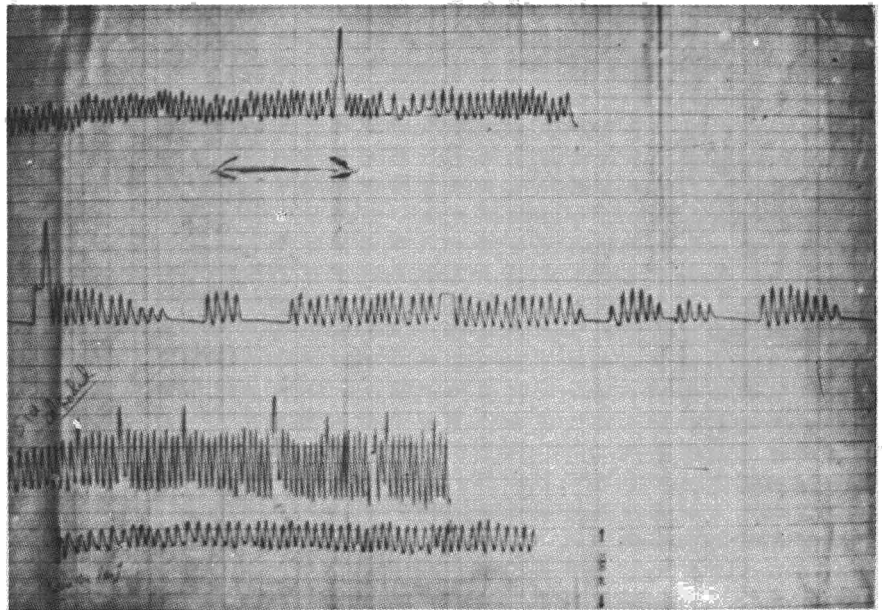
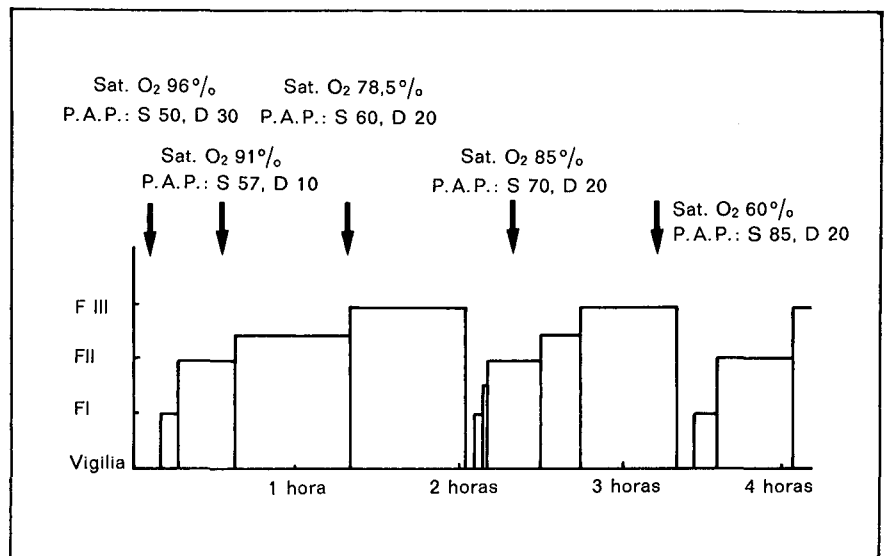


Fig. 4. Espirometría en decubito con respiración periódica evidente.

ratorio en eliminar el CO₂ y oxigenar la sangre venosa. Las causas más comunes de éste fracaso son la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar y las enfermedades que cursan con destrucción o fibrosis amplia o bien difusa de los pulmonares. Otro grupo de enfermo lo forman aquellos que tienen unos pulmones anatomopatológicamente sanos y en los cuales el fallo de la función se produce por alteraciones en el esqueleto (p. ej.:

cifoescoliosis, espondilitis anquilopoyética) o en los músculos o en el sistema nervioso periférico (p. ej.: miopatías, poliomielitis, Guillain-Barré) o bien por inhibición fácilmente comprensible a nivel del centro respiratorio (p. ej.: alcalosis metabólica, intoxicación por barbitúricos) o enfermedades neurológicas (p. ej.: poliomielitis bulbar, tumores cerebrales, hipertensión endocraneana, enfermedades degenerativas). Un tercer grupo está

Fig. 5. Evoluciones de la saturación arterial de oxígeno, presión de arteria pulmonar durante las diferentes fases del sueño.



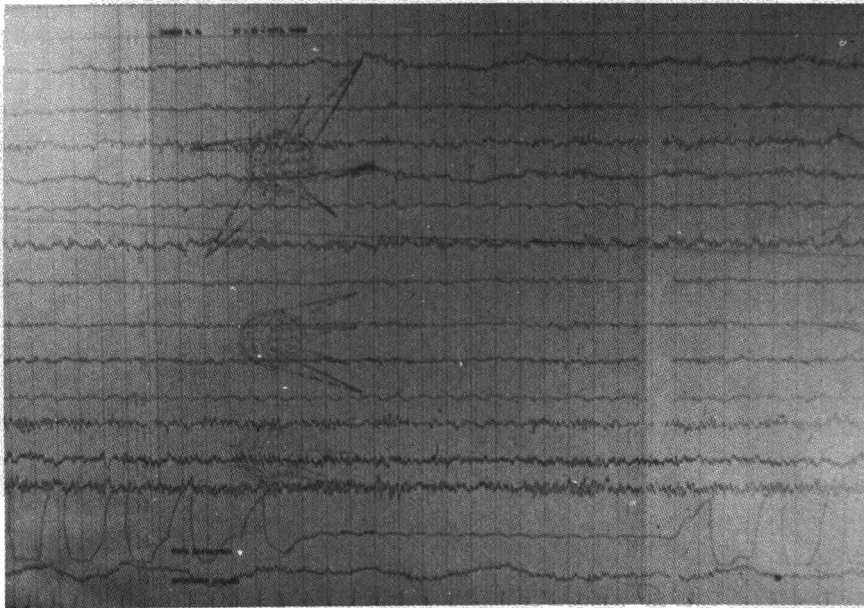
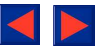
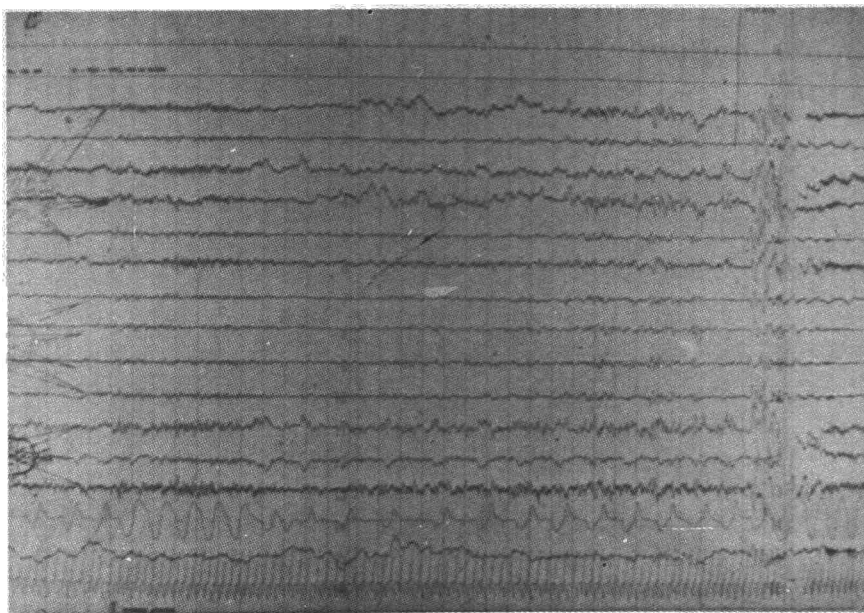


Fig. 6. EEG durante el sueño.

formado también por enfermos con los pulmones sanos y en los cuales los mecanismos fisiopatológicos permanecen aún oscuros o sólo hasta recientemente no han empezado a ser explicados a la luz de los conocimientos actuales, y que se han incluido dentro del capítulo de la hipoventilación alveolar primaria con o sin obesidad⁹ o se denominaría también hipoventilación alveolar idiopática¹⁰ o síndrome de la maldición de ondina¹¹.

Respecto al síndrome de hipoventilación alveolar con obesidad o de Pickwick fue inicialmente descrito en 1955 por varios autores: Sieker y colaboradores¹², Auchincloss y cols.¹³ y Ratto y cols.¹⁴. Al año siguiente recibió el nombre literario de Síndrome de Pickwick a partir del trabajo de Burwell y cols.¹⁵, habiendo sido desde entonces motivo de múltiples publicaciones. Ha sido analizado o interpretado en distintas vertientes: mayor consumo

Fig. 7. EEG. Modificaciones particulares del trazado eléctrico durante el sueño.



de oxígeno¹⁶, disminución de la compliance y aumento del trabajo respiratorio causado por las características de la pared torácica del obeso¹⁷⁻²⁰, una menor eficacia de los músculos respiratorios²¹, relación con la cantidad de grasa²², disminución del volumen de reserva respiratoria^{16,17,23,24}, irregularidad en la distribución ventilación-perfusión²⁵. Todos estos intentos de interpretación del cuadro clínico y de las alteraciones funcionales no han explicado varios de los interrogantes fundamentales: la falta de correlación entre el grado de obesidad y el grado de insuficiencia respiratoria y su repercusión cardíaca o bien sobre todo la causa directa de los síntomas más clásicos de la hipersomnia diurna y la respiración irregular o periódica durante el sueño. Estos síntomas son comunes a los de los pacientes afectos de hipoventilación alveolar idiopática, por lo que muy descriptivamente se les ha incluido bajo el nombre de hipersomnia con respiración periódica (HPB)⁸ por Cocagna y cols.

Algunos casos de hipoventilación alveolar idiopática han sido atribuidos a una causa central³¹. De entre los 29 publicados hasta 1967, sólo ocho habían sido estudiados anatomopatológicamente²⁶⁻³¹ con hallazgos decepcionantes o poco significativos. Varios de los casos revisados por Overholt y cols.³¹ o de los descritos posteriormente³²⁻⁴⁰ se ha pensado que estaban causados por: encefalitis, síndrome, post-encefalitis, enfermedad neurológica acompañada de diabetes insípida, traumatismo craneal, alcoholismo crónico, talamectomía, enfermedad localizada en el hipotálamo⁴¹, esquizofrenia⁴², trombosis de la arteria cerebelosa-pósterio-inferior⁴³, lúes, siringomielia, glioblastoma multiforme⁴⁴, falta de respuesta o sensibilidad a las concentraciones de CO₂⁴⁵ entre otras causas neurológicas, o bien en muchos el origen era totalmente insospechado o misterioso.

Una nueva fuente de esclarecimiento en este grupo de enfermedades lo proporcionó la introducción de los estudios poligráficos, merced a lo cual se pudo comprobar que se producía un trastorno obstructivo durante el sueño, tanto en los pacientes obesos como en los no obesos⁴⁶⁻⁵⁰. Se distinguió una apnea central, breve, no superior a 8-12 segundos, que puede observarse fisiológicamente en algunas fases del sueño⁵¹ y una apnea periférica u obstructiva, de mayor duración en la cual las contracciones de los músculos respiratorios no se correspondían con un movimiento ven-

tilatorio. La interpretación de estos hechos aplicados al Síndrome de Pickwick y al de hipersomnía con respiración periódica no es aún definitiva⁵². Se han dado básicamente dos formas distintas de enjuiciarlos: o que lo primario es la obstrucción de las vías respiratorias altas, con las consiguientes fases de apnea y secundariamente con disomnía con hipersomnía diurna, o bien que el trastorno obstructivo inicialmente sería de origen central como consecuencia de una relajación de los músculos de las paredes de las vías respiratorias altas y entrada en el ciclo citado anteriormente. Pendientes aún de conclusiones definitivas por el momento estos nuevos conocimientos han tenido una explicación terapéutica valiosísima, como es la traqueostomía en el Síndrome de Pickwick^{53,54}, con completo éxito, y en casos secundarios a micrognatia, estenosis laríngea, o incluso en casos considerados completamente idiopáticos⁵⁷.

Un síndrome semejante es el de hipertrofia amigdalar y adenoides con insuficiencia respiratoria y *cor pulmonale* en la infancia^{55,57}.

Nuestro caso es similar a los anteriormente descritos por otros autores. Pudimos comprobar mediante cinefluorografía, poligrafía y respuesta a

la traqueostomía, la existencia de un mecanismo obstructivo respiratorio alto, intermitente, en relación con el sueño, y la relación directa entre hipoxia, hipercapnia e hipertensión arterial pulmonar, también en relación con el sueño.

Resumen

Los autores describen un caso de hipoventilación alveolar primaria o hipersomnía con respiración periódica en una paciente de 26 años, causada por micrognatia. Se practicaron estudios hemodinámicos, poligráficos, cinefluorografía y monitorización de la tensión de la art. pulmonar, determinaciones secuenciales durante el sueño de SaO₂ y pCO₂, y ulterior traqueostomía, con estudios poligráficos post-tratamiento. Los autores demostraron que el factor fundamental en la hipoventilación alveolar y en la repercusión cardíaca era la obstrucción durante el sueño de las vías respiratorias altas. Los autores aportan los resultados de los estudios poligráficos antes y después de la intervención, y piensan que es un caso más de los que abonan la opinión que en el síndrome de hipersomnía y respiración periódica el factor más im-

portante es el obstructivo. Se revisan algunos aspectos de la literatura en relación con el caso.

Summary

STUDY OF A CASE OF ALVEOLAR HYPOVENTILATION DUE TO MICROGNATHIA. REVIEW OF LITERATURE

The authors describe a case of primary alveolar hypoventilation or hypersomnia with periodic respiration in a 26-year-old patient caused by micrognathia. Hemodynamic and polygraphic studies, cinefluorography, monitoring of pulmonary artery pressure, sequential determinations of SaO₂ and pCO₂ during sleep, and ulterior tracheostomy with post-treatment polygraphic studies were carried out. The authors demonstrate that the basic factor in alveolar hypoventilation and cardiac repercussion was the obstruction of the upper respiratory airways during sleep. The authors present the results of polygraphic studies before and after the surgical operation, and they believe that this is one more case in which the most important factor in the Hypersomnia and Periodic Respiration Syndrome is an obstructive one. Some aspects of the literature on this subject are reviewed.

BIBLIOGRAFIA

1. ROBIN, P.: Backward displacement of tongue considered as new cause of nasopharyngeal respiratory difficulty. *Bull. Acad. Med. Paris*, 89: 37, 1923.
2. VALERO, A., ALROY, G. y HAIFA, I.: Hypoventilation in acquired micrognathia. *Arch. Intern. Med.*, 115: 307, 1965.
3. TAMMELING, G.J., BLOKZIJL, E.J., BOONSTRA, S. y SLUITER, H.J.: Micrognathia, hypersomnia and periodic breathing. *Bull. Physio. Path. Resp.*, 8: 1.229, 1972.
4. BOONSTRA, S. y BOKZIJL, E.J.: Diagnosis and dramatic cure in two patients suffering from severe diurnal hypersomnia (Abstract). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 28: 428, 1970.
5. COCAGNA, G., MANTOVANI, M., BRIGNANI, F., PARCHI, C. y LUGARESI, E.: Tracheostomy in hypersomnia with periodic breathing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 36: 241, 1973.
6. LUGARESI, E., COCAGNA, G., MANTOVANI, M., BRIGNANI, F.: Effects of tracheostomy in two cases of hypersomnia with periodic breathing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 36: 15, 1973.
7. HISHIKAWA, Y., FURUYA, E., WAKAMATSU, H., YAMAMOTO, J.: A polygraphic study of hypersomnia with periodic breathing and primary alveolar hypoventilation. *Bull. Physio. Path. Resp.*, 8: 1.139, 1972.
8. COCAGNA, G., MANTOVANI, M.,

- CERONI, G., PAZZAGLIA, P., PETRELLA, A. y LUGARESI, E.: Sindromi ipersomniche-ipoventilatorie considerazioni sui rapporti fisiopatologici e nosografici tra sindrome pickwickiana, ipoventilazione alveolare primaria e narcolesia a sonno lento. *Minerva Medica*, 61: 1.073, 1970.
9. BATES, D.V., MACKLEM, P.T. y CHRISTIE, R.V.: Respiratory Function in disease. Página 353. Second edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1971.
10. GRANT, J.L. y ARNOLD, W., Jr.: Idiopathic Hypoventilation. *JAMA*, 194: 99, 1965.
11. SEVERINGHAUS, J.W. y MITCHELL, R.A.: Ondine's curse. Failure of respiratory automaticity while awake. *Clin. Res.*, 10: 122, 1962.
12. SIEKER, H.O., ESTES, E.H., Jr., KELSER, G.A. y MC INTOSH, H.D.: A cardiopulmonary syndrome associated with extreme obesity. *J. Clin. Invest.*, 34: 916, 1955.
13. AUCHINCLOSS, J.H., Jr., GOK, E. y RENZETTI, A.D.: Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. *J. Clin. Invest.*, 94: 1.537, 1955.
14. KATTO, O., BRISCOE, W.A., MORTON, J.W. y COMROE, J.H., Jr.: Anoxemia secondary and polycythemia secondary to anoxemia. *Am. J. Med.*, 19: 958, 1955.
15. BURWELL, C.J., ROBIN, E.D., WHALEY, R.D. y BICKELMANN, A.G.: Extreme

- obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian syndrome. *Am. J. Med.*, 21: 811, 1956.
16. BARRERA, F., REIDENBERG, M.M., WINTERS, W.L. y HUNGPREUGS, S.: Ventilation perfusion relationship in the obese patients. *Am. J. Med. Sci.*, 254: 785, 1967.
17. GILBERT, R., SIPPEL, J.H. y AUCHINCLOSS, J.H., Jr.: Respiratory control and work of breathing in obese subjects. *J. Appl. Physiol.*, 16: 21, 1961.
18. KAUFFMAN, B.J., FERGUNSON, M.H. y CHERNIACK, R.M.: Hypoventilation in obesity. *J. Clin. Invest.*, 38: 500, 1959.
19. NAIMARK, A. y CHERNIACK, R.M.: Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J. Appl. Physiol.*, 15: 377, 1960.
20. SHARP, J.T., HENRY, J.P., SWEANY, S.K., MEADONS, W.R. y PIETRAS, R.J.: The total work of breathing in obese men. *J. Clin. Invest.*, 43: 728, 1964.
21. CHERNIACK, R.M. y GUENTER, C.A.: The efficiency of the respiratory muscles in obesity. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 39: 1.215, 1961.
22. SHARP, J.T., HENRY, J.P., SWEANY, S.K., MEADOWS, W.R. y Pietras, R.J.: Effects of mass loading the respiratory system in men. *J. Appl. Physiol.*, 19: 959, 1964.
23. BEDELL, G.N., WILSON, W.R. y SEBOHM, P.M.: Pulmonary function in obese persons. *J. Clin. Invest.*, 37: 1.049, 1958.

24. DEMPSEY, J.A., REDDEN, W., RANKIN, J. y BALKE, B.: Alveolar-arterial gas exchange during muscular work in obesity. *J. Appl. Physiol.*, 21: 1.807, 1966.
25. HOLLEY, H.J., MILIC-EMILI, J., BECKLAKE, M.R. y BATES, D.V.: Regional distribution of pulmonary distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J. Clin. Invest.*, 46: 475, 1967.
26. LAWRENCE, L.T.: Idiopathic hypoventilation, polycythemia and cor pulmonale. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 80: 575, 1959.
27. NAEYE, R.L.: Alveolar hypoventilation and cor pulmonale secondary to damage to respiratory center. *Am. J. Cardiol.*, 8: 416, 1961.
28. FRASER, R.S., SPROVLE, B.J. y DVORKIN, J.: Hypoventilation, cyanosis and polycythemia in thin men. *Canad. Med. Assoc. J.*, 89: 1.178, 1963.
29. SERIFFE, N.S.: Alveolar hypoventilation with normal lungs: the syndrome of primary or central hypoventilation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 21: 691, 1965.
30. TSITOURIS, G. y FERTAKIS, A.: Alveolar Hypoventilation due to respiratory center dysfunction of unknown cause. *Am. J. Med.*, 39: 173, 1965.
31. OVERHOLT, E.L., RICHERT, J.H. y GILLIAND, P.F.: Idiopathic Central Hypoventilation. *Dis. of the Chest.*, 52: 553, 1967.
32. RHOADS, G.G. y BRODEY, J.S.: Idiopathic alveolar Hypoventilation. Clinical spectrum. *Ann. Intern. Med.*, 71: 271, 1969.
33. MELLINS, R.B., BALFOUR, H.H. y TURINO, G.M.: Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse) *Medicine*, 49: 487, 1970.
34. NAUGHTIN, J., BLOCK, R. y WELCH, M.: Central Alveolar Hypoventilation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 103, 557, 1971.
35. FRUMANN, G.: Hypersomnia with primary hypoventilation syndrome and following cor pulmonale. *Bull. Physio. Path. Resp.*, 8: 1.173, 1972.
36. PAINE, Ch. J. y HARGROVE, M.D., Jr.: Primary alveolar hypoventilation in a thin young woman. *Chest.*, 63: 854, 1973.
37. PUTNAM, J.S., KAUFMAN, L.V., MICHAELS, R.M., CAUTER, H.C. y KATZ, S.: Methyphenidate therapy in primary alveolar hypoventilation. *Chest*, 64: 137, 1973.
38. ARONOW, W.S. y STEMMER, T.: Idiopathic alveolar hypoventilation related to head trauma. *Chest*, 61: 187, 1972.
39. GLENN, W.L., HOLLOMB, G.J. y RATH, R.: Central hypoventilation longterm ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann. Surg.*, 172: 755, 1970.
40. GIROUD, M., FLANDROIS, R., CALAMAL, M., BUFFAT, J.J., QUIVIGER, P., MOURET, J.R. y FISHER, C.: L'hypoventilation alvéolaire primaire. Malédiction d'Ondine. Aspects nouveaux de l'exploration fonctionnelle. Etude de la régulation ventilatoire et des troubles de la vigilance. *Poumon et Coeur*, 30: 101, 1974.
41. FISHMAN, L.S., SAMSON, J.H. y SPERLING, D.R.: Primary alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse). Association with manifestations of hypothalamic disease. *Am. J. Dis. Child.*, 110: 155, 1965.
42. RODMAN, T., RESNICK, M.E., BECKOWITE, R.D., FENNELLY, J.F. y OLIVIA, J.: Alveolar hypoventilation due to involvement of the respiratory center by obscure disease of the central nervous system. *Am. J. Med.*, 32: 208, 1962.
43. PLUM, F. y BROWN, H.W.: Hypoxic-Hypercapnic interaction in subjects with bilateral cerebral dysfunction. *J. Appl. Physiol.*, 18: 1.135, 1963.
44. HUGHES, J.M.B.: Central respiratory failure reversed by treatment. *Brain*, 90: 675, 1962.
45. OLIVA, P.B., WILLIAMS, M.H. y PARKS, S.S.: Alveolar hypoventilation syndrome: case of clinical recovery despite continued absence of ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 96: 805, 1967.
46. GASTAUT, H., TASSINARI, C.A. y DURON, B.: Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick Syndrome. *Brain Rev.*, 1: 167, 1966.
47. GASTAUT, H., DURON, B. y TASSINARI, C.A.: Mechanism of the respiratory pauses accompanying slumber in the pickwickian syndrome. *Activ. Nerv. Sup.* (Praga), 11: 209, 1969.
48. JUNG, R. y KULHO, W.: Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. En «Sleep mechanisms» por K. AKERT, C. BALLY y J.P. SHADE: Progress in Brain Research. Vol. 8, Elsevier, Amsterdam.
49. LUGARESI, E., COCAGNA, G., PETRELLA, A., CERONI, G. y PAZZAGLIA, P.: Il disturbo del sonno e del respiro nella sindrome pickwickiana. *Sistema Nervosa*, 20: 38, 1968.
50. LUGARESI, E., COCAGNA, G., CERONI, G., PETRELLA, A. y MANTOVANI, M.: La maledizione di ondine: il disturbo del respiro e del sonno nel ipoventilazione alveolare primaria. *Sistema Nervosa*, 20: 27, 1968.
51. DURON, B.: La fonction respiratoire pendant le sommeil physiologique. *Bull. Physio. Path. Resp.*, 8: 1.031, 1972.
52. GUNELLA, A.: Interpretation pathogénique des troubles du sommeil et de la respiration dans le syndrome de Pickwick et dans l'hypoventilation alveolaire primaire. *Bull. Physio-Path. Resp.*, 8: 1.257, 1972.
53. WALSH, R.E., MICHAELSON, E.D., HARKLEROAD, L.E., ZIGHELBOIM, A. y SACKNER, M.A.: Upper airway obstruction in obese patients with sleep disturbance and somnolence. *Ann. Intern. Med.*, 76: 185, 1972.
54. KULHO, W. y DOLL, E.: Pulmonary hypertension and the effect of tracheotomy in a case of Pickwickian syndrome. *Bull. Physio. Path. Resp.*, 8: 1.205, 1972.
55. MENASHE, V.B., FARREMI, C. y MILLER, M.: Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic airway obstruction. *J. Pediat.*, 67: 198, 1965.
56. NOONAN, J.A.: Reversible cor pulmonale due to hypertrophied tonsils and adenoids: studies in two cases. *Circulation*, 32 (sup.): 164, 1965.
57. LUKE, M.J., MEHRIZ, A., FOLGER, G.M. y ROWE, R.D.: Chronic nasopharyngeal obstruction as a cause of cardiomegaly, cor pulmonale and pulmonary edema. *Pediatrics*, 37: 762, 1966.