



Original

Respuesta a la hipercapnia en pacientes con síndrome obesidad-hipoventilación en tratamiento con ventilación no invasiva en domicilio



Ramón Fernández Álvarez*, Gemma Rubinos Cuadrado, Ines Ruiz Alvarez, Tamara Hermida Valverde, Marta Iscar Urrutia, María José Vázquez Lopez y Pere Casan Clara

Servicio de Neumología, Área de Pulmón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de octubre de 2017

Aceptado el 5 de marzo de 2018

On-line el 2 de junio de 2018

Palabras clave:

Obesidad-hipoventilación

Ventilación no invasiva

Respuesta a la hipercapnia

Apnea del sueño

Centro respiratorio

R E S U M E N

Introducción: En la patogenia del síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH) se ha postulado una disfunción del centro respiratorio, que muchas veces precisa la utilización de ventilación no invasiva (VNI) en domicilio para el tratamiento. Nuestro objetivo fue medir el efecto de la VNI en la función del CR en pacientes con SOH y los factores que lo determinan.

Métodos: Con un diseño prospectivo de mediciones repetidas se estudió la respuesta a la hipercapnia (RHC) midiendo la pendiente de la relación $pO_1/pEtCO_2$ en situación basal y tras 6 meses de tratamiento con VNI en un grupo de pacientes con SOH. Previamente en un grupo control se estableció un umbral en 0,22 $cmH_2O/mmHg$ para diferenciar la respuesta óptima (RO) de la respuesta subóptima (RSO) del CR.

Resultados: Se incluyeron 36 casos, 19 varones (52%), de 65 (DE: 9) años de edad; un 63% de ellos tenían un $pO_1/pEtCO_2$ por debajo del valor de referencia. El valor basal de $pO_1/pEtCO_2$ fue de 0,17 (DE: 0,14) $cmH_2O/mmHg$ y tras 6 meses de VNI fue de 0,30 (DE: 0,22) $cmH_2O/mmHg$ ($p=0,011$). Tras 6 meses de tratamiento con VNI, 12 casos (33%) mantienen una función deprimida de su CR.

Conclusión: Un 63% de los pacientes con SOH mostraron disfunción de su CR. La aplicación de VNI mejora la función del CR, aunque no en todos los casos.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hypercapnia Response in Patients with Obesity-Hypoventilation Syndrome Treated with Non-Invasive Ventilation at Home

A B S T R A C T

Introduction: Respiratory center (RC) dysfunction has been implicated in the pathogenesis of obesity-hypoventilation syndrome (OHS), and often requires treatment with home non-invasive ventilation (NIV). Our objective was to measure the effect of NIV on RC function in patients with OHS, and the factors that determine such an effect.

Methods: We performed a prospective, repeated measures study to evaluate hypercapnia response (HR) by determining the $pO_1/pEtCO_2$ ratio slope at baseline and after 6 months of treatment with NIV in a group of OHS patients. A threshold of 0.22 $cmH_2O/mmHg$ had previously been established in a control group, in order to differentiate optimal RC response from suboptimal RC response.

Results: A total of 36 cases were included, 19 men (52%) aged 65 (SD 9) years, 63% of whom had $pO_1/pEtCO_2$ below the reference value. Baseline $pO_1/pEtCO_2$ was 0.17 (SD: 0.14) $cmH_2O/mmHg$ and, after 6 months of NIV, 0.30 (SD: 0.22) $cmH_2O/mmHg$ ($p=0.011$). After 6 months of treatment with NIV, depressed RC function persisted in 12 cases (33%).

Conclusion: In total, 63% of OHS patients had RC dysfunction. The application of NIV improves RC function but not in all cases.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Obesity-hypoventilation

Non-invasive ventilation

Hypercapnia response

Sleep apnea

Respiratory center

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enellano@gmail.com (R. Fernández Álvarez).

Introducción

El síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH) se define con la combinación de obesidad, hipercapnia diurna y trastorno ventilatorio nocturno no explicable por otras causas^{1,2}. Es una patología cuya frecuencia va en aumento en nuestro medio, y en muchas ocasiones precisa tratamiento con ventilación no invasiva (VNI) en domicilio, siendo en la actualidad una de las entidades que con más frecuencia condiciona el empleo de este tratamiento^{3,4}.

Se ha postulado que la patogenia del SOH tiene carácter multifactorial con participación de factores mecánicos y humorales, y junto a ellos la presencia de alteraciones en el control de la respiración y la incapacidad del centro respiratorio (CR) para responder de forma adecuada a los aumentos en la PaCO₂^{1,2,5,6}. Sin embargo, no está aclarado el papel que cada uno de estos factores podría tener en la aparición de esta entidad.

El impulso generado por el CR se determina midiendo la presión en boca en los primeros 100 ms de la inspiración (P01). En sujetos normales se incrementa la P01 según aumenta la PaCO₂, mientras que en sujetos con SOH la respuesta de la P01 se mantiene disminuida⁶.

En el momento actual, es escasa tanto la información sobre la utilidad clínica de esta exploración como sobre la evolución de la respuesta del CR en los pacientes tratados con VNI. Nuestra hipótesis es que el estudio del CR en pacientes con SOH permitirá detectar su disfunción y medir el impacto de la VNI sobre su funcionamiento. Nuestro objetivo fue determinar la disfunción del CR en pacientes con SOH, medir el efecto de la VNI sobre ella y analizar los posibles factores que la determinan.

Material y métodos

Con un diseño prospectivo de mediciones repetidas, se incluyeron consecutivamente pacientes diagnosticados de SOH entre marzo de 2014 y marzo de 2016. Se define SOH como asociación de: obesidad con índice de masa corporal igual o superior a 30 kg/m² y pCO₂ diurna mayor de 45 mmHg, excluidos los casos que presentaran causas alternativas de hipoventilación alveolar. De cada paciente se obtuvieron las variables de: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), FEV1 (porcentaje respecto al teórico), índice de apnea-hipopnea (IAH), porcentaje de tiempo nocturno con SpO₂ <90% (T90), valores diurnos de PaO₂, PaCO₂ y HCO₃, patrón ventilatorio: volumen corriente (VC), tiempo inspiratorio (Ti), tiempo total de cada ciclo (Ttot) y relación Ti/Ttot. Todos los pacientes se trataron con VNI en modo ST con equipos S9 VPAP ST (ResMed) y fueron adaptados hasta obtener confort y normalización en sus cifras de PCO₂ y T90. Se recogió la parametría pautaada (IPAP, EPAP y frecuencia respiratoria), la frecuencia se programó en 2 respiraciones por debajo del valor de frecuencia respiratoria espontánea medida en el proceso de adaptación.

Se realizó seguimiento de los pacientes en VNI con determinación a los 6 meses de gasometría arterial, pulsioximetría nocturna en domicilio (PND) con VNI y análisis de software del ventilador (BIS) donde se objetivó: el cumplimiento del tratamiento (media de horas/día), el IAH residual (eventos/hora), la frecuencia respiratoria en VNI con el porcentaje de respiraciones espontáneas y la fuga (percentil 95 en l/min). Se excluyeron los pacientes no cumplidores (menos de 4h/día de media de utilización), los que precisaron oxigenoterapia suplementaria, los que hubieran tenido exacerbaciones en el mes previo y los que, tras 6 meses de tratamiento con VNI, tuvieron una PaCO₂ diurna superior a 46 mmHg y/o un T90 superior al 30%.

El patrón ventilatorio se determinó midiendo la p01, tiempo inspiratorio (Ti), tiempo total (Ttot), relación Ti/Ttot y volumen corriente (VC) utilizando el dispositivo Hyp'Air compact + Muscle

Tabla 1

Valores iniciales y tras 6 meses de tratamiento con VNI

	Inicial	Tras VNI (6 meses)	p
IMC	43,6 (8,5)	43,3 (8,6)	Ns
pCO ₂ diurna (mmHg)	54 (3,8)	41,7 (2,2)	< 0,0001
HCO ₃ inicial (mequiv/l)	27,4 (0,6)	24,4 (1,1)	0,012
P01 (cmH ₂ O)	2,7 (1,7)	2,7 (1,6)	Ns
Volumen corriente (ml)	745 (27)	753 (30)	Ns
Ti (seg)	1,2 (0,37)	1,19 (0,31)	Ns
Ttot (seg)	2,6 (1,1)	2,4 (0,9)	Ns
Ti/Ttot	0,5 (0,3)	0,58 (0,18)	Ns
IAH	40 (21)	4,3 (3,1)	0,0001
T90 (%)	84,3 (12)	13,3 (9)	0,0001
P01/pEtCO ₂ (cmH ₂ O/mmHg)	0,17 (0,14)	0,30 (0,2)	0,011

IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total de ciclo; T90: tiempo nocturno con SpO₂ <90%.

Study (Medisoft). El CR se estudió con respuesta a la hipercapnia por reinhalación según modificación del método descrito por Read⁷ utilizando el equipo Hyp'Air compact + Muscle Study midiendo la presión de oclusión en los primeros 100 ms de la inspiración (p01) mientras que el paciente respira una mezcla hiperóxica con CO₂ al 7%, y realizando oclusiones hasta una pEtCO₂ final de 70 mmHg. Los resultados se muestran como la pendiente de la recta de regresión a mínimos cuadrados resultante de p01/pEtCO₂ en cm de H₂O/mmHg.

También se estudió el patrón ventilatorio y respuesta a la hipercapnia en un grupo de 27 controles ajustados por edad. Se tomó como valor de referencia de p01/pEtCO₂ el percentil 25 del obtenido, que fue 0,22 cmH₂O/mmHg. Utilizando este valor como punto de corte, se dividió a los pacientes en dos grupos: cuando fue igual o superior a 0,22 cmH₂O/mmHg se consideró respuesta óptima del CR (RO), y subóptima (RS) en caso contrario.

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las cualitativas como porcentajes. Las comparaciones entre variables cuantitativas se establecieron entre los grupos RO y RS y entre los valores iniciales y finales mediante comparación de medias para datos independientes y apareados (t de Student); para variables cualitativas se utilizó chi cuadrado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro centro, y se obtuvo consentimiento informado por escrito en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Se valoraron 51 casos y cumplieron los criterios de inclusión 36 (70%), 19 varones (52%) de 65 (DE: 9) años de edad. El valor medio inicial de p01/pEtCO₂ fue de 0,17 (0,14) cmH₂O/mmHg y tras 6 meses de VNI fue 0,30 (0,22) cmH₂O/mmHg (p=0,011). Inicialmente 23 casos (63%) tenían p01/pEtCO₂ inferior al valor de referencia: 0,11 (0,05) cmH₂O/mmHg y 13 por encima: 0,33 (0,12) cmH₂O/mmHg (p=0,005). Tras tratamiento, 12 casos (33%) mantenían respuesta subóptima del CR. En la [tabla 1](#) se muestran las características clínicas, funcionales y la respuesta terapéutica en la serie completa. En la [figura 1](#) se muestra la evolución de los valores de p01/pEtCO₂ en cada caso.

Si comparamos el grupo RO frente al grupo de RS, en la valoración pre-tratamiento solo hay diferencias significativas en p01/pEtCO₂ e IAH, que son inferiores en el grupo de RS. Tras tratamiento, el grupo de RO mostró un volumen corriente más alto, una frecuencia respiratoria programada más baja y un porcentaje de ciclos iniciados por el paciente significativamente superior. No hubo diferencias significativas en los parámetros del ventilador ni en el cumplimiento horario o el nivel de la fuga ([tabla 2](#)). Ningún caso incluido inicialmente en el grupo de RO pasó al grupo RS en la segunda determinación.

Tabla 2Comparaciones entre los grupos RO, RS y control en patrón ventilatorio y pO1/pEtCO₂. Comparaciones entre los grupos RO, RS en parametría del ventilador y monitorización con BIS

	Grupo RO (n = 24)	Grupo RS (n = 12)	Control (n = 27)	p
<i>Edad (años)</i>	65 (12)	65(6)	60 (8)	NS
<i>IMC (gg/m²)</i>	43,5 (7,5)	41 (8,5)	34 (6)	Ns
<i>IMC a los 6 meses (kg/m²)</i>	43 (7)	41 (9)		Ns
<i>pCO₂ diurna inicial (mmHg)</i>	55 (3,8)	52,6 (4,2)		Ns
<i>pCO₂ diurna tras 6 meses VNI (mmHg)</i>	41 (2,1)	43,4 (2)		Ns
<i>HCO₃ inicial (mequiv/l)</i>	28,9 (2)	27,7 (0,5)		Ns
<i>HCO₃ 6 meses VNI (mequiv/l)</i>	26,1 (1,6)	26,3 (1,2)		NS
<i>IAH (eventos/hora en poligrafía)</i>	46,5 (25)	27 (18)		0,023
<i>T90 inicial (%) en poligrafía</i>	79,8 (23)	73 (19)		Ns
<i>T90 tras 6 meses VNI (%) (pulsioximetría)</i>	8 (6)	15 (10)		Ns
Patrón ventilatorio				
<i>P01 inicial (cmH₂O)</i>	3 (2)	2,1 (0,9)	1,5 (0,8)	Ns
<i>P01 6 meses VNI (cmH₂O)</i>	2,9 (1,5)	2,3 (1,8)		Ns
<i>Volumen corriente (ml)</i>	770 (30)	690 (24)	1001 (0,4)	Ns
<i>Volumen corriente 6 meses VNI (ml)</i>	850 (35)	600 (19)		0,013
<i>Ti (seg)</i>	1,22 (0,4)	1,29 (0,3)	1,8 (0,8)	Ns
<i>Ti 6 meses VNI (seg)</i>	1,18 (0,1)	1,23 (0,3)		Ns
<i>Ttot (seg)</i>	2,6 (1,1)	2,3 (0,9)	3,17 (0,8)	Ns
<i>Ttot 6 meses VNI (seg)</i>	2,16 (0,6)	2,15 (0,7)		NS
<i>Ti/Ttot</i>	0,5 (0,1)	0,67 (0,4)	0,57 (0,21)	Ns
<i>Ti/Ttot VNI (6 meses)</i>	0,6 (0,1)	0,5 (0,2)		Ns
<i>FEV1 (% del teórico)</i>	60 (15)	62,6 (17)		Ns
<i>FVC (% del teórico)</i>	69 (11)	70 (12)		Ns
<i>FEV1/FVC</i>	74 (3)	79 (8)		Ns
Parámetros del ventilador				
<i>IPAP (cm H₂O)</i>	18 (3)	19 (3)		Ns
<i>EPAP(cm H₂O)</i>	9,5 (1,4)	8,6 (1,8)		Ns
<i>PS (cm H₂O)</i>	8,2 (2,3)	9,1 (2,3)		Ns
<i>Frecuencia respiratoria programada (resp/min)</i>	13,2 (3)	15,1 (2)		0,047
Datos de build in software				
<i>Porcentaje frecuencia respiratoria espontanea</i>	71,5 (25)	45 (30)		0,040
<i>Cumplimiento medio (horas/día)</i>	6,5 (1,8)	6,4 (1,9)		Ns
<i>Fuga Percentil 95 (l/min)</i>	19 (16)	22 (15)		Ns
<i>IAH 6 meses en VNI (eventos/hora en BIS)</i>	4,1 (3,1)	2,6 (1,2)		Ns
P01/pEtCO₂				
<i>P01/pEtCO₂ inicial cmH₂O/mmHg</i>	0,21 (0,17)	0,11(0,04)		0,038
<i>P01/pEtCO₂ tras VNI cmH₂O/mmHg</i>	0,41 (0,21)	0,14 (0,05)	0,43 (0,3)	< 0,001

EPAP: presión espiratoria; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; IPAP: presión inspiratoria; PS: presión de soporte; RO: respuesta óptima; RS: respuesta subóptima; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total de ciclo; T90: tiempo nocturno con SpO₂ < 90%.

Discusión

En nuestra serie de pacientes con SOH detectamos en un 63% de los casos una disfunción de su CR respecto a individuos sanos. La efectividad del tratamiento con VNI mejoró la pCO₂ diurna y la oxigenación nocturna, así como la respuesta a la hipercapnia del CR. El hallazgo más relevante de nuestro estudio es que hemos detectado tres tipos distintos de pacientes con SOH según la función de su CR. Por una parte, un grupo con función próxima al valor de referencia, y por otra, pacientes con función significativamente disminuida. En este último grupo habría un subgrupo que mantienen cierta disfunción a pesar del tratamiento efectivo con VNI, y otros que la recuperarían hasta valores de normalidad. Estos hallazgos no han sido descritos previamente.

Estudios previos han descrito alteración funcional en el CR. Así, Lin⁸, con metodología similar a la nuestra, mostró recuperación funcional en 6 pacientes con SAHS e hipercapnia en tratamiento con CPAP desde pO1/pEtCO₂ de 0,005 hasta 0,30 cmH₂O/KPa. Han et al.⁶, en 10 casos similares, demuestran mejoría tras 6 semanas de tratamiento con CPAP desde 0,23 hasta 0,51 cmH₂O/mmHg. Ambos estudios concluyen que la recuperación de la actividad de CR es completa con el tratamiento. Elliot et al.⁹ estudiaron 8 casos con EPOC e insuficiencia respiratoria-hipercapnia tratados con VNI, demostrando asociación entre la mejoría en la hipercapnia y la mejoría de la función del CR en una parte de ellos.

En nuestro estudio hemos incluido una serie más amplia de pacientes y de mayor gravedad, con valores medios de pCO₂ e IAH superiores, y hemos observado que incluso considerando periodos de seguimiento de 6 meses no se produce esta recuperación del CR en todos los casos, manteniéndose un subgrupo de pacientes con valores bajos de pO1/pEtCO₂ que podría traducir una alteración más permanente del CR.

Desde el punto de vista del tratamiento, la parametría ventilatoria utilizada en el grupo de RO y de RS solo fue diferente en frecuencia respiratoria: 2 respiraciones/min inferior en el grupo de RO. En los datos obtenidos en el BIS no hubo diferencias significativas en cumplimiento, en el valor de la fuga medida o en el IAH residual; sin embargo, los pacientes del grupo RS tienen tendencia a que sus ciclos sean iniciados por el ventilador en un porcentaje mayor de ocasiones a los del grupo RO, lo que podría explicarse por la menor actividad del CR, que facilitarí que se dejaran «capturar» por la frecuencia de rescate del ventilador.

En las características iniciales de los pacientes no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el momento inicial en su patrón ventilatorio, FEV1, PCO₂, HCO₃ ni T90. Solamente el IAH fue muy superior en el grupo de RO, y este hallazgo puede indicar que los casos con un SAHS más grave presentan una menor hipoventilación y menor disfunción del CR; esta idea es sugerida por Pierce y Brown¹, que dividen la gravedad de los pacientes con SOH en dos categorías según haya un OSA significativo asociado o no lo haya. Por otra parte, la VNI pudo haber modificado en cierta medida el

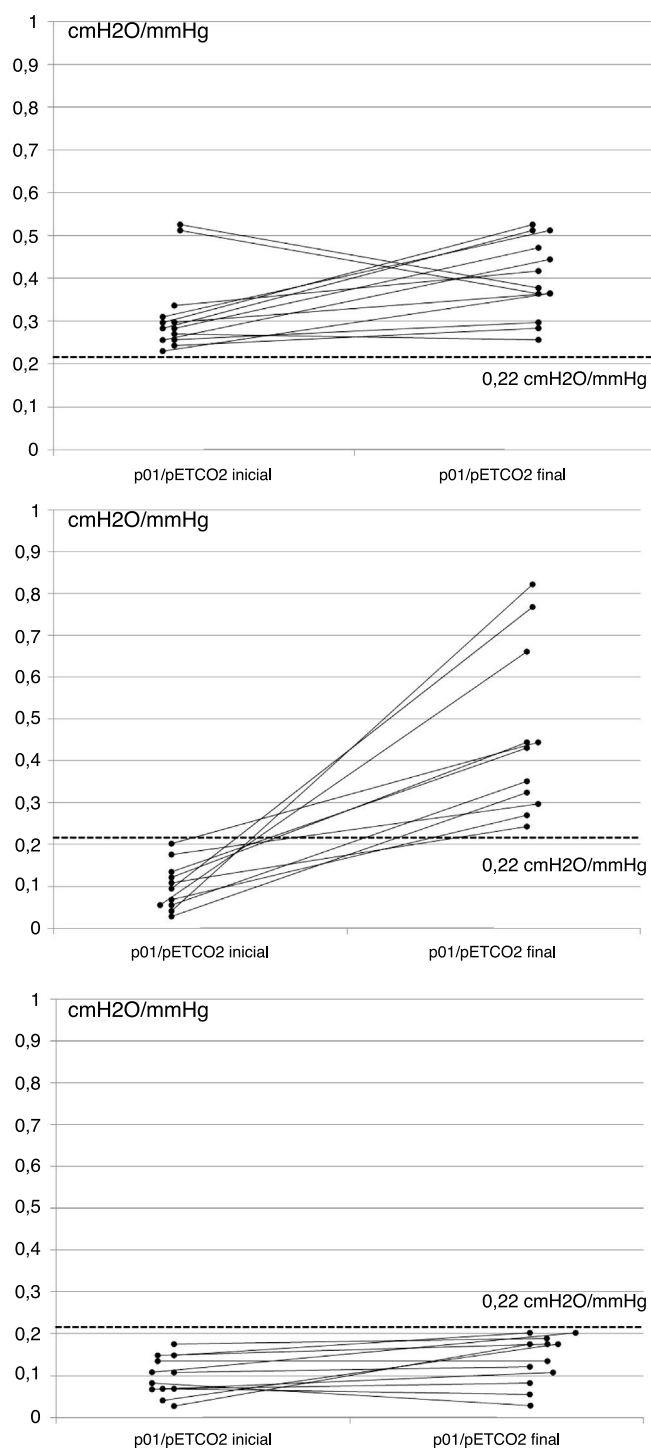


Figura 1. Comportamiento del valor p01/pEtCO₂ en situación inicial y tras 6 meses de tratamiento. A) Grupo de respuesta óptima que inicialmente mostró valores de p01/pEtCO₂ > 0,22 cmH₂O/mmHg. B) Grupo de respuesta óptima que inicialmente mostró valores de p01/pEtCO₂ < 0,22 cmH₂O/mmHg. C) Grupo de respuesta subóptima.

patrón ventilatorio, ya que aunque a los 6 meses de tratamiento no hay diferencias en Ti, Tot o p01, el grupo de RO mostraba una PCO₂ ligeramente inferior y un VC superior al grupo de RS.

Hay poca experiencia en la literatura para establecer un valor de normalidad en p01/pEtCO₂. En un trabajo realizado en pacientes sometidos a anestesia se estableció como margen de normalidad valores entre 0,17-0,62 cmH₂O/mmHg¹⁰. En nuestro estudio hemos medido el patrón ventilatorio y la respuesta a la hiper-

capnia en un grupo de 27 controles, y se tomó como valor de referencia de p01/pEtCO₂ el percentil 25 del obtenido, que fue de 0,22 cmH₂O/mmHg. Aunque no hay datos en la bibliografía que relacionen la respuesta a la hipercapnia con el sexo o el IMC de los individuos, y nuestro grupo control no ha sido ajustado por estas dos variables, queremos remarcar que en estudios previos con metodología similar los pacientes con disfunción del CR presentan cifras de p01/pEtCO₂ entre 0,027-0,24 cmH₂O/mmHg y los controles entre 0,15-0,42 cmH₂O/mmHg^{6,10,11}. Nuestros resultados son similares a ellos y el valor umbral propuesto está muy próximo a las cifras referidas, si bien nuestra serie aporta un número sustancialmente mayor de casos. Como la experiencia sobre este aspecto es aún limitada, pensamos que la ubicación del valor umbral habría de ser tomada como punto de partida y ser precisada en futuros estudios. Además, nuestro análisis se ha centrado en discriminar pacientes con RO frente a RS; sin embargo, como se puede ver en la figura 1C, hay pacientes que han tenido cierta respuesta al tratamiento con VNI dentro del grupo de RS y otros que no han mostrado cambios en p01/pEtCO₂ en el grupo de RO (fig. 1A), pero en el estudio actual no hemos analizado este comportamiento.

Por otra parte, la respuesta del CR podría medirse empleando otros parámetros como la frecuencia respiratoria o el volumen corriente, como se hizo en el estudio de Read y de otros autores^{7,11}. Sin embargo, estos parámetros podrían estar influidos por las resistencias del aparato respiratorio o alteraciones en la musculatura respiratoria, de forma que el empleo de la p01 proporciona una información más fiable sobre la actividad del CR^{12,13}. Queremos destacar que un 37% de los casos no mostraron disfunción relevante de su CR. Podemos explicar esta circunstancia atendiendo a las diversas posibilidades patogénicas que esta entidad presenta²; probablemente el SOH en este subgrupo de casos está relacionado con factores distintos a la función del CR que en nuestro estudio no hemos explorado. También queremos incidir en que nuestros resultados podrían proporcionar datos que permitieran tomar decisiones en el tratamiento de pacientes con SOH (ventilación no invasiva vs CPAPn) adecuando los tratamientos de forma más individualizada.

Como limitación de nuestro estudio podemos citar: no haber realizado estimación de la muestra necesaria, si bien esta serie es la más amplia hasta la actualidad, y tampoco se han incluido estudios de capnografía nocturna, con lo que se podrían haber detectado casos de tratamiento ventilatorio sobóptimo que explicarían una menor respuesta a la hipercapnia en algunos pacientes, por lo que el grupo de RSO podría estar ligeramente sobreestimado.

Finalmente, es necesario precisar algunos aspectos de relevancia: por una parte hemos utilizado la cifra de 4 h/día para diferenciar pacientes cumplidores de no cumplidores; aunque se trata de un valor arbitrario, ha sido usado por otros autores como valor de referencia¹⁴. Por otra parte, hemos detectado un consumo de distintos psicofármacos en un 30% de nuestra serie, y aunque este factor podría influir en la función del CR, en nuestra serie no encontramos diferencias en los valores de p01/pEtCO₂ inicial y final entre consumidores y no consumidores.

En conclusión, hay un subgrupo de pacientes con SOH que muestran un CR con actividad deprimida a pesar de un tratamiento efectivo con VNI. Son pacientes caracterizados por tener un SAHS moderado-leve, un patrón ventilatorio con una frecuencia respiratoria y un volumen corriente inferiores, y mayor tendencia a ser «capturados» por la frecuencia de rescate del ventilador. Medir la función del CR en el SOH añade un nuevo parámetro a la valoración de estos pacientes: podría permitir discriminar distintos grupos, progresar en la individualización de la modalidad terapéutica y ayudar en la toma de decisiones durante el seguimiento de los pacientes con SOH en VNI para plantear cambios o discontinuar tratamientos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pierce A, Brown L. Obesity hypoventilation syndrome: Current theories of pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:557–62.
2. Piper A, Bahamman A, Javaheri S. Obesity hypoventilation syndrome. Choosing the appropriate treatment of a heterogeneous disorder. *Sleep Med Clin*. 2017;12:587–96.
3. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71:899–906.
4. Fernandez Alvarez R, Rabec C, Rubinos Cuadrado G, Cascon Hernandez J, Rodriguez P, Georges M, et al. Monitoring noninvasive ventilation with obesity hypoventilation syndrome. Comparison between ventilator built-in-software and polygraphy. *Respiration*. 2017;93:162–9.
5. Javaheri S, Simbartl L. Respiratory determinants of diurnal hypercapnia in Obesity Hypoventilation Syndrome. *Annals ATS*. 2014;11:945–50.
6. Han F, Chen E, Hailing W, He Q, Ding D, Strohl K. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2001;119:1814–9.
7. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilation response to CO₂. *Australas Ann Med*. 1967;16:20–32.
8. Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic-patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Resp J*. 1994;7:2005–10.
9. Elliot MW, Mulvey DS, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent pressure ventilation in COPD: Mechanism underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Resp J*. 1991;4:1044–52.
10. Derenne JP, Couure J, Iscoe S, Whitelaw A, Milic-Emili J. Occlusion pressures in men rebreathing CO₂ under methoxyflurane anesthesia. *J App Physiol*. 1976;40:805–14.
11. De Vito E, Monteiro S, Aruj P. Blunted hypercapnic respiratory drive response in subjects with late-onset Pompe disease. *Respir Care*. 2016;61:930–5.
12. Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol*. 1993;74:1475–83.
13. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol*. 1975;23:181.
14. Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martín S, Resano Barrios P, Rodríguez Rodríguez P, Morán Caicedo L. Ventilación mecánica no invasiva en pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación. Evolución a largo plazo y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:61–8.