



Universidad de Oviedo

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

**SÍNDROME OBESIDAD HIPOVENTILACIÓN:  
UTILIDAD CLÍNICA DE LA RESPUESTA DEL  
CENTRO RESPIRATORIO A LA HIPERCAPNIA**

**Doctorando:**

Inés Ruiz Álvarez

Oviedo, noviembre 2024





Universidad de Oviedo

*Departamento de Medicina*

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

**SÍNDROME OBESIDAD HIPOVENTILACIÓN:  
UTILIDAD CLÍNICA DE LA RESPUESTA DEL  
CENTRO RESPIRATORIO A LA HIPERCAPNIA**

**Doctorando:**

Inés Ruiz Álvarez

**Directores:**

Dr. Ramón Fernández Álvarez

Dr. Pere Casan Clarà

Oviedo, noviembre 2024





## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Síndrome Obesidad Hipoventilación: Utilidad clínica de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia	Inglés: Obesity Hypoventilation Syndrome: Clinical utility of the respiratory center response to hypercapnia
2.- Autor	
Nombre: Inés Ruiz Álvarez	
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

### RESUMEN en español (máximo 4000 caracteres)

#### Introducción:

Los pacientes con Síndrome Obesidad-Hipoventilación (SOH) precisan muchas veces tratamiento con dispositivos de presión positiva. En la actualidad, el parámetro más determinante para la toma de decisiones entre CPAP o Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) es el IAH. Como en la patogénesis del SOH existe una disminución en la respuesta del centro respiratorio (CR) a la hipercapnia, nuestra hipótesis es que el estudio de la función del CR en pacientes con SOH podría proporcionar información relevante para la selección de la modalidad terapéutica adecuada y su manejo a largo plazo.

Los objetivos principales del estudio son analizar la función del CR y sus cambios en una cohorte de individuos con SOH antes y tras tratamiento con presión positiva y relacionar la disfunción del CR con sus necesidades terapéuticas.

#### Material y Métodos:

En el estudio se incluyen pacientes con SOH tratados con CPAP o VMNI en función de la existencia de IAH  $\geq 30$  y/o  $pCO_2$  basal  $< 55$  mmHg a los cuales, tras un periodo mínimo de 3 meses, se realizan cambios de tratamiento en función de la respuesta terapéutica.

Todos los pacientes incluidos realizan pruebas de función pulmonar entre ellas prueba de respuesta del CR a la hipercapnia (PRH) mediante  $p_{0.1}/PetCO_2$  ratio, gasometría arterial y estudio de sueño (PSG o PRD).

Se realiza análisis descriptivo de la muestra incluyendo todas las variables recogidas. El análisis de las variables cuantitativas se realiza mediante comparación de medias para datos independientes y apareados (t de Student) mientras que en el caso de variables cualitativas se utiliza chi-cuadrado de Pearson. Para evaluar la asociación entre variables se realiza un regresión logística con método de pasos sucesivo

#### Resultados:



Se incluyeron 67 sujetos de 68 (11) años, 23 (51%) hombres, IMC medio de 43,6 (8,5) kg/m<sup>2</sup> y pCO<sub>2</sub> inicial de 55 (7) mmHg. Inicialmente 45 (67%) tratados con VMNI, tras realización de cambios el tratamiento adecuado a largo plazo fue la VMNI en 37 pacientes (56%) y CPAP en 29 pacientes (44%). Se objetivó una recuperación funcional del centro respiratorio en un 20% de los pacientes.

El grupo con tratamiento final adecuado con CPAP presentó IAH 57/h (24) y p<sub>0,1</sub>/PetCO<sub>2</sub> 0,37cmH<sub>2</sub>O/mmHg (0,23) y el grupo VMNI IAH 43/h (35) y p<sub>0,1</sub>/PetCO<sub>2</sub> 0,24 (0,15) con p=0,049 y 0,006. En el análisis multivariado, p<sub>0,1</sub>/PetCO<sub>2</sub> (p=0,033) y IAH ≥ 30 (p=0,001) fueron predictores de terapia adecuada.

#### **Conclusiones:**

La ausencia de una apnea del sueño grave y de una baja respuesta a la hipercapnia son los parámetros que mejor predicen la necesidad de VMNI a largo plazo en los pacientes con SOH.

El análisis de la respuesta del CR a la hipercapnia en pacientes con SOH constituye una herramienta útil para individualizar el tratamiento con presión positiva.

La incorporación del estudio del centro respiratorio en pacientes con SOH puede ayudar a establecer diferentes fenotipos y planteamientos terapéuticos.

### **RESUMEN en Inglés**

#### **Introduction:**

Patients with Obesity-Hypoventilation Syndrome (OHS) often need treatment with positive pressure devices. Currently, the most determining parameter for decision-making between CPAP or Non-Invasive Mechanical Ventilation (NIMV) is the AHI. As in the pathogenesis of OHS there is a decrease in the response of the respiratory center (RC) to hypercapnia, our hypothesis is that the study of the function of the RC in patients with OHS could provide relevant information for the selection of the appropriate therapeutic modality and its long-term management.

The main objectives of the study are to analyze the function of the RC and its changes in a cohort of individuals with OHS before and positive pressure treatment and to relate the dysfunction of the RC with their therapeutic needs.

#### **Material and methods**

We included patients with OHS treated with CPAP or NIMV based on the existence of IAH ≥ 30 and/or baseline pCO<sub>2</sub> < 55 mmHg to whom, after a minimum period of 3 months, changes in treatments were done depending on the therapeutic response.

All included patients performed pulmonary function tests, including RC response to hypercapnia (PRH) using p<sub>0.1</sub>/PetCO<sub>2</sub> ratio, arterial blood gases, and sleep study (PSG or RP).

Descriptive analysis of the sample is carried out, including all the variables collected. The analysis of quantitative variables is done by comparison of means for independent and paired



data (Student's t) and in the case of qualitative variables Pearson's chi-square is performed. To evaluate the association between variables, a logistic regression is carried out with a successive step method.

**Results:**

67 subjects included, aged 68 (11) years, 23 (51%) male, mean BMI 43.6 (8.5) kg/m<sup>2</sup> and pCO<sub>2</sub> initial 55 (7) mmHg. Initially 45 (67%) were treated with NIMV, after changes the appropriate long-term treatment was NIMV in 37 patients (56%) and CPAP in 29 patients (44%). A functional RC recovery was observed in 20% of the patients.

The group with final treatment with CPAP presented AHI 57/h (24) and p0.1/PetCO<sub>2</sub> 0,37cmH<sub>2</sub>O/mmHg (0,23), ant the NIMV group AHI 43/h (35) and p0.1/PetCO<sub>2</sub> 0,24 (0,15) with p=0.049 and 0,006. In the multivariate analysis, p0.1/PetCO<sub>2</sub> (p=0,033) and AHI ≥ 30 (p=0,001) were predictors of adequate therapy

**Conclusion:**

The absence of severe sleep apnea and a low response to hypercapnia are the parameters that best predict the need for long-term NIMV in patients with OHS.

The analysis of the RC response to hypercapnia in patients with OHS constitutes an useful tool to individualize positive pressure treatment. The

The incorporation of the study of the respiratory center in patients with Obesity Hypoventilation Syndrome can help establish different phenotypes and therapeutic approaches.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD**



Universidad de  
Oviedo



## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Fernández por animarme a iniciar este proyecto sin cuyo apoyo, conocimientos y guía no hubiera sido posible y al Dr. Casan, por incitarme siempre a superarme a mí misma.

Agradecer a la Dra. Clemente, ejemplo de trabajo y pasión por la Medicina en general y la Neumología en especial. A Paco por estar siempre ahí cuando se necesita, por sus sabios consejos y el esfuerzo invertido en enseñarme.

A todo el departamento de Neumología del HUCA (médicos, enfermeros, auxiliares, técnicos...) de quienes he aprendido y continuo aprendiendo a día de hoy. A Magdalena, cuya labor es fundamental para el trabajo diario. Especial agradecimiento a todos mis compañeros de la U. VMNI y U. Sueño sin cuya colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A mi familia, a mis padres por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia, y por darme la oportunidad de estudiar para dedicarme a una profesión sin cuyo respaldo no hubiese sido posible. A mi hermana, mi apoyo incondicional desde que nací sin importar cual sea el objetivo, por todos los momentos compartidos desde niñas.

A David, Piñe, gracias por tu cariño y paciencia, por la familia que estamos formando.



Universidad de  
Oviedo



# ÍNDICE

---

AGRADECIMIENTOS.....	1
ABREVIATURAS.....	7
1 INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 DEFINICIÓN.....	13
1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	13
1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	17
1.4 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA VENTILACIÓN.....	24
1.4.1 CENTRO RESPIRATORIO.....	24
1.4.2 CONTROL DE LA RESPIRACIÓN.....	25
1.4.3 ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO.....	27
1.5 PATOGENIA DEL SOH.....	29
1.5.1 AUMENTO DE LA RESISTENCIA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR.....	30
1.5.2 ALTERACIÓN DE MECÁNICA RESPIRATORIA.....	30
1.5.3 RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO.....	32
1.5.4 LEPTINA.....	34
1.5.5 TRASTORNO VENTILATORIO NOCTURNO.....	35
1.6 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL SOH.....	37
1.7 MORTALIDAD.....	39
1.8 TRATAMIENTO.....	40
1.8.1 PÉRDIDA DE PESO.....	40
1.8.2 TRAQUEOTOMÍA.....	41
1.8.3 DISPOSITIVOS DE PRESIÓN POSITIVA: VMNI Y CPAP.....	42
1.8.4 COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS.....	44
2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	55



2.2	HIPÓTESIS .....	55
2.3	OBJETIVOS .....	56
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
3.1	ESTUDIO .....	59
3.2	PACIENTES .....	60
3.2.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	60
3.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	60
3.3	PROCEDIMIENTOS .....	61
3.3.1	PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR:.....	61
3.3.2	ESTUDIOS DE SUEÑO .....	73
3.4	VARIABLES ANALIZADAS.....	75
3.4.1	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS .....	75
3.4.2	VARIABLES RELACIONADAS CON FUNCIÓN PULMONAR .....	76
3.4.3	VARIABLES ANALÍTICAS.....	77
3.4.4	VARIABLES RELACIONADAS CON ESTUDIOS DEL SUEÑO (PRD O PSG).....	77
3.5	METODOLOGÍA.....	77
3.6	TAMAÑO MUESTRAL .....	81
3.7	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES .....	82
3.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	83
4	RESULTADOS .....	85
4.1	TAMAÑO MUESTRAL .....	88
4.2	CAMBIOS REALIZADOS EN TRATAMIENTOS. ....	88
4.3	ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	91
4.3.1	VARIABLES GENERALES .....	91
4.3.2	PARAMETRÍA DE LOS DISPOSITIVOS .....	96



4.4	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN FUNCIÓN DE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA INICIAL (CPAP O VMNI).....	97
4.5	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN FUNCIÓN DE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA FINAL (CPAP O VMNI).....	98
4.6	ANÁLISIS DE NORMALIDAD .....	100
4.7	COMPARACIÓN DE MEDIAS.....	102
4.7.1	COMPARACIÓN DE VARIABLES EN FUNCIÓN DE TRATAMIENTO INICIAL PAUTADO (CPAP O VMNI) .....	102
4.7.2	COMPARACIÓN DE VARIABLES EN FUNCIÓN DE TRATAMIENTO FINAL PAUTADO (CPAP O VMNI) .....	104
4.7.3	COMPARACIÓN DE VARIABLES EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA AL CENTRO RESPIRATORIO.....	105
4.8	ANÁLISIS DEL CENTRO RESPIRATORIO.....	107
4.8.1	ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL INICIO Y TRAS TRATAMIENTO.....	107
4.8.2	RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO Y EL TRATAMIENTO FINAL PAUTADO.....	108
4.9	REGRESIÓN LOGÍSTICA .....	110
5	DISCUSIÓN.....	113
6	CONCLUSIONES .....	129
7	BIBLIOGRAFÍA.....	133
8	ANEXOS .....	145
8.1	ANEXO N°1: Aprobación Comité Ético del Principado de Asturias...	147
8.2	ANEXO N.º 2: Formulario de Consentimiento Informado .....	149
8.3	ANEXO N°3: Hoja de Recogida de Datos .....	151



9	APÉNDICE .....	153
9.1	APÉNDICE 1. ÍNDICE DE IMÁGENES .....	155
9.2	APÉNDICE 2: ÍNDICE DE TABLAS .....	157
9.3	APÉNDICE 3. ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	159



## ABREVIATURAS

---

AOS	Apnea obstructiva del sueño
ATS	American Thoracic Society
AVAPS	Ventilación por volumen asegurado
BIS	Built-in software
CO2	Dióxido de carbono
CPAP	Presión positiva continua sobre la vía aérea
CPT	Capacidad pulmonar total
CR	Centro respiratorio
CRF	Capacidad residual funcional
CV	Capacidad vital
CVRS	Calidad de vida relacionada con
EESE	Encuesta Europea de Salud en España
ENS	Encuesta Nacional de Salud
EPAP	Presión espiratoria positiva en la vía aérea
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERAM	Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares
ERS	European Respiratory Society
ESE	Escala de sueño de Epworth



FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FR	Frecuencia respiratoria
FVC	Capacidad vital forzada
HCO <sup>3</sup>	Bicarbonato
He	Helio
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
IAH	Índice de apneas hipopneas
IAR	Índice de alteración respiratoria
IDO	Índice de desaturación de oxígeno
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPAP	Presión inspiratoria positiva en la vía aérea
LFP	Laboratorio función pulmonar
LIN	Límite inferior de normalidad
mmHg	milímetros de mercurio
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
NIH	National Institute of Health
O <sub>2</sub>	Oxígeno
p0.1	Presión de oclusión en la boca a los 100ms de inicio de la inspiración



P25	Percentil 25
PAP	Presión positiva en vía aérea
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial de dióxido de carbono
PaO <sub>2</sub>	Presión arterial de oxígeno
PetCO <sub>2</sub>	Presión parcial de dióxido de carbono exhalado
PFP	Pruebas de función pulmonar
PRD	Poligrafía respiratoria domiciliaria
PRH	Prueba de respuesta del centro respiratoria a la hipercapnia
PS	Presión de soporte
PSG	Polisomnografía
REM	Rapid eye movement
SEEDO	Sociedad española para el estudio de la obesidad
SOH	Síndrome obesidad hipoventilación
SpO <sup>2</sup>	Saturación de oxígeno
ST	Spontaneous-Timed
T90	Porcentaje de tiempo con SpO <sub>2</sub> <90%
TAC	Tomografía axial computerizada
TLC	Capacidad pulmonar total



VC	Volumen corriente
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VR	Volumen residual
VRE	Volumen reserva espiratorio
VT	Volumen circulante



# 1 INTRODUCCIÓN

---



Universidad de  
Oviedo



1.1.1.1.1 El desarrollo del presente estudio de investigación requiere de una base teórica. Conocer la definición del Síndrome de Obesidad Hipoventilación, su epidemiología, patogenia, clínica y diagnóstico; así como opciones terapéuticas y morbimortalidad, con el fin de valorar posibles usos de nuevos aspectos para su caracterización y tratamiento.

## 1.2 DEFINICIÓN

El Síndrome de Obesidad e Hipoventilación (SOH) se define como la presencia de hipercapnia crónica diurna ( $p\text{CO}_2 > 45$  mmHg) en pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> asociando o no, tal y como veremos más adelante, un trastorno ventilatorio nocturno. El diagnóstico de SOH es un diagnóstico de exclusión para lo cual debe descartarse otras condiciones que puedan causar hipoventilación como son: enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva grave, alteraciones de la pared torácica (ej.: hipercifosis), alteraciones neuromusculares... (1,2)

## 1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El SOH se ha descrito clásicamente como “Síndrome Pickwick” a raíz de un caso descrito por Burwell et al (3) en 1956. El nombre de Pickwick se debe al parecido del paciente con un personaje descrito por Charles Dickens en “The Posthumous Paper of the Pickwick Club”, siendo ambos obesos, con hipersomnolencia, cara congestiva, edemas y un ronquido muy ruidoso.



**Imagen 1:** Joe the “Fat Boy.” Ilustración por S. Etying, Jr. (From Dickens Thposthumous papers of the Pick- wick Club. Boston: Ticknor and Fields: Boston; 1867.

*... 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).*

Clásicamente se atribuye a Burwell el termino Síndrome Pickwick, sin embargo en una revisión realizada por Lavie (4) se establece que la conexión



entre el termino Pickwickian en relación con hipersomnolencia se introdujo por primera vez en 1889 a raíz de un caso publicado por Caton (5).

Posteriormente en 1955 Auchincloss (6) describe el caso de un paciente con obesidad, disnea, eritrocitosis e hipertrofia ventricular derecha en relación con hipoxia, hipercapnia atribuyéndose a una hipoventilación alveolar de causa desconocida.

Es un año después, en 1956, cuando Burwell et al (3) proponen la asociación en un único síndrome de: obesidad, hipersomnolencia y policitemia. Posteriormente Harvey et. al (7) en 1957 describen en 6 pacientes un síndrome consistente en obesidad, hipersomnolencia, cianosis, respiración periódica, policitemia e hipertensión pulmonar en un grupo de pacientes, relacionado dicho síndrome con obesidad. En dicho artículo se postula una relación entre la hipoventilación la hipercapnia e hipoxia contribuyendo en el síndrome descrito.

En 1959 el primer estudio fisiológico del sueño en pacientes con Sd. Pickwick fue realizado en 1959 por Gerardy,, de forma que el artículo publicado en 1960 por Gerardy et al (8) constituye la primera asociación que hay en la literatura entre episodios apneicos y pacientes con síndrome de Pickwick. La explicación que dan a la presencia de apneas en dichos pacientes es la existencia de una intoxicación por dióxido de carbono, sin relacionar las apneas con la oclusión de la faringe por la base de la lengua impidiendo el paso del aire, si bien dicho fenómeno es observado por los autores éstos lo atribuyen a un signo de sueño profundo.

En 1964 en la conferencia de Ski celebrada en Oberstdorf (Alpes Alemanes) Kuh y Jung presentan los resultados de sus estudios concluyendo



por primera vez que la hipersomnolencia diurna objetivada en pacientes con síndrome de Pickwick se explican por la fragmentación del sueño y no por una intoxicación de dióxido de carbono. A raíz de dichos resultados se motiva la realización de más estudios sobre el sueño en pacientes con síndrome de Pickwick. Gastaut et al.(9) en demuestran que la razón por la cual se producen las apneas en dichos pacientes es el bloqueo de la vía aérea superior a pesar de realizarse un esfuerzo respiratorio.

Kuhl y Jung (10) publican su primer artículo sobre los trastornos respiratorios del sueño en 1964 concluyendo que en los pacientes con Sd. Pickwick se produce una disminución de la sensibilidad al CO<sub>2</sub> lo cual produce una hipoventilación crónica en estado de vigila con un sueño fragmentado.

Así pues Kuhl y Jung atribuyen el trastorno del sueño a una disminución de la actividad del centro respiratorio durante el sueño mientras que Gastaut et al (9) a un bloqueo de la vía aérea.

Posteriormente Lugaresi et al (11) describen tres tipos de apnea: obstructiva, central y mixta. Y poco después, Kurtz et al introducen el término hipopnea y junto a Paola Verucci Coccagna (12) documentaron las variaciones en las presiones arteriales sistémicas y pulmonares, observando que las presiones sanguíneas disminuyen con el inicio de la apnea incrementándose drásticamente con la resolución de la misma y coincidiendo con un microdespertar.

La demostración de las consecuencias de las apneas sobre la presión arterial puso de manifiesto la necesidad de un tratamiento más allá de la pérdida de peso y se comenzaron a realizar las primeras traqueotomías como vía para



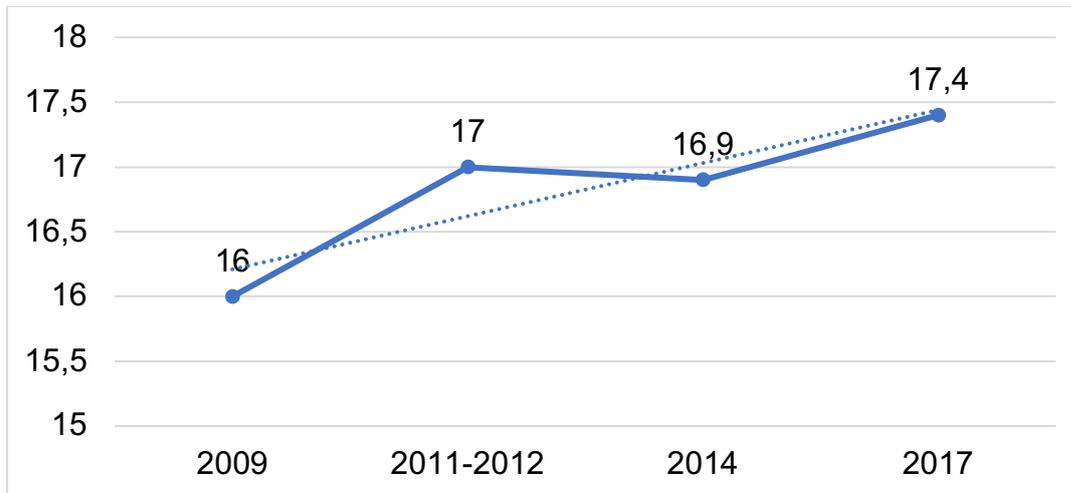
resolver la obstrucción de la vía aérea, en primer lugar en un paciente de Kuhl y posteriormente en pacientes de Lugaresi et al.

El primer congreso sobre trastornos del sueño fue realizado en Bolonia en 1967 constituyendo la base de la Medicina del sueño.

#### 1.4 EPIDEMIOLOGÍA

El índice de masa corporal (IMC) constituye uno de los determinantes de salud junto con el tabaquismo y la actividad física.

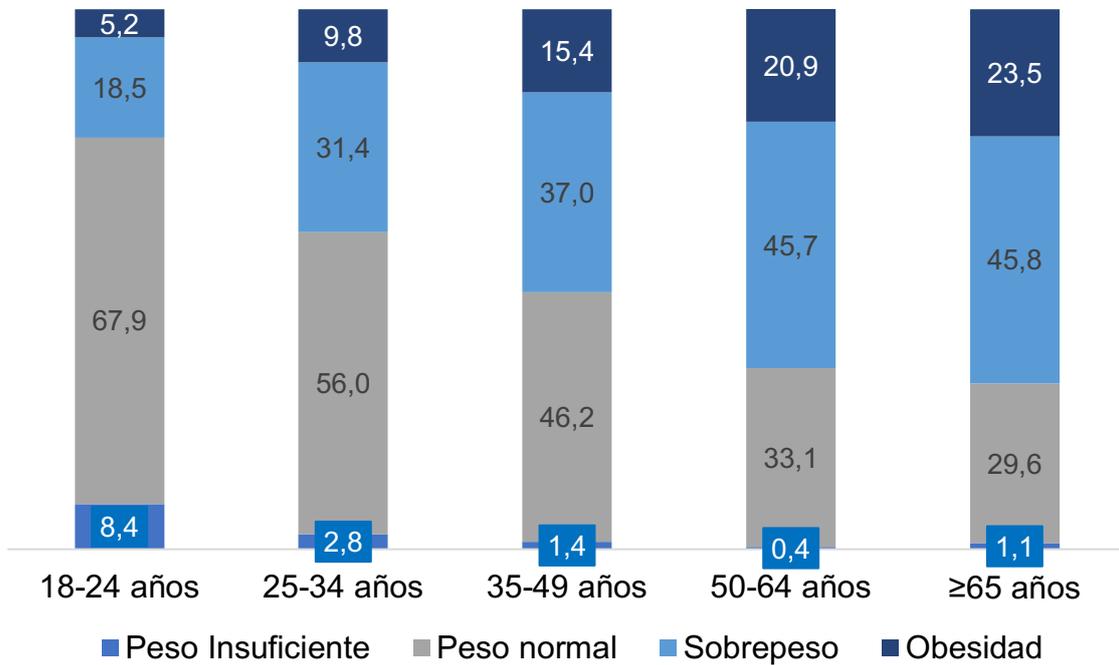
Los principales estudios de prevalencia de obesidad en nuestro país son los realizados mediante la Encuesta Nacional de Salud (ENS) que se realiza cada 5 años y la Encuesta Europea de Salud en España (ESEE) que se realiza cada dos años y medio alternando con la ENS. Tal y como se objetiva en los datos de ESEE (años 2009 y 2014) y de la ENS (años 2011-2012 y 2017), la obesidad es una enfermedad cuya prevalencia se incrementa a lo largo de los años (13–15).



**Gráfico 1:** Población adulta con obesidad expresado en %. Fuente: Encuesta Nacional de salud 2017, Encuesta Europea de Salud 2009 y 2014; Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. MSCBS e INE.

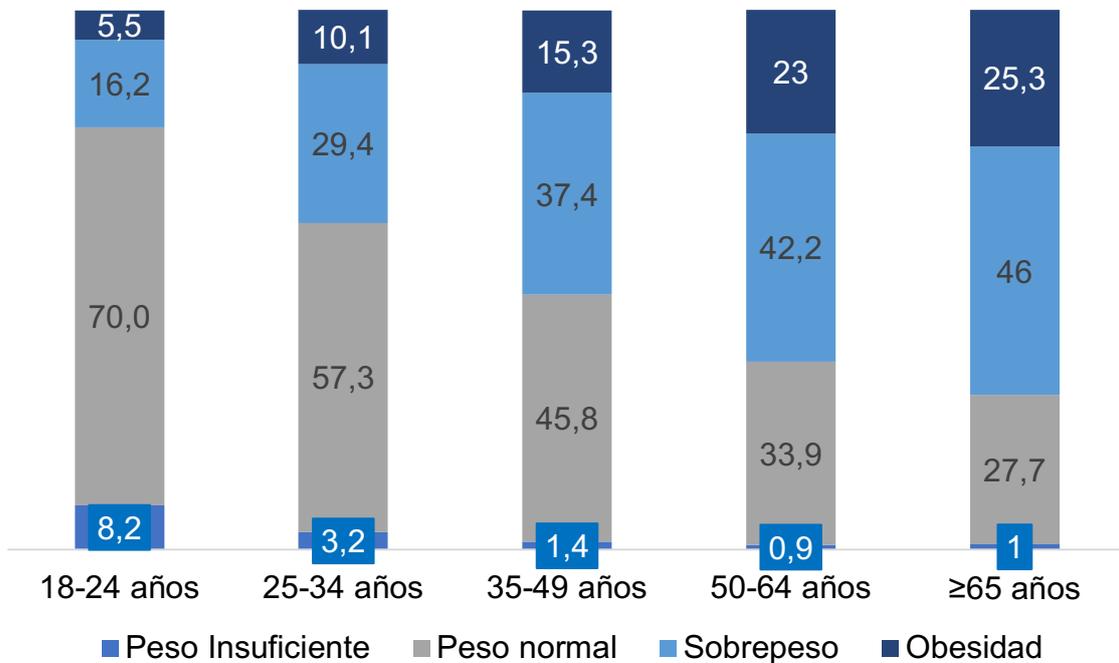
Según la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2017 (14), un 43'3% de la población presenta un peso normal, siendo la prevalencia de sobrepeso de un 37'1% y de obesidad un 17'4%.

### IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. 2009



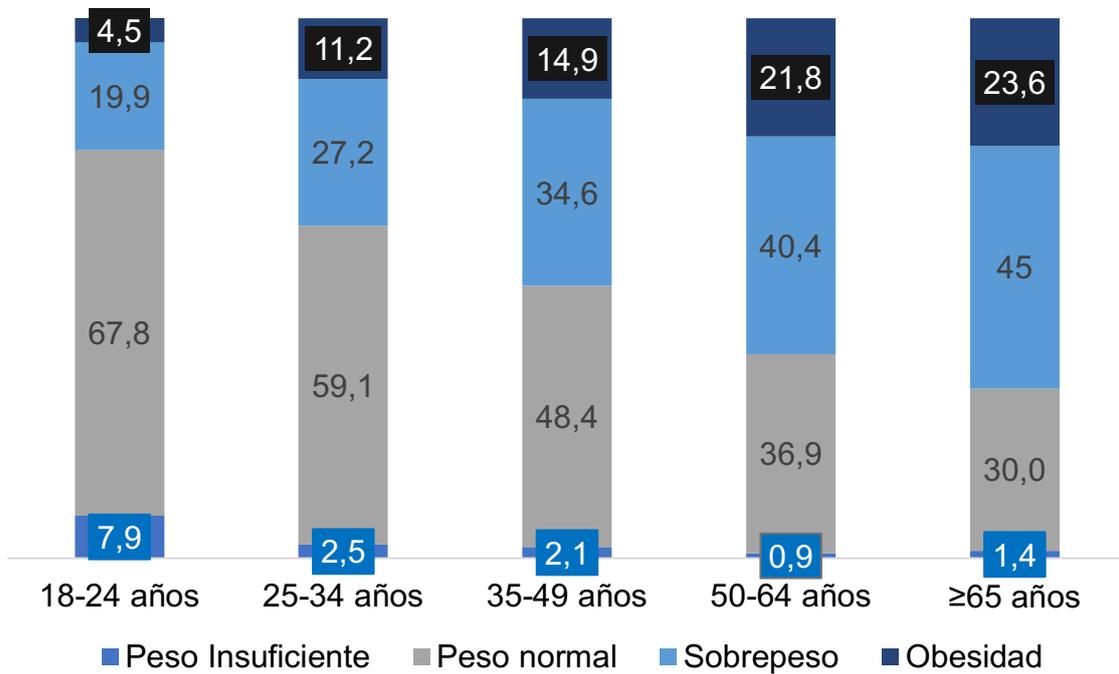
**Gráfico 2.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad en 2009. Modificada de: Encuesta Europea de Salud 2009. MSCBS e INE

### IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. 2011-2012



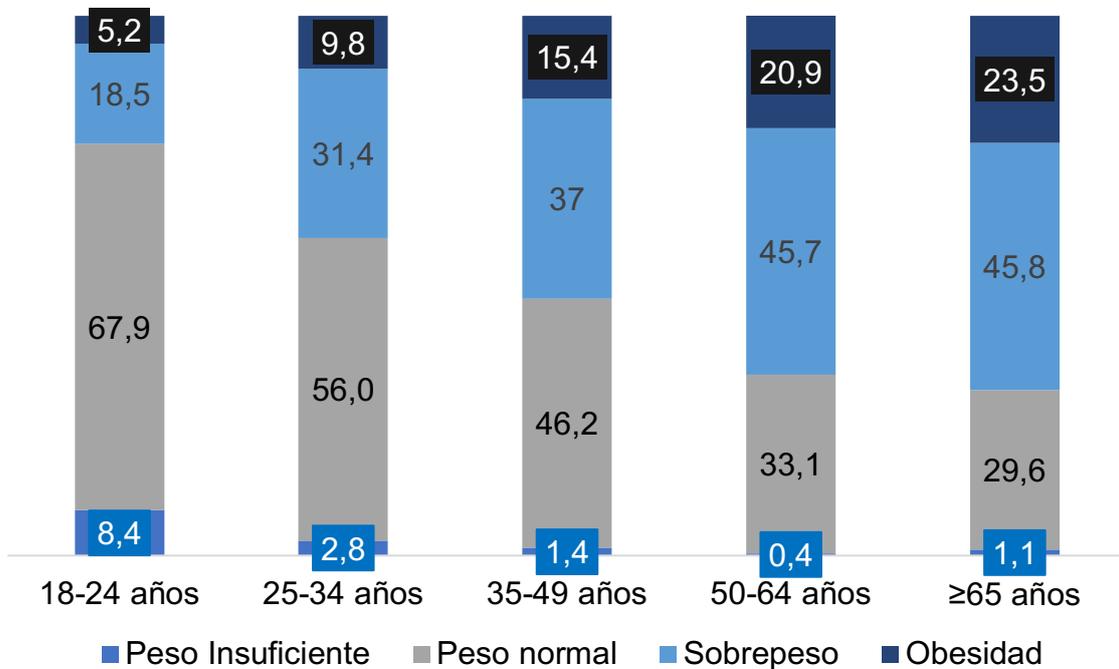
**Gráfico 3.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. Modificada de: Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. MSCBS e INE

### IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. 2014



**Gráfico 4.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. Modificada de: Encuesta Europea de Salud 2014. MSCBS e INE

### IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. 2017



**Gráfico 5.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. Modificado de: Encuesta Nacional de salud 2017. MSCBS e INE

Analizando los datos de obesidad en función de la edad, se objetiva una mayor prevalencia en la población mayor de 65 años (23'9%) y en función del sexo es más prevalente en hombres (18'2%) que en mujeres (16'7%).

	<i><b>Normopeso</b></i>	<i><b>Sobrepeso</b></i>	<i><b>Obesidad</b></i>
<i><b>Hombres (%)</b></i>	36,79	44,31	18,15
<i><b>Mujeres (%)</b></i>	49,68	30,04	16,74
<i><b>Total %</b></i>	43,34	37,07	17,43

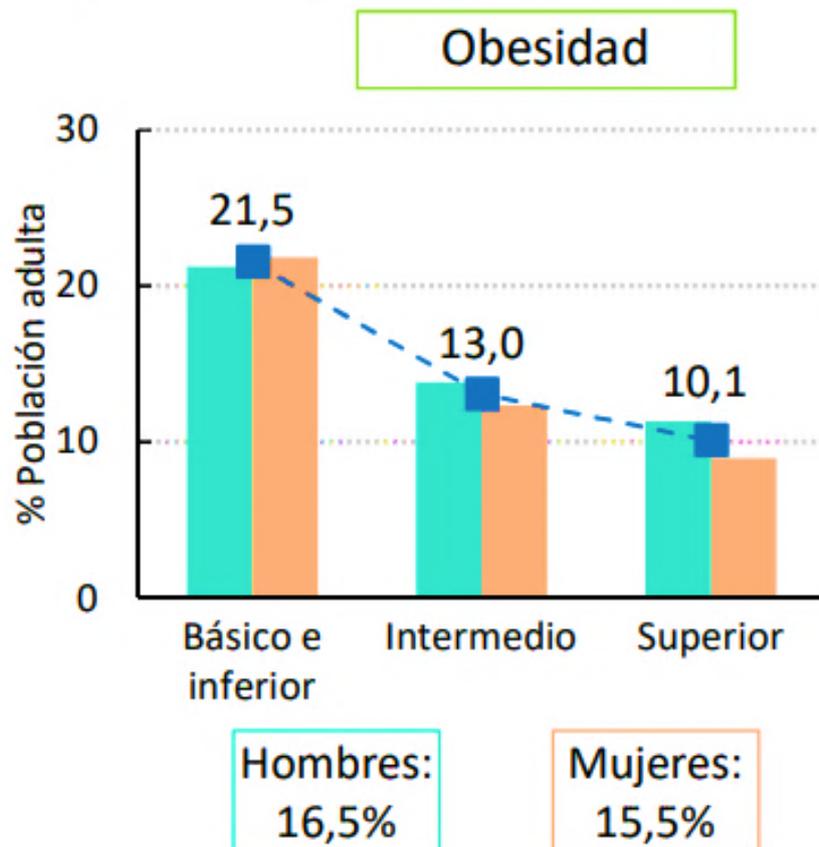
**Tabla 1.** IMC población adulta según sexo. Fuente: ENS 2017

En el informe anual del sistema nacional de salud 2023 (publicado el 5 de agosto de 2024) (16) se objetiva un 16% de obesidad en la población adulta (siendo de un 16.5% en hombres y un 15,5% en mujeres). La prevalencia de la obesidad es mayor en aquellas personas con menor nivel educativo (21,5%) que en aquellas con nivel de educación superior (10,1%) (grafico 7).



**Gráfico 6:** Prevalencia de obesidad según comunidad autónoma. España 2020.

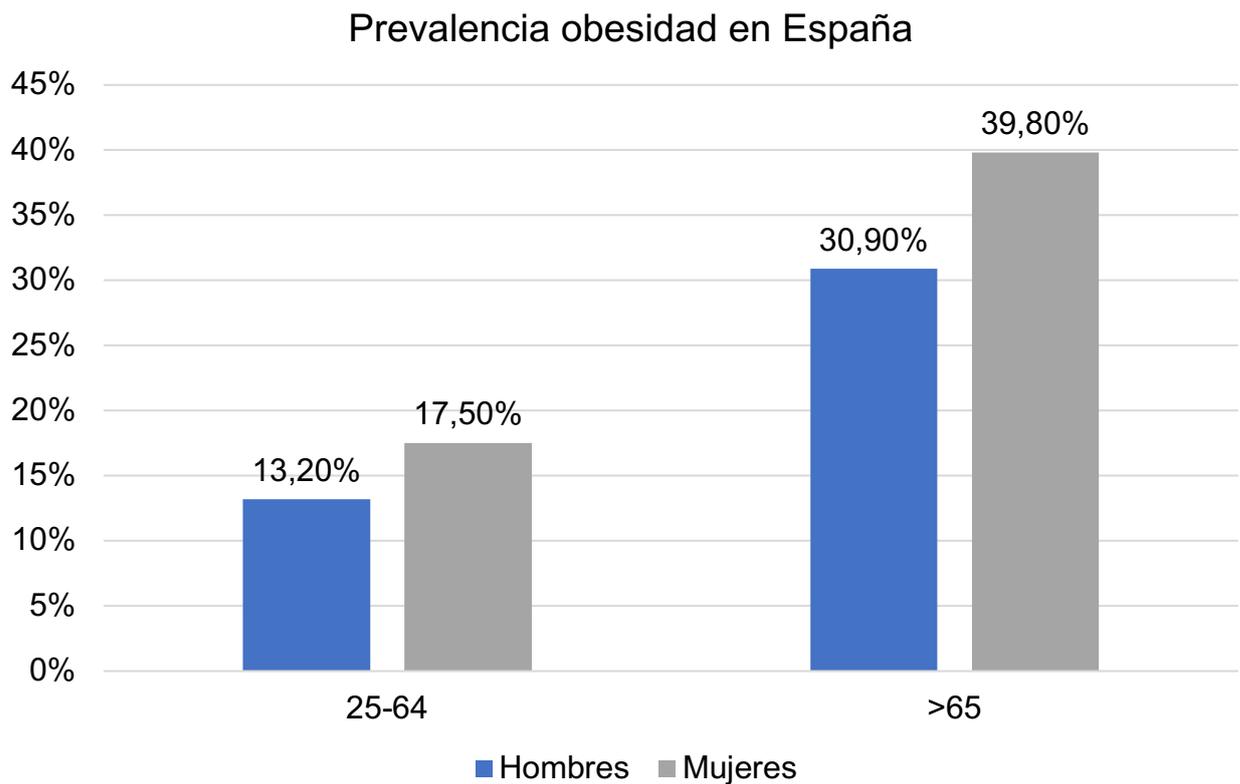
(16)



**Gráfico 7:** Obesidad en la población adulta según sexo y nivel de estudios.

España 2020. (16)

Otro trabajo a tener en cuenta en el estudio de la prevalencia de obesidad en España es el realizado por la sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO) (17), que establece una prevalencia de obesidad en la población adulta entre 25 y 64 años del 15,5% siendo más elevada en las mujeres (17,5%) que en los varones (13,2%). En la población mayor de 65 la prevalencia de obesidad se estima en un 35% (30,9% en varones y 39,8% en mujeres).



**Gráfico 8:** Prevalencia obesidad en España. Modificado de: Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Colaborativo SEEDO G, Barbany M, et al. Prevalencia de obesidad en España \* El Grupo Colaborativo Español para el Estudio de la Obesidad está formado por los siguientes miembros: J. Aranceta. 460 Med Clin [Internet]. 2005;125(12):460–6

En base a los datos epidemiológicos, en la actualidad se puede considerar la obesidad un problema de salud pública. Además debemos tener en cuenta que como consecuencia del incremento de la prevalencia de la obesidad también aumentan las enfermedades asociadas a ella como el SOH, sin conocerse claramente la prevalencia del SOH siendo una enfermedad infradiagnosticada.



## 1.5 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA VENTILACIÓN

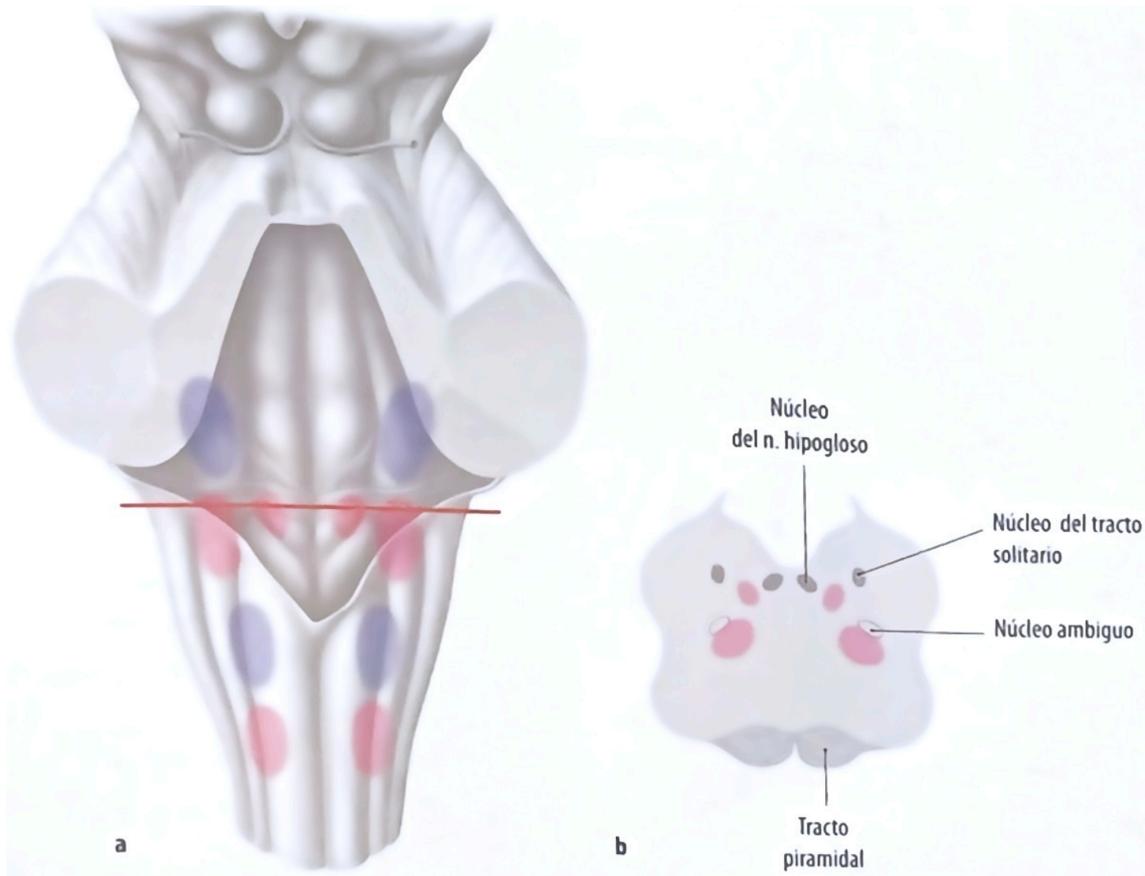
### 1.5.1 CENTRO RESPIRATORIO (18)

El centro respiratorio (CR) está formado por neuronas localizadas en el bulbo raquídeo y la protuberancia del tronco del encefálico, existiendo tres grupos: grupo respiratorio pontino, grupo dorsal y grupos respiratorios ventrales.

El grupo pontino incluye el complejo parabraquial/Kölliker-Fuse y el núcleo parabraquial. El complejo parabraquial/Kölliker-Fuse se encuentra localizado en región dorsolateral de la protuberancia y sus funciones son el control de la respiración, incluyendo sincronización entre fase respiratoria y los reflejos de los mecanorreceptores pulmonares, mientras que el núcleo parabraquial transmite la actividad de las neuronas respiratoria bulbares a la amígdala, hipotálamo y otras estructuras pontinas.

El grupo dorsal se encuentra localizado en el núcleo solitario siendo el primer punto de recepción de la información recibida por los quimiorreceptores cardíacos, barorreceptores y mecanorreceptores periféricos y realizando función de procesamiento e integración de reflejos respiratorios y cardíacos.

En cuanto al grupo respiratorio ventral, se encuentra localizado en el bulbo ventrolateral incluyendo el complejo pre-Bötzinger el cual es fundamental para mantener un patrón ventilatorio correcto tanto en vigilia como en el sueño.



**Imagen 2.** Centro de la respiración en la formación reticular. 2a Visión dorsal. 2b Corte transversal. Fuente: Shünk et al. Prometheus: texto y atlas de anatomía. Tomo 3. 2008; p 231.

### 1.5.2 CONTROL DE LA RESPIRACIÓN (18)

El control de respiración se realiza mediante una serie de receptores mecánicos y químicos. Los mecanorreceptores localizados en el pulmón y en el tórax pueden modificar el patrón respiratorio en respuesta a cambios de carga mecánica del sistema respiratorio e irritación, de forma que se produce un acortamiento del tiempo inspiratorio y del volumen.

En cuanto a los quimiorreceptores periféricos y centrales se encuentran localizados en los cuerpos carotídeos y en la medula y responden a cambios en



la  $pO_2$ ,  $pCO_2$  y pH, de modo que se produce una respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia.

### 1.5.2.1 CAMBIOS EN LA QUIMIOSENSIBILIDAD RELACIONADOS CON EL SUEÑO

La respuesta de los quimiorreceptores fluctúa con el ritmo circadiano encontrándose disminuida durante el sueño de modo que la respuesta hipóxica esta reducida tanto en fase NREM como REM, siendo más acusada en ésta última. La respuesta a la hipercapnia también se encuentra disminuida en fase NREM (con una disminución aproximadamente del 50%) y fase REM. Como consecuencia de ello. de forma fisiológica, durante el sueño se produce una leve hipercapnia permisiva volviendo la  $pCO_2$  a niveles de vigila al despertar. (18)

<b>Características</b>	<b>Sueño NREM</b>	<b>Sueño REM</b>
<b>Ventilación alveolar</b>	Disminuida (↓VT y ↓FR)	Variable
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	↑ 2-6 mmHg	Variable
<b>PaO<sub>2</sub></b>	↓ 3-9 mmHg	Variable
<b>Contracción diafragmática</b>	Sin cambios	Sin cambios
<b>Contracción musculatura intercostal</b>	↓	↓↓
<b>Contracción musculatura de la vía aérea superior</b>	↓	↓↓
<b>Respuesta ventilatoria a la pCO<sub>2</sub></b>	↓	↓↓
<b>Respuesta ventilatoria a la hipoxemia</b>	↓	↓↓
<b>Respuesta mecanorreceptores</b>	↓	↓

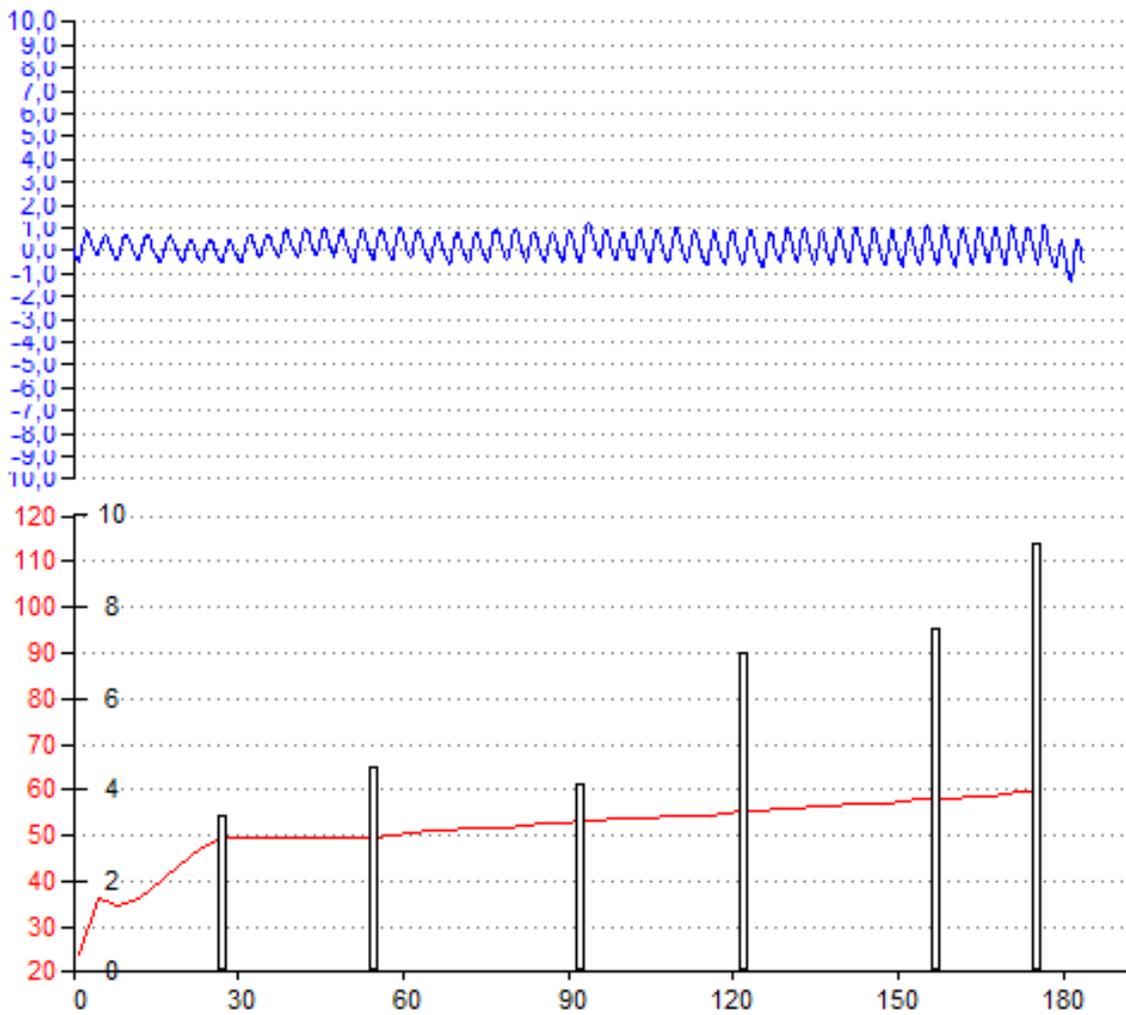
**Tabla 2:** Cambios en la respiración y el control ventilatorio durante el sueño.\*VT: volumen circulante. FR: Frecuencia respiratoria



### 1.5.3 ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO

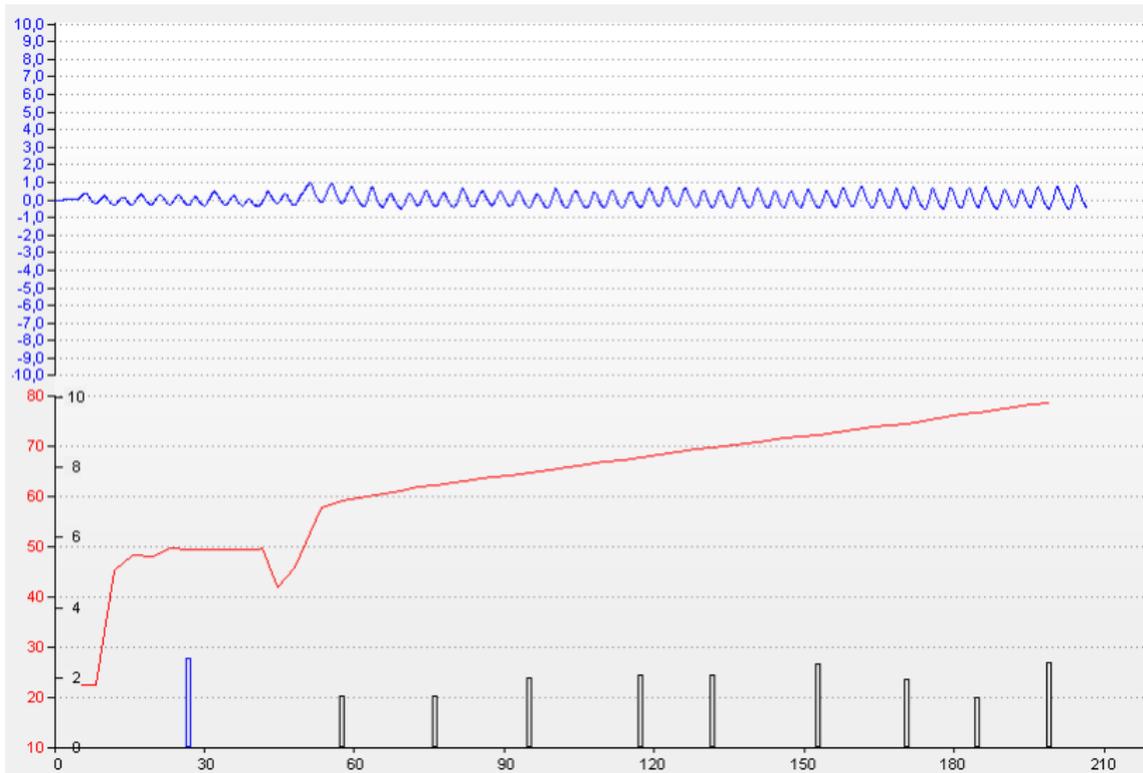
El patrón respiratorio proporciona información sobre la intensidad del impulso inspiratorio central, el flujo medio inspiratorio y la duración de los distintos componentes del ciclo respiratorio. El impulso inspiratorio central puede estimarse a partir de la presión de oclusión en la boca a los 100ms de inicio de la inspiración ( $p_{0.1}$ ), representando éste parámetro la fuerza generada por la contracción de los músculos inspiratorios. La respuesta de los quimiorreceptores periféricos puede valorarse mediante pruebas de estimulación hipóxica o supresión hiperóxica y los quimiorreceptores centrales sensibles al  $CO_2$  se estudian mediante pruebas de estimulación hipercápnic, para lo cual se puede utilizar el método del estado estable o el método de la reinhalación de  $CO_2$  (19).

El método de reinhalación de aire espirado se basa en que el sujeto respira su propio aire espirado de forma que el aire inspirado tiene una concentración progresivamente mayor de  $CO_2$  y menor de  $O_2$ , consiguiéndose una situación de hipoxia e hipercapnia. En condiciones normales, cuando se somete a un paciente a un estímulo hipercápnic se produce un incremento progresivo de la  $p_{0.1}$  frente a  $P_{et}CO_2$  junto con un aumento del volumen corriente (VC) y de la frecuencia respiratoria (FR), incrementándose la relación tiempo inspiratorio-tiempo total y volumen corriente-tiempo inspiratorio (gráfico 9).



**Gráfico 9.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta adecuada. En relación con incremento de pEtCO<sub>2</sub> (línea roja), se produce un incremento de la p0.1 (barras) así como un incremento progresivo de la FR y VC (línea azul).

En los casos de pacientes con disfunción del CR no se produce un incremento adecuado de la p0.1 ni de la ventilación minuto frente a los incremento en PetCO<sub>2</sub> (gráfico 10).



**Gráfico 10.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta inadecuada. En relación con incremento de pEtCO<sub>2</sub> (línea roja), no se produce un incremento de la pO<sub>0.1</sub> (barras) ni incremento progresivo de la FR y VC (línea azul).

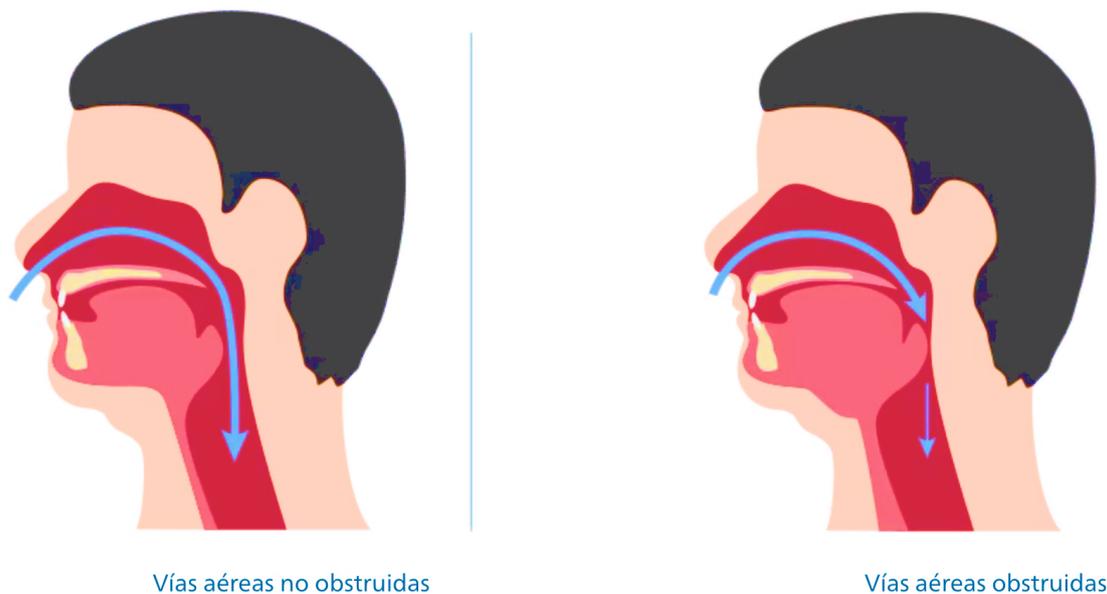
## 1.6 PATOGENIA DEL SOH

La hipercapnia definida como un incremento de la pCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg se produce como consecuencia de una pérdida del equilibrio entre la producción de CO<sub>2</sub> y su eliminación; en el caso del SOH la hipercapnia se debe a hipoventilación siendo su patogenia compleja y multifactorial sin conocerse los mecanismos exactos por los que algunos obesos hipoventilan mientras que la gran mayoría no lo hace.

A continuación se describen los principales mecanismos fisiopatológicos responsables del SOH.

### 1.6.1 AUMENTO DE LA RESISTENCIA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

En pacientes con SOH se ha descrito una mayor resistencia de la vía aérea superior (VAS) comparado con paciente con apnea obstructiva del sueño (AOS) sin hipercapnia. En los pacientes obesos se produce un mayor depósito de tejido adiposo a nivel de la VAS, en el paladar blando, lengua y paredes de orofaringe. Como consecuencia se produce una disminución del área de la faringe aumentando la presión extraluminal y la colapsabilidad de la VAS (20).



**Imagen 3:** Vías áreas no obstruidas vs vías aéreas obstruidas, tomada de: <https://www.philips.es/c-e/hs/sleep-apnea-therapy.html>

### 1.6.2 ALTERACIÓN DE MECÁNICA RESPIRATORIA (20,21)

En pacientes con obesidad se produce una alteración en la función pulmonar en comparación con pacientes sin obesidad.



La ventilación de forma fisiológica se produce por cambios de presión generados como consecuencia del trabajo de los músculos respiratorio y de las condiciones elásticas del tórax, de modo que la fuerza elástica de la caja torácica tiende a la expansión del tórax mientras que la fuerzas elásticas del pulmón tienden al colapso pulmonar.

La capacidad residual funcional (CRF) representa el punto de equilibrio del sistema respiratorio en el que la presión elástica de la caja torácica y del tórax se igualan encontrándose el tórax en situación de reposo. En esta situación de CRF la presión en los alveolos es igual a la atmosférica de forma que no existe flujo aéreo, con la contracción de los músculos inspiratorios se vence la presión elástica del pulmón produciéndose la inspiración. Al alcanzarse el 70% de la capacidad pulmonar total (CPT) la presión elástica de la caja torácica se modifica y se opone a la expansión de tórax, y con el cese del esfuerzo inspiratorio se produce la espiración de una forma pasiva como consecuencia de la presión de retracción elástica pulmonar hasta alcanzar la CRF.

En los obesos la principal alteración de la mecánica respiratoria viene dada por un cambio en las características elásticas de la caja torácica, de forma que se produce un incremento de las resistencias elásticas del pulmón y del tórax produciendo una disminución de la distensibilidad toraco-pulmonar lo que se traduce en un aumento del trabajo respiratorio.

Otro de los cambios observados en la mecánica respiratoria de los pacientes con obesidad es una disminución de la presión inspiratoria máxima, debido a los cambios de configuración del tórax y a una disfunción muscular.



Como consecuencia de ambos fenómenos se produce un aumento del trabajo respiratorio lo que lleva a una mayor fatiga muscular.

Además, en los pacientes con SOH se objetiva atrapamiento aéreo y un incremento de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) la cual se puede medir de forma objetiva mediante incremento la presión de oclusión en la boca a los 100ms de inicio de la inspiración ( $p_{0.1}$ ). Observándose una disminución de los valores de  $p_{0.1}$  respecto a los basales en pacientes con SOH tras tratamiento con presión positiva (22)

Éstas alteraciones de la mecánica respiratoria se traducen en alteraciones que pueden ser estudiadas mediante la realización de pruebas de función pulmonar (PFP) principalmente en el estudio de volúmenes pulmonares, siendo la anomalía más frecuente una disminución del volumen de reserva espiratoria (VRE) con conservación del volumen residual (VR), produciéndose como consecuencia una disminución de la CRF; dicha disminución de VRE tiene una correlación exponencial con el incremento del IMC. La capacidad pulmonar total (CPT) se encuentra conservada en la mayoría de los pacientes y, si bien puede haber una ligera reducción en pacientes con obesidad mórbida, en pacientes con  $CPT < 80\%$  debe descartarse otro trastorno respiratorio asociado.

En cuanto a los hallazgos en espirometría forzada, en pacientes con obesidad el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) puede estar disminuido, normalmente en presencia de un FEV1/FVC normal.

### 1.6.3 RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO

En pacientes con obesidad se ha objetivado una  $p_{0.1}$  elevada así como una respuesta disminuida del CR a la hipercapnia. Además los pacientes con



obesidad muestran un patrón respiratorio más lento y superficial en comparación con pacientes no obesos, probablemente para reducir el trabajo respiratorio.

La disfunción del CR ha sido descrita por Lin et al (23) demostrando una recuperación funcional en 6 pacientes con AOS e hipercapnia en tratamiento con CPAP, de manera que se produjo un cambio en  $p_{0.1}/P_{etCO_2}$  de 0,005 a 0,30  $cmH_2O/KPa$ . Han et al (24) también han descrito en 10 casos una mejoría del CR tras 6 semanas de tratamiento con CPAP de 0,23 a 0,51  $cmH_2O/mmHg$ . Concluyendo ambos estudios que la recuperación de la actividad del CR es completa con tratamiento.

En otro estudio por Fernández et al (25) se estudió la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia en 36 pacientes con SOH tras 6 meses de tratamiento con VMNI, para lo cual sus autores establecieron el valor de referencia de la respuesta del CR medida mediante  $p_{0.1}/P_{etCO_2}$  en base al p25 de una muestra de grupo control sin patología respiratoria siendo de 0,22  $cmH_2O/mmHg$ . En este estudio inicialmente 23 casos presentaban una  $p_{0.1}/P_{etCO_2}$  disminuida (0,11  $cmH_2O/mmHg$ ), y 13 tenían un valor superior al valor de referencia (0,33  $cmH_2O/mmHg$ ). Tras tratamiento con VMNI se objetivó que un 33% de los casos mantenían una disminución de la respuesta del CR. Por lo tanto, en el estudio se objetiva que un subgrupo de pacientes (12) mantenía una función deprimida del CR a pesar del tratamiento con VMNI.

Así pues, en base a los estudios mencionados, podríamos hipotetizar la existencia de diferentes fenotipos en el SOH que puedan ser de ayuda para la individualización del tratamiento (VMNI vs CPAP) y la toma de decisiones



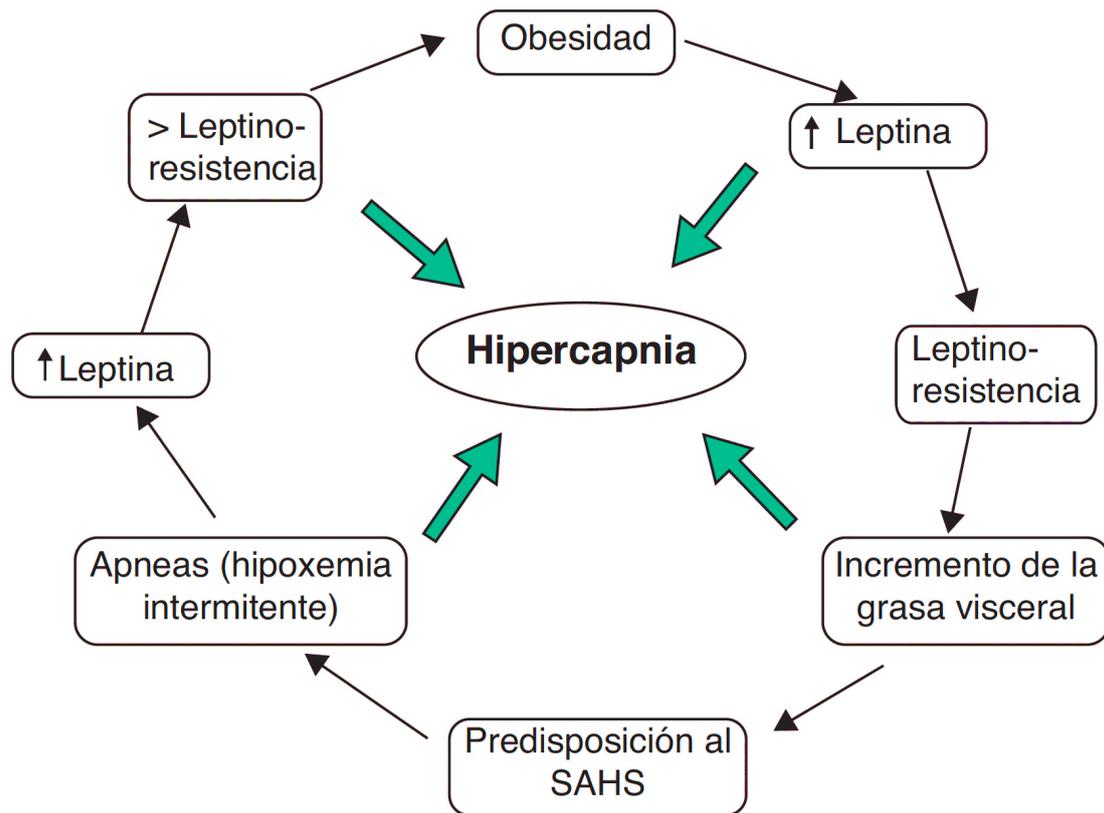
durante el seguimiento como, por ejemplo, en la realización de cambios de dispositivo de presión positiva.

#### 1.6.4 LEPTINA

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos que se produce principalmente en el tejido adiposo blanco y sus receptores se encuentran fundamentalmente en el CR. La leptina interviene en diferentes procesos fisiológicos como: regulación del balance energético, control del apetito y peso corporal, metabolismo de grasas y glúcidos o reproducción (26).

El déficit de leptina se ha asociado en animales de experimentación con obesidad, disminución de la respuesta ventilatoria e hipercapnia diurna (27), la cual se incrementa durante el sueño (28). Se ha relacionado también con una disminución de la capacidad pulmonar, complianza y alteración de la función muscular (29). A raíz de dichos estudios se estableció que la leptina produce un estímulo de la ventilación a nivel de CR.

En pacientes con SOH se ha descrito un incremento de los niveles de leptina en comparación con pacientes obesos sin hipercapnia, de forma que la presencia de hipercapnia a pesar de mayores niveles de leptina sugieren una resistencia a la misma en pacientes con SOH, la cual explicaría porque hay pacientes con obesidad que no presentan hipercapnia y otros si (30).



**Imagen 4:** Leptina e hipoventilación en el obeso. Probables interacciones fisiopatológicas. Fuente: C. Rabec et al / Arch Bronconeumol. 2011; 47(5):252–261

#### 1.6.5 TRASTORNO VENTILATORIO NOCTURNO

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se define como la presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH)  $\geq 15/h$  (predominantemente obstructivas) o la presencia de un IAH  $\geq 5/h$  acompañado de: hipersomnolencia diurna, sueño no reparador cansancio excesivo y/o disminución de la calidad de vida relacionada con el sueño que no se justifica por otras causas (31). La prevalencia de AOS en pacientes con obesidad es un tema controvertido.

En el estudio realizado por Resta et al. (32) demuestran la presencia de AOS en más del 50% (42'1% de los hombres y 15'4% de las mujeres) de la



población obesa con un IMC > 40, y de hipoventilación nocturna hasta en un 29% de pacientes con obesidad severa. Estableciendo un mayor índice de alteración respiratoria, el cual refleja la suma del número de apneas + hipopneas + esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM), en aquellos pacientes obesos con acumulación de grasa en cuello.

En pacientes con SOH se observa frecuentemente un trastorno ventilatorio nocturno siendo el más común la presencia de síndrome de apnea de origen obstructivo en un 90% de los pacientes y en segundo lugar hipoventilación nocturna sin presencia de obstrucción (10%), definida como un incremento de la  $p\text{CO}_2$  durante el sueño en más de 10 mmHg respecto a la vigilia o como una desaturación de oxígeno significativa no explicada por la presencia de apneas o hipopneas.



	<b>SOH</b>	<b>Obesos eucapnicos</b>
<b>FEV1/FVC</b>	Normal	Normal
<b>CPT</b>	Levemente reducida	Normal
<b>CRF</b>	Reducida	Reducida
<b>CV</b>	Marcadamente reducida	Normal/reducida
<b>VRE</b>	Marcadamente reducida	Reducida
<b>Complianza</b>	Marcadamente reducida	Reducida
<b>Trabajo respiratorio</b>	Significativamente aumentado	Aumentado
<b>Impulso respiratorio</b>	Normal	Aumentado
<b>Fuerza músculos inspiratorios</b>	Reducida	Normal
<b>Respuesta centro respiratorio a hipercapnia</b>	Normal/reducida	Normal/aumentada
<b>Bicarbonato sérico</b>	Aumentado	Normal
<b>Leptina</b>	Disminuida	Aumentado

**Tabla 3:** Cambios funcionales en pacientes con SOH frente a pacientes obesos eucapnicos

### 1.7 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL SOH

Los pacientes con SOH presentan un amplio espectro de síntomas que abarcan desde la hipersomnolencia diurna y disnea a signos secundarios a insuficiencia cardiaca (aumento de la presión venosa yugular, hepatomegalia, edemas en miembros inferiores...).

Puesto que el SOH coexiste con trastornos respiratorios del sueño que incrementan la hipoxemia e hipercapnia, muchos pacientes presentan un sueño



fraccionado, como consecuencia de la presencia de arousals relacionados con apneas, alteraciones del ánimo y cefalea matutina. En pacientes con AOS asociado los síntomas incluyen ronquido sonoro y sensación de asfixia nocturna. En aquellos pacientes sin tratamiento puede objetivarse una eritrocitosis secundaria y como consecuencia hipertensión pulmonar. Cabe destacar que en todos los pacientes con SOH se debe estudiar la presencia de AOS asociado ya sea mediante la realización de poligrafía o polisomnografía.

La gasometría arterial es necesaria para confirmar la hipercapnia diurna definitoria del SOH. En ella se objetiva hipercapnia, hipoxemia y niveles elevados de bicarbonato sérico en comparación con pacientes con obesidad pero sin SOH.

En el diagnóstico del paciente con SOH se debe descartar cualquier otra causa que pueda producir hipoventilación por lo que debe realizarse un examen físico preciso para excluir causas mecánicas (miopatías, cifoscoliosis...) o de hipoventilación a nivel central, las cuales podrían producirse como consecuencia, por ejemplo, de un accidente cerebrovascular o enfermedades del sistema nervioso central.

En cuanto a la función pulmonar, como se ha señalado previamente, debe realizarse unas pruebas de función pulmonar (PFP) completas incluyendo espirometría con prueba broncodilatadora, volúmenes pulmonares (mediante pletismografía o dilución de Helio) y, en caso de sospecha, espirometría en decúbito y sedestación para evaluar la función diafragmática. En caso de presentar alteraciones en las PFP habría que valorar realización de otras pruebas complementarias para investigar otras causas de hipoventilación como



podría ser un TAC torácico para detectar enfermedades intersticiales u otras patologías.

## 1.8 MORTALIDAD

La presentación clínica del paciente con SOH es heterogénea encontrándonos desde pacientes paucisintomáticos hasta pacientes en situación de encefalopatía hipercápnica. Cabe destacar que en estudios realizados se ha objetivado una morbimortalidad de hasta un 46% en pacientes con SOH no tratados (33), secundaria a fallo respiratorio o cardiovascular.

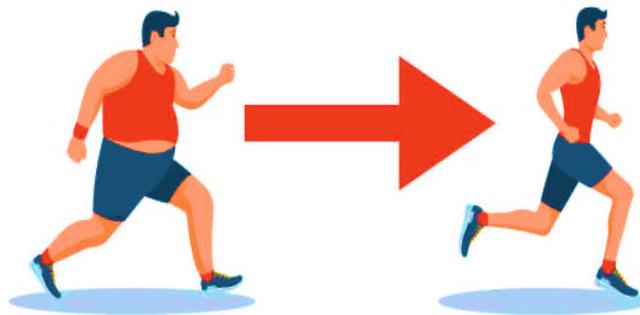
En cuanto a los efectos a largo plazo sobre la mortalidad en pacientes con SOH en tratamientos con presión positiva no hay suficiente evidencia, dado que, si bien algunos autores han realizado estudios de supervivencia, la realización de estudios controlados evaluando el impacto del tratamiento con presión positiva en la mortalidad son de difícil realización. A continuación se exponen algunos estudios realizados en cuanto a la morbimortalidad en pacientes con SOH.

Nowbar et al (34) realizaron un estudio multicéntrico incluyendo todos los pacientes adultos con sospecha de SOH ingresados en 3 hospitales diferentes, objetivando una mortalidad a los 18 meses mayor en pacientes con SOH (23%) frente a pacientes obesos eucápnicos (9%). En el estudio realizado por Borel et al (35) encuentran como mayor factor predictor de mortalidad en pacientes con SOH en tratamiento con VMNI, la comorbilidad cardiovascular. Ojeda et al (36) encuentran cómo único valor predictivo de supervivencia la FVC, observando que a menor FVC menor supervivencia. Budwiser et al (37) realizan un estudio

retrospectivo durante un periodo de 10 años para evaluar la mortalidad a largo plazo en pacientes con SOH en tratamiento con VMNI, encontrando en su muestra una mortalidad del 12,7% y resultando como factores predictivos de supervivencia la PaO<sub>2</sub> inicial, pH y marcadores de inflamación (leucocitosis y proteína C reactiva), de modo que aquellos pacientes con PaO<sub>2</sub><50 mmHg, pH≥7,44, PCR ≥ 5.1 mg/L y leucocitos ≥ 7.8x10<sup>3</sup> μl<sup>-1</sup> presentan peor pronóstico.

## 1.9 TRATAMIENTO

### 1.9.1 PÉRDIDA DE PESO



El tratamiento ideal para el SOH es la pérdida de peso. Pérdidas de peso sustanciales desde 10 kg han demostrado mejoría significativa en la función pulmonar, reducción de la hipercapnia diurna así como mejoría de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia(38). En pacientes con SOH y AOS asociado la pérdida de peso disminuye el número de apneas e hipopneas así como la desaturación asociada, lo cual conduce a una mejoría de la hipercapnia diurna (39).

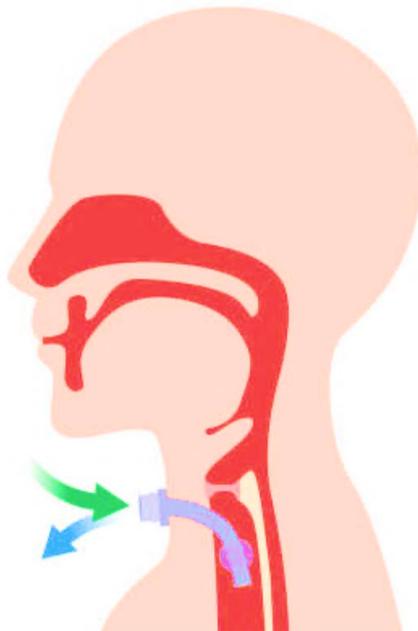
El National Institute of Health (NIH) en Estados Unidos elaboró en 1991 un consenso el cual sigue utilizándose hoy en día, en el que ese establece que

en pacientes con  $IMC >40\text{kg/m}^2$  o  $IMC >35\text{ kg/m}^2$  con comorbilidades, entre las que se incluye el SOH, se recomienda tratamiento quirúrgico bariátrico (40).

Si bien la pérdida de peso es el tratamiento ideal, éste no debe ser utilizado como tratamiento inicial único debiendo tener en cuenta otras opciones terapéuticas.

### 1.9.2 TRAQUEOTOMÍA

La traqueotomía es una técnica quirúrgica que consiste en la apertura de la pared anterior de la tráquea y fijación a la piel, produciéndose una disminución de la resistencia de la VAS al permitir el paso de aire directo desde el ambiente a la tráquea.



**Imagen 5:** Ilustración traqueotomía con paso de aire desde ambiente a la tráquea

A finales de los años 60 Kuhlo et al (41) demostraron que la hipersomnolencia que se produce en pacientes con Síndrome Pickwick era



secundaria a la interrupción del sueño debido a una respiración anormal causada por obstrucción en la VAS. Kuhlo et al (41) fueron los primeros en describir el tratamiento del paciente con Síndrome Pickwick mediante traqueotomía. A lo largo de los siguientes años se realizaron más estudios demostrando la efectividad de la traqueotomía con efecto a largo plazo (42,43) produciendo mejoría de los efectos cardiovasculares inducidos por el AOS. (44)

Sin embargo, en pacientes obesos con  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  en los cuales se objetiva hipoventilación, definida como incremento de  $p\text{CO}_2$ , la traqueotomía es un tratamiento insuficiente precisando tratamiento con presión positiva(45).

Así pues, hoy en día el tratamiento quirúrgico mediante traqueotomía. si bien ha demostrado efectos beneficiosos tanto en adultos (46) como en niños (47), se considera tratamiento de última línea en el paciente con AOS realizándose cuando no se produce mejoría con otro tipo de tratamientos (pérdida de peso, dispositivos de presión positiva...)

### 1.9.3 DISPOSITIVOS DE PRESIÓN POSITIVA: VMNI Y CPAP

En el tratamiento del SOH es preciso la utilización de sistemas de presión durante el sueño en forma de presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) o de ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

La utilización de CPAP consiste en la administración de un presión de aire positiva en las vías aéreas constante a través de una mascarilla de modo que mejora la colapsabilidad de la vía aérea superior en pacientes con SOH a la vez que ha demostrado mejoría de la respuesta del CR a la hipercapnia (23,24) y mejoría de la capacidad pulmonar disminuyendo la PEEP intrínseca (22), así como favoreciendo la resolución de atelectasias. Por el otro lado, la VMNI es un

sistema de doble presión administrado aire cuando el paciente inspira (IPAP) y durante la espiración (EPAP) de forma que se produce una mejoría en intercambio gaseosos objetivada en gasometría arterial, mejoría de la poliglobulia así como de la función respiratoria y de la respuesta del CR a la hipercapnia (36).



**Imagen 6:** Ejemplos de dispositivos de CPAP, A: DreamStation y B: Airsense



**Imagen 7:** Ejemplos de dispositivos de VMNI: A: Vivo 55, B: Stellar y C: Astral

A pesar de estudios realizados, hoy en día no hay una evidencia científica clara que permita generalizar la elección de uno u otro tratamiento como primera opción ya que en el SOH se encuentran englobados diferentes escenarios no estando totalmente definida la superioridad de una modalidad sobre la otra. Más adelante se exponen estudios realizados comparando cambios en estilo de vida,



tratamiento con CPAP o VMNI así como diferentes modos de tratamiento con VMNI.

En el momento actual existen distintas posibilidades para el manejo en la práctica clínica de los pacientes con SOH. Dada la presencia de hipercapnia y el frecuente diagnóstico de SOH en situación de agudización, la tendencia actual es la utilización de VMNI como tratamiento de primera línea pudiendo realizarse un cambio a CPAP por criterios clínicos. En otros casos se opta por la utilización de CPAP o VMNI en función de que el paciente presente AOS asociado o no respectivamente. Sin embargo, en ninguna de la dos situaciones anteriormente expuestas se dispone de un criterio objetivo que motive la elección de uno u otro dispositivo. Tras el tratamiento en fase aguda debemos preguntarnos qué tipo de tratamiento es el mejor para el paciente con SOH de forma crónica.

Puesto que estos pacientes pueden evolucionar a lo largo de la enfermedad la obtención de nuevos datos podría aportar información relevante para establecer cuál es el tratamiento más oportuno en cada paciente. Es conocida que la pérdida de peso en pacientes con SOH puede promover cambios en el tratamiento, permitiendo incluso en algunos casos la retirada del mismo. Otro dato a tener en cuenta podría ser el estudio de la respuesta del CR puesto que se ha demostrado en estudios realizados una recuperación funcional del mismo tras tratamiento con VMNI (23–25).

#### 1.9.4 COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS

Se han realizado diversos estudios en los cuales se compara el tratamiento con VMNI o CPAP frente a cambios en estilo de vida y diferentes modos en tratamiento con VMNI en pacientes con SOH. A continuación se



exponen los principales estudios disponibles en la literatura para lo cual se diferencian en tres categorías: VMNI vs cambios en estilo de vida, VMNI vs CPAP y comparación entre diferentes modalidades de VMNI

#### 1.9.4.1 VMNI VS CAMBIOS EN ESTILO DE VIDA

En un estudio realizado por Borel et al (49) compararon la eficacia de realización de cambios higiénico-dietéticos frente a tratamiento con VMNI incluyendo un total de 35 pacientes con SOH comparando cambios en gasometría arterial, hipersomnolencia diurna, marcados metabólicos e inflamatorios. Los autores concluyeron que aunque se produjo mejoría en valores de gasometría y T90 no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y no se produjeron cambios en los marcadores de inflamación, metabólicos y cardiovasculares.

En un estudio realizado en 2015 por Masa et al (50) se compara tratamiento con VMNI o CPAP frente a cambios en estilo de vida en pacientes con SOH y AOS severo asociado definido como un IAH  $\geq 30$ . Se incluyeron un total de 221 pacientes aleatorizando el tratamiento entre CPAP o VMNI y tomando como grupo control pacientes en los cuales sólo se realizaron modificaciones en estilo de vida, las cuales consistían en dieta de 1000 kcal y correctos hábitos de sueño (no consumo de alcohol ni sedantes, hábitos regulares de sueño...). Tanto en pacientes con uso de CPAP o VMNI se introdujeron los mismos cambios en estilo vida y en todos ellos oxigenoterapia suplementaria si era preciso para mantener una saturación de entre 88-92%. Tras dos meses se compararon cambios en gasometría arterial, síntomas clínicos, polisomnográficos, espirometría, TM6M, adherencia, calidad vida y



efecto secundarios. Como resultados se observó una mejoría en la PaCO<sub>2</sub> en los tres tipos de tratamiento siendo mayor en los pacientes en tratamiento con VMNI y estadísticamente significativa frente al grupo control, pero no frente al tratamiento con CPAP. Los valores de bicarbonato sólo mejoraron en pacientes en tratamiento con VMNI y CPAP y en éstos también se objetivó mejoría de la PaO<sub>2</sub>, ESE y FOSQ sin diferencias significativas entre ambos. En cuanto a los parámetros polisomnográficos se observó una mejoría estadísticamente significativa entre en control y los otros dos grupos en todos los parámetros, incluyendo IAH y T90, excepto en tiempo de sueño y eficiencia. Los autores concluyeron que tanto el tratamiento con VMNI como con CPAP es superior a cambios en estilo de vida con mejoría de los síntomas y de datos polisomnográficos, sin establecerse la superioridad de la CPAP o VMNI.

Posteriormente en 2016 Masa et al (51) realizaron un estudio en pacientes con SOH sin AOS grave comparando el tratamiento con VMNI frente a cambios en estilo de vida. En él se incluyeron un total de 86 pacientes aleatorizándose el tratamiento entre modificaciones en estilo de vida exclusivamente o incluyendo tratamiento con VMNI en modo presión de soporte con volumen asegurado; en ambos grupos se introdujo oxigenoterapia si era necesaria para mantener una saturación de entre 88-92%. Tras dos meses se compararon ambos grupos y se objetivó una mejoría estadísticamente significativa en la PaCO<sub>2</sub> y niveles de bicarbonato en pacientes con tratamiento con VMNI. Se produjo un mayor incremento de la PaO<sub>2</sub> en los pacientes con VMNI sin observarse diferencia significativa frente al grupo control, así como mejoría en el TM6M. Lo mismo se objetivó en cuanto a la mejoría en ESE y HRQL, con mejoría en ambos grupos sin diferencias significativas. Si que se objetivaron diferencias significativas en



somnolencia diurna y sueño poco reparador así como en IAH, arousals y T90, con una mejoría superior en los pacientes con VMNI frente al grupo control. En cuanto a la necesidad de oxígeno suplementario no se objetivaron diferencias significativas en ambos grupos. Como conclusión se estableció que en aquellos con pacientes con SOH sin AOS grave asociado el tratamiento con VMNI es más efectivo que modificaciones en estilo de vida.

#### 1.9.4.2 VMNI VS CPAP

En el estudio realizado por Piper et al (52) se comparó el tratamiento con VMNI frente a CPAP en una cohorte de pacientes con SOH sin hipoventilación nocturna persistente tras tratamiento de prueba con CPAP. Se incluyeron un total de 36 pacientes aleatorizándose el tratamiento entre CPAP (18) o VMNI (18), tras 3 meses se objetivó disminución de la hipercapnia diurna en ambos grupos así como del bicarbonato sin objetivarse diferencias significativas entre el tratamiento con CPAP o VMNI. También se objetivó disminución de peso y mejoría de la hipersomnolencia de diurna sin diferencias significativas entre ambos grupos, aunque la mejoría en la calidad de sueño fue mayor en aquellos pacientes en tratamiento con VMNI. Como conclusión se determinó que tanto la CPAP como la VMNI son efectivas en el tratamiento del SOH sin hipoventilación nocturna.

En 2015, tal y como se ha explicado previamente Masa et al (50) realizaron un estudio de comparación de VMNI vs CPAP vs limitaciones al estilo de vida teniendo como conclusión una superioridad en ambos dispositivos de presión positiva frente a cambios en estilo de vida.



Howard et al (53) en 2017 realizaron un estudio en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico reciente de SOH aleatorizando el tratamiento entre VMNI o CPAP. Tras 3 meses de seguimiento se objetivó mejoría con ambos tipos de dispositivos en la PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, bicarbonato y escala de somnolencia de Epworth sin encontrarse diferencias significativas. También se objetivó disminución de peso en ambos grupos y no hubo diferencias en cuanto a la tolerancia al tratamiento.

Orfanos et al (48) realizaron un estudio prospectivo incluyendo un total de 22 pacientes con SOH y AOS moderado-severo a los cuales se realizó cambio de tratamiento de VMNI a CPAP tras 2 meses sin objetivarse diferencias significativas tras el cambio en IAH, gasometría diurna, pulsioximetría nocturna, capnografía, fuga media y tolerancia. Además el 80% de los paciente preferían el tratamiento con CPAP frente a VMNI. Como conclusión se estableció que en aquellos pacientes con SOH y AOS concomitante se puede realizar un cambio de VMNI a CPAP manteniendo la eficacia.

En 2019 Masa et al (54) publicaron un estudio multicéntrico randomizado incluyendo pacientes con SOH y AOS asociado con un IAH  $\geq$  30/h a los cuales se inició tratamiento de forma randomizada con VMNI o CPAP con un seguimiento de 5 años de media. Tras el periodo de seguimiento no se objetivaron diferencias entre los 97 pacientes en tratamiento con VMNI vs los 107 pacientes en tratamiento con CPAP en cuanto a días de ingreso hospitalario siendo de 1.44 (DE 3.07) en el grupo en tratamiento con VMNI vs 1.63 (DE 3.74) en el grupo en tratamiento con CPAP. En base a la ausencia de diferencias significativas en días de ingreso hospitalario así como de situaciones adversas



entre ambos grupos, los autores concluyen que dado que el tratamiento con VMNI y CPAP tienen una efectividad similar a largo plazo y puesto que el tratamiento con CPAP es más sencillos y barato, éste debería ser el tratamiento de primera línea en pacientes con SOH estables y AOS severo asociado.

Posteriormente Masa et al. (55) realizaron un estudio post hoc sobre la misma base de pacientes para analizar la efectividad del tratamiento con CPAP vs VMNI en función del grado de severidad de hipoventilación, definida por la presencia de valores de  $\text{PaCO}_2 \geq 50$  mmHg o menores, concluyendo que ambos dispositivos tienen efectos similares a largo plazo en la mejora de las cifras de  $\text{PaCO}_2$  y  $\text{PaO}_2$  independientemente de los valores al inicio del tratamiento, por lo que se recomienda que la decisión de iniciar tratamiento con VMNI o CPAP no debe estar basada únicamente en los valores iniciales de  $\text{PaCO}_2$ .

Actualmente se está desarrollando un estudio aleatorizado promovido por Lopez-Jimenez et al (56) cuyo objetivo es evaluar la eficacia del tratamiento con CPAP, VMNI o estilo de vida saludable (medidas higiénico-dietéticas) en pacientes con SOH estable.

#### 1.9.4.3 TIPO DE PARAMETRÍA EN VMNI

Además de realizarse estudios de comparación entre tratamiento conservador con cambios en estilo de vida frente a CPAP o VMNI se han realizado estudios centrados en el tratamiento de pacientes con SOH con VMNI en diferentes modalidades. Estos estudios se basan principalmente en la teoría de que el uso de VMNI en modo volumen asegurado (AVAPS) podría ser más efectivo en el tratamiento de pacientes con SOH que la VMNI en modo de presión de soporte fija (PS), hipotetizando que ésta modalidad de VMNI no permite una



adecuada ventilación durante el sueño frente a la ventilación modo AVAPS la cual proporciona un volumen establecido previamente en el dispositivo y que podría ser más efectiva.

En 2006 Storre et al (57) estudiaron el tratamiento con VMNI modo ST frente al modo AVAPS en pacientes con SOH y AOS asociado en los que se había objetivado fracaso del tratamiento con CPAP. Tras 6 semanas de seguimiento se objetivó que en el grupo en tratamiento con VMNI en modo AVAPS se producía una disminución significativa del  $PtcCO_2$  la cual no se producía en el grupo en tratamiento con VMNI modo ST. Sin embargo, dicha disminución de la  $PtcCO_2$  no conlleva un beneficio clínico objetivado en la calidad del sueño de los pacientes en tratamiento en modo AVAPS frente aquellos en modo ST. Tampoco se objetivaron cambios estadísticamente significativos en la  $pO_2$  entre ambos grupos.

Murphy et al (58) realizaron un estudio en 2012 comparando el tratamiento con VMNI modo AVAPS frente a una PS fija en pacientes con SOH con un IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>. En total se incluyeron 50 pacientes iniciándose tratamiento con VMNI modo AVAPS en 25 y modo PS fija en otros 25. Tras 3 meses de seguimiento se objetivó mejoría en el intercambio gaseoso ( $pO_2$  y  $pCO_2$ ,  $HCO_3$ ), valores espirométricos, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) e hipersomnolencia diurna en ambos grupos, sin diferencia significativa entre ellos. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la parametría ventilatoria. Como conclusión se estableció que la ventilación en modo AVAPS es tan efectiva como la VMNI modo PS en pacientes con SOH.



En base a estos estudios, parece que no existen diferencias significativas entre la utilización de VMNI modo AVAPS o PS en pacientes con SOH siendo ambos igual de eficaces.

Tras exponer los fundamentos del diagnóstico del SOH y sus posibles tratamientos así como la diferencias entre ellos en el siguiente apartado se establece la justificación del estudio y planteamiento de la hipótesis así como los objetivos.



Universidad de  
Oviedo



## 2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



Universidad de  
Oviedo



## 2.1 JUSTIFICACIÓN

Hoy en día la obesidad se considera un problema de salud pública con un incremento de su prevalencia y con ello de las enfermedades asociadas como el SOH.

Entre los tratamientos disponibles es preciso la utilización de dispositivos de presión positiva ya sea mediante CPAP o VMNI. Revisando la literatura existente, existe evidencia de que el tratamiento con CPAP o VMNI es superior a cambios en estilo de vida (49–51), sin embargo no hay unos criterios claramente establecidos para la elección de la modalidad de tratamiento con uno u otro dispositivo (50,52,53,56) o del tipo de modalidad de VMNI (AVAPS vs ST) (57,58). Además, debemos tener en cuenta que a lo largo de la evolución de los pacientes con SOH se pueden producir variaciones en el curso de la enfermedad y por lo tanto de su tratamiento sin existir un consenso sobre los pasos a seguir para realizar cambios terapéuticos en esos pacientes.

Debido a ello nos planteamos que se pueden estudiar técnicas las cuales, partiendo de una base fisiopatológica, permitan actuar en base a criterios objetivos en la toma de decisiones para el inicio del tratamiento o realización de cambios del mismo a lo largo de la evolución del paciente con SOH.

## 2.2 HIPÓTESIS

Para la realización del estudio se plantean las siguientes hipótesis:

- El estudio de la función del CR en pacientes con SOH podría proporcionar criterios objetivos para la selección de la modalidad terapéutica adecuada.



- En el manejo a largo plazo de los pacientes con SOH el estudio funcional del CR puede proporcionar datos objetivos que el clínico podría usar para la toma de decisiones sobre el tratamiento a largo plazo en el tratamiento del SOH.

### 2.3 OBJETIVOS

- Realizar un análisis descriptivo de una cohorte de pacientes con SOH.
- Medir la respuesta a la hipercapnia en pacientes con SOH.
- Analizar la existencia de alteraciones ventilatorias nocturnas en pacientes con SOH.
- Establecer diferencias entre individuos con SOH tratados inicialmente con VMNI vs CPAP.
- Establecer diferencias entre individuos con SOH tratados a largo plazo con VMNI vs CPAP
- Analizar cambios en el CR en una cohorte de individuos con SOH tras tratamiento con presión positiva.
- Analizar diferencias entre individuos con SOH con respuesta adecuada o inadecuada del CR a la hipercapnia tras tratamiento con dispositivos de presión positiva.
- Analizar el papel de la respuesta del CR a la hipercapnia en el ajuste del tipo de tratamiento con presión positiva en una cohorte de pacientes con SOH.



## 3 MATERIAL Y MÉTODOS

---



Universidad de  
Oviedo



### 3.1 ESTUDIO

Para la realización del presente trabajo se diseñó un estudio prospectivo observacional incluyendo pacientes con SOH valorados en primera consulta y a seguimiento en la Consulta de Ventilación Mecánica no Invasiva del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). El HUCA es un hospital de tercer nivel situado en Oviedo (Principado de Asturias) que atiende un área sanitaria de aproximadamente 400.00 habitantes y constituye el hospital de referencia para todo Asturias en múltiples patologías entre las cuales se encuentra la consulta de VMNI.

Para la realización del estudio se solicitó la aprobación del Comité de Ética del Principado de Asturias (Anexo nº1) y, tras explicación del estudio por parte del investigador principal, consentimiento informado escrito (Anexo nº2) a todos los participantes.

En el diseño del estudio, tal y como se explica posteriormente, se realizan pruebas de función pulmonar a todos los participantes incluyendo entre ellas una prueba de respuesta a la a hipercapnia del centro respiratorio (PRH) al inicio del tratamiento con CPAP o VMNI y una segunda prueba en función del resultado de la misma al cabo de un periodo mínimo de 3 meses. A todos los participantes se les realiza también un estudio de sueño mediante poligrafía respiratoria domiciliaria o polisomnografía, así como obtención de muestra de sangre para realización de gasometría arterial



A lo largo del estudio se realizan cambios de tratamiento de VMNI a CPAP o viceversa en función de las necesidades del paciente como consecuencia de la evolución de la enfermedad tal y como se explicará posteriormente.

## 3.2 PACIENTES

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes con SOH valorados en la consulta de VMNI del servicio de Neumología del HUCA entre 2018 y 2020 siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### 3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Seguimiento en consulta de VMNI del HUCA
- Edad  $\geq 18$  años
- Diagnóstico establecido de SOH definido como  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  e hipercapnia diurna ( $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ )
- Aceptación del paciente de inclusión en el estudio y firma del consentimiento informado

### 3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Obstrucción aérea grave al flujo aéreo definida por  $FEV1 < 50\%$  y  $FEV1/FVC < 70$
- Coexistencia de otras patologías susceptibles de causar insuficiencia respiratoria como:
  - o Enfermedades neuromusculares
  - o Alteraciones de caja torácica...
- Incapacidad para comprender el estudio y/o firma de consentimiento informado.



- Incapacidad para la realización de pruebas de función pulmonar
- Negativa a la realización de estudios de sueño (poligrafía o polisomnografía)
- Imposibilidad para realizar seguimiento en consulta de VMNI del HUCA

### 3.3 PROCEDIMIENTOS

#### 3.3.1 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR:

Todos los pacientes incluidos en el estudio son sometidos de forma rutinaria a pruebas de función pulmonar (PFP) realizadas en el laboratorio de función pulmonar (LFP) del HUCA. Previo a la realización de los mismos se realiza de forma diaria calibración de los equipos con jeringa de tres litros así como medición de talla y peso de cada sujeto, tal y como se establece en protocolo de normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (59). Los criterios de aceptación de las maniobras realizadas en las PFP siguen las recomendaciones de SEPAR, American Thoracic Society (ATS) y European Respiratory Society (ERS) (60), y todo los dispositivos utilizados cumplen con la especificaciones requeridas por SEPAR (59), ATS y ERS (60).

Para la evaluación de la función pulmonar se realizaron las siguientes pruebas:

##### 3.3.1.1 Espirometría forzada:

La espirometría es una prueba básica en el estudio de la función pulmonar mediante la cual se mide el volumen de aire que se puede movilizar en función



del tiempo, obteniendo así una representación gráfica de curva volumen/tiempo (imagen 8.B) y flujo/volumen (imagen 8.C). Para la realización de la espirometría se debe colocar al paciente sentado con pinzas nasales de forma que respire a través de una boquilla. La maniobra correcta consiste en tres fases: en primer lugar una inspiración máxima, lenta y progresiva, seguida de una maniobra espiratoria máxima, rápida y forzada hasta realizar vaciado completo de los pulmones finalizando con una maniobra inspiratoria rápida y en esfuerzo máximo.

En el presente estudio ésta prueba es realizada por técnicos del LFP con formación específica y amplia experiencia en la realización de pruebas de función pulmonar tal y como se establece en los protocolos de normativa SEPAR y siguiendo los criterios de aceptación de SEPAR (59,61), ATS y ERS (60), para su realización se utilizó el dispositivo Micro 5000 Mip-Mep device (Medisoft) y como valores de referencia los recomendados por SEPAR (59).

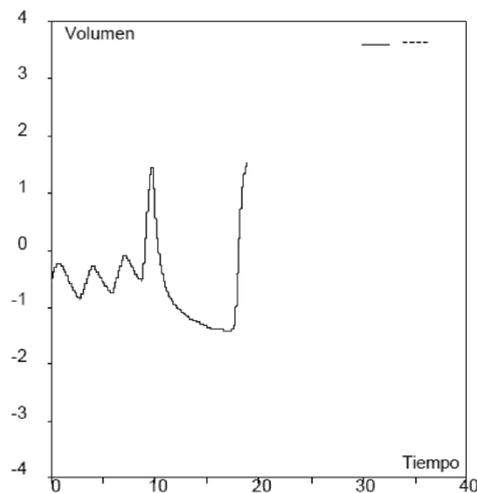
### 3.3.1.2 Medición de volúmenes pulmonares estáticos:

Para la medición de volúmenes pulmonares estáticos en el LFP del HUCA se disponen de dos tipos de equipos mediante técnica de dilución de Helio o pletismografía corporal. Para su realización se utilizó, en función de las características del individuo y/o disponibilidad del dispositivo en el momento de la realización uno u otro dispositivo indistintamente. A continuación se explican los fundamentos y método de realización de cada una de las técnicas.

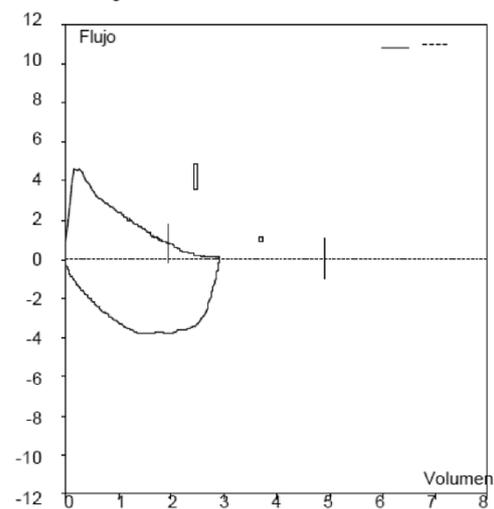
#### **ESPIROMETRÍA FORZADA A**

	Pre	Teórico	%Teórico
FVC(L)	2,87	4,91	58
FEV1(L)	1,95	3,72	52
FEV1/FVC(%)	67,87	73,99	92
PEF(L/S)	4,57	9,49	48
MEF(L/S)	1,27	3,08	41
MEF25(L/S)	0,46	0,99	47
F50Ex/In(%)	39,84	---	---
FVC ins(L)	2,90	---	---

**Curva Volúmen/Tiempo B**



**Curva Flujo / Volúmen C**



**Imagen 8:** Ejemplo de resultado de espirometría con: 8.A: valores absolutos, teóricos, % teórico y Límite inferior de Normalidad (LIN), 8.B: curva flujo/volúmenes y 8.C: curva volumen/tiempo



### 3.3.1.2.1 Pletismografía corporal (61,62):

Se fundamenta en la ley de Boyle-Mariote por la cual se establece que en un sistema cerrado a temperatura constante el producto de la presión (P) por el volumen (V) del gas es siempre constante (k) según se indica en la siguiente fórmula matemática:

$$P \times V = k$$

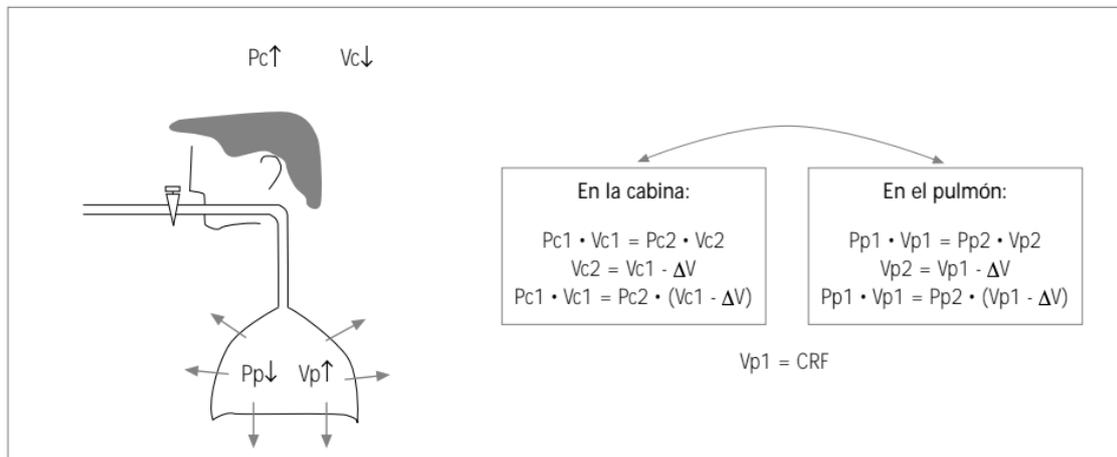
Por lo que, si en un sistema cerrado cambiamos P o V, como su producto permanece constante se mantendrá la siguiente igualdad:

$$P1 \times V1 = P2 \times V2$$

En comparación con la técnica de dilución de helio como ventaja la pletismografía es más precisa, reproducible y rápida, como desventaja se debe realizar en un sistema de cerrado para lo cual el paciente debe estar en una cabina hermética y rígida lo cual no siempre es posible en pacientes con obesidad extrema.

En el presente estudio la pletismografía corporal se realizó con el dispositivo Body Box Model 5500 (Medisoft), por técnicos con formación específica y amplia experiencia en la realización de PFP, según los protocolos de normativa y siguiendo los criterios de aceptación de SEPAR (59,61), ATS y ERS (60). Como valores de referencia se utilizaron los recomendados por

SEPAR (61). Los resultados obtenidos se expresan como valores absoluto y porcentajes respecto a teórico (imagen 10).

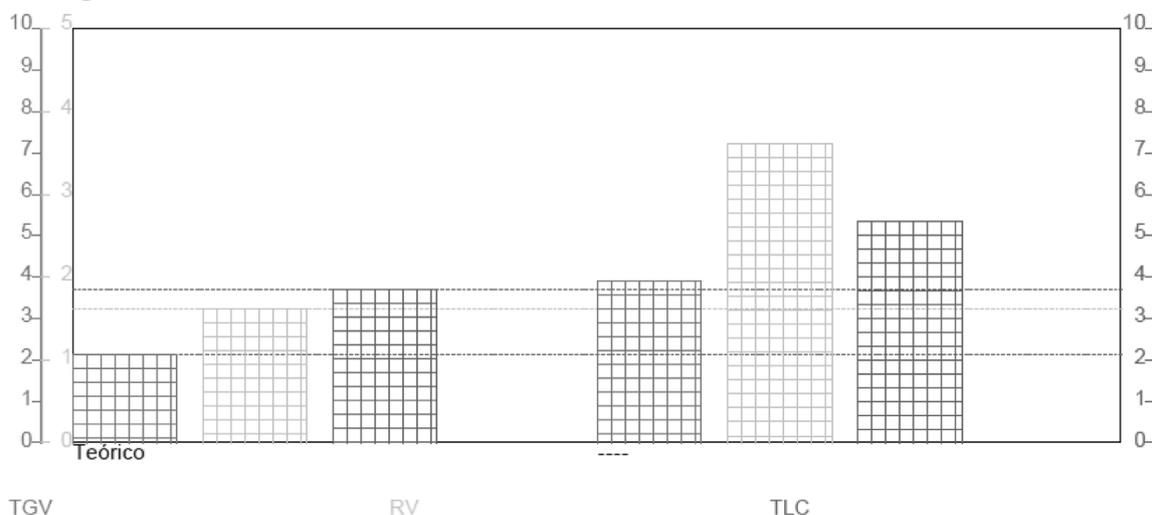


**Imagen 9:** Técnica de determinación de volúmenes por pletismografía. Tomada de: Exploración funcional II. Volúmenes pulmonares, resistencias, difusión, presiones musculares, distensibilidad. Bodineau JLLC, Muñoz AA, Polo CG. (56)

**VOLÚMENES PULMONARES (PLETISMOGRAFÍA)**

	Pre	Teórico	%Teórico
TGV(L)	3,93	2,16	182
ERV(tlc)(L)	0,27	1,09	24
FRC(tlc)(L)	3,88	1,87	208
RV(L)	3,62	1,63	222
VC (tlc)(L)	1,76	2,30	77
TLC(L)	5,38	3,74	144
RV/TLC(%)	67,22	42,97	156

**Histograma TGV**



**Imagen 10.** Ejemplo de medición de volúmenes pulmonares mediante pletismografía. Fuente propia.



### 3.3.1.2.2 Dilución de Helio:

El método de dilución de helio (He) en un circuito cerrado tiene su base la práctica insolubilidad de este gas en los tejidos y en la ley de conservación de masas, por el cuál que se procede a equilibrar con el volumen pulmonar un circuito cerrado que contiene un volumen conocido de gas con una fracción predeterminada de He.

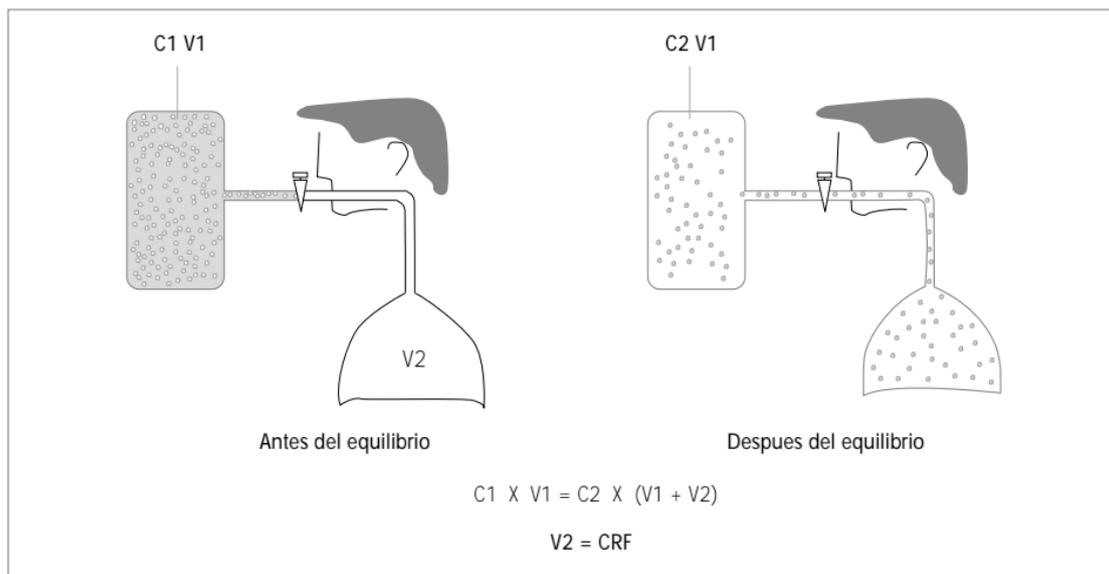
Mediante esta técnica (imagen 11) el sujeto inhala un volumen de gas conocido ( $V_1$ ) con una concentración conocida ( $C_1$ ) de He, de forma que el He se mezcla de con el aire del pulmón variando su concentración y permite el cálculo de los volúmenes estáticos ( $V_2$ ) mediante la siguiente ecuación:

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times (V_1 + V_2)$$

Las ventajas de la técnica de dilución de He frente a la pletismografía son la necesidad de un menor espacio físico para su realización y que es más barato, sin embargo es una técnica que precisa más tiempo para su realización.

La medición de volúmenes pulmonares mediante método de dilución de He, al igual que la espirometría forzada y la pletismografía pulmonar, se realizó por técnicos con formación específica y amplia experiencia en la realización de pruebas de función pulmonar, según los protocolos de normativa y siguiendo los criterios de aceptación de SEPAR (59,61), ATS y ERS (60).

El dispositivo utilizado fue Hyp'Air compact device (Medisoft) y como valores de referencia se utilizaron los recomendados por SEPAR (61). Los resultados obtenidos se expresan como valores absoluto y porcentajes respecto a teórico (imagen 12)

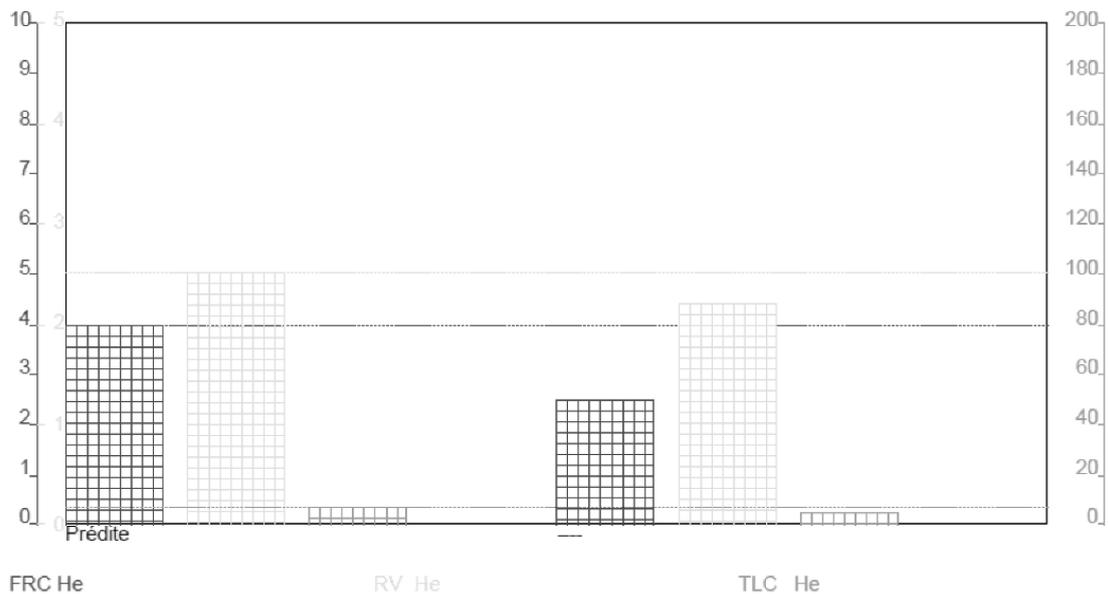


**Imagen 11.** Técnica de determinación de volúmenes por dilución de gases. Tomada de: Exploración funcional II. Volúmenes pulmonares, resistencias, difusión, presiones musculares, distensibilidad. Bodineau JLLC, Muñoz AA, Polo CG. (62)

### VOLUMENES PULMONARES (Dilución He)

	Mesurat	Teòric	%Teòric
VC(L)	2,54	5,07	50
TLC He(L)	4,61	7,60	61
RV He(L)	2,07	2,53	82
RV/TLC He(%)	44,93	34,23	131
FRC He(L)	2,29	3,98	57
ERV He(L)	0,21	1,45	15
IC He(L)	2,33	2,95	79

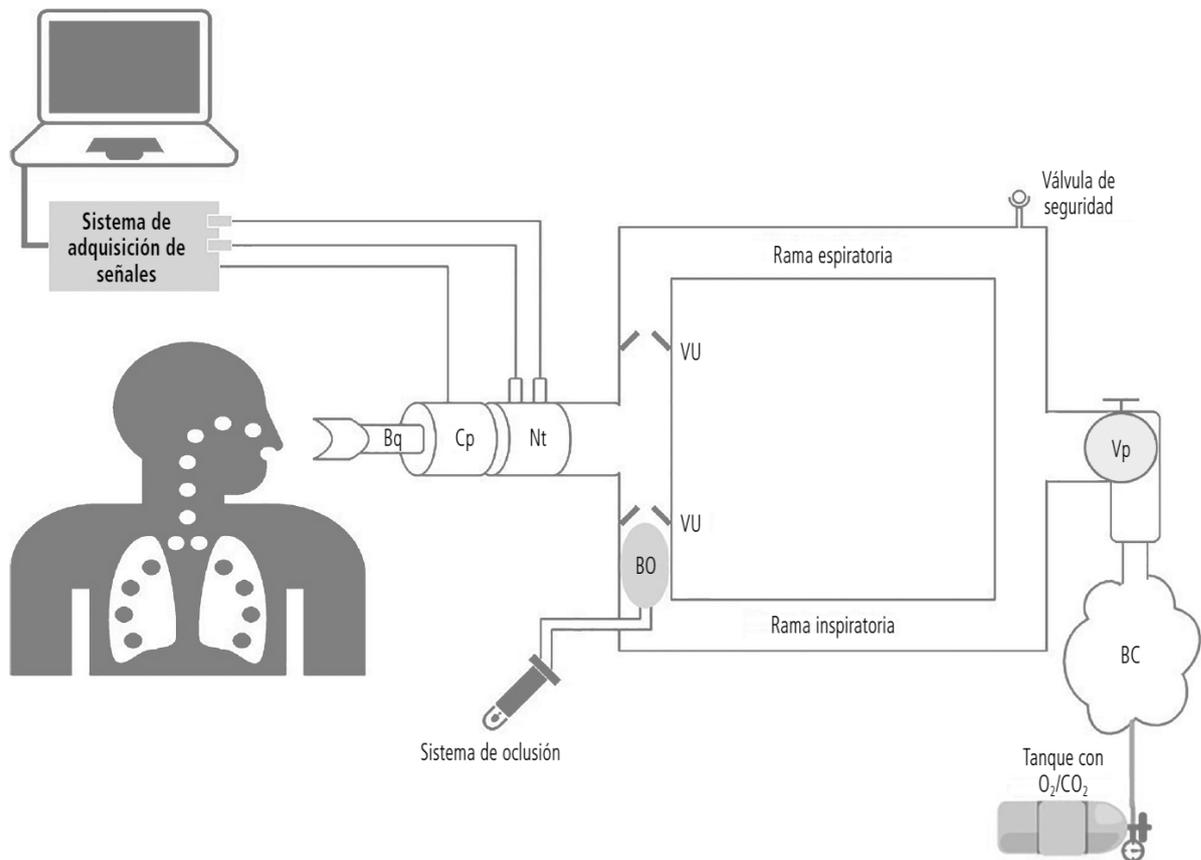
#### HISTOGRAMA frc



**Imagen 12.** Ejemplo de medición de volúmenes pulmonares mediante técnica de dilución de Helio (Dilución He). Fuente propia

#### 3.3.1.3 Evaluación del centro respiratorio:

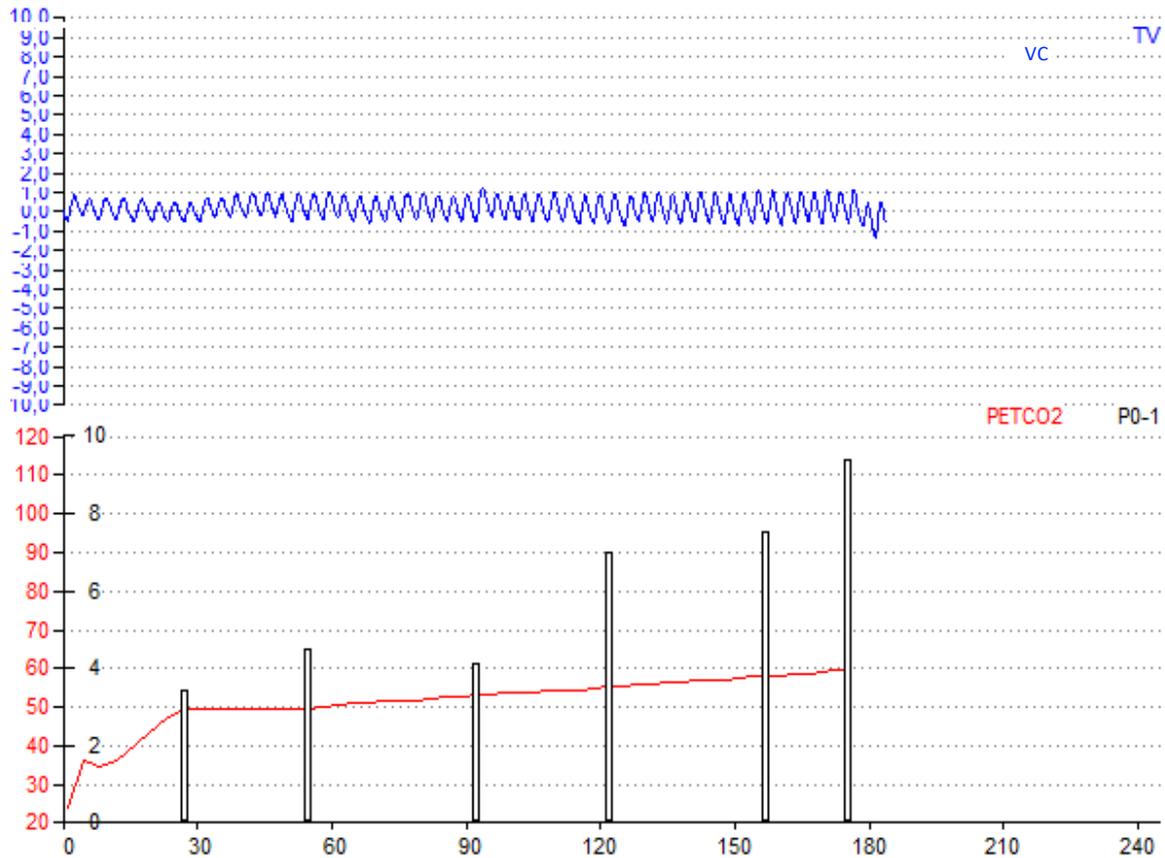
La evaluación del centro respiratoria (CR) a la hipercapnia se realizó mediante modificación del método descrito por Read (19). El método de reinhalación de aire espirado se basa en que el sujeto respira su propio aire espirado, de forma que el aire inspirado tiene una concentración progresivamente mayor de CO<sub>2</sub> y menor de O<sub>2</sub>, consiguiendo una situación de hipoxia e hipercapnia.



**Imagen 13.** Circuito de reinhalación. Tomada de: Estudio de la quimiosensibilidad al CO<sub>2</sub> (63)

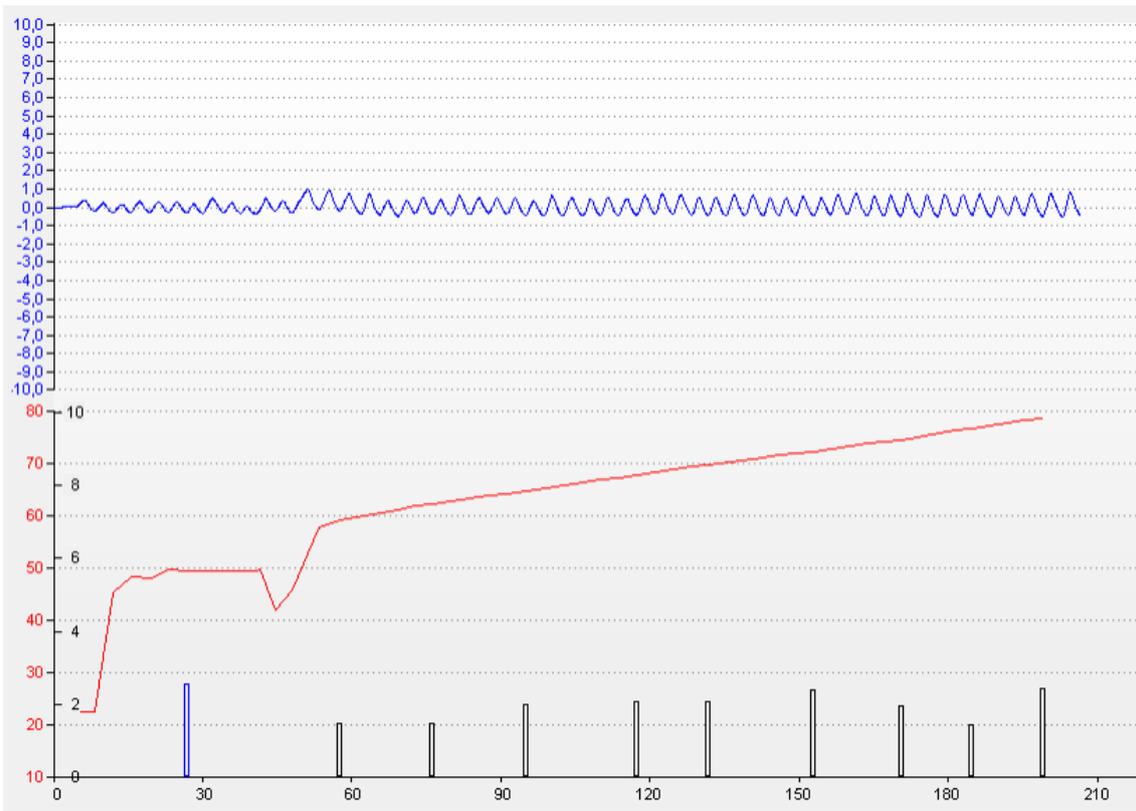
*\*NT= Neumotacógrafo, Cp=Capnógrafo, Bq=boquilla, BO=balón de oclusión, VU= válvula unidireccional, BC= bolsa colectora, VP = válvula de paso de gases*

En condiciones normales, cuando se somete a un paciente a un estímulo hipercápnico se produce un incremento progresivo de la P<sub>O.1</sub> frente a PetCO<sub>2</sub> junto con un aumento del volumen corriente (VC) y de la frecuencia respiratoria (FR), incrementándose la relación tiempo inspiratorio-tiempo total y volumen corriente-tiempo inspiratorio (Imagen 14).



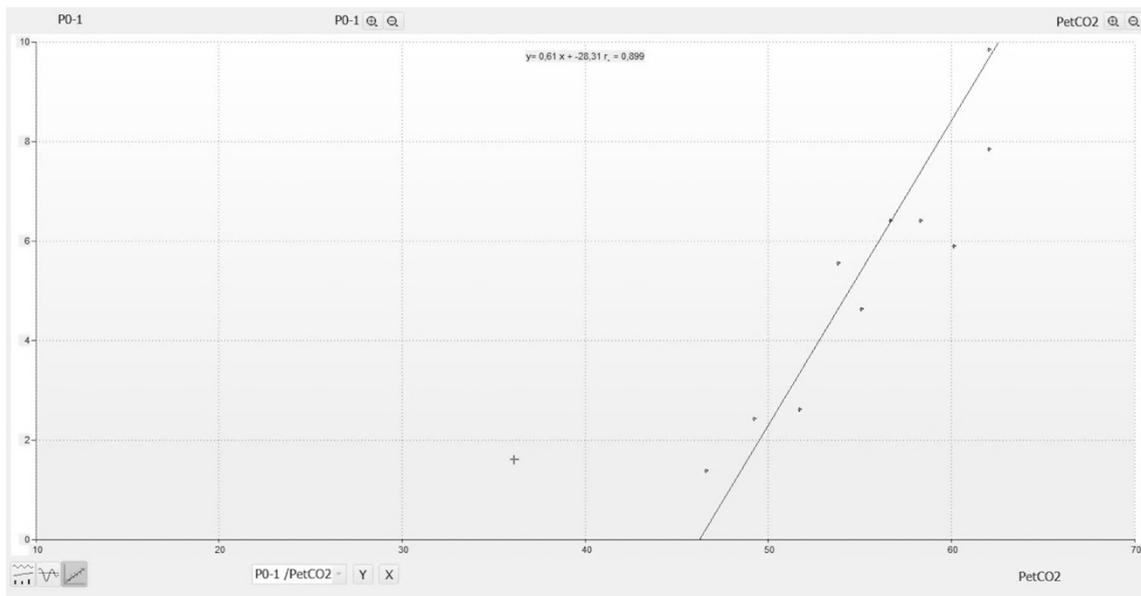
**Imagen 14.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta adecuada. En relación con incremento de PetCO<sub>2</sub> (línea roja), observamos un incremento de la pO<sub>2</sub> (columnas negras) así como un incremento progresivo de la FR y VC (línea azul).

En los casos de pacientes con disfunción del CR no se produce un incremento adecuado de la pO<sub>2</sub> ni de la ventilación minuto frente a los incremento en PetCO<sub>2</sub> (imagen 15).

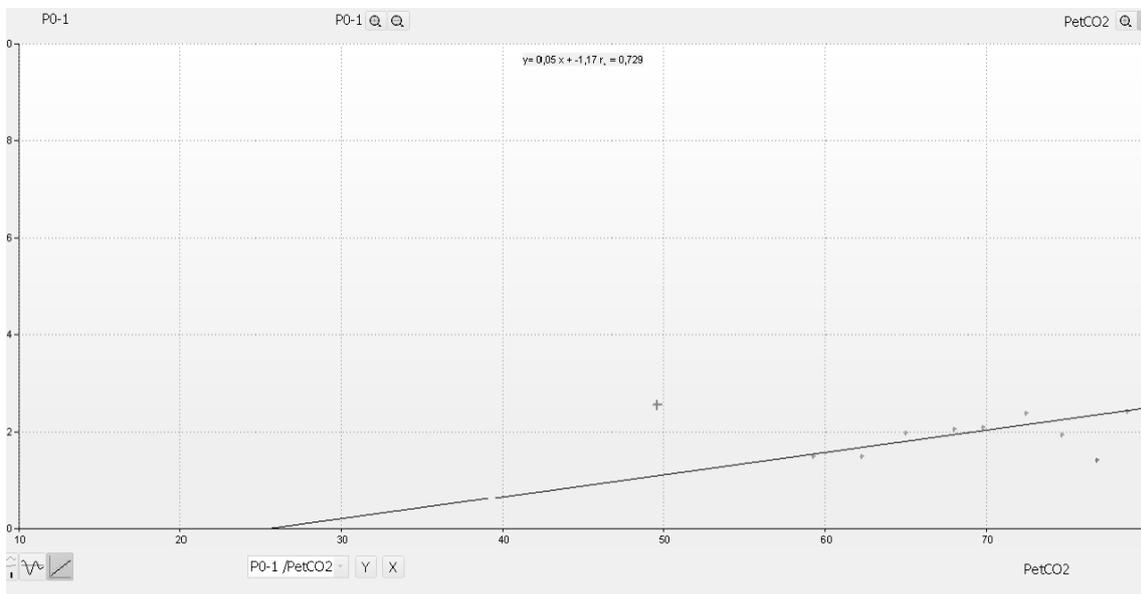


**Imagen 15.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta inadecuada. En relación con incremento de PetCO<sub>2</sub> (línea roja), no se produce un incremento de la p0.1 (columnas negras) ni incremento progresivo de la FR y VC (línea azul).

La prueba de respuesta del CR a la hipercapnia (PRH) se realiza, utilizando el dispositivo Hyp'Air compact + Muscle Study device (Medisoft), para ello se mide la presión de oclusión en los primeros 100 ms de inspiración (p0.1) mientras el paciente respira una muestra hiperóxica con un 7% de CO<sub>2</sub> realizándose oclusiones hasta alcanzar una PetCO<sub>2</sub> mínima de 70 mmHg. Los resultados se muestran como pendiente de la recta de regresión a mínimos cuadrados resultante de p0.1/ PetCO<sub>2</sub> en cm de H<sub>2</sub>O/mmHg (imagen 15 y 16).



**Imagen 16.** Pendiente de la recta de regresión a mínimos cuadrados resultante de  $p0.1/PetCO_2$  en cm de H<sub>2</sub>O/mmHg. Eje ordenadas: p0.1; eje abscisas: PetCO<sub>2</sub>. Respuesta adecuada. Fuente propia



**Imagen 17:** Pendiente de la recta de regresión a mínimos cuadrados resultante de  $p0.1/PetCO_2$  en cm de H<sub>2</sub>O/mmHg. Eje ordenadas: p0.1; eje abscisas: PetCO<sub>2</sub>. Respuesta inadecuada. Fuente propia



Ésta prueba, a diferencia de las anteriores PFP descritas, fue realizada por facultativos o médicos internos residentes de Neumología utilizando el dispositivo Hyp'Air compact + Muscle Study device (Medisoft) del LFP del HUCA. La respuesta ventilatoria a la hipercapnia se categorizó como óptima si era superior a 0.22cmH<sub>2</sub>O/mmHg o subóptima si era inferior, según estudio normalidad realizado por Fernández et al. (25)

### 3.3.2 ESTUDIOS DE SUEÑO

A todos los paciente incluidos en el estudio se realizó una prueba de sueño mediante polisomnografía o poligrafía respiratoria domiciliaria para lo cual se contó con la colaboración de técnicos y facultativos pertenecientes a la Unidad del Sueño del HUCA.

#### 3.3.2.1 Polisomnografía

La polisomnografía (PSG) es el método de referencia para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de trastorno respiratorios del sueño (como el SAHS) y otros trastornos no respiratorios del sueño.

Consiste en el un registro continuo de electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma mentoniano para identificar las fases del sueño y microdespertares, así como registro de otras variables mediante las cuales podemos identificar trastornos respiratorios y sus repercusiones: pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal mediante cánula nasal y termistor, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma. (64)

En los pacientes en los que se llevó a cabo PSG éste se realizó en la Unidad de Sueño del HUCA con el dispositivo Grael Compumedics SA (Australia)



con supervisión de la prueba por parte de técnicos especializados y con experiencia en realización de PSG siguiendo recomendaciones de SEPAR y del Grupo Español de Sueño (GES). El análisis posterior del registro se llevó a cabo por facultativos de la Unidad del Sueño del HUCA

### 3.3.2.2 Poligrafía respiratoria domiciliaria

Si bien, tal y como se ha explicado previamente, la PSG es el método de referencia para el diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño, diferentes estudios han demostrado la utilidad de la poligrafía respiratoria domiciliaria (PRD) en pacientes con sospecha moderada o alta de trastornos respiratorios del sueño (65,66).

Mediante la PRD se recoge un registro continuo de pulsioximetría, frecuencia cardíaca, flujo de aire a través de cánula nasal y termistor, ronquidos así como movimientos torácicos y abdominales.

La PRD presenta como ventajas un menor coste así como simplicidad en su realización, de forma que permite disminuir el tiempo de espera hasta realización de una prueba de sueño, como desventajas se debe tener en cuenta que la PRD no evalúa las variables neurofisiológicas por lo que no permite evaluar la calidad del sueño o la presencia de trastornos no respiratorios del sueño, otra desventaja de la PRD es que puede infravalorar los trastornos respiratorios (64).

La realización de la PRD se realizó con el dispositivo Noxturnal 6.3, con colocación del mismo por el propio paciente y se llevó a cabo lectura manual del registro mediante facultativos de Neumología adscritos a la unidad del sueño del HUCA.



### 3.4 VARIABLES ANALIZADAS

Las variables recogidas y analizadas en el estudio se dividen en los siguientes grupos:

#### 3.4.1 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

- Sexo (hombre vs mujer)
- Edad (años)
- Índice de masa corporal (IMC). Éste valor es el cociente entre el peso y la talla al cuadrado, según se indica en la siguiente ecuación:

$$IMC (kg/m^2) = \text{Peso} / \text{Altura}^2$$

La definición de obesidad se llevó a cabo según los criterio del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (67)

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Categoría</b>
<b>&lt; 18,5</b>	Peso insuficiente
<b>18,5 - 24,9</b>	Normopeso
<b>25 - 26,9</b>	Sobrepeso grado I
<b>27 – 29,9</b>	Sobrepeso grado II (preobesidad)
<b>30 – 34,9</b>	Obesidad tipo I
<b>35 – 39,9</b>	Obesidad tipo II
<b>40 – 49,9</b>	Obesidad tipo III (mórbida)
<b>≥ 50</b>	Obesidad tipo IV (extrema)

**Tabla 4:** Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos



### 3.4.2 VARIABLES RELACIONADAS CON FUNCIÓN PULMONAR

Las variables recogidas en cada prueba fueron:

#### 1. Espirometría:

- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 %): valor expresado como porcentaje sobre los valores teóricos.
- Capacidad vital forzada (FVC %): valor expresado como porcentaje sobre el valor teórico.
- FEV1/FVC: porcentaje que representa el FEV1 sobre la capacidad vital forzada

2. **Volúmenes pulmonares:** Mediante ambas técnicas descritas las variables recogidas fueron:

- a. Volumen residual (VR %): volumen de aire que queda en el pulmón posterior a espiración máxima, valor expresado como porcentaje sobre el valor teórico
- b. Capacidad pulmonar total (CPT %): Volumen de aire pulmonar total posterior a inspiración máxima, valor expresado como porcentaje sobre los valores teóricos

#### 3. Centro respiratorio:

- a.  $p_{0.1}$  (cmH<sub>2</sub>O): presión de oclusión en los primeros 100 ms de inspiración
- b.  $p_{0.1}/P_{etCO_2}$  (cm de H<sub>2</sub>O/mmHg): relación entre la  $p_{0.1}$  y la presión parcial de dióxido de carbono exhalado.



### 3.4.3 VARIABLES ANALÍTICAS

#### 3.4.3.1 Gasometría arterial diurna:

- a.  $\text{PaO}_2$ : presión parcial de oxígeno en una muestra de sangre arterial
- b.  $\text{PaCO}_2$ : presión parcial de dióxido de carbono en una muestra de sangre arterial
- c. pH
- d.  $\text{HCO}_3^-$ : bicarbonato sérico

#### 3.4.4 VARIABLES RELACIONADAS CON ESTUDIOS DEL SUEÑO (PRD O PSG)

- a. Índice apnea hipopnea (IAH): número total de episodios de apneas e hipopneas divididas por hora de sueño, expresado en eventos/hora
- b. Porcentaje de tiempo con  $\text{SpO}_2 < 90\%$  (T90)
- c.  $\text{SpO}_2$  media

### 3.5 METODOLOGÍA

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a pruebas de función pulmonar y prueba de sueño así como recogida de las variables antropométricas descritas. Tras comprobar que se cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se procedió a inicio del tratamiento con dispositivos de presión positiva siguiendo el método que se describe a continuación.

En aquellos paciente con  $\text{IAH} \geq 30/\text{h}$  y  $\text{pCO}_2$  diurna  $< 55$  mmHg se inició tratamiento con CPAP mientras que los paciente con  $\text{IAH} < 30/\text{h}$  y/o  $\text{pCO}_2 \geq 55$



mmHg se inició tratamiento VMNI. El tratamiento inicial con CPAP o VMNI se mantuvo durante un mínimo de tres meses. En aquellos pacientes en los cuales se optó por inicio de tratamiento con CPAP ésta se prescribió con una presión inicial de 8cmH<sub>2</sub>O, realizándose más adelante titulación de la presión necesaria. El proceso de titulación se realizó utilizando el dispositivo Auto-CPAP (S9-ResMed) durante al menos 3 noches y posteriormente tras análisis de las curvas obtenidas, teniendo en cuenta la ausencia de fugas y eventos residuales, se procedió a realizar ajuste de la presión del dispositivo de CPAP. Tras ajuste de la presión de la CPAP se realizó pulsioximetría nocturna de control para comprobar ausencia de hipoventilación con el dispositivo definida como T90<30%.

El proceso de adaptación a VMNI se llevó a cabo de forma ambulatoria siguiendo el método habitual en la Consulta de la Unidad de Ventilación Mecánica no Invasiva (25). Todos los tratamientos con VMNI se adaptaron en modo ST con dispositivos S9 VPAP o Lumis (ResMed), se ajustó la presión inspiratoria positiva en la vía aérea (IPAP) y la presión espiratoria positiva en la vía aérea (EPAP) buscando el confort del paciente, corrección de la hipercapnia diurna, IAH < 5/h (objetivado mediante análisis del software del dispositivo) y fuga media < 30 lpm (68). La frecuencia respiratoria se programó en 2 respiraciones por debajo de la frecuencia respiratoria espontánea del paciente. Tras adaptación ambulatoria a VMNI se programaron revisiones sucesivas (15 días, 1 mes y 3 meses).

Se realizó un seguimiento mínimo de 2 años a los pacientes, durante dicho periodo se evaluó la efectividad del tratamiento inicial pautado (VMNI o CPAP)



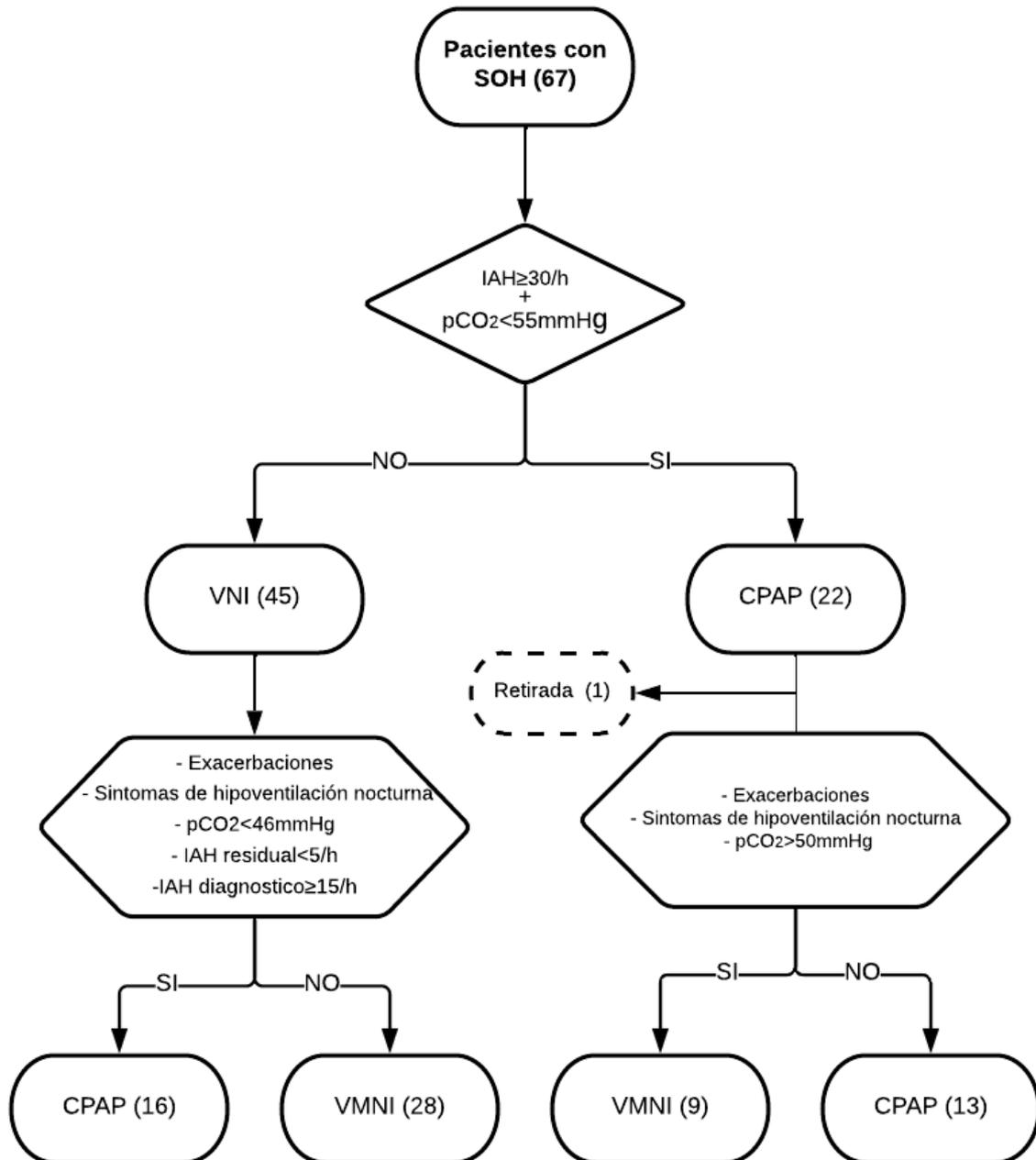
así como su adherencia mediante entrevista clínica a los pacientes, gasometría arterial diurna y análisis del software de dispositivo (BIS). Se consideró que el tratamiento inicial era adecuado si:

1. El paciente no había presentado exacerbaciones en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica
2. Uso mínimo de 4 horas/día
3. Mejoría de los síntomas atribuibles a hipoventilación: somnolencia diurna, dificultad para la concentración, disminución de la calidad del sueño o cefalea matutina.
4. Gasometría arterial diurna con  $p\text{CO}_2 < 46$  mmHg
5. IAH residual  $< 5/h$  (analizado en el BIS)

En aquellos paciente inicialmente tratados con VMNI con un IAH  $\geq 15/h$  al diagnóstico y en cuya evolución se objetivaba  $p\text{CO}_2 < 46$  mmHg, IAH residual  $< 5/h$  y ausencia de exacerbaciones se procedió a realizar cambio de VMNI a CPAP, estableciendo la presión de la CPAP a la presión de EPAP que se había titulado mediante BIS (68).

Por otro lado, aquellos pacientes inicialmente tratados con CPAP que mostraron síntomas de hipoventilación (cefalea matutina hipersomnolencia diurna...), presentaron exacerbaciones en situación de hipercapnia y/o persistencia de hipercapnia diurna con valores de  $p\text{CO}_2 > 50$  mmHg se procedió a realizar cambio de CPAP a VMNI.

Aquellos pacientes con una adherencia al tratamiento menor a 4 horas al día y aquellos en los que se retiró el tratamiento con PAP por otras causas ajenas al estudio (p. ej. disminución de peso), se excluyeron del análisis final.



**Imagen 17.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos. Fuente propia

El seguimiento de los pacientes se realizó durante un mínimo de dos años y se consideró tratamiento adecuado (VMNI o CPAP) el que estuviese recibiendo



al final del periodo de seguimiento, siempre y cuando se cumplieren los criterios de efectividad mencionados.

Durante el tiempo que duró el estudio se realizó una prueba de respuesta del CR a la hipercapnia (PRH) mediante modificación del método descrito por Read (19) utilizando el dispositivo Hyp'Air compact + Muscle Study device (Medisoft) tal y como se explicó previamente. La respuesta ventilatoria a la hipercapnia se categorizó como óptima (PRHO) si era superior a 0.22cmH<sub>2</sub>O/mmHg o subóptima (PRHSO) si era inferior a esa cifra, según estudio normalidad realizado por Fernández et al. (25).

Se realizó a todos los pacientes incluidos en el estudio una PRH al inicio del tratamiento con CPAP o VMN y, en aquellos casos en los que se objetivó una respuesta inicial subóptima, se repitió la PRH tras al menos 3 meses de tratamiento con VMNI o CPAP con el propósito de valorar una posible mejoría.

### 3.6 TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como tamaño poblacional el número de pacientes con diagnóstico de SOH en tratamiento con presión positiva; de forma que atribuyendo una probabilidad del 50% a tratamiento con VMNI o CPAP para un nivel de confianza del 95% y un margen error del 10% el tamaño necesario de la muestra es de 22 pacientes en cada grupo (VMNI o CPAP). En nuestro caso se contaba con una población de 22 pacientes con inicio de terapia con CPAP y 45 con inicio de terapia con VMNI.



### 3.7 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

El análisis de las variables se realizó utilizando el programa SPSS Statistics Data Document v27. Las variables cuantitativas se muestran como media (DE) y las cualitativas como valor absoluto y valor porcentual. Para el análisis estadístico se procedió a transformar las variables no cuantitativas en cuantitativas de la siguiente forma:

- Sexo: Varón = 0, Mujer 1
- Tratamiento inicial: CPAP = 0, VMNI = 1
- Tratamiento final: CPAP = 0, VMNI = 1
- PRH: subóptima =0, óptima =1.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra incluyendo todas las variables recogidas y se evaluó la normalidad de la distribución utilizando la prueba no paramétrica de Kolmogórov-Smirnov. El análisis de las variables cuantitativas se realizó mediante comparación de medias para datos independientes y apareados (t de Student) mientras que en el caso de variables cualitativas se utilizó chi-cuadrado de Pearson.

Para evaluar la asociación entre variables se realizó un regresión logística con método de pasos sucesivo tomando como variable dependiente el tratamiento considerado adecuado al final del estudio (VMNI o CPAP) y como variables independientes aquellas usadas para evaluar el grado de severidad del SOH: IMC, IAH >30 y pCO<sub>2</sub> al diagnóstico (69), incluyendo además el resultado de análisis de la PRH (óptima o subóptima) así como aquellos valores que mostrasen significación estadística en el análisis bivariado.



Se consideró significación estadística una  $p < 0.05$ .

### 3.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como limitaciones del estudio consideramos:

- Falta de randomización en el diseño inicial
- Muestra limitada de pacientes (N=67)
- Ausencia de datos objetivos de normalización de hipercapnia nocturna para asegurar la efectividad del tratamiento.



Universidad de  
Oviedo



## 4 RESULTADOS

---



Universidad de  
Oviedo

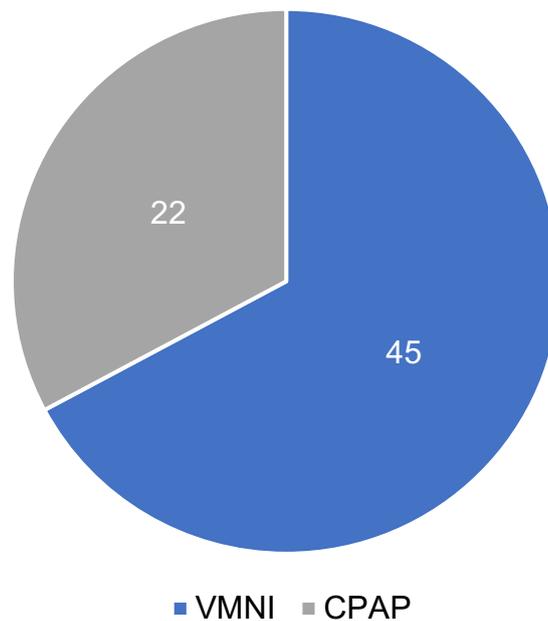


A continuación se expresan los resultados del estudio para lo cual se ha dividido en los siguientes apartados:

- Tamaño muestral
- Cambios realizados en los tratamientos
- Análisis descriptivo: Variables generales (antropométricas, función pulmonar, gasométricas y estudio del sueño) y parametría de los dispositivos utilizados)
- Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica inicial (CPAP o VMNI)
- Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica final (CPAP o VMNI)
- Análisis de normalidad
- Comparación de medias en función de tratamiento inicial y final pautado (CPAP o VMNI)
- Comparación de medias en función de la respuesta del CR a la hipercapnia.
- Análisis del centro respiratorio: análisis de la respuesta al inicio y tras tratamiento, relación entre la respuesta el CR y el tratamiento final pautado
- Regresión logística

#### 4.1 TAMAÑO MUESTRAL

Tal y como se explicó anteriormente en el cálculo del tamaño muestral, era necesaria una muestra de 22 pacientes en cada grupo de tal forma que en el estudio se incluyeron un total de 67 pacientes, perteneciendo 45 al grupo inicial de tratamiento con VMNI y 22 con CPAP (gráfico 11).



**Gráfico 11.** Distribución del tratamiento inicial (CPAP vs VMNI) en la muestra.

#### 4.2 CAMBIOS REALIZADOS EN TRATAMIENTOS.

De la muestra inicial de 67 pacientes se optó por tratamiento con VMNI en 45 pacientes y CPAP en 22, durante el periodo de seguimiento se excluyó 1 paciente al objetivarse un uso del dispositivo menor de 4 horas al día y se realizaron cambios VMNI a CPAP o viceversa en base a los criterios descritos en la metodología del estudio.



A la finalización del estudio, de los 45 pacientes con tratamiento inicial con VMNI éste se mantuvo en 28 mientras que en 16 pacientes se realizó cambio de tratamiento de VMNI a CPAP. Por otro lado, de los 22 pacientes con tratamiento inicial con CPAP se produjo 1 retirada y se mantuvo el tratamiento con CPAP en 13 pacientes mientras que se procedió a realizar cambio de dispositivo de CPAP a VMNI en 9 (Imagen 18).

Por lo tanto, en el total de 66 pacientes finales de la muestra se procedió a realizar cambio de dispositivo de VMNI a CPAP o viceversa en 25 pacientes lo cual constituye un 38% del total de la muestra frente a los 41 (62%) pacientes que se mantuvieron con el mismo tratamiento durante todo el periodo de seguimiento.

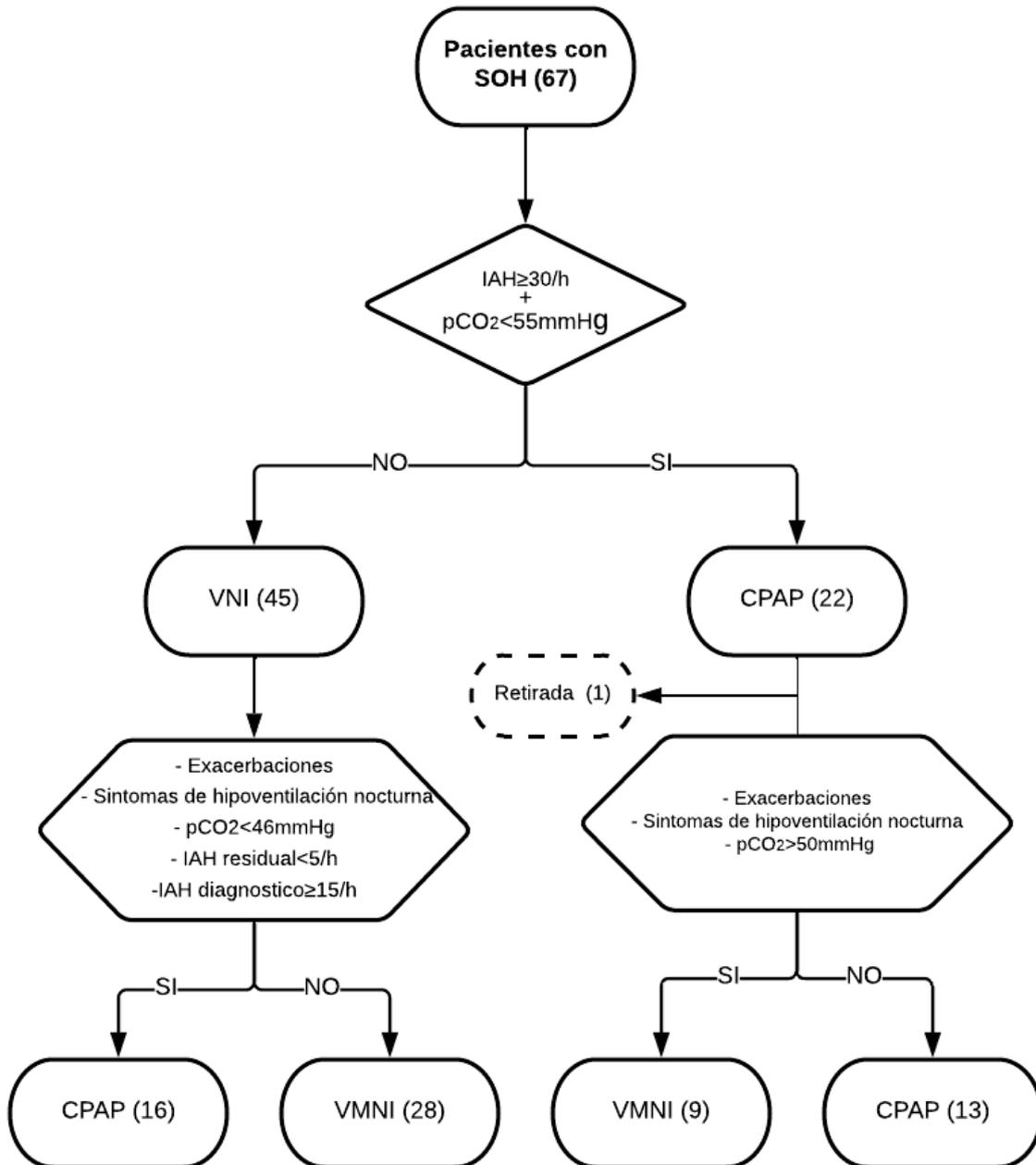


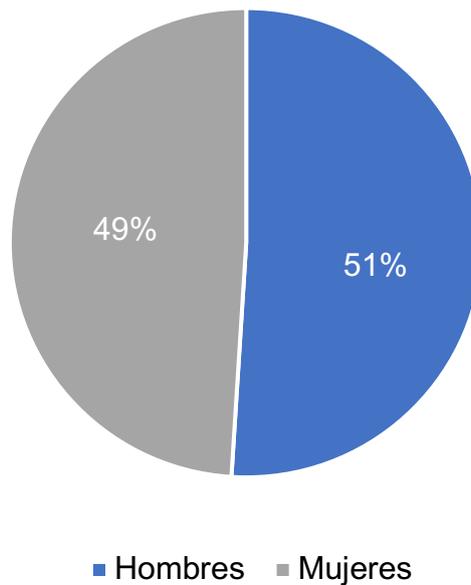
Imagen 18. Diagrama flujo de los pacientes incluidos en el estudio. Fuente propia

## 4.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

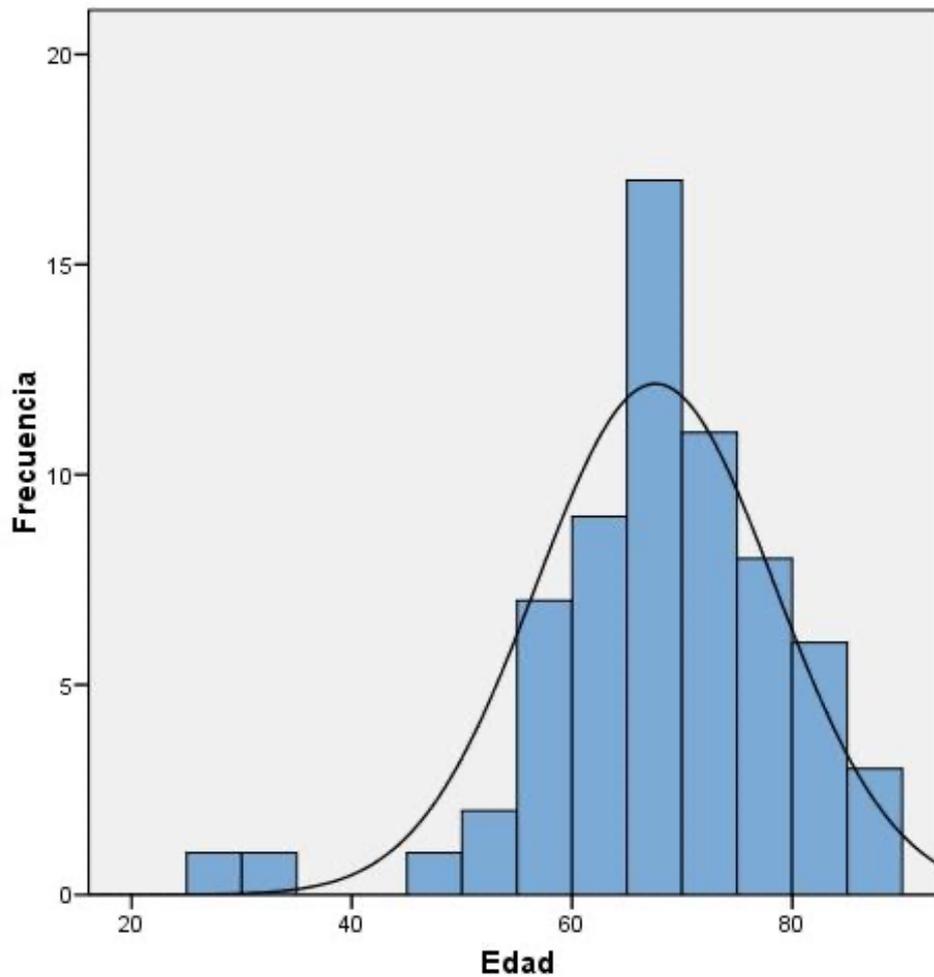
### 4.3.1 VARIABLES GENERALES

#### 4.3.1.1 Antropométricas

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 67 años (DE 11), siendo 23 hombres (51,1%) y 22 mujeres (48,9%) tal y como se refleja en los gráficos 12 y 13.



**Gráfico 12.** Distribución de la muestra por sexo



**Gráfico 13.** Histograma edad de la muestra

#### 4.3.1.2 Función pulmonar

Al realizar análisis sobre la muestra global de pacientes de las variables de función pulmonar incluyendo espirometría, medición de volúmenes pulmonares por técnica de pletismografía o dilución de He y análisis de la respuesta del CR a la hipercapnia se objetiva ausencia de obstrucción grave al flujo aéreo con una media de FEV1/FVC de 71 (DE 7) y FEV1 71% (DE 20) y existencia de atrapamiento aéreo con un VR/TLC 51 (DE 7) (tabla 5).



En cuanto a la respuesta del CR a la hipercapnia a la finalización del estudio objetiva unos valores medios de respuesta en la muestra de 0,296 cmH<sub>2</sub>O/mmHg (DE 0,196) (tabla 7) lo cual se corresponde con una respuesta optima, tal y como se explicó previamente teniendo en cuenta el valor de normalidad (0,22 cmH<sub>2</sub>O/mmHg) tomado de Fernández et al (25)

Más adelante se expone el análisis de las características funcionales y antropométricas en función del tratamiento inicial o final (tablas 9 y 10), así como análisis en profundidad de la respuesta del centro respiratorio.

<b>Variables</b>	<b>Media (DE)</b>
<b><i>FEV1 (% valor de referencia)</i></b>	71 (20)
<b><i>FVC (% valor de referencia)</i></b>	73 (20)
<b><i>FEV1/FVC</i></b>	71 (7)
<b><i>VR (%valor de referencia)</i></b>	131 (42)
<b><i>TLC (%valor de referencia)</i></b>	99 (27)
<b><i>VR/TLC</i></b>	51 (7)
<b><i>p0.1/PetCO<sub>2</sub> al finalizar el estudio (cm H<sub>2</sub>O/mmHg)</i></b>	0,296 (0,196)

**Tabla 5.** Características función pulmonar de la muestra.

\* *FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; P0.1= presión de oclusión en los primeros 100ms; PetCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono exhalado.*

#### 4.3.1.3 Variables gasométricas

En el análisis de los resultados de gasometría arterial (tabla 6), se objetiva hipercapnia diurna con una PaCO<sub>2</sub> media de 55 (DE 7) mmHg, con tendencia a

hipoxemia con  $PaO_2$  media de 55 (9) mmHg, así como elevación del bicarbonato sérico con una  $HCO_3$  de 30,4 (DE 2,9) mmol/l.

<b>Variables</b>	<b>Media (DE)</b>
<b><math>PaO_2</math> (mmHg)</b>	55 (9)
<b><math>PaCO_2</math> (mmHg)</b>	55 (7)
<b>pH</b>	7,39 (0,05)
<b><math>HCO_3</math></b>	30,4 (2,9)

**Tabla 6.** Características gasométricas de la muestra previo al inicio de tratamiento

\*  $PaO_2$  = Presión arterial oxígeno en muestra de sangre arterial,  $PaCO_2$  = presión arterial de dióxido de carbono en muestra de sangre arterial;  $HCO_3$  = bicarbonato calculado de muestra gasométrica.

#### 4.3.1.4 Estudios de sueño

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó estudio para valorar trastornos respiratorios del sueño mediante PRD o PSG.

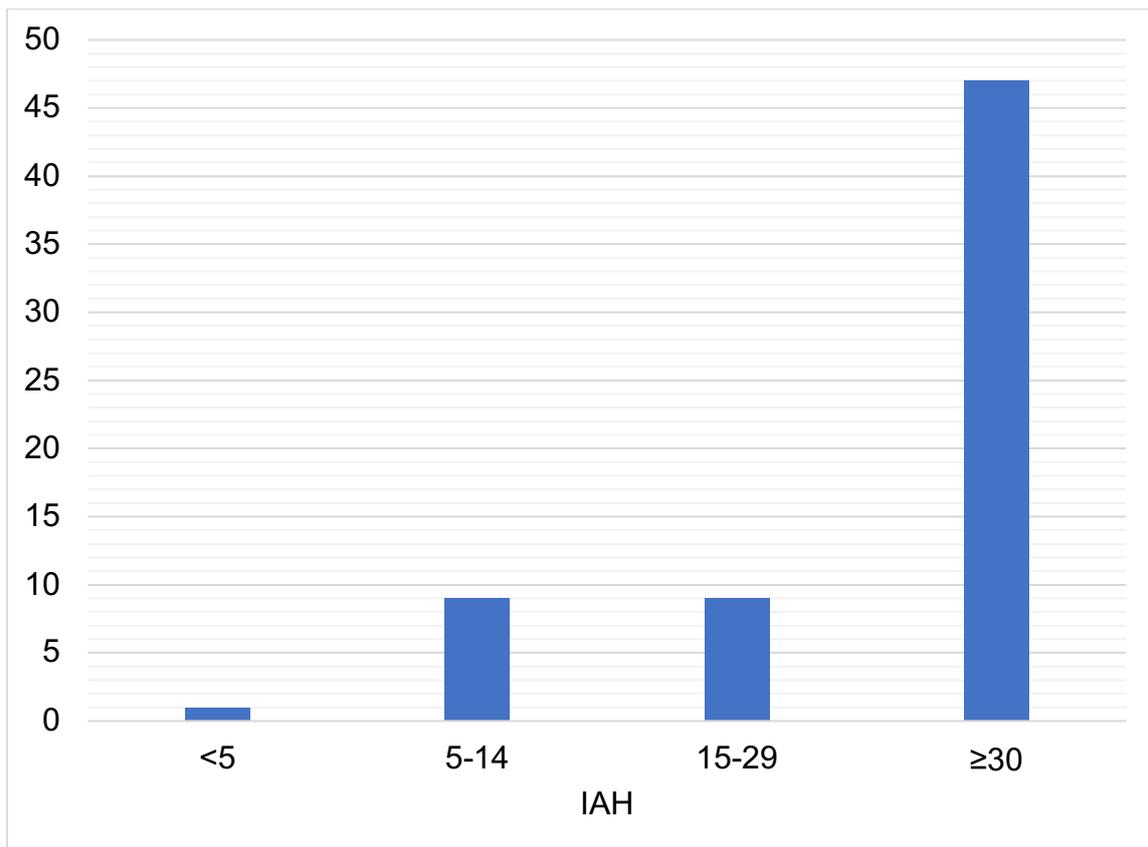
Tal y como se describe en la tabla 7, en la muestra se objetiva la presencia de apnea del sueño con una media de IAH 49 (DE 31) eventos/hora con desaturación nocturna asociada con un T90 75% (DE 23). En cuanto a los resultados de la distribución de la severidad del AOS se objetiva un  $IAH \geq 30$  en 47 casos (71%), IAH 15-29 en 9 casos (14%), IAH 5-14 en 9 casos (14%) y tan solo 1 caso presentaba un  $IAH < 5$  (gráfico 14).

Más adelante se describen los resultados de los estudios del sueño en función del tratamiento inicial y final (VMNI vs CPAP) (tablas 9 y 10).

<b>Variables</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>IAH (eventos/hora)</b>	49 (31)
<b>T90 (%)</b>	75 (23)
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	84 (6)

**Tabla 7.** Resultados estudios de sueño

\*IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria.



**Gráfico 14.** Resultado de prueba de sueño en la muestra, distribuido por severidad de IAH.

#### 4.3.2 PARAMETRÍA DE LOS DISPOSITIVOS

En los dispositivos de presión positiva utilizados al inicio de tratamiento la presión media necesaria fue de 10,5 (DE 2) cmH<sub>2</sub>O en los dispositivos de CPAP y en los dispositivos de VMNI: IPAP 18 (DE 2) cmH<sub>2</sub>O , EPAP 9 (DE 1,5) cmH<sub>2</sub>O y FR 14 (DE 3) rpm.

Tras los cambios descritos la presión media establecida en los dispositivos de CPAP fue de 10 (DE 1,5) cmH<sub>2</sub>O y en los dispositivos de VMNI: IPAP 18 (DE 2) cmH<sub>2</sub>O, EPAP 9 (DE 2) cmH<sub>2</sub>O y FR 14 (DE 2) rpm.

<i>Tratamiento inicial</i>	<i>Media (DE)</i>
<b>CPAP</b>	10,5 (2)
<b>VMNI</b>	IPAP 18 (2)
	EPAP 9 (1,5)
	FR 14 (3)
<i>Tratamiento final</i>	<i>Media (DE)</i>
<b>CPAP</b>	10 (1,5)
<b>VMNI</b>	IPAP 18 (2)
	EPAP 9 (2)
	FR 14 (2)

**Tabla 8.** Parametría en dispositivos al inicio de tratamiento y tras cambios.



#### 4.4 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN FUNCIÓN DE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA INICIAL (CPAP O VMNI)

En la siguiente tabla (tabla 9) se describen las características funcionales y antropométricas expresadas como media y desviación estándar de los sujetos incluidos en el estudio en función de la decisión terapéutica inicial (CPAP o VMNI).

	<b>CPAP (N=22)</b>	<b>VMNI (N=45)</b>
<b>Edad (años)</b>	66 (5)	69 (13)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	44 (9)	43 (9)
<b>PaCO<sub>2</sub> inicial (mmHg)</b>	51 (6)	57 (7)
<b>HCO<sub>3</sub> inicial (mmol/L)</b>	30 (3)	31 (3)
<b>pH inicial</b>	7.41 (0.1)	7.38 (0.1)
<b>IAH (eventos/hora)</b>	65 (28)	41 (30)
<b>T90 (%)</b>	71 (21)	77 (23)
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	86 (4)	84 (6)
<b>FEV1 (% valor referencia)</b>	69 (15)	73 (21)
<b>FVC (% valor referencia)</b>	69 (15)	75 (22)
<b>FEV1/FVC</b>	71 (6)	72 (8)
<b>VR/TLC</b>	50 (7)	52 (8)
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> cmH<sub>2</sub>O/mmHg</b>	0.38 (0.24)	0.25 (0.16)

**Tabla 9.** Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica inicial (CPAP o VMNI)



\* *IMC = índice masa corporal; PaCO<sub>2</sub> = presión arterial de dióxido de carbono en muestra de sangre arterial; HCO<sub>3</sub> = calculado de muestra gasométrica; IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria; FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; P0.1= presión de oclusión en los primeros 100ms; PetCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono exhalado.*

#### 4.5 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN FUNCIÓN DE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA FINAL (CPAP O VMNI)

A continuación (tabla 10) se describen las característica funcionales y antropométricas expresadas como media y desviación estándar de los sujeto incluidos en el estudio en función de la decisión terapéutica final tras mantener tratamiento o realizar cambios oportunos (CPAP o VMNI).

	<b>CPAP (N=29)</b>	<b>VMNI (N=37)</b>
<b>Edad (años)</b>	68 (11)	67 (10)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43 (8)	44 (9)
<b>PaCO<sub>2</sub> inicial (mmHg)</b>	55 (8)	55 (7)
<b>HCO<sub>3</sub> inicial (mmol/l)</b>	31 (3)	30 (3)
<b>pH (mmHg)</b>	7,40 (0,05)	7,38 (0,05)
<b>IAH (eventos/hora)</b>	57 (24)	43 (35)
<b>T90 inicial(%)</b>	71 (25)	78 (21)
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	85 (6)	86 (5)
<b>FEV1 (% valor de referencia)</b>	75 (20)	68 (19)
<b>FVC (% valor de referencia)</b>	77 (19)	70 (10)
<b>FEV1/FVC</b>	73 (8)	70 (7)
<b>VR/TLC (% valor de referencia)</b>	50 (6)	52 (8)
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> cmH<sub>2</sub>O/mmHg</b>	0,37 (0,23)	0,4 (0,15)

**Tabla 10.** Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica final (CPAP o VMNI).

\* IMC = índice masa corporal; PaCO<sub>2</sub> = presión arterial de dióxido de carbono en muestra de sangre arterial; HCO<sub>3</sub> = calculado de muestra gasométrica; IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria; FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; P0.1= presión de oclusión en los primeros 100ms; PetCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono exhalado.



#### 4.6 ANÁLISIS DE NORMALIDAD

Previo al análisis de comparación de variables se evaluó la normalidad de la distribución de la muestra utilizando la prueba no paramétrica de Kolmogórov-Smirnov (tabla 11), objetivándose en todas las variables una significación  $p > 0.05$  correspondiente con distribución normal de la muestra

	Parámetros normales(a,b)		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
	Media	DE	Abso- luta	Posi- tiva	Nega- tiva		
<b>Edad (años)</b>	66,53	10,225	0,123	0,074	-0,123	1,013	0,256
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	44,348	8,5328	0,104	0,104	-0,067	0,844	0,474
<b>PaO<sub>2</sub> al inicio de tto (mmHg)</b>	56,03	10,135	0,065	0,065	-0,06	0,407	0,996
<b>PaCO<sub>2</sub> al inicio de tto (mmHg)</b>	55,53	8,894	0,165	0,165	-0,102	1,298	0,069
<b>pH al inicio de tto</b>	7,3844	0,05481	0,098	0,096	-0,098	0,61	0,851
<b>HCO<sub>3</sub></b>	30,5063	3,21488	0,188	0,188	-0,093	1,066	0,206
<b>IAH (eventos/hora)</b>	45,43	32,332	0,116	0,116	-0,096	0,931	0,351
<b>T90 (%)</b>	79,23	20,885	0,16	0,16	-0,145	1,26	0,084
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	83,73	6,802	0,224	0,112	-0,224	1,228	0,098
<b>FEV1 (%)</b>	63,06	18,33		0,101	-0,07	0,815	0,52
<b>FVC (%)</b>	68,27	16,338	0,132	0,132	-0,098	0,914	0,374
<b>FEV1/FVC</b>	68,94	10,257	0,135	0,095	-0,135	0,893	0,403
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> (cmH<sub>2</sub>O/mmHg)</b>	0,196	0,18339	0,197	0,194	-0,197	1,082	0,192

**Tabla 11.** Prueba no paramétrica de Kolmogórov-Smirnov

\* IMC = índice masa corporal; PaCO<sub>2</sub> = presión arterial de dióxido de carbono en muestra de sangre arterial; HCO<sub>3</sub> = calculado de muestra gasométrica; IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria; FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; P0.1= presión de oclusión en los primeros 100ms; PetCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono exhalado



## 4.7 COMPARACIÓN DE MEDIAS

Tras estudio de normalidad de la muestra con test de Kolmogórov-Smirnov para el análisis de comparación de medias se utilizó en el caso de las variables cuantitativas la prueba de t de Student para datos apareado y chi-cuadrado de Pearson en caso de variables cualitativas,

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar y las variables cualitativas como valor absoluto y su valor porcentual.

### 4.7.1 COMPARACIÓN DE VARIABLES EN FUNCIÓN DE TRATAMIENTO INICIAL PAUTADO (CPAP O VMNI)

Se realizó comparación de variables cuantitativas mediante t de Student sin objetivarse diferencias significativas en las características de las muestra en función del tratamiento inicial pautado (CPAP o VMNI) en cuanto a edad, IMC,  $\text{HCO}_3$  inicial, pH inicial, T90%,  $\text{SpO}_2$  media, FEV1%, FVC %, FEV1/FVC, VR/TLC sin objetivarse diferencia estadísticamente significativa (definida por  $p < 0,05$ ). Si que se objetivaron diferencias significativas en los valores  $\text{PaCO}_2$  inicial, IAH y respuesta del CR a la hipercapnia en pacientes con inicio de CPAP frente a inicio de tratamiento VMNI (tabla 12).

	<b>CPAP (N=22)</b>	<b>VMNI (N=45)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	66 (5)	69 (13)	0,296
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	44 (9)	43 (9)	0,791
<b>PaCO<sub>2</sub> inicial (mmHg)</b>	<b>51 (6)</b>	<b>57 (7)</b>	<b>0,003</b>
<b>HCO<sub>3</sub> inicial (mmol/L)</b>	30 (3)	31 (3)	0,547
<b>pH inicial</b>	7,41 (0,1)	7,38 (0,1)	0,102
<b>IAH (índice apneas hipopneas)</b>	<b>65 (28)</b>	<b>41 (30)</b>	<b>0,003</b>
<b>T90 inicial (%)</b>	71 (21)	77 (23)	0,385
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	86 (4)	84 (6)	0,263
<b>FEV1 (% valor referencia)</b>	69 (15)	73 (21)	0,452
<b>FVC (% valor referencia)</b>	69 (15)	75 (22)	0,247
<b>FEV1/FVC</b>	71 (6)	72 (8)	0,760
<b>VR/TLC</b>	50 (7)	52 (8)	0,299
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> (cmH<sub>2</sub>O/mmHg)</b>	<b>0,38 (0,24)</b>	<b>0,25 (0,16)</b>	<b>0,018</b>

**Tabla 12.** T Student Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica inicial (CPAP o VMNI)

\* IMC = índice masa corporal; HCO<sub>3</sub> = calculado de muestra gasométrica; IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; P0.1= presión de oclusión en los primeros 100ms; PetCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono exhalado; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria.



#### 4.7.2 COMPARACIÓN DE VARIABLES EN FUNCIÓN DE TRATAMIENTO FINAL PAUTADO (CPAP O VMNI)

Del mismo modo, se realizó comparación de variables cuantitativas mediante t de Student en función del tratamiento final pautaado (CPAP o VMNI) sin objetivarse diferencias significativas (definida por  $p < 0,05$ ) en cuanto a edad, IMC,  $\text{PaCO}_2$  inicial,  $\text{HCO}_3$  inicial, pH inicial, T90%,  $\text{SpO}_2$  media, FEV1%, FVC %, FEV1/FVC y VR/TLC. Si que se objetivó diferencia estadísticamente significativa en IAH ( $p=0,049$ ) y  $\text{P}0.1/\text{PetCO}_2$   $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  ( $p=0,006$ ), de forma que en el grupo con tratamiento final con CPAP se objetiva mayor IAH (57 eventos/hora, DE 24) frente al grupo de tratamiento final con VMNI (43 eventos/hora, DE 35) así como una mejor respuesta del CR a la hipercapnia con un  $\text{P}0.1/\text{PetCO}_2$   $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  de 0,37 (DE 0,23) vs 0,24 (0,15) respectivamente en cada grupo (tabla 13).

	<b>CPAP (N=29)</b>	<b>VMNI (N=37)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	68 (11)	67 (10)	0.634
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43 (8)	44 (9)	0.585
<b>PaCO<sub>2</sub> inicial (mmHg)</b>	55 (8)	55 (7)	0.899
<b>HCO<sub>3</sub> inicial (mmol/l)</b>	31 (3)	30 (3)	0.785
<b>pH (mmHg)</b>	7.40 (0.05)	7.38 (0.05)	0.275
<b>IAH (índice apnea hipopnea)</b>	<b>57 (24)</b>	<b>43 (35)</b>	<b>0.049</b>
<b>T90 inicial (%)</b>	71 (25)	78 (21)	0.227
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	85 (6)	86 (5)	0.548
<b>FEV1 (% valor de referencia)</b>	75 (20)	68 (19)	0.142
<b>FVC (% valor de referencia)</b>	77 (19)	70 (10)	0.204
<b>FEV1/FVC</b>	73 (8)	70 (7)	0.062
<b>VR/TLC (% valor de referencia)</b>	50 (6)	52 (8)	0.228
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> (cmH<sub>2</sub>O/mmHg)</b>	<b>0.37 (0.23)</b>	<b>0.24 (0.15)</b>	<b>0.006</b>

**Tabla 13.** T Student Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica final (CPAP o VMNI)

\* IMC = índice masa corporal; HCO<sub>3</sub> = calculado de muestra gasométrica; IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; P0.1= presión de oclusión en los primeros 100ms; PetCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono exhalado; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria.

#### 4.7.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA AL CENTRO RESPIRATORIO

Por otro lado, se realizó se realizó comparación de variables cuantitativas mediante t de Student en función de los resultados de la PRH (PRHSO o PRHO)

tras tratamiento con CPAP o VMNI, objetivando diferencias estadísticamente significativas en PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> al inicio de tratamiento (tabla 14).

	<b>PRHSO</b>	<b>PRHO</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	70 (10)	66 (11)	0,250
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43,4 (8,4)	43,8 (8,6)	0,860
<b>PaO<sub>2</sub> inicial (mmHg)</b>	<b>51,6 (8,4)</b>	<b>57,7 (9)</b>	<b>0,038</b>
<b>PaCO<sub>2</sub> inicial (mmHg)</b>	<b>57,7 (7)</b>	<b>57,3 (7)</b>	<b>0,003</b>
<b>HCO<sub>3</sub> inicial (mmol/l)</b>	30,76 (3)	30,03 (2,8)	0,500
<b>pH (mmHg)</b>	7,39 (0,05)	7,40 (0,04)	0,670
<b>IAH (índice apnea hipopnea)</b>	42,56 (28)	53,20 (33)	0,185
<b>T90 inicial (%)</b>	79,52 (23,6)	72,4 (22)	0,240
<b>SpO<sub>2</sub> media (%)</b>	86 (3)	84 (7)	0,267
<b>FEV1 (% valor de referencia)</b>	73 (21)	71 (18)	0,652
<b>FVC (% valor de referencia)</b>	76 (21)	72 (19)	0,443
<b>VR (% valor de referencia)</b>	138,9 (45)	126,4 (40)	0,301
<b>TLC (% valor de referencia)</b>	103,3 (30)	96,4 (24,7)	0,364
<b>VR/TLC (% valor de referencia)</b>	52,66 (7,2)	49,8 (7,6)	0,174

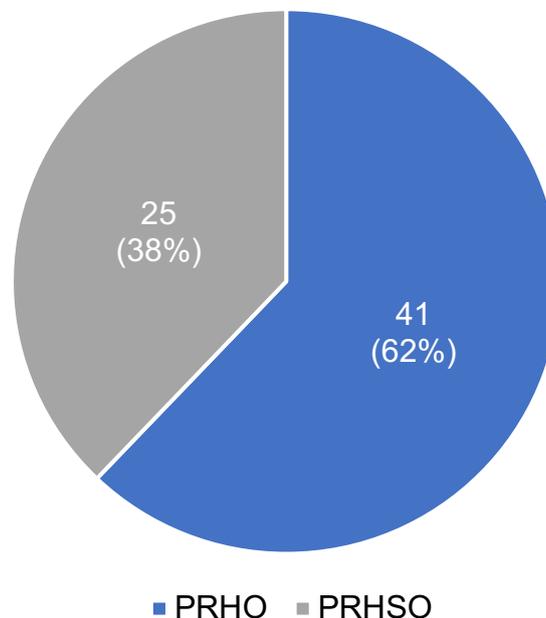
**Tabla 14.** T Student Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la respuesta del centro respiratorio (óptima o subóptima)

\* IMC = índice masa corporal; HCO<sub>3</sub> = calculado de muestra gasométrica; IAH= índice apnea hipopnea; T90=tiempo total con saturación menor 90% en poligrafía respiratoria; FEV1=volumen aire exhalado durante primer segundo en maniobra espiratoria forzada; FVC=capacidad vital forzada; VR=volumen residual; TLC= capacidad pulmonar total; SpO<sub>2</sub> media = media SpO<sub>2</sub> en poligrafía respiratoria.

#### 4.8 ANÁLISIS DEL CENTRO RESPIRATORIO

La respuesta ventilatoria a la hipercapnia se categorizó como óptima (PRHO) si era superior a  $0.22\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  o subóptima (PRHSO) si era inferior, según estudio normalidad realizado por Fernández et al. (25).

Siguiendo dicho valor de normalidad, tras realización o no de cambios de tratamiento en función de la metodología descrita, al final del estudio se objetivó una PRHO en 41 pacientes (62%), mientras que 25 (38%) mantuvieron PRHSO.



**Gráfico 15.** Prueba de respuesta a la hipercapnia al finalizar el estudio.

*\*PRHO = prueba de respuesta a la hipercapnia óptima, PRHSO = prueba de respuesta a la hipercapnia subóptima*

##### 4.8.1 ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL INICIO Y TRAS TRATAMIENTO

Al inicio del estudio 31 pacientes (47%) presentaban PRHSO, persistiendo con PRHSO tras tratamiento con presión positiva 25 pacientes (38%). De forma que en 6 pacientes se produce un cambio de PRHSO a PRHO tras tratamiento



lo cual supone un cambio del centro respiratorio en un 20% de los pacientes con una PRHSO basal.

	<b>Basal</b>	<b>Tras tratamiento</b>
<b>PRHSO</b>	31	25
<b>PRHO</b>	35	41

**Tabla 15.** PRH basal y tras tratamiento

\*PRHO = prueba de respuesta a la hipercapnia optima, PRHSO = prueba de respuesta a la hipercapnia subóptima

	<b>PRHSO</b>	<b>PRHO</b>	<b>p</b>
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> basal (cmH<sub>2</sub>O/mmHg)</b>	<b>0,08 (0,03)</b>	<b>0,30 (0,2)</b>	<b>0,001</b>
<b>P0.1/PetCO<sub>2</sub> tras tratamiento (cmH<sub>2</sub>O/mmHg)</b>	<b>0,14 (0,06)</b>	<b>0,38 (0,19)</b>	<b>0,001</b>

**Tabla 16.** Resultado de PRH basal y tras tratamiento

\*PRHO = prueba de respuesta a la hipercapnia óptima; PRHSO = prueba de respuesta a la hipercapnia subóptima

#### 4.8.2 RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO Y EL TRATAMIENTO FINAL PAUTADO

Para analizar la relación entre la PRH y el tratamiento final pautado (VMNI o CPAP), se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para variables cualitativas, considerando significación estadística una  $p < 0,05$ .

En el análisis de chi-cuadrado (tablas 17 y 18) se objetiva como de los 29 pacientes con tratamiento final con CPAP 24 (82%) mostraban una PRHO frente a los 5 (18%) que mantenían una PRHSO. En el caso de los pacientes con



tratamiento final con VMNI de los 37 tan solo 17 (46%) mostraban PRHO frente a 20 (54%) que presentaban PRHSO (chi-cuadrado  $p=0,002$ )

		<i>PRHSO</i>	<i>PRHO</i>	<i>Total</i>
<i>Equipo final</i>	<i>CPAP</i>	5	24	29
	<i>VMNI</i>	20	17	37
<i>Total</i>		25	41	66

**Tabla 17.** Tabla contingencia: Equipo final - PRH

\* PRH= prueba de respuesta a la hipercapnia.

	<i>Valor</i>	<i>gl</i>	<i>Sig. asintótica (bilateral)</i>	<i>Sig. exacta (bilateral)</i>	<i>Sig. exacta (unilateral)</i>
<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	9,363(b)	1	0,002		
<i>Corrección por continuidad(a)</i>	7,864	1	0,005		
<i>Razón de verosimilitudes</i>	9,866	1	0,002		
<i>Estadístico exacto de Fisher</i>				0,003	0,002
<i>Asociación lineal por lineal</i>	9,221	1	0,002		
<i>N de casos validos</i>	66				

**Tabla 18.** Pruebas de chi-cuadrado.

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,98

#### 4.9 REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se evaluó la asociación entre variables mediante regresión logística con método de pasos sucesivo tomando como variable dependiente el tratamiento considerado adecuado al final del estudio (VMNI o CPAP) y como variables independientes aquellas usadas para evaluar el grado de severidad del SOH: IMC, IAH  $\geq 30$  y pCO<sub>2</sub> al diagnóstico (69), incluyendo además el resultado de análisis de la PRH (óptima o subóptima) así como aquellos valores que mostrasen significación estadística en el análisis bivariado (IAH $\geq 30$ ).

Las variables que mostraron asociación con tratamiento final pautado fueron la existencia de un IAH $\geq 30$  ( $p=0,001$ ) y la respuesta del CR ( $p=0,033$ ), no objetivándose asociación con pCO<sub>2</sub> al diagnóstico ni el IMC.

	<b>Variables</b>	<b>Log Likelihood</b>	<b>p</b>
<b>Paso 1</b>	<b>IAH<math>\geq 30</math></b>	-40,511	0,001
<b>Paso 2</b>	<b>IAH<math>\geq 30</math></b>	-38,109	0,001
	<b>PRH</b>	-34,437	0,033

**Tabla 19.** Regresión logística (Variable dependiente: tratamiento final con VMNI o CPAP, variables independientes: IMC, IAH $\geq 30$ , pCO<sub>2</sub> al diagnóstico, análisis del CR).

\* IAH= índice apneas hipopneas, PRH = prueba respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia

		<i>B</i>	<i>E.T.</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>
<b>Paso 1(a)</b>	<b>IAH<math>\geq</math>30</b>	-2,325	0,813	8,168	1	0,004	0,098
	<b>Constante</b>	2,079	0,75	7,687	1	0,006	8
<b>Paso 2(b)</b>	<b>IAH<math>\geq</math>30</b>	-2,418	0,872	7,693	1	0,006	0,089
	<b>PRH</b>	-3,899	1,965	3,938	1	0,047	0,02
	<b>Constante</b>	3,25	1,047	9,638	1	0,002	25,798

**Tabla 20.** Variables en la ecuación  
a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: IAH $\geq$ 30.  
b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: PRH.

<i>Variable</i>	<i>Log verosimilitud del modelo</i>	<i>Cambio en -2 log de la verosimilitud</i>	<i>gl</i>	<i>Sig. del cambio</i>	
<b>Paso 1</b> <b>IAH<math>\geq</math>30</b>	-40,511	12,237	1	0	
<b>Paso 2</b>	<b>IAH<math>\geq</math>30</b>	-38,109	11,891	1	0,001
	<b>PRH</b>	-34,437	4,548	1	0,033

**Tabla 21.** Modelo si se elimina el término (a)  
a Según las estimaciones condicionales de los parámetros

		<i>Puntuación</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>	
<b>Paso 1</b>	<b>Variables</b>	<b>IMC</b>	0,919	1	0,338
		<b>PaCO<sub>2</sub></b>	0,106	1	0,744
		<b>PRH</b>	4,365	1	0,037
		<b>Estadísticos globales</b>	5,339	3	0,149
<b>Paso 2</b>	<b>Variables</b>	<b>IMC</b>	1,057	1	0,304
		<b>PaCO<sub>2</sub></b>	0,008	1	0,929
		<b>Estadísticos globales</b>	1,057	2	0,589

**Tabla 22.** Variables que no están en la ecuación





## 5 DISCUSIÓN

---



Universidad de  
Oviedo



En nuestro estudio hemos analizado la respuesta del centro respiratorio (CR) a la hipercapnia en una cohorte de pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación (SOH), su evolución tras tratamiento con presión positiva (VMNI y/o CPAP) y su relación con el tratamiento final pautado. En nuestra serie, el tratamiento adecuado a largo plazo fue la VMNI en 37 pacientes (56%) y CPAP en 29 pacientes (44%), objetivándose una recuperación funcional del centro respiratorio en un 20% de los pacientes. Los factores que se relacionaron con el tratamiento pautado a largo plazo fueron la existencia de un  $IAH \geq 30$  eventos/hora y la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia.

En nuestra muestra contamos con 66 pacientes con una edad media de 67 años, 51% hombres, IMC medio 43,6 (DE 8,5)  $kg/m^2$  y  $pCO_2$  inicial media 55 (DE 7) mmHg. Al inicio del estudio 31 pacientes (47%) presentaban una respuesta inadecuada del CR a la hipercapnia persistiendo la misma tras tratamiento en 25 pacientes (38%), mientras que en 6 pacientes se objetiva un cambio pasando a presentar una respuesta adecuada lo cual supone una recuperación funcional del CR en un 20% de los pacientes.

Si analizamos las cifras de  $PaCO_2$  inicial en nuestro estudio en función del tratamiento inicial con VMNI o CPAP se objetivan menores cifras de  $PaCO_2$  en pacientes con tratamiento inicial con CPAP (51 mmHg, DE 6) frente a VMNI (57 mmHg, DE 7). Dicha diferencia objetivada se justifica por la metodología descrita, por la cual se opta por tratamiento con VMNI en pacientes con mayor hipercapnia ( $PaCO_2 \geq 55$  mmHg). Sin embargo, cuando realizamos análisis comparativo entre los valores de  $PaCO_2$  iniciales y el tratamiento final pautado no se objetivan diferencias significativas, siendo la  $PaCO_2$  de 54,6 (DE 8,4) mmHg en pacientes



en tratamiento final con CPAP y de 55 (DE 6,5) mmHg en caso de VMNI. Así pues, en base a nuestros resultados podemos decir que los pacientes con SOH estable pueden ser tratados tanto con VMNI como con CPAP independientemente de los valores de PaCO<sub>2</sub> iniciales.

En 2021 Masa et al. (55) realizan un análisis post hoc del ensayo clínico aleatorizado Pickwick (50) para determinar si la CPAP tiene eficacia similar a la VMNI sobre una cohorte de pacientes con SOH y AOS grave asociado. En dicho estudio se concluye que la VMNI es similar a la CPAP como tratamiento a largo plazo de los pacientes con SOH y AOS grave asociado independientemente de la gravedad de la hipercapnia inicial, por lo que sus autores recomiendan que la decisión de iniciar tratamiento con VMNI o CPAP no debe estar basada únicamente en los valores de PaCO<sub>2</sub> al inicio del tratamiento. En nuestro estudio los valores medios de hipercapnia inicial, con una PaCO<sub>2</sub> media 55 mmHg (DE 7), son más elevados que los que presenta la cohorte de pacientes de Masa et al, quienes establecen dos grupos en función del grado inicial de hipercapnia presentando el grupo de menor severidad una PaCO<sub>2</sub> mediana de 47,2 (46,3-48,4) mmHg y el de mayor severidad de 53 (51-56) mmHg, por lo que puede que nuestro perfil de pacientes no sea igual que el de Masa et al. incluyendo en nuestro trabajo además pacientes con diferentes grados de severidad de AOS mientras que en el de Masa et al. solo se incluyen pacientes con AOS grave (IAH  $\geq 30$  eventos/hora).

Al analizar las características de nuestra muestra, se objetiva la existencia de una apnea del sueño con una media de IAH 49 (DE 31) eventos/hora con desaturación nocturna asociada con un T90 75% (DE 23), objetivándose una



apnea de sueño grave (IAH  $\geq 30$  eventos/hora) en 47 casos (71%), moderada (IAH 15-29 eventos/hora) en 9 casos (14%), leve (IAH 5-14 eventos/hora) en 9 casos (14%) y, en tan solo, 1 caso se descarta la presencia de apnea de sueño con IAH < 5 eventos/hora. En los principales trabajos realizados hasta la fecha se objetiva la presencia de una apnea del sueño en la mayor parte de los pacientes incluidos, sin embargo presentan peculiaridades en su metodología que podrían explicar diferencias en los resultados obtenidos las cuales se explican a continuación.

Storre et al. (57) realizan un estudio prospectivo en pacientes con SOH estable, en los cuales ha fracasado un tratamiento inicial con CPAP, para comparar los efectos del tratamiento con VMNI en modo ST vs CPAP en el intercambio gaseoso y calidad de sueño. En dicho estudio se objetiva un IAH medio de 21 (DE 17) eventos/hora, dado que se excluyen los pacientes que se encuentra correctamente tratados con CPAP probablemente éstos sean aquellos con un IAH más elevado, siendo el número de pacientes con SOH estable correctamente tratados con CPAP desconocido.

De forma parecida, Piper et al (52) en su estudio realizado en 2008 realiza una comparación entre tratamiento con VMNI o CPAP sobre una muestra de paciente sin hipoventilación persistente tras prueba de tratamiento con CPAP, considerando que éstos pacientes deben ser tratados con VMNI. En éste estudio se objetiva un IAH medio de 22 (DE 29) eventos/hora en pacientes en tratamiento con CPAP y 13 (DE 12) eventos/hora en pacientes en tratamiento con VMNI. En nuestro estudio objetivamos una recuperación funcional del CR en un 20% de los pacientes, que podría condicionar el tratamiento a largo plazo, y se pudieron



realizar cambios de VMNI a CPAP en 16 pacientes. Así pues en el estudio realizado por Piper et al (52) podría existir un subgrupo de pacientes no estudiados y tratados de forma inicial con VMNI que sean susceptibles de cambio de tratamiento a CPAP a lo largo de la evolución de su enfermedad.

En 2015 Masa et al. (50) realizan el mayor trabajo publicado hasta la fecha, el “Estudio Pickwick”, un ensayo clínico aleatorizado randomizado con inclusión de 221 pacientes con SOH con AOS severo ( $IAH \geq 30$  eventos/hora) los cuales recibían tratamiento con VMNI, CPAP o modificaciones etilo de vida (grupo control). En dicho estudio se llega a la conclusión de que tanto la VMNI como la CPAP son superiores a modificaciones en estilo en la mejoría de síntomas y variables polisomnográficos ( $IAH$ ,  $T90$ ,  $SaO_2$  media,  $IDO$ , % sueño en fase profunda, REM y superficial). Posteriormente, en 2016 Masa et al (51) realizan un estudio multicéntrico randomizado, el cual también forma parte del Estudio “Pickwick” (50), incluyendo pacientes con SOH sin AOS severo en tratamiento con VMNI vs grupo control, concluyendo que la VMNI es más efectiva que cambios en estilo de vida en cuanto a mejoría de la hipercapnia diurna, hipersomnolencia y fracaso respiratorio. Tras dichos estudios, en 2019 Masa et al (54) realizan un estudio multicéntrico randomizado incluyendo pacientes con SOH y AOS asociado con un  $IAH \geq 30$  eventos/hora con el objetivo de comparar el efecto del tratamiento con VMNI o CPAP, para lo cual se estudiaron días de ingreso hospitalario y situaciones adversas, sin objetivarse diferencias significativas entre ambos grupos. Por lo tanto, sus autores concluyen que dado que el tratamiento con VMNI y CPAP tienen una efectividad similar a largo plazo y puesto que el tratamiento con CPAP es más sencillos y barato, éste debería



ser el tratamiento de primera línea en pacientes con SOH estable y AOS severo asociado.

Si bien la literatura existente apoya el uso de CPAP en los pacientes con SOH y AOS severo asociado, en nuestro estudio hemos encontrado que éste no es el único factor que influye en el tratamiento de los pacientes con SOH, sino que también se encuentra influenciado por otros factores como la respuesta del CR a la hipercapnia. Debemos de tener en cuenta además que en el momento actual, tal y como se establece en el Documento Internacional de Consenso sobre la Apnea Obstructiva del Sueño (31), la valoración de la gravedad del AOS y su tratamiento no deben basarse exclusivamente en el IAH, si no que se deben tener en cuenta otros factores como el IMC, T90, presencia de síntomas objetivados según puntuación en escala de Epworth y la coexistencia de enfermedades cardiovasculares (p.ej. HTA). Según dicho documento los pacientes con diagnóstico de AOS moderado-grave ( $IAH \geq 15$  eventos/hora) con sintomatología secundaria a mala calidad de sueño (ronquido intenso, cefalea matutina, hipersomnolencia diurna...) y/o HTA se deben tratar con CPAP. Así pues y dado los resultados en nuestro trabajo de la influencia de la respuesta del CR a la hipercapnia, podemos hipotetizar que pacientes con SOH y AOS moderado-grave en los cuales se objetiva una adecuada respuesta del CR a la hipercapnia podrían ser subsidiarios tratamiento con CPAP. Por lo tanto, en el estudio realizado por Masa et al. en pacientes con SOH sin AOS grave asociado (51) podría existir un subgrupo de pacientes no estudiado que se habrían beneficiado de tratamiento con CPAP.



En nuestro trabajo dada la evidencia previa que apoya el inicio con CPAP en pacientes con SOH y AOS grave asociado (50), se inició tratamiento con CPAP en aquellos pacientes con IAH  $\geq 30$  eventos/hora y  $\text{PaCO}_2 < 55$  mmHg, mientras que en aquellos casos con mayor hipercapnia definida como  $\text{PaCO}_2 \geq 55$  mmHg, siendo sugestiva de un mayor componente de hipoventilación, y/o IAH  $< 30$  eventos/h se inició tratamiento con VMNI.

Al inicio del estudio se optó por tratamiento con VMNI en 22 (33%) casos y con CPAP en 45 (67%) casos (de los cuales posteriormente se excluyó 1 paciente por cumplimiento  $< 4$ h/día). Siguiendo la metodología descrita, durante el periodo de seguimiento 9 casos de los 22 pacientes con tratamiento inicial con CPAP precisaron cambio a VMNI y de los 45 casos con tratamiento inicial con VMNI se procedió a cambio a CPAP en 16. De forma que, tras realización de los cambios necesarios durante el periodo de seguimiento la modalidad terapéutica más adecuada en el tratamiento a largo plazo fue CPAP en 29 (44%) de los casos y VMNI en 37 (56%).

Hoy en día existen diferentes modos de tratamiento con VMNI en el paciente con SOH estable, ya sea mediante modo ST o AVAPS. Dado que la mayoría de los estudios apoyan el uso en modo ST (36,48–55) y la ausencia de diferencias entre ST y AVAPS en cuanto calidad del sueño, cumplimiento y corrección de la hipercapnia diurna y de la apnea del sueño asociada (57,58,70), en nuestro estudio optamos por el uso de VMNI en modo ST.

En cuanto a la titulación de los dispositivos de VMNI disponemos de diferentes métodos, desde el uso de los resultados de análisis de gasometría arterial hasta la titulación mediante polisomnografía (PSG). Actualmente, según



recomendación del Grupo de trabajo sobre titulación de VMNI de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (71) el método recomendado para la titulación de VMNI en pacientes estables con síndromes de hipoventilación alveolar crónica es la PSG y, si se realiza de forma empírica, se debe realizar un estudio PSG o poligrafía para evaluar su efectividad. No obstante éste no es el único método disponible para poder titular dispositivos de VMNI. Fernández et al. (68) realizaron un trabajo para evaluar la fiabilidad del “built-in software” (BIS) de dispositivos ResMed frente a poligrafía en una cohorte de pacientes con SOH en tratamiento con VMNI concluyendo que la información proporcionada por el BIS es un método fiable en comparación con la poligrafía, presentando además la ventaja una mayor sencillez. Por ello, y puesto que en nuestro estudio todos los pacientes en tratamiento con VMNI utilizaron equipos dispositivos S9 VPAP o Lumis (ResMed), en nuestro estudio optamos por utilizar los datos del BIS a la hora de realizar titulación de los dispositivos de VMNI.

Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es la realización de cambios de tratamiento en una misma cohorte de pacientes tanto de VMNI a CPAP como viceversa en función de la evolución de la enfermedad. De forma que hemos creado un protocolo de actuación por el cual en aquellos pacientes con tratamiento inicial con VMNI en cuya evolución se objetivaba  $\text{PaCO}_2 < 46$  mmHg, IAH inicial  $\geq 15$  eventos/hora, IAH residual  $< 5/h$  y ausencia de exacerbaciones se procedió a realizar cambio de VMNI a CPAP, estableciendo la presión de la CPAP a la presión de EPAP que se había titulado mediante BIS (68). Mientras que en aquellos pacientes inicialmente tratados con CPAP con síntomas persistentes de hipoventilación, exacerbaciones en situación de hipercapnia y/o



persistencia de hipercapnia diurna con valores de  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg se procedió a realizar cambio de CPAP a VMNI.

Al comparar las características de nuestra muestra en función del tratamiento inicial pautado no se observan diferencias significativas en cuanto a edad, IMC,  $\text{HCO}_3$  inicial, pH inicial, T90%,  $\text{SpO}_2$  media, FEV1%, FVC %, FEV1/FVC, VR/TLC. Si que se objetivan diferencias significativas en los valores  $\text{PaCO}_2$  inicial, IAH y respuesta del CR a la hipercapnia en pacientes con inicio de CPAP frente a inicio de tratamiento VMNI. De forma que se observa una tendencia a una mejor respuesta del CR a la hipercapnia en pacientes con inicio de tratamiento con CPAP frente a VMNI, 0,38 (DE 0,24)  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  vs 0,25 (DE 0,16)  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  ( $p=0,018$ ) respectivamente.

Cuando se realiza la misma comparativa pero en función del tratamiento final pautado, mantienen una diferencia estadísticamente significativa el IAH y la respuesta del CR a la hipercapnia. Así pues, en el grupo con tratamiento final con CPAP se objetiva mayor IAH 57 (DE 24) eventos/hora frente al grupo de tratamiento final con VMNI 43 (DE 35) eventos/hora y una mejor respuesta del CR a la hipercapnia con una  $\text{P}0.1/\text{PetCO}_2$  de 0,37 (DE 0,23)  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  vs 0,24 (DE 0,15)  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{mmHg}$  ( $p=0,006$ ) respectivamente en cada grupo. Dado los resultados obtenidos, podemos decir que el tratamiento a largo plazo con CPAP resultó adecuado en aquellos paciente con mayor IAH y una mejor respuesta del CR a la hipercapnia, mientras que en el caso contrario se optó por tratamiento con VMN. Por lo tanto, según nuestros resultados podemos sugerir que existen otro factores, como el estado funcional del CR, que influyen en la



adecuación del tratamiento de los pacientes con SOH además de la existencia de AOS grave asociado.

Cabe destacar que, si bien el subgrupo de pacientes con tratamiento final con CPAP presentan mayor, IAH 57 (DE 24) eventos/hora, en el subgrupo de pacientes con tratamiento final con VMNI también se objetiva la existencia de AOS asociado con un valor medio de IAH de 43 (DE 35) eventos/hora. Esto nos indica que, a pesar de la coexistencia de un AOS grave asociado, el tratamiento inicial con CPAP no fue adecuado en 9 casos precisando cambio de modalidad a VMNI. Debido a ello podemos sugerir que incorporar la medición de la función del CR nos permite una mejor clasificación de los pacientes con SOH y su tratamiento.

Otra fortaleza de nuestro estudio es la inclusión de la función del CR mediante la realización de prueba respuesta a la hipercapnia (PRH) en la evaluación de pacientes con SOH. En la literatura se describe la existencia de una alteración de la respuesta del CR a la hipercapnia en los pacientes con SOH (23–25), pero no existen estudios que hayan utilizado el estudio del CR y su alteración o no en la valoración del tratamiento adecuado en estos pacientes. En el estudio realizado por Lin et al. (23) se objetiva una recuperación funcional en un subgrupo de pacientes con AOS e hipercapnia en tratamiento con CPAP y en el estudio realizado por Fernández et al. (25) se objetiva la existencia de un subgrupo de pacientes con SOH en tratamiento con VMNI en los cuales se produce una mejoría funcional del CR.

En nuestro estudio analizamos la relación entre el resultado de la PRH con el tratamiento adecuado a largo plazo en pacientes con SOH. De forma que



mediante la realización de una técnica objetiva, reproducible y sencilla se relaciona una parte de la fisiopatología de la enfermedad (alteración de la respuesta del CR a la hipercapnia) con la existencia de un perfil clínico en los pacientes con SOH, que nos puede orientar en la elección del tratamiento más adecuado.

En cuanto a la elección de la metodología escogida en la PRH, si bien ésta puede realizarse empleando otros parámetros como el volumen corriente o la frecuencia respiratoria (19,72) éstos pueden verse influenciados por otros factores como alteraciones en la musculatura respiratoria o las resistencias de la vía respiratoria. Debido a ello en nuestro estudio se optó por el uso de la P0.1 para el estudio del CR, dado que se considera que proporciona una información más fiable (73,74).

Al inicio del estudio 31 pacientes (47%) presentaban PRH subóptima (PRHSO), persistiendo con PRHSO tras tratamiento 25 pacientes (38%) mientras que en 6 pacientes se produce un cambio de PRHSO a PRH óptima (PRHO) tras tratamiento, lo cual supone una recuperación funcional del CR en un 20% de los pacientes.

Al realizar análisis de las características de los pacientes con PRHSO frente a PRHO tras tratamiento no se objetivan diferencias significativas en cuanto a edad, IMC, pH y  $\text{HCO}_3$  al inicio de tratamiento, resultados de estudios de sueño (IAH y T90) o variables de función pulmonar ( $\text{FEV}_1$ , FVC, VR, TLC y  $\text{VR}/\text{TLC}$ ). Si que se objetiva, que el grupo de pacientes con persistencia de PRHSO se caracterizan por unas cifras de  $\text{PaO}_2$  más bajas (51,6 mmHg, DE 8) y  $\text{PaCO}_2$  más altas (57,7 mmHg, DE 7) respecto al grupo de pacientes con PRHO



con  $\text{PaO}_2$  57,3 mmHg (DE 7) y  $\text{PaCO}_2$  53 mmHg (DE 7). En base a ello, podemos decir que aquellos pacientes con PRHSO se caracterizan por una mayor gravedad al diagnóstico definida por una mayor hipoxemia e hipercapnia, en consonancia con la propuesta de Cabrera et al. (69) sobre los factores que influyen la severidad del SOH. Esto podría apoyar el uso inicial de VMNI en aquellos pacientes con  $\text{PaCO}_2$  más elevada al inicio, pudiendo ser posteriormente susceptible de cambio a CPAP o no en función de la evolución.

En cuanto a la relación entre la PRH y el tratamiento final pautado en nuestra muestra, se consideró adecuado el tratamiento con VMNI en 37 pacientes de los cuales 20 presentan una PRHSO y 17 una PRHO mientras que el tratamiento con CPAP fue el adecuado en 29 pacientes de los cuales 24 pacientes presentaban una PRHO y 5 PRHSO.

En el análisis multivariado se objetiva que tanto la existencia de un  $\text{IAH} \geq 30$  eventos/hora ( $p=0,001$ ) como la respuesta del CR ( $p=0,033$ ) se muestran predictores del tratamiento adecuado a largo plazo con CPAP, sin objetivarse asociación con la  $\text{PaCO}_2$  al diagnóstico ni el IMC.

Debemos destacar que hoy en día la tendencia en el tratamiento de los pacientes con SOH es el inicio de tratamiento con CPAP en caso de AOS grave asociado, sin embargo dado los resultados de nuestro trabajo es probable que la presencia o no de AOS no sea suficiente para determinar el tratamiento adecuado en todos los pacientes. Según nuestra experiencia, existen otros factores que pueden influir en el tratamiento de pacientes con SOH, como es la respuesta del CR a la hipercapnia. Dado que en la fisiopatología del SOH se describe una disminución de la respuesta del CR a la hipercapnia, la realización



de pruebas funcionales del CR nos puede proporcionar información sobre su estado estableciendo diferentes fenotipos en los pacientes con SOH y con ello de su tratamiento más adecuado.

En base a nuestros resultados podemos sugerir que el tratamiento con CPAP es adecuado en paciente con AOS grave y una adecuada respuesta del CR a la hipercapnia, mientras que debemos inclinarnos por tratamiento con VMNI en caso contrario. Además, en nuestro estudio se objetiva la recuperación funcional del CR en un 20% de los pacientes por lo que debemos tener en cuenta que el tratamiento de los pacientes con SOH es susceptible de cambios a lo largo de la evolución de la enfermedad, pudiendo apoyarnos en la recuperación funcional del CR a la hora de tomar decisiones de cambio de tratamiento.

El principal punto fuerte de nuestro estudio es la inclusión del estudio de la función del centro respiratorio en la evaluación de los pacientes con SOH en escenario "real-life", incluyendo un seguimiento a largo plazo y un análisis de la muestra en función de los cambios terapéuticos realizados.

En cuanto a las limitaciones del estudio podemos resaltar en primer lugar la ausencia de aleatorización en el diseño, el número de pacientes incluidos es limitado, aunque no menor a otros estudios realizados y según los cálculos de tamaño muestral realizados el tamaño es el necesario para para alcanzar la significación estadística, se trata de un estudio de un solo centro y, por último, la falta de estudios objetivos de medida de  $p\text{CO}_2$  nocturna para comprobar la eficacia del tratamiento.

Dado los resultados de nuestro estudio se podrían plantear futuras líneas de investigación teniendo en cuenta la utilidad de la respuesta del CR a la hora



de valorar inicio de tratamiento más adecuado con VMNI o CPAP en pacientes con SOH así como para la realización de cambios terapéuticos a medida que evoluciona la enfermedad, inclinándonos por el uso de CPAP en los pacientes con una adecuada respuesta del CR a la hipercapnia y por VMNI en caso de objetivarse respuesta inadecuada del CR.



Universidad de  
Oviedo



## 6 CONCLUSIONES

---



Universidad de  
Oviedo



Teniendo en cuenta los objetivos planteados en el estudio y los resultados obtenidos se plantean las siguientes conclusiones:

1. En nuestra serie de pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación 47 (71%) tenían apnea obstructiva del sueño grave asociada.
2. En nuestra serie de pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación 31 (47%) presentaban una alteración del centro respiratorio.
3. No se objetivan diferencias en los valores de PaCO<sub>2</sub> al inicio de tratamiento en los individuos tratados a largo plazo con VMNI o CPAP.
4. En nuestra serie se objetiva una recuperación funcional de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia en un 20% de los pacientes tras tratamiento con presión positiva.
5. La ausencia de una apnea del sueño grave y una baja respuesta a la hipercapnia son los parámetros que mejor predicen la necesidad de VMNI a largo plazo en los pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación.



6. Los pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación con una respuesta inadecuada del centro respiratorio se caracterizan por una mayor hipoxemia e hipercapnia al diagnóstico.
7. La incorporación del estudio del centro respiratorio en pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación puede ayudar a establecer diferentes fenotipos.
8. El análisis de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia en pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación constituye una herramienta útil para individualizar el tratamiento con presión positiva necesario.



## 7 BIBLIOGRAFÍA

---



Universidad de  
Oviedo



1. Mokhlesi B, Msc M. Obesity Hypoventilation Syndrome: A State-of-the-Art Review Historical Perspective Definition Epidemiology Clinical Presentation and Diagnosis Morbidity and Mortality Quality of Life Morbidity Mortality Pathophysiology The Excessive Load on the Respirator. *Respir Care*. 2010;55(10):1347-62.
2. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 2005;118(9):948-56.
3. Pickwickian A. Case Reports Syndrome \*. *Medicine (Baltimore)*. 1956;
4. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008;12(1):5-17.
5. Caton R. Narcolepsy. *Obes Researhc*. julio de 1994;2(4):386.
6. Auchincloss JH, Cook E, Renzetti AD. Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. *J Clin Invest*. 1955;34(10):1537-45.
7. Estes EH, Sieker HO, Mcintosh HD, Kelser GA. Reversible cardiopulmonary syndrome with extreme obesity. *Circulation*. 1957;16(2):179-87.
8. Gerardy W, Herberg H, Kuhn HM. Vergleichende Untersuchungen der Lungenfunktion und des Elektroencephalogramms bei zwei Patienten mit Pickwickian Syndrom. *Z Klin Med*. 1960;156(362):80.
9. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the pickwick syndrome. *Brain Res*. 1966;1(2):167-86.
10. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological Studies of Abnormal Night Sleep and the Pickwickian Syndrome. *Prog Brain Res*. 1965;18(C):140-59.



11. Lugaresi E, G C, Tassinari CA, Ambrosetto C. Particularite´s cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres infe´rieurs. Rev Neurol (Paris). 1965;115:545.
12. Coccagna C, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. Bull Physiopathol Respir (Nancy). 1972;8(5):1159-72.
13. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
14. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Europea de Salud en España 2014 [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc\\_Eur\\_Salud\\_en\\_Esp\\_2014.htm](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm)
16. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022. Dep Salud. 2023;218-36.
17. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Colaborativo SEEDO G, Barbany M, et al. Prevalencia de obesidad en España \* El Grupo Colaborativo Español para el Estudio de la Obesidad está formado por los siguientes miembros: J. Aranceta. 460 Med Clin Barc12512. 2005;125(12):460-6.



18. SES. Mecanismos reguladores y cambios de la respiración durante el sueño. En: Tratado de Medicina del Sueño. 2015. p. 140-7.
19. Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med.* febrero de 1967;16(1):20-32.
20. Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Respiratory Complications of Obesity. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(5):252-61.
21. Ramos PDL, González-moro JMR, Socorro YR. Obesidad y función pulmonar. 2004;40(Supl 5):27-31.
22. Fernández Álvarez R, Escosura Muñoz CDL, Cuadrado GR, Urrutia MI, Álvarez IR, López MJV, et al. Usefulness of  $P_{0.1}$  in the Follow-Up of Individuals With Air Trapping and Home Noninvasive Ventilation and CPAP. *Respir Care.* agosto de 2022;67(8):949-55.
23. Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1994;7(11):2005-10.
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.* junio de 2001;119(6):1814-9.
25. Fernández Álvarez R, Rubinos Cuadrado G, Ruiz Alvarez I, Hermida Valverde T, Iscar Urrutia M, Vázquez Lopez MJ, et al. Hypercapnia Response in Patients with Obesity-Hypoventilation Syndrome Treated with Non-Invasive Ventilation at Home. *Arch Bronconeumol.* 2018;
26. Simón E, Del Barrio AS. Leptina y obesidad Leptin and obesity. *An Sis San Navar.* 2002;25(1):53-64.
27. 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(2):716-23.



28. Charles AW. Sleep-Related Hypoventilation The Evolving Role of Leptin [Internet]. Vol. 128, CHEST. 2005 p. 1079-81. Disponible en: [www.chestjournal.org](http://www.chestjournal.org)
29. Tankersley CG, Daood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, Smith P, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype [Internet]. Vol. 85, J. Appl. Physiol. 1998 p. 2261-9. Disponible en: <http://www.jap.org>
30. Phipps PR, Starritt E, Caterson I. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/>
31. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. ArchivosdeBronconeumología. 2022;58:52-68.
32. Resta O, Foschino-Barbaro M, Legari G, Talamo S, Bon P, Palumbo A, et al. PAPER Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects [Internet]. Vol. 25, International Journal of Obesity. 2001 p. 669-75. Disponible en: [www.nature.com/ijo](http://www.nature.com/ijo)
33. De Llano LAP, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Muinelos OC, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Chest. 2005;128(2):587-94.
34. 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):1-7.
35. Borel JC, Burel B, Tamisier R, Dias-Domingos S, Baguet JP, Levy P, et al. Comorbidities and Mortality in Hypercapnic Obese under Domiciliary Noninvasive Ventilation. PLoS ONE. 2013;8(1):1-8.
36. Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martín S, Resano Barrios P, Rodríguez Rodríguez P, Morán Caicedo L, et al. Ventilación mecánica no



- invasiva en pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación. Evolución a largo plazo y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(2):61-8.
37. Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med.* 2007;261(4):375-83.
38. Leinum CJ, Dopp JM, Morgan BJ. Sleep-Disordered Breathing and Obesity: Pathophysiology, Complications, and Treatment. *Nutr Clin Pract.* diciembre de 2009;24(6):675-87.
39. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The Effect of Weight Loss on Sleep-Disordered Breathing and Oxygen Desaturation in Morbidly Obese Men. *Chest.* septiembre de 1982;82(3):291-4.
40. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* febrero de 1992;55(2):615S-619S.
41. Kuhlo W, Doll E, Franck M. Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick-Syndroms durch eine Dauertrachealkanüle [Successful management of Pickwickian syndrome using long-term tracheostomy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1969;94 (24):1286-90.
42. Guilleminault C. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Tracheostomy. *Arch Intern Med.* 1981;141(8):985.
43. Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1998;124(9):996-1000.
44. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med.* 1977;63(3):348-58.



45. Macario Camacho ARK. Quantitative Assessment of an Obstructive Sleep Apnea Patient Before and After Tracheostomy: A Case Study. *J Otol Rhinol.* 2013;02(02).
46. Camacho M, Certal V, Brietzke SE, Holty JEC, Guilleminault C, Capasso R. Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2014;124(3):803-11.
47. Fray S, Biello A, Kwan J, Kram YA, Lu K, Camacho M. Tracheostomy for paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review. *J Laryngol Otol.* 2018;132(8):680-4.
48. Orfanos S, Jaffuel D, Perrin C, Molinari N, Chanez P, Palot A. Switch of noninvasive ventilation (NIV) to continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obesity hypoventilation syndrome: A pilot study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):1-9.
49. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, Baguet JP, Monneret D, Arnol N, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: A randomized controlled trial. *Chest.* 2012;141(3):692-702.
50. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Pickwick Study. Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2015;192(1):86-95.
51. 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(10):899-906.
52. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax.* 2008;63(5):395-401.



53. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72(5):437-44.
54. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Gomez de Terreros FJ, Sánchez-Quiroga MÁ, Romero A, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;393(10182):1721-32.
55. Masa JF, Benítez ID, Sánchez-Quiroga M, Gomez de Terreros FJ, Corral J, Romero A, et al. Effectiveness of CPAP vs. Noninvasive Ventilation Based on Disease Severity in Obesity Hypoventilation Syndrome and Concomitant Severe Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(3):228-36.
56. López-Jiménez MJ, Masa JF, Corral J, Terán J, Ordaz E, Troncoso MF, et al. Eficacia a medio y largo plazo de la ventilación no invasiva en el síndrome de hipoventilación-obesidad (estudio Pickwick). *Arch Bronconeumol*. 2016;52(3):158-65.
57. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average Volume-Assured Pressure Support in Obesity Hypoventilation. *Chest*. 2006;130(3):815-21.
58. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2012;67(8):727-34.
59. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. septiembre de 2013;49(9):388-401.
60. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2019;200(8):e70-88.



61. Barrot Cortés E, Sánchez Gómez E. Manual de Procedimientos SEPAR, 16. by SEPAR - issuu [Internet]. 2008. 80 p. Disponible en: <https://issuu.com/separ/docs/procedimientos16>
62. Bodineau JLLC, Muñoz AA, Polo CG. Exploración funcional II. Volúmenes pulmonares, resistencias, difusión, presiones musculares, distensibilidad.
63. Navarro E, Escobar MA, Rositi ES, Cruz Arce S, Monteiro SG, Morel Voulliez GG, et al. Estudio de la quimiosensibilidad al CO<sub>2</sub>. *Argent J Respir Phys Ther.* 1 de julio de 2021;3(2):57-61.
64. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* marzo de 2011;47(3):143-56.
65. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, et al. Home Diagnosis of Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature. *Chest.* octubre de 2003;124(4):1543-79.
66. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. *J Clin Sleep Med.* 15 de diciembre de 2007;03(07):737-47.
67. Lecube, A, Monereo, S, Rubio, MA, Martínez-de-Icaya, P, Martí, A, Salvador, J, et al. Prevención diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento SEEDO 2016.
68. Alvarez RF, Rabec C, Rubinos Cuadrado G, Cascon Hernandez JA, Rodriguez P, Georges M, et al. Monitoring Noninvasive Ventilation in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome: Comparison between Ventilator Built-in Software and Respiratory Polygraphy. *Respiration.* 2017;93(3):162-9.
69. Cabrera Lacalzada C, Díaz-Lobato S. Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *Eur Respir J.* 2008;32(3):817-8.



70. Patout M, Gagnadoux F, Rabec C, Trzepizur W, Georges M, Perrin C, et al. AVAPS-AE versus ST mode: A randomized controlled trial in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Respirology*. octubre de 2020;25(10):1073-81.
71. NPPV Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Best Clinical Practices for the Sleep Center Adjustment of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Stable Chronic Alveolar Hypoventilation Syndromes. *J Clin Sleep Med*. 15 de octubre de 2010;06(05):491-509.
72. De Vito EL, Monteiro SG, Aruj PK. Blunted Hypercapnic Respiratory Drive Response in Subjects With Late-Onset Pompe Disease. *Respir Care*. julio de 2016;61(7):930-5.
73. Whitelaw A, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol*. 1975;23(2):181-99.
74. Whitelaw WA, Derene JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol*. 1993;74(4):1475-83.





## 8 ANEXOS

---



Universidad de  
Oviedo



## 8.1 ANEXO Nº1: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



**SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS**

**Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias**  
Avda. de Roma s/n  
33011.-Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hca.es](mailto:ceicr_asturias@hca.es)

Oviedo, 8 de Junio de 2018

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación n.º 128/18 titulado: "UTILIDAD CLINICA DE LA ESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO A LA HIPERCAPNIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROME DE OBESIDAD-HIPOVENTILACION. Investigador Principal, D. Ramón Fernández, , Laboratorio Función Pulmonar, HUCA

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Agencio  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias







## 8.2 ANEXO N.º 2: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **ESTUDIO “Utilidad clínica de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia en el tratamiento de pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación”**

Investigador: \_\_\_\_\_

Su médico le ha ofrecido participar en un estudio para medir la actividad de su centro respiratorio. Su participación es voluntaria. Si lo desea puede consultar con sus familiares y amigos antes de tomar una decisión. Si finalmente decide no participar, su decisión no lo supondrá ningún perjuicio en sus cuidados médicos. Si decide abandonar el estudio, su decisión no afectará a ningún otro tratamiento que pudiera recibir en el futuro.

El objetivo de este estudio es medir la actividad de su centro respiratorio a la hipercapnia y relacionarlo con otras pruebas de función pulmonar y con el tratamiento que utiliza en su dispositivo.

Se le realizará tras su consentimiento un protocolo orientado a obtener datos demográficos, datos antropométricos, comorbilidades asociadas, pruebas de función pulmonar, gasometría arterial y respuesta a la inhalación de CO<sub>2</sub>.

Sólo el médico que le está tratando recogerá toda la información necesaria en un cuaderno especial en el que se guardará en extremo la confidencialidad de sus datos. Ud. Será identificado sólo por un número asignado aleatoriamente. Los resultados del estudio podrán publicarse en una revista especializada o presentarse a las autoridades sanitarias, pero en ningún caso figurará su nombre. En todo momento se guardará en extremo la confidencialidad de sus datos. El estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación.

Durante el estudio o a posteriori y sólo en caso de auditoría podría ser requerido que un miembro de la entidad promotora del estudio, las autoridades sanitarias o un auditor de ensayos clínicos, consultase su expediente médico para verificar que la información recogida por su médico se ajusta a la realidad. Los datos de su expediente clínico serán estrictamente confidenciales. Este estudio respetará la confidencialidad (Ley 41/2002 y 15/1999 referentes al acceso, rectificación, cancelación y oposición). En cualquier momento el sujeto del estudio puede revocar el consentimiento e incluso solicitar la eliminación de todos sus datos personales. Si tiene cualquier duda, puede consultarla con su médico. Éste le aclarará cualquier pregunta que pueda surgir acerca de este estudio.

Muchas gracias por su colaboración.



**ESTUDIO “Utilidad clínica de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia en el tratamiento de pacientes con Síndrome Obesidad Hipoventilación” (por duplicado)**

Yo,

---

(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado  
He podido hacer preguntas sobre el estudio  
He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

---

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Recibo una copia de este formulario  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:  
- Cuando quiera.  
- Sin tener que dar explicaciones  
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

---

Fecha

---

Firma del participante o representante

---

Fecha

---

Firma del investigador



### 8.3 ANEXO Nº3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

**Estudio “Utilidad clínica de la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia en el tratamiento de pacientes con Síndrome de Obesidad-Hipoventilación”**

<b>NHC</b>		
<b>Edad ( años)</b>		
<b>Sexo</b>	Hombre	Mujer
<b>IMC</b>		
<b>PaO<sub>2</sub> al inicio de tratamiento</b>		
<b>PaCO<sub>2</sub> al inicio del tratamiento</b>		
<b>pH al inicio del tratamiento</b>		
<b>HCO<sup>3</sup> al inicio del tratamiento</b>		
<b>IAH (eventos/hora)</b>		
<b>T 90 (%)</b>		
<b>SpO<sub>2</sub> media</b>		
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>		
<b>FVC (%)</b>		
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>		
<b>CPT (%)</b>		
<b>VR (%)</b>		
<b>VR/TLC</b>		
<b>p0.1</b>		
<b>P0.1/pEtCO<sub>2</sub> (cmH<sub>2</sub>O/mmHg)</b>		
<b>PRH</b>	Óptima	Subóptima
<b>Tratamiento inicial</b>	CPAP	VMNI
<b>Tratamiento final</b>	CPAP	VMNI





## 9 APÉNDICE

---



Universidad de  
Oviedo



## 9.1 APÉNDICE 1. ÍNDICE DE IMÁGENES

<b>Imagen 1:</b> Joe the “Fat Boy.” Ilustración por S. Etying, Jr. (From Dickens C. Thposthumous papers of the Pick- wick Club. Boston: Ticknor and Fields: Boston; 1867.....	14
<b>Imagen 2.</b> Centro de la respiración en la formación reticular. 2a Visión dorsal. 2b Corte transversal. Fuente: Shünk et al. Prometheus: texto y atlas de anatomía. Tomo 3. 2008; p 231.....	25
<b>Imagen 3:</b> Vías áreas no obstruidas vs vías aéreas obstruidas, tomada de: <a href="https://www.philips.es/c-e/hs/sleep-apnea-therapy.html">https://www.philips.es/c-e/hs/sleep-apnea-therapy.html</a> .....	30
<b>Imagen 4:</b> Leptina e hipoventilación en el obeso. Probables interacciones fisiopatológicas. Fuente: C. Rabec et al / Arch Bronconeumol. 2011; 47(5):252–261 .....	35
<b>Imagen 5:</b> Ilustración traqueotomía con paso de aire desde ambiente a la tráquea.....	41
<b>Imagen 6:</b> Ejemplos de dispositivos de CPAP, A: DreamStation y B: Airsense .....	43
<b>Imagen 7:</b> Ejemplos de dispositivos de VMNI: A: Vivo 55, B: Stellar y C: Astral .....	43
<b>Imagen 8:</b> Ejemplo de resultado de espirometría con: 8.A: valores absolutos, teóricos, % teórico y Límite inferior de Normalidad (LIN), 8.B: curva flujo/volúmenes y 8.C: curva volumen/tiempo .....	62
<b>Imagen 9:</b> Técnica de determinación de volúmenes por pletismografía. Tomada de: Exploración funcional II. Volúmenes pulmonares, resistencias, difusión, presiones musculares, distensibilidad. Bodineau JLLC, Muñoz AA, Polo CG. (56) .....	65



- Imagen 10.** Ejemplo de medición de volúmenes pulmonares mediante pletismografía. Fuente propia..... 65
- Imagen 11.** Técnica de determinación de volúmenes por dilución de gases. Tomada de: Exploración funcional II. Volúmenes pulmonares, resistencias, difusión, presiones musculares, distensibilidad. Bodineau JLLC, Muñoz AA, Polo CG. (62)..... 67
- Imagen 12.** Ejemplo de medición de volúmenes pulmonares mediante técnica de dilución de Helio (Dilución He). Fuente propia ..... 68
- Imagen 13.** Circuito de reinhalación. Tomada de: Estudio de la quimiosensibilidad al CO<sub>2</sub> (63)..... 69
- Imagen 14.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta adecuada. En relación con incremento de PetCO<sub>2</sub> (línea roja), observamos un incremento de la p0.1 (columnas negras) así como un incremento progresivo de la FR y VC (línea azul)..... 70
- Imagen 15.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta inadecuada. En relación con incremento de PetCO<sub>2</sub> (línea roja), no se produce un incremento de la p0.1 (columnas negras) ni incremento progresivo de la FR y VC (línea azul)..... 71
- Imagen 16.** Pendiente de la recta de regresión a mínimos cuadrados resultante de p0.1/PetCO<sub>2</sub> en cm de H<sub>2</sub>O/mmHg. Eje ordenadas: p0.1; eje abscisas: PetCO<sub>2</sub>. Respuesta adecuada. Fuente propia ..... 72
- Imagen 17.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos. Fuente propia ..... 80
- Imagen 18.** Diagrama flujo de los pacientes incluidos en el estudio. Fuente propia ..... 90



## 9.2 APÉNDICE 2: ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> IMC población adulta según sexo. Fuente: ENS 2017.....	21
<b>Tabla 2:</b> Cambios en la respiración y el control ventilatorio durante el sueño.*VT: volumen circulante. FR: Frecuencia respiratoria .....	26
<b>Tabla 3:</b> Cambios funcionales en pacientes con SOH frente a pacientes obesos eucapnicos.....	37
<b>Tabla 4:</b> Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos .....	75
<b>Tabla 5.</b> Características función pulmonar de la muestra. ....	93
<b>Tabla 6.</b> Características gasométricas de la muestra previo al inicio de tratamiento.....	94
<b>Tabla 7.</b> Resultados estudios de sueño .....	95
<b>Tabla 8.</b> Parametría en dispositivos al inicio de tratamiento y tras cambios. ...	96
<b>Tabla 9.</b> Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica inicial (CPAP o VMNI) .....	97
<b>Tabla 10.</b> Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica final (CPAP o VMNI).....	99
<b>Tabla 11.</b> Prueba no paramétrica de Kolmogórov-Smirnov .....	101
<b>Tabla 12.</b> T Student Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica inicial (CPAP o VMNI) ...	103
<b>Tabla 13.</b> T Student Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la decisión terapéutica final (CPAP o VMNI).....	105



<b>Tabla 14.</b> T Student Características funcionales y antropométricas de los sujetos incluidos en función de la respuesta del centro respiratorio (óptima o subóptima).....	106
<b>Tabla 15.</b> PRH basal y tras tratamiento.....	108
<b>Tabla 16.</b> Resultado de PRH basal y tras tratamiento .....	108
<b>Tabla 17.</b> Tabla contingencia: Equipo final - PRH.....	109
<b>Tabla 18.</b> Pruebas de chi-cuadrado. ....	109
<b>Tabla 19.</b> Regresión logística (Variable dependiente: tratamiento final con VMNI o CPAP, variables independientes: IMC, IAH $\geq$ 30, pCO <sub>2</sub> al diagnóstico, análisis del CR.....	110
<b>Tabla 20.</b> Variables en la ecuación .....	111
<b>Tabla 21.</b> Modelo si se elimina el término (a).....	111
<b>Tabla 22.</b> Variables que no están en la ecuación.....	111



### 9.3 APÉNDICE 3. ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Población adulta con obesidad expresado en %. Fuente: Encuesta Nacional de salud 2017, Encuesta Europea de Salud 2009 y 2014; Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. MSCBS e INE..... 18
- Gráfico 2.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad en 2009. Modificada de: Encuesta Europea de Salud 2009. MSCBS e INE.. 19
- Gráfico 3.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. Modificada de: Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. MSCBS e INE .. 19
- Gráfico 4.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. Modificada de: Encuesta Europea de Salud 2014. MSCBS e INE..... 20
- Gráfico 5.** IMC en % de la población española adulta según grupo de edad. Modificado de: Encuesta Nacional de salud 2017. MSCBS e INE..... 20
- Gráfico 6:** Prevalencia de obesidad según comunidad autónoma. España 2020. (16) ..... 21
- Gráfico 7:** Obesidad en la población adulta según sexo y nivel de estudios. España 2020. (16) ..... 22
- Gráfico 8:** Prevalencia obesidad en España. Modificado de: Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Colaborativo SEEDO G, Barbany M, et al. Prevalencia de obesidad en España \* El Grupo Colaborativo Español para el Estudio de la Obesidad está formado por los siguientes miembros: J. Aranceta. 460 Med Clin [Internet]. 2005;125(12):460–6 ..... 23
- Gráfico 9.** Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta adecuada. En relación con incremento de pEtCO<sub>2</sub> (línea roja), se produce un incremento de la pO<sub>2</sub> (barras) así como un incremento progresivo de la FR y VC (línea azul). ..... 28



<b>Gráfico 10.</b> Análisis de la respuesta del centro respiratorio, respuesta inadecuada. En relación con incremento de pEtCO <sub>2</sub> (línea roja), no se produce un incremento de la pO <sub>2</sub> (barras) ni incremento progresivo de la FR y VC (línea azul). .....	29
<b>Gráfico 11.</b> Distribución del tratamiento inicial (CPAP vs VMNI) en la muestra. ....	88
<b>Gráfico 12.</b> Distribución de la muestra por sexo .....	91
<b>Gráfico 13.</b> Histograma edad de la muestra .....	92
<b>Gráfico 14.</b> Resultado de prueba de sueño en la muestra, distribuido por severidad de IAH. ....	95
<b>Gráfico 15.</b> Prueba de respuesta a la hipercapnia al finalizar el estudio. ....	107

