

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**HIPERTENSIÓN PULMONAR Y SU ASOCIACIÓN CON
ALTERACIONES EN LA RESPIRACIÓN EN EL PACIENTE OBESO:
APNEA DE SUEÑO E HIPOVENTILACIÓN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN PSICO-BIOLOGIA**

PRESENTA: MARIA VICTORIA SANTIAGO AYALA

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

**COMITÉ DE TESIS: DRA. ISABEL REYES LAGUNES
DR. JUAN JOSÉ SÁNCHEZ SOSA
MTRO. SAMUEL JURADO CÁRDENAS
DR. RAFAEL SALÍN PASCUAL**

MEXICO D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Matilde Valencia Flores, gracias por su tiempo en la revisión, comentarios del presente trabajo y por brindarme todo el apoyo y las facilidades para terminar este trabajo. Gracias por su asesoría, dirección e invaluable consejos a lo largo de este tiempo. Es un ejemplo de dedicación, tenacidad, y compromiso al estudio de los trastornos del dormir.

Al Dr. Guillermo García-Ramos, por proporcionarme las facilidades para llevar a cabo el presente trabajo.

Al Dr. Arturo Orea por su revisión y comentarios al presente trabajo

A la Dra. Verónica Rebollar en la realización de los estudios ecocardiográficos a los pacientes del estudio.

Al Dr. Donald Bliwise por su revisión e invaluable comentarios y sugerencias al presente trabajo.

A la Dra. Soledad Santiago por su incondicional asesoría en la parte médica y sugerencias al presente trabajo.

A Mike por su ayuda y asesoría con el inglés, gracias..

A mi familia y a Mao, gracias.

A los pacientes que de manera voluntaria accedieron participar en el estudio.

A mis amigos de la Clínica de Trastornos del Dormir a los que están y los que se fueron, gracias por sus comentarios y apoyo en todo este tiempo. Y porque sin sus noches de desvelo en las guardias y su valiosa ayuda no habríamos podido terminar este trabajo. Gracias Montse, Erica, Carlos, Miguel, Jorge, Lidia, Cesar.

A mis compañeros de la Clínica de Trastornos del Dormir, a los que están y a los que ya se fueron porque sin sus noches de desvelo no habríamos podido llevar a cabo esta investigación. Ale, Alex, Demian.

A los miembros del comité de tesis por su aceptación, facilidades y apoyo en la revisión del presente trabajo.

Dra. Isabel Reyes Lagunes

Dr. Juan José Sánchez Sosa

Mtro. Samuel Jurado Cárdenas

Dr. Rafael Salín Pascual

A la Facultad de Psicología y a los involucrados en el Programa de Maestría y Doctorado en Psicología.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

“Por mi raza hablara el espíritu”

José Vasconcelos

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
1. Conceptos Básicos	7
1.1 Definición de hipertensión pulmonar	7
1.2 Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar	
1.3 Definición del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)	11
1.4 Alteraciones en la función respiratoria en obesidad sin enfermedad pulmonar	11
1.5 Obesidad y SAHOS	12
2. Etiología y fisiopatología de HP asociado con SAHOS e hipoventilación Alveolar	13
2.1 Hipoxemia	14
2.2 Hipercapnia	16
2.3 Comorbilidades cardiacas y pulmonares asociadas con HP y SAHOS	17
2.4. Obesidad	18
2.5 El síndrome de hipoventilación obesidad	19
2.6 Hipoventilación	19
3. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en el SAHOS	20
4. Manejo terapéutico de los trastornos respiratorios durante el sueño en el paciente con SAHOS e hipertensión pulmonar.	22
5. Presentación del artículo	27
6. Traducción del artículo “Prevalencia de Hipertensión Pulmonar y su asociación con Alteraciones en la Respiración en Pacientes Obesos que viven en una altitud moderadamente alta”.	28
7. Discusión actualizada	39
8. Referencias	41
9. Artículo en inglés “Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude”.	48

RESUMEN

La *hipertensión pulmonar* (HP) es una enfermedad progresiva, incapacitante y mortal (incurable) de etiología múltiple, que puede ser encontrada en múltiples enfermedades o condiciones clínicas, que tienen en común lesión en la vasculatura pulmonar que produce la elevación de la presión arterial pulmonar. La HP es causada por la obstrucción arterial pulmonar relacionada a la proliferación vascular y el remodelamiento. La HP se caracteriza por una elevación de la presión arterial pulmonar y aumento de la resistencia vascular pulmonar conduciendo a insuficiencia cardiaca derecha y finalmente a la muerte. En pacientes con *síndrome de apnea hipopnea obstructiva de sueño* (SAHOS) la prevalencia de HP no se conoce con exactitud, pero se ha reportado entre el 17-70%, siendo más predominante en mujeres, aunque se requieren de estudios poblacionales que lo confirmen. En pacientes obesos con SAHOS se estima una prevalencia de HP entre 21-43 %. Y en obesos mórbidos ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) se había reportado una prevalencia de HP de 36%. En México en 2004 Valencia-Flores et al., reportaron una la prevalencia de HP en obesos con SAHOS de 96.5%, de los cuales el 45.6% ($n = 26$) tenía una combinación de SAHOS e hipoventilación. La tasa de supervivencia en pacientes con HP con SAHOS 93%, 75% y 43% a 1, 4, 8 años de seguimiento, respectivamente comparado con el 100%, 90% y 76%, a 1, 4, y 8 años (respectivamente) en los pacientes con SAHOS sin HP. Los pacientes con SAHOS e HP grave tienen mayor hipoxemia nocturna, peor hemodinámica pulmonar y mayor mortalidad (37%) vs pacientes con SAHOS con HP leve o moderada (16%) y aquellos con SAHOS sin HP (16%). Entre los factores relacionados a HP se encuentran: sexo femenino, individuos jóvenes, obesidad y desaturaciones de oxígeno. Sin embargo el papel de la apnea de sueño en la inducción sostenida de HP es motivo de controversia. La contribución de la obesidad en el desarrollo de HP no se ha determinado. Además, la HP en pacientes con SAHOS puede causar limitaciones funcionales. En los pacientes con HP asociada a SAHOS tratados con CPAP disminuye la presión arterial pulmonar, aunque existe controversia en sus efectos a largo plazo para el control de la HP. En este trabajo se presenta la relación entre SAHOS e HP en pacientes obesos.

Palabras clave: prevalencia de hipertensión pulmonar, SAHOS, obesidad.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive, disabling disease and (incurable), mortal with multiple aetiology, which can be found in several diseases or clinical conditions that have in common injury in the pulmonary vasculature that produces the elevation of the pulmonary artery pressure. The PH is caused by pulmonary arterial obstruction related to vascular proliferation and the vascular remodeling. The PH is characterized by an elevation in pulmonary arterial pressure and increase in pulmonary vascular resistance leading to right heart failure and ultimately death. In patients with *obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS)* the prevalence of PH is not known exactly, but it has been reported between 17-70%, being more prevalent in women, although it is required population studies to confirm this. In obese patients with OSAHS is estimated a prevalence of PH between 21-43%, and in obese morbid patients ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) it has been reported a prevalence of PH 36%. In Mexico in 2004 Valencia-Flores et al., reported a prevalence of PH of 96.5%, in obese morbid with OSAHS, in which the 45.6% ($n = 26$) had a combination of OSAHS and hypoventilation. The rate of survival in patients with PH-OSAHS is 93%, 75% and 43% to 1, 4, 8 years of follow-up, respectively compared to 100%, 90% and 76% to 1, 4, and 8 years (respectively) in patients with OSAHS without PH. Patients with OSAHS and serious PH have greater nocturnal hypoxemia, worse pulmonary hemodynamics and increased mortality (37%) vs patients with OSAHS with PH mild or moderate (16%), and those with OSAHS without PH (16%). Factors related to PH include: female, younger individuals, obesity and oxygen desaturation. However the role of sleep apnea inducing sustained PH is controversial. The contribution of obesity in the development of PH has not been determined. In addition, the PH in patients with OSAHS can cause functional limitations. In patients with PH associated to OSAHS the treatment of OSAHS with CPAP decreases pulmonary arterial pressure, although there is some controversy in their long-term effect. This work presents the relationship between OSAHS and PH in obese patients living at a moderate altitude.

Keywords: pulmonary hypertension, OSAHS, obesity prevalence.

INTRODUCCION

La HP es una enfermedad progresiva y mortal, considerada como un síndrome cardiocirculatorio causado por la obstrucción de pequeñas arterias pulmonares por la proliferación y remodelación vascular (Fukumoto y Shimokawa, 2011; González y Romano, 2008; McLaughlin, et al. 2009; Miura, et al. 2010; Sandoval, 2006). En esta enfermedad el paciente se queja de disnea (dificultad para respirar), fatiga o cansancio, mareo y limitación en las actividades de la vida diaria.

La HP es un estado hemodinámico y fisiopatológico que puede ser encontrado en múltiples condiciones clínicas (Fukumoto y Shimokawa, 2011; González y Romano, 2008), que afectan la circulación pulmonar (Galié, et al.,2009). La HP reúne a un grupo de enfermedades que se caracterizan por la elevación de la presión arterial pulmonar y el aumento progresivo de la resistencia vascular periférica (RVP), que conduce a insuficiencia cardiaca derecha (especialmente del ventrículo derecho) y a una muerte prematura (Ferri, 2005; Fukumoto y Shimokawa, 2011). En esta enfermedad los vasos sanguíneos que transportan la sangre con poco oxígeno del corazón a los pulmones, se endurecen y se estrechan, no pueden transportar mucha sangre, lo cual hace que el corazón (lado derecho) haga un mayor esfuerzo para bombear la sangre (forzar la circulación sanguínea a través de los vasos en contra de la presión), si esto es progresivo ocasiona el aumento de la presión arterial pulmonar y dificulta la oxigenación de la sangre, a esto es a lo que se denomina hipertensión pulmonar. Con el transcurso del tiempo, esto provoca que el lado derecho del corazón se vuelva más grande y no haya suficiente flujo de sangre a los pulmones para recoger oxígeno. Entonces el corazón se debilita, no puede cumplir su función y se desarrolla insuficiencia cardiaca (Morales, Obrador, Barberá, Rosas, Guzmán y 2010).

La *definición hemodinámica* actual de HP es una presión arterial pulmonar (PAP) media >25 mm Hg en condiciones de reposo evaluado por cateterismo cardiaco derecho (ver figura 1), el cual es el estándar de oro para diagnosticar HP (Fukumoto y Shimokawa, 2011; Galié et al., 2009; Miura, et al. 2010; Simonneau, et al.,2009) ó >30 mm Hg durante el ejercicio (González y Romano, 2008; McLaughlin et al., 2009; Sandoval, 2006) (ver tabla 1). No obstante se debe distinguir a la HP de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), ya que no son sinónimos, y esta última es un subgrupo dentro de la clasificación clínica de la HP y su definición hemodinámica es una presión arterial pulmonar media (PAPm) >25 mm Hg con resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada mayor a 3 unidades de Wood y una presión capilar pulmonar (PCP) y presión auricular izquierda, o presión diastólica final del ventrículo izquierdo ≤ 15 mm Hg (Galié, Palazzini y Manes, 2010; McGoan et al., 2004; McLaughlin

et al. 2009; Sánchez, García, Castillo y Ocaña, 2008). Por otra parte dada la naturaleza invasiva del cateterismo cardiaco, una prueba no invasiva para diagnosticar HP es el ecocardiograma transtorácico (ver figura 2).

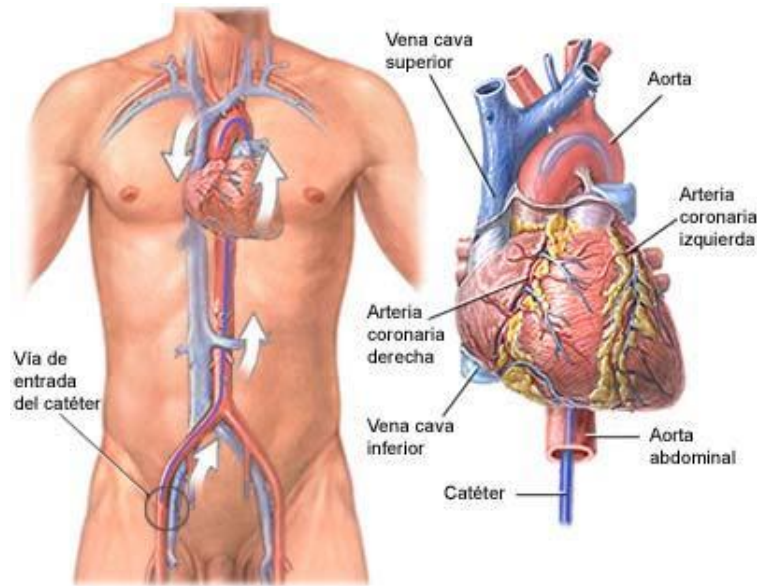


Figura 1. El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro en el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP). Es un procedimiento que consiste en pasar una sonda delgada y flexible (catéter) hasta el lado derecho del corazón, por lo regular desde la ingle y en algunos casos en el brazo, la elección del sitio depende del tipo de HP que presente el paciente. Recuperado de www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003419.htm

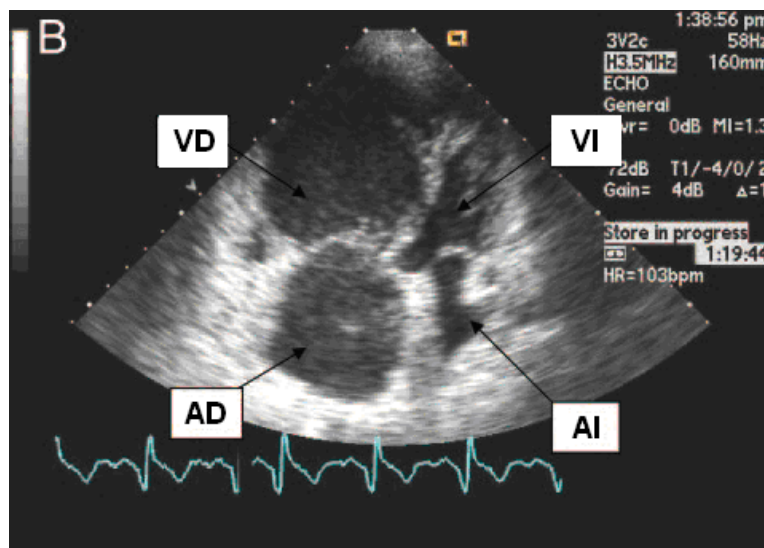


Figura 2. El ecocardiograma transtorácico (Eco) es una prueba no invasiva de diagnóstico de hipertensión pulmonar que valora la estructura y función del corazón. Eco de un paciente con HAP, muestra la dilatación de la aurícula derecha, dilatación ventricular derecha, contorno anormal, aplanamiento de la curva, o al revés del septo interventricular, sin llenar cavidades izquierdas. AI= aurícula izquierda, VI= ventrículo izquierdo, AD= aurícula derecha y VD=ventrículo derecho. Modificada de “ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association”, por McLaughlin et al., 2009, *Circulation*,119,p.2266.Copyright 2009, por la American Heart Association.

Por su severidad la HP puede clasificarse en leve, moderada o severa, de acuerdo a los valores de la PAPm por cateterismo cardiaco derecho y con esto determinar el pronóstico, valorar la potencial reversibilidad de la HP a través del tratamiento específico (ver tabla 2).

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar (todos los valores medidos en reposo).		
Definición	Características	Grupo(s) clínico
PAP normal	PAP media 18-20 mm Hg	Todos
Hipertensión Pulmonar (HP)	PAP media \geq 25 mm Hg	Todos
HP precapilar	PAP media \geq 25 mm Hg PCP \leq 15 mm Hg GC normal o disminución ^a	1. Hipertensión Arterial Pulmonar 3. HP debido a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP no clara y/o multifactorial
HP postcapilar	PAP media \geq 25 mm Hg PCP $>$ 15 mm Hg GC normal o disminución ^a	2. HP debido a enfermedad cardiaca izquierda
Pasiva Reactiva (fuera de proporción)	GPT \leq 12 mm Hg GPT $>$ 12 mm Hg	
^a GC alto puede estar presente en casos de hiperquinéticos en condiciones tales como derivaciones sistémico a pulmonar (solo en la circulación pulmonar), anemia, hipertiroidismo, etc., GC= gasto cardiaco; PAP= presión arterial pulmonar; PCP= presión capilar pulmonar; GPT= gradiente de presión transpulmonar (PAP media- PCP media)		
Definición hemodinámica de HP. Modificada de "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension", por Galie, Hoeper, Humbert, Torbicki, Vachieri, Barbera,... Simonneau, 2009, <i>European Heart Journal</i> , 30, 2493-2537. Copyright 2009 por European Society of Heart.		

Tabla 2. Clasificación de la severidad de HP a través de los valores de PAPm.

Estadio	PAPm
Normal	10-20 mm Hg
Leve	20-35 mm Hg
Moderada	36-45 mm Hg
Grave	$>$ 46 mm Hg
PAPm= presión arterial pulmonar media por cateterismo cardiaco derecho	

La HP es de etiología múltiple y diversos mecanismos, por lo que se ha propuesto para su estudio, diagnóstico y tratamiento una clasificación clínica de la HP, que agrupa a la HP por sus manifestaciones clínicas, similitud en sus mecanismos fisiopatológicos y tratamiento.

De acuerdo a la última clasificación HP (2008) la HP se divide por su etiología en 5 categorías principales (ver tabla 3): Grupo 1 hipertensión arterial pulmonar (HAP), Grupo 2 HP debido a las enfermedades cardiacas izquierdas, Grupo 3 HP debido a enfermedades pulmonares y/o hipoxia,

Grupo 4 HP tromboembólica crónica (HPTEC) y Grupo 5 varios (Fukumoto y Shimokawa,2011; McLaughlin et al.,2009; Simonneau, Galiè et al.,2004; Simonneau, Robbins et al., 2009).

Tabla 3. Clasificación clínica actualizada y nomenclatura de Hipertensión Pulmonar (Dana Point, California , 2008).
<p>1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopática (HAPI) 1.2. Heredable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. BMPR2 (por sus siglas en inglés) 1.2.2 ALK1, endoglin (con o sin hemorragia telangiectasia hereditaria) 1.2.3. Desconocido 1.3. Inducida por droga y toxinas 1.4. Asociado con <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Enfermedades del Tejido Conectivo 1.4.2. Infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) 1.4.3. Hipertensión Portal 1.4.4. Enfermedades cardiacas congénitas 1.4.5. Esquistosomiasis 1.4.6. Anemia hemolítica crónica 1.5. Hipertensión Pulmonar Persistente del recién nacido 1.6 Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) y o hemangiomas pulmonar capillar (HPC)
<p>2. Hipertensión Pulmonar debido a Enfermedad cardiaca izquierda</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1. Disfunción sistólica 2.2. Disfunción diastólica 2.3. Enfermedad Valvular
<p>3. Hipertensión Pulmonar debido a Enfermedades Pulmonares y/o hipoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad Pulmonar Intersticial 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo y restrictivo mixto 3.4. Trastorno respiratorio en el sueño (TRS:)SAHOS 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6. Exposición Crónica a gran altitud 3.7. Anormalidades en el desarrollo
<p>4. Hipertensión pulmonar trombóembolica crónica (HPTEC)</p>
<p>5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, trastornos tiroideos 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.
<p>ALK1= activina como receptor tipo 1 quinasa; BMPR2= bone morphogenetic protein receptor type 2</p>
<p>Guía para la clasificación clínica de hipertensión pulmonar, de acuerdo a su etiología. Modificada de "Updated clinical classification of pulmonary hypertension", por Simonneau, G., Robbins, I.M., Beghetti, M., Channick, R.N., Delcroix, M., Denton, C.P.,... Souza, R., 2009, <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, 54(1), S45. Copyright 2009 por the American College of Cardiology Foundation.</p>

Para fines del presente trabajo nos enfocaremos en el grupo 3, que incluye las enfermedades donde la causa principal de HP es la hipoxia alveolar como resultado de enfermedades pulmonares, deterioro en el control de la respiración, o vivir a una altitud alta (Simonneau et al., 2009).

En este grupo también se incluyen a los pacientes con *trastornos respiratorios durante el sueño* (TRS), siendo el más común el síndrome de apnea hipopnea obstructiva de sueño (SAHOS) y el síndrome de hipoventilación. El SAHOS se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior durante el sueño, se manifiesta como una reducción parcial (hipopnea) o un cese completo del flujo de aire (apnea) a pesar de mantenerse el esfuerzo inspiratorio y asociado con repetitiva disminución de saturación de oxígeno en sangre arterial durante el sueño (American Academy of Sleep Medicine, 2005), hipercapnia, grandes cambios de la presión intratorácica negativa, y aumentos agudos en la presión arterial pulmonar. El SAHOS se estima que afecta entre 1-3% de la población general adulta y afecta al 4% de los varones y al 2% de las mujeres (Young, Peppard y Gottlieb, 2002), siendo más prevalente en población de obesos. El SAHOS se estima que afecta al 30-70% de los pacientes obesos. En México Valencia-Flores et al., (2004) reportaron una prevalencia de SAHOS del 98% en pacientes obesos mórbidos (índice de masa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m²) (Valencia-Flores et al., 2000).

La *obesidad* es una enfermedad crónica considerada como un factor de riesgo para diversas enfermedades. Estudios epidemiológicos y observaciones clínicas han establecido una fuerte asociación entre obesidad y problemas respiratorios. Entre los trastornos respiratorios se incluyen principalmente: al síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAHOS) y el *síndrome de hipoventilación alveolar*.

Alteraciones en la función respiratoria en obesidad sin enfermedad pulmonar

En general la obesidad afecta la función respiratoria a diferentes niveles: intercambio de gases, volumen pulmonar, resistencia de la vía aérea, distensibilidad pulmonar, control de la respiración, patrón respiratorio y función de los músculos respiratorios (Pedroza et al., 2009). Lo anterior es para obesos donde no hay ninguna enfermedad pulmonar concomitante.

Intercambio de gases: en obesos sin enfermedad pulmonar tienden a aumentar su gradiente alveolo-arterial de oxígeno, de tal forma que habitualmente los individuos obesos en exceso tienen hipoxemia. Y los individuos obesos que presentan SAHOS desaturarán más que un individuo con SAHOS no obeso. Y si el paciente obeso tiene además hipoventilación, la hipoxemia es mayor durante el sueño.

Volumen pulmonar: En individuos levemente obesos , existe una relación inversamente proporcional del volumen espiratorio de reserva (ERV), aunque el resto del volumen pulmonar se mantiene normal. LA disminución del ERV se acompaña generalmente de la disminución de la capacidad funcional residual y la capacidad pulmonar total. Estos efectos son más pronunciados cuando el IMC $>45 \text{ kg/m}^2$.

Resistencia de la vía aérea: tiende a estar aumentada, en parte debido a la pérdida de volumen pulmonar, y en parte al colapso dinámico de las vías aéreas pequeñas dependientes.

Distensibilidad Pulmonar: generalmente se encuentra disminuida la distensibilidad total del sistema respiratorio y en especial el de la caja torácica. La distensibilidad de la pared torácica disminuye por depósitos de grasa alrededor de las costillas, diafragma y abdomen. Esta grasa lleva a un trabajo mayor de los músculos inspiratorios. También hay una disminución de la distensibilidad pulmonar, debido a un aumento del volumen sanguíneo pulmonar, y cierre dinámico de vías aéreas dependientes.

Control de la respiración: el impulso respiratorio puede estar aumentado, aunque la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono (CO_2) generalmente se encuentre disminuido en un 40%. Esta disminución es más pronunciada cuando el paciente tiene hipoventilación del obeso.

Patrón respiratorio: La frecuencia respiratoria en reposo de los obesos es aproximadamente un 40% mayor comparado con individuos no obesos. Esto es por un acortamiento del tiempo tanto inspiratorio como espiratorio; la relación inspiración/espiración es normal. Al igual que el volumen corriente es normal.

Función de músculos respiratorios: La fuerza muscular inspiratoria y espiratoria es normal individuo con obesidad leve. La fuerza inspiratoria disminuye levemente en los obesos mórbidos. Esto podría explicar la disnea que refieren los obesos mórbidos.

Obesidad y SAHOS

Al ser obeso aumenta el riesgo para SAHOS, se han propuesto varios mecanismos para podrían contribuir al SAHOS en el obeso, los cuales son: alteraciones estructurales de la vía aérea alta (vía aérea superior), alteraciones funcionales de la vía respiratoria alta, desequilibrio entre el impulso respiratorio y la carga e hipoxemia inducida por la obesidad. Estos mecanismos se trataran más adelante con detalle.

Hipoxemia inducida por obesidad: los individuos obesos generalmente presenta hipoxemia, se dice que esta hipoxemia estimula a los quimiorreceptores periféricos a hipoxia, de tal forma que este incremento en los estímulos hacia el centro respiratorio podrían ocasionar una inestabilidad del centro regulador de la respiración, esto por si mismo no produce SAHOS, pero puede contribuir.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADO CON SAHOS E HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

La HP en SAHOS es un proceso multifactorial, los mecanismos que se han propuesto son: hipoxia crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, cambios intermitentes de la presión intratorácica y comorbilidades asociadas a enfermedad pulmonar crónica, quimiosensibilidad disminuida u obesidad (Chua y Minai, 2009; Minai, 2009).

En condiciones normales se ha sugerido que el sueño tiene un impacto mínimo sobre la hemodinámica pulmonar (Marrone y Bonsignore, 2002). Sin embargo en pacientes con SAHOS se ha demostrado que durante el sueño tienen una elevación transitoria de la presión arterial pulmonar (PAP) y en algunas ocasiones esta suele ser grave (Marrone, Bonsignore, Romano y Bonsignore, 1994). El aumento agudo de la presión arterial pulmonar coincide con los episodios de apnea e hipoxia que se observan en pacientes con SAHOS. También se ha descrito un aumento significativo de la presión arterial pulmonar de la mitad hasta el final de la apnea. Estos cambios agudos son más pronunciados durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), comparado con sueño de no movimientos oculares rápidos (NoMOR) (Marrone et al., 1994; Nijima et al., 1999) y se considera que está relacionada a cambios agudos en la presión intratorácica, hipoxemia y mecanismos reflejos. Los episodios de apnea repetitivos acompañados de hipoxemia pueden producir un aumento sostenido de la respuesta presora del sistema arterial pulmonar, que aumenta progresivamente durante la noche reflejando los efectos acumulativos de las apneas y la hipoxia nocturna (Marrone et al., 1994; Sforza, Laks, Grunstein, Krieger y Sullivan, 1998), entonces pudiera ser que la desaturación de oxígeno más marcada durante sueño MOR aumente progresivamente la PAP, sin tiempo para recuperar los valores basales debido a los episodios de apnea prolongados, consecutivos con intervalos interapneicos cortos (Marrone y Bonsignore, 2002). En algunos pacientes con SAHOS se ha observado que también tienen elevación de la presión arterial pulmonar durante el día (Atwood, McCrory, García, Abman y Aheam, 2004; Kessler et al., 1996; Minai et al., 2009; Sajkov y McEvoy, 2009).

Hipoxemia

Algunos pacientes con SAHOS tienen un intercambio de gases normal cuando están despiertos y solo tienen hipoxemia durante el sueño (Coccagna, Pollini y Provini, 2006). Kay, J.M., et al. (1981) realizaron un estudio experimental en animales mostrando que la hipoxia intermitente (4-8 horas por día) es suficiente para inducir un aumento sostenido de la presión arterial pulmonar (PAP) e hipertrofia del ventrículo derecho. En 1972 Coccagna, et al., mostraron la presencia del aumento de la PAP durante el sueño relacionado a hipoxemia, el aumento agudo en la PAP durante los eventos obstructivos y el aumento de la PAP de menor grado frente a desaturación de oxígeno (Marrone, 1994). El aumento de la PAP durante un evento respiratorio se debe a una interacción de múltiples factores, incluyendo la vasoconstricción pulmonar hipóxica, mecánicamente inducido por la presión intratorácica negativa de la respuesta aumentada del músculo inspiratorio en contra de la vía aérea ocluida con efecto directo sobre la vasculatura de los mecanismos reflejos, induciendo variaciones en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y aumento de la presión de llenado del lado izquierdo del corazón. No obstante lo anterior, la mayoría de los estudios no han reportado una asociación entre la severidad del SAHOS (cuantificado por el índice de apnea hipopnea [IAH]) y la presencia o severidad de HP (Chua y Minai, 2009; Young, 2002) (ver figura 3).

En estudios experimentales en roedores cuando se exponen a hipoxia intermitente breve durante varias horas por día, para simular el SAHOS desarrollan una remodelación vascular pulmonar, hipertensión pulmonar sostenida e hipertrofia ventricular derecha en pocas semanas. Sin embargo, no es claro si la hipoxemia episódica nocturna asociada a SAHOS es suficiente para causar cambios similares en humanos. La HP asociada con SAHOS pudiera deberse a una combinación de factores precapilares y postcapilares incluyendo la remodelación arteriolar pulmonar y la hiperreactividad de la hipoxia ventricular izquierda y una disfunción diastólica y la dilatación de la aurícula izquierda. Aunque los cambios medibles en la estructura y función del ventrículo derecho se han reportado asociados con SAHOS, la importancia clínica de estos cambios es incierta. La insuficiencia ventricular derecha en SAHOS parece ser poco común y es más probable que coexista con enfermedad cardíaca izquierda o con una enfermedad respiratoria con hipoxemia crónica (Sajkov y McEvoy, 2009).

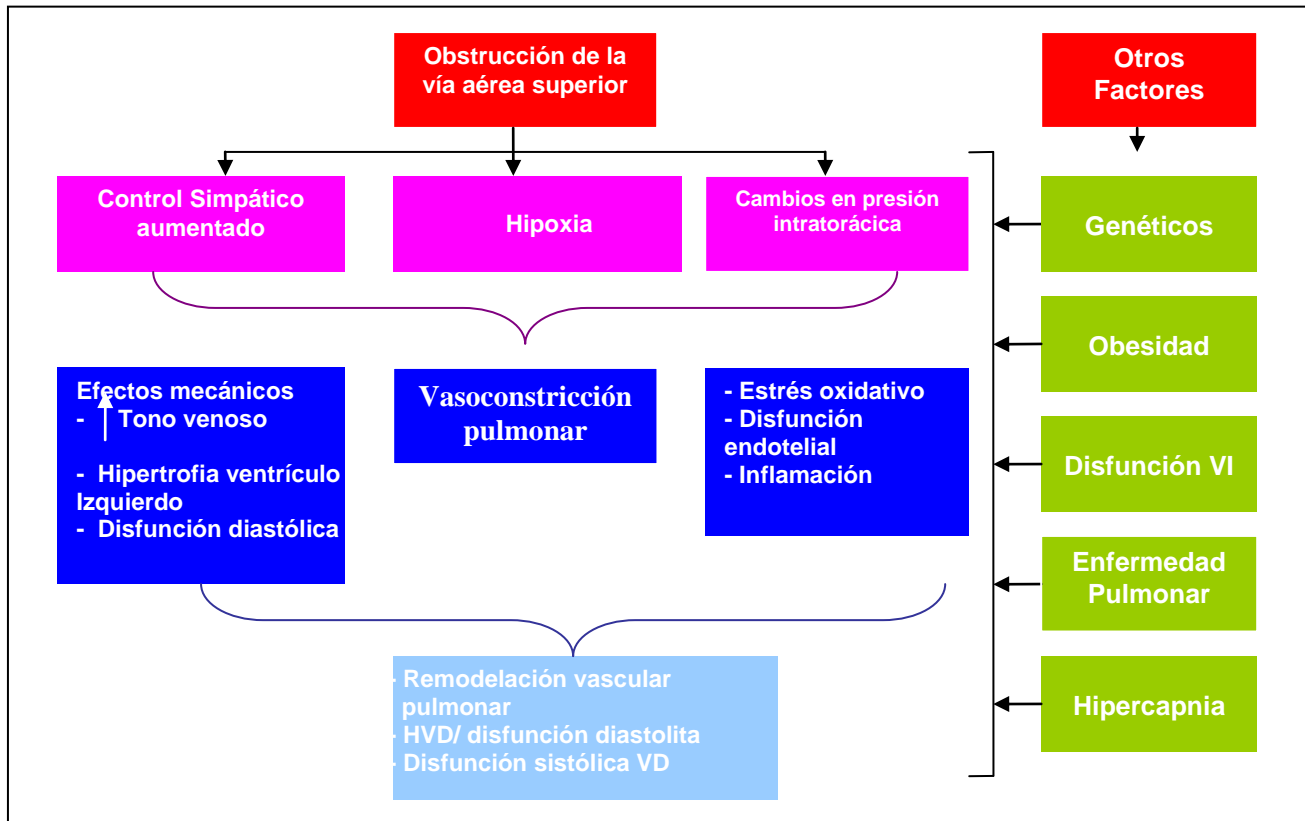


Figura 3. Fisiopatología de hipertensión pulmonar en apnea obstructiva de sueño. HVD=hipertrofia del ventrículo derecho, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

Se ha establecido que la hipoxia crónica durante el día puede conducir a HP y a cor pulmonale. La vasoconstricción pulmonar hipóxica mejora la ventilación-perfusión por la desviación de sangre a zonas pulmonares mejor ventiladas, pero induce un aumento de la PAP. Algunos estudios han mostrado los efectos nocivos de la hipoxemia periódica sobre la hemodinámica pulmonar. Sin embargo los mecanismos por los cuales la hipoxia crónica conduce a la remodelación vascular pulmonar son complejos y poco conocidos. Además causando vasoconstricción y un esfuerzo constante, la hipoxia crónica ejerce sus efectos sobre la vasculatura endotelial y las células del músculo liso (principalmente las pequeñas arterias musculares pulmonares y arteriolas precapilares no musculares) para la liberación de mediadores vasoconstrictores, pro-proliferativos y mitogénicos. Varios mediadores incluyen la endotelina-1, factor de crecimiento endotelial vascular, la angiotensina II, óxido nítrico, factores endoteliales apoptóticos, la enzima convertidora de angiotensina, mediadores de inflamación (interleucina 8, interleucina 6), especies de oxígeno reactiva, y varios factores de transcripción como el factor-1 inductor de hipoxia han sido implicados en este proceso. Estos eventos conducen a la angiogénesis, que promueve en el músculo la proliferación de fibroblastos, produce la extensión de músculo liso dentro de los vasos no musculares, y aumento de la vascularidad.

Las características patológicas de la vasculopatía hipóxica incluyen el engrosamiento concéntrico de la íntima secundario a la proliferación de células endoteliales, las células del músculo liso y los miofibroblastos, la hipertrofia de la medial con fibras musculares lisas orientadas longitudinalmente de las arterias musculares pulmonares, proliferación adventicial y depósitos de la matriz extracelular anormales. La proliferación capilar extrema, también se puede observar en algunos pacientes con SAHOS grave e hipertrofia del ventrículo derecho (Chua y Minai, 2009; Stenmark, Fagan y Frid, 2006).

Existe controversia acerca de si la hipoxia intermitente (como la producida por los eventos apnéicos durante el sueño) es suficiente para producir la remodelación vascular pulmonar y dar como resultado la HP en vigilia en reposo. Las variaciones individuales en la respuesta ventilatoria ante la hipoxia, demostradas en pacientes con SAHOS en vigilia, también puede modular la magnitud de los cambios de PAP (Marrone y Bonsignore, 2002), aunque este papel sigue siendo controversial.

La hipótesis que la hipoxia nocturna aislada puede conducir a HP permanente es apoyada por los estudios que muestran que la HP puede presentarse en pacientes con PaO₂ normal durante el día o hipoxemia muy leve (Sajkov, Cowie, Thornton, Espinoza y McEvoy, 1994), además de que se puede presentar una disminución en la PAP después de 3-6 meses de tratamiento del SAHOS con CPAP nocturno, sin mejoría asociada en la espirometría o gasometría en vigilia (Alchanatis et., 2001; Arias, García-Río, Alonso-Fernández, Martínez y Villamor, 2006).

Hipercapnia

Hasta el momento no se ha demostrado de forma convincente que la disminución de quimiosensibilidad, posiblemente secundaria a una hipoxemia repetitiva nocturna y episodios hipercapnicos durante el sueño pueden llevar a hipoxemia durante el día o al desarrollo de HP (Chua y Minai, 2009). Aunque se sabe que la hipercapnia potencia la respuesta hipóxica, la evidencia no la apoya. Si el colapso de la vía aérea superior es repetitiva y se acompaña de grandes cambios en la presión intratorácica negativa asociada con la desaturación de oxígeno nocturna e hipercapnia, y esto conduce a variaciones marcadas de la PAP, que den lugar a la elevación crónica de la PAP, aunque esto aun no se determina (Chaouat, Weitzenblum, Krieger, Oswald y Kessler 1996; Sforza et al., 1998).

Comorbilidades cardiacas y pulmonares asociadas con SAHOS e HP

Varios estudios han mostrado que los pacientes con SAHOS con HP frecuentemente tienen enfermedades pulmonares o cardiacas concomitantes, conduciendo a la especulación que tales comorbilidades tienen que estar presentes para el desarrollo de HP significativa e insuficiencia del ventrículo derecho. Se ha sugerido que la HP asociada con SAHOS es principalmente precapilar (Kessler et al.,1996), sin embargo dada la prevalencia de obesidad mórbida, hipertensión, disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo en estas poblaciones, es probable que factores postcapilares también jueguen un papel importante (Arias, 2006: Alchanatis et al., 2001).

Para tratar de explicar cómo se desarrolla HP en pacientes con SAHOS que cursan de manera concomitante con EPOC, se han descrito varios mecanismos que incluyen: la vasoconstricción hipóxica, disminución del lecho vascular pulmonar, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados por efecto de la mecánica pulmonar anormal (la presión pleural, presión alveolar), perdida de capilares, la inflamación inducida por el remodelamiento vascular relacionados con los efectos tóxicos del humo del cigarro e hiperviscosidad elevando la presión capilar arterial pulmonar e hipoxia alveolar crónica con subsecuente remodelación vascular, siendo este último considerado el mecanismo más importante (Thabut et al., 2005). El aumento de la presión arterial pulmonar en pacientes con EPOC es casi totalmente atribuida a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Aunque muchos factores pueden conducir a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, la hipoxia alveolar es predominante en muchos (Chaouat et al., 2005).

También hay datos que apoyan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador derivado del endotelio (Galié et al., 2009). Un estudio mostró que el polimorfismo del gen de serotonina parece determinar la severidad de HP en pacientes hipoxemicos con EPOC (Eddahibi et al., 2003). El EPOC es frecuentemente la causa primaria de la hipoventilación alveolar en SAHOS (Kessler et al.,1996). Los estudios han mostrado claramente que la presencia de obstrucción de la vía aérea predice la hipoxemia-hipercapnia e HP (Chaouat, 1996; Kessler et al.,1996; Minai 2009). Los pacientes con EPOC y SAHOS (conocido como síndrome de sobreposición) tienen mayor riesgo de desarrollar HP que los pacientes con una sola condición (Chua y Minai, 2009).

Obesidad

La probabilidad del desarrollo de HP en individuos con obesidad mórbida aumenta considerablemente cuando el SAHOS esta presente (O'Hearn, Gold, Diggs y Scharf, 2009; Sajkov et al., 1994). La severidad de la obesidad y los cambios asociados en la función pulmonar juegan un papel importante en la patogénesis de la HP en pacientes con SAHOS (Bady, Achkar, Pascal, Orvoen-Frija y Laaban, 2000). La evaluación de las consecuencias hemodinámicas pulmonares del SAHOS en el desarrollo de HP en presencia de la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) es difícil debido, a su relación bidireccional, por lo que la obesidad podría ser un factor de confusión.

Los cambios importantes en el peso corporal se acompañan de múltiples cambios fisiológicos dentro de los que se incluyen: disminución de la distensibilidad y aumento de la resistencia al paso del aire del aparato respiratorio, SAHOS, aumento de la producción de CO_2 , aumento del consumo de O_2 , reducción del volumen pulmonar. Estos cambios pueden provocar HP e insuficiencia cardiaca.

La obesidad representa una sobrecarga mecánica del aparato respiratorio debido al peso extra en la caja torácica y en el abdomen reduciendo la distensibilidad de la pared torácica. Como consecuencia de esto, disminuye el volumen pulmonar, la capacidad funcional residual (volumen al final de la espiración). Una consecuencia importante de la respiración con volúmenes pulmonares bajos es que algunas vías respiratorias sobre todo las de las bases pulmonares pueden estar cerradas durante parte o incluso toda la respiración corriente dando lugar a la hipoventilación de la base pulmonar. No obstante en la mayoría de los individuos obesos, es suficiente para mantener una $PaCO_2$ normal. Sin embargo algunos pacientes obesos desarrollan hipercapnia e hipoxemia crónica, llevando al desarrollo de HP. En pacientes obesidad hipoventilación que tienen de manera concomitante SAHOS contribuyen a la progresión (ver figura 4). No obstante, existe contradicciones en cuanto a la contribución de la obesidad en el desarrollo de HP en el paciente con SAHOS.

Otro estudio mostró que una edad mayor y aumento del IMC distinguen a los pacientes con SAHOS con HP de aquellos sin HP (Alchanatis et al., 2001). Sin embargo otros estudios no han encontrado una diferencia significativa en el peso corporal en paciente con SAHOS con o sin HP (Minai et al., 2009; Sajkov y McEvoy, 2009). Las discrepancias en los resultados entre los estudios podrían ser explicadas por las diferencias en la prevalencia de la obesidad severa en cada uno de los estudios.

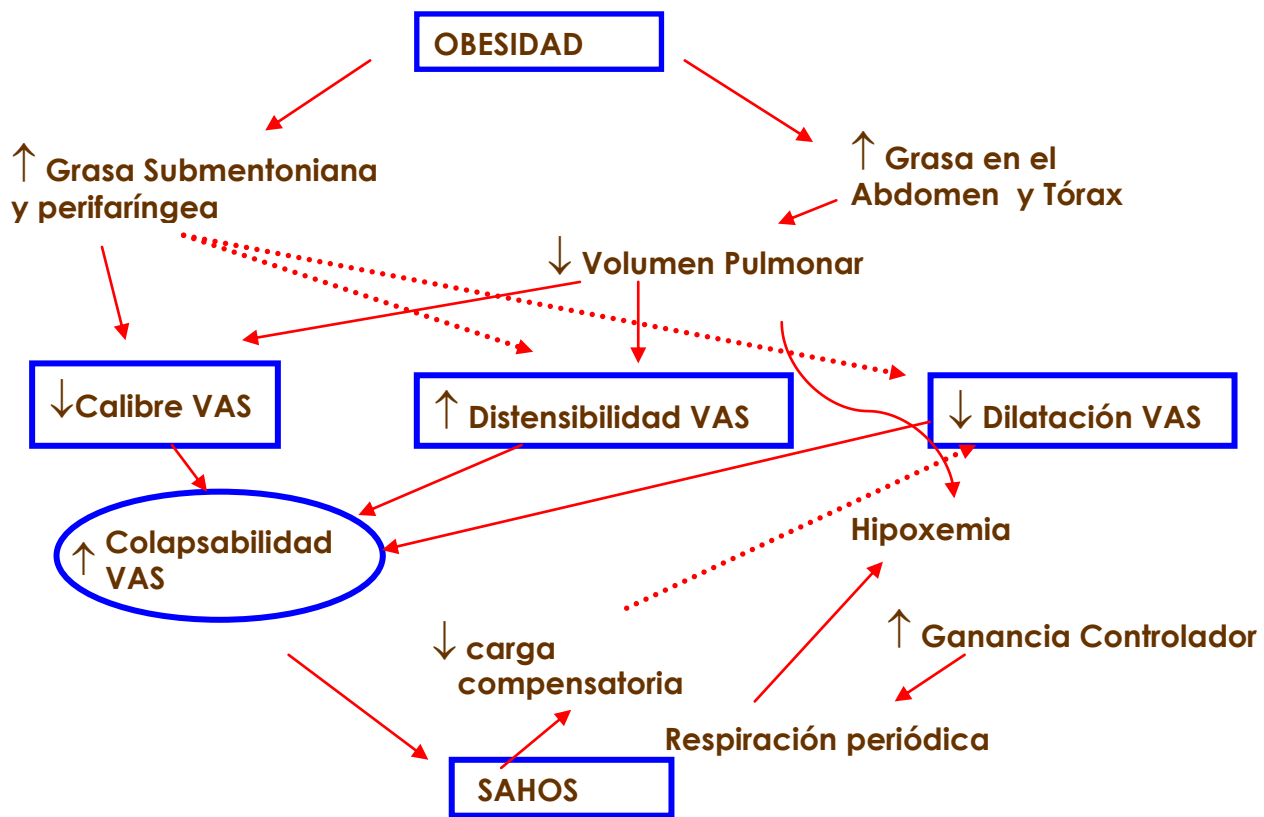


Figura 4. Mecanismos fisiológicos de la obesidad relacionados SAHOS. VAS=vía aérea superior, SAHOS=síndrome de apnea hipopnea obstructiva. Por Strobel, R.J. & Rosen, R.C.,1996, Sleep, 2, 104-115. Copyright 1996.

Cabe mencionar que además del SAHOS hay otro síndrome asociado estrechamente a la obesidad y se trata del *síndrome de hipoventilación alveolar del obeso* el cual se define por una triada clínica: obesidad, hipercapnia crónica en vigilia, y SAHOS, este síndrome esta asociado con mayor prevalencia a HP y mayores niveles de PAP. Si la obesidad es un riesgo adicional para la HP, además del SAHOS y las comorbilidades asociadas necesitan ser mejor definidas (Chua y Minai, 2009).

La *hipoventilación* entendida como un aumento del dióxido de carbono PaCO_2 (hipercapnia) y disminución del PaO_2 (hipoxemia). La hipoventilación es multifactorial, entre los mecanismos propuestos están: un defecto del control metabólico de la respiración, defecto del aparato neuromuscular respiratorio o del propio aparato ventilatorio. Los procesos que se asocian a disminución del impulso respiratorio, defectos en el aparato neuromuscular y obstrucción de la vía aérea superior producen un aumento de la PaCO_2 , a pesar de pulmones normales, debido a que existe una disminución del volumen de ventilación por minuto y por tanto hipoventilación alveolar. Mientras

los trastornos que afectan a la pared torácica, y vía respiratorias bajas y pulmones producen incremento de CO₂ a pesar de una ventilación normal por minuto.

EPIDEMIOLOGIA DE HIPERTENSION PULMONAR EN EL SAHOS

La prevalencia de la HP en SAHOS no se conoce con exactitud y existe amplia variabilidad en lo reportado. La prevalencia de HP en pacientes con SAHOS se ha estimado entre 17-70% (Alchanatis et al., 2001; Bady,E. et al., 2000; Chaouat et al., 1996; Minai, 2009; Nijima et al., 1999), donde la HP fue determinada por cateterismo cardiaco o EcoD en don se excluyeron las enfermedades cardiopulmonares (33, 34). La HP en el SAHOS parece ser leve a moderada (PAP media de 25-35 mm Hg) (10,11,14) y la HP severa es menos común (Ferri, 2005), aunque Minai, et al. (2009) reportaron una HP severa en el 33% de los pacientes con SAHOS.

Chaouat, et al., (1996) realizaron el estudio con la muestra más grande publicada a hasta este momento para determinar HP en SAHOS, encontraron una prevalencia de HP de 17% (37/220) en pacientes con SAHOS (índice de apnea hipopnea >20), donde se definió HP por una PAP \geq 20 mm Hg. La HP observada fue leve (PAP media=26 \pm 6 mm Hg). El SAHOS fue severo, tanto para los pacientes con SAHOS e HP vs SHAOS sin HP (100 \pm 33 vs 74 \pm 32; p<0.001, respectivamente), lo que lleva a pensar que la severidad del SAHOS juega un papel menor en el desarrollo de HP. Los pacientes con HP y SAHOS tuvieron una IMC mayor que los pacientes con SAHOS sin HP. La obesidad definida por un IMC \geq 30 kg/m², fue observada en el 68% (25/37) de los pacientes con HP y SAHOS vs 57% (105/183) pacientes sin HP con SAHOS, aunque estadísticamente no fue significativo (Chaouat et al., 1996).

Minai, et al. (2009) evaluaron las consecuencias de la HP asociadas al SAHOS, para lo cual estudiaron a 83 pacientes con SAHOS, a quienes se les determino HP por cateterismo, considerando HP con una PAPm \geq 25 mm Hg y encontraron que el 70% (58/83) tenían HP, de los cuales el 33% (n=27) eran HP grave. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de SAHOS con HP y aquellos con SAOS sin HP, con respecto a la edad y el índice de apnea hipopnea (IAH). La tasa de supervivencia a 1,4, 8 años para pacientes con HP y SAHOS fue 93%, 75% y 43% (respectivamente) comparado con el 100%, 90% y 76% en pacientes sin HP con SAHOS. Los pacientes con HP grave tenían más desaturaciones nocturnas, peor hemodinámica pulmonar y mayor mortalidad (37%) frente a los pacientes con HP leve o moderada (16%) o aquellos pacientes con SAHOS sin HP (16%). También se encontró que el ser de sexo femenino, menor de 46 años de edad, con obesidad, y desaturaciones

nocturnas se asociaban con HP. La HP en pacientes con SAHOS puede causar limitaciones funcionales y aumento de la mortalidad (Minai et al., 2009). Por otra parte, en población europea con IMC menor ($32 \pm 6 \text{ kg/m}^2$), la prevalencia de HP fue menor comparada con la población australiana con un $\text{IMC} > 37 \text{ kg/m}^2$ (rango de 24-54 kg/m^2) (Chua y Minai, 2009). Otros estudios no han encontrado una correlación entre la prevalencia o severidad de HP e IMC en pacientes con SAHOS (Minai et al., 2009; Sajkov et al., 1994). Existe discrepancia en cuanto al papel de la obesidad en el desarrollo de SAHOS.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el SAHOS se estima que afecta al 30-70% de los pacientes obesos. En México Valencia-Flores y cols (2004) reportaron una prevalencia de SAHOS del 98% en pacientes obesos mórbidos ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) (Valencia-Flores et al., 2000). Entonces podríamos esperar que la prevalencia de HP en población de obesos con SAHOS sea mayor, que en otras poblaciones.

En pacientes obesos con SAHOS se ha reportado una prevalencia de HP entre 21-43 % (Arias et al., 2006; Bady et al., 2000; Sforza et al., 1998) donde la HP fue determinada por cateterismo cardiaco o EcoD. Y en obesos mórbidos ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) se ha reportado una prevalencia de HP de 36-96.5 % (Laaban et al., 1998; Valencia-Flores et al., 2004), en ambos estudios HP determinada por EcoD. Un estudio realizado en México por Valencia-Flores, et al., (2004) para determinar la prevalencia puntual de HP en pacientes obesos que viven a una altitud moderadamente alta, mostró una prevalencia de HP 96.5% (n=57 [mujeres 34, varones 23]), la HP definida como presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) $> 30 \text{ mmHg}$ (PAPS promedio = $50 \pm 13 \text{ mmHg}$), mediante ecocardiograma. La severidad de la HP diurna se relacionó a la presencia de hipoventilación alveolar y obesidad. La hipoventilación fue el principal factor de riesgo asociado con la gravedad de la hipertensión pulmonar en el obeso con una razón de momios (RM)=7.96, IMC con una RM=1.12, y el IAH no fue un predictor de la gravedad de la hipertensión pulmonar RM=0.99. (Valencia-Flores et al., 2004).

La distribución exacta por sexo de la HP en pacientes con SAHOS se desconoce, pero hay alguna evidencia de que es más predominante en las mujeres. La predisposición femenina ha sido descrita en otras formas de HP, y ha sido atribuida a la predisposición genética, el papel de los estrógenos, y la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres (McGoon et al., 2004). Un estudio reciente de HP en individuos con SAHOS mostró una mayor prevalencia de HP entre las mujeres que en los varones (Minai et al., 2009), y que el ser mujer se asocia con HP. El hallazgo en este caso en particular, requiere de estudios más amplios y exhaustivos debido a la predominancia masculina en la población con SAHOS.

En pacientes con SAHOS donde coexiste con enfermedad pulmonar crónica aumenta el riesgo de HP y la mayoría de los estudios muestra una prevalencia de HP >50%, cabe señalar que en estos estudios no se excluyeron a pacientes con enfermedad cardiopulmonar crónica (Minai et al., 2009, 45). Los estudios han indicado que la presencia de defectos ventilatorios obstructivos (Kessler et al., 1996; Fletcher, Scaf, Millar y Fletcher, 1987) o restrictivos (Minai et al., 2009) por espirometría indican un grupo de mayor riesgo.

En una cohorte de pacientes con EPOC severa (n=215 [mujeres 46, varones 169]), candidatos a cirugía para disminuir el volumen pulmonar o trasplante pulmonar, la HP fue de 50.2 % (PAPm > 25 mm Hg, media PAPm=26.9 mmHg). De estos 9.8% (n=21) fue moderada (PAPm 35-45 mmHg) y 3.7% (n=8) severa (PAPm >45 mmHg) (Thabut et al., 2005). Se encontró una correlación negativa entre PAPm y PaO₂ (r=-0.55, p=0.0001). La presencia de HP en EPOC se asocia con una sobrevida peor y un mayor riesgo de hospitalización por exacerbación. En pacientes con EPOC la hospitalización por exacerbación por insuficiencia respiratoria es del 20 %. En EPOC en estadio avanzado la HP tiene una prevalencia >50% , aunque en general la HP es leve (Chaouat et al., 2005; Thabut et al., 2005).

En la enfermedad pulmonar intersticial, la prevalencia HP se ha reportado entre el 31-39%, con un riesgo de mortalidad de 2.6 y una tasa de mortalidad de 2.8 (Lettieri, Nathan, Barnett, Ahmad y Shorr, 2006). El síndrome resultado de la combinación de fibrosis pulmonar con enfisema esta asociada con una prevalencia de HP de 47%(29/61), con una sobrevida de 87.5% a 2 años de seguimiento y de 54.6% a 5 años de seguimiento (Cottin et al., 2005).

MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN EL PACIENTE CON SAHOS E HIPERTENSIÓN PULMONAR.

La HP es incurable por tanto el objetivo del tratamiento es controlar o disminuir los síntomas (Asociación Mexicana de Hipertensión Arterial Pulmonar), prevenir mayor daño pulmonar y mejorar la expectativa de vida de los pacientes con las formas más severas de HP (e.g. síndrome hipoventilación obesidad).

El tratamiento para HP generalmente es farmacológico y se elige de acuerdo a la etiología de la HP. Entre los fármacos para HP más empleados se encuentran: vasodilatadores antagonistas de los canales de calcio (adenosina, epoprostenol, prostaglandina 1-2), los vasodilatador y antiproliferativo prostanoides (epoprostenol, treprostnil, iloprost, beraprost), los antagonistas de los receptores de endotelina tipo-1 (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan), vasodilatador y antiproliferativo del óxido nítrico, inhibidores de fosfodiesterasa (sildenafil) y más recientemente se está estudiando el inhibidor de la Rho-quinasa (fasudil) y activador del guanilato ciclasa. Dentro de los ensayos clínicos para evaluar efecto de los nuevos tratamientos farmacológicos, se considera como éxito en el tratamiento si en el paciente con HP disminuye la PAPm ≥ 10 mm Hg o descenso del 25% de la RVP.

Además de la terapia farmacológica convencional para HP, es importante tratar los trastornos médicos de base que causan la HP, en el caso específico de los trastornos respiratorios durante el sueño es tratar el SAHOS y en el caso de pacientes con bajos niveles de oxígeno debe valorarse la pertinencia de oxigenoterapia en el hogar (Fukumoto y Shimokawa, 2011).

En pacientes con SAHOS el tratamiento de primera elección es la presión positiva continua de la vía aérea superior (CPAP por sus siglas en inglés). El CPAP elimina la obstrucción de la vía aérea superior, y disminuye al mínimo los cambios en la presión intratorácica. El tratamiento con CPAP puede ayudar a pacientes con HP leve, sin embargo se requieren de más estudios que definan el papel del tratamiento con CPAP en pacientes con HP más severa e.g. síndrome de hipoventilación obesidad (Minai, 2009).

El tratamiento de SAHOS con CPAP en pacientes sin EPOC ha mostrado una disminución de la presión arterial sistólica, mejora la saturación de oxígeno y la calidad de vida en pacientes con HP y SAHOS. No es claro si la HP leve presente en pacientes con SAHOS sin enfermedades cardiopulmonares concomitantes requiere de tratamiento. El tratamiento a largo plazo con CPAP puede mejorar significativamente la oxigenación arterial durante el día (Collop, 1996), lo que podría llevar a mejorar o estabilizar la HP.

Los estudios que han examinado los efectos del tratamiento con CPAP nasal en pacientes con HP con SAHOS son pocos y han reportado datos contradictorios (Alchanatis et al., 2001; Arias et al., 2006; Chua y Minai, 2009; Collop, 1996; Sajkov, Wang, Saunders, Bune y McEvoy, 2002). Por otra parte, los estudios realizados por Sforza y Chaouat en los 90's no mostraron cambios en la PAP seguido del uso de CPAP nasal durante 1 y 5 años respectivamente. Entre las limitaciones de estos estudios esta el

número de pacientes estudiados (n=8 y 4 respectivamente). Dos estudios pequeños no controlados dirigidos a ver el impacto positivo del tratamiento con CPAP sobre la hemodinámica pulmonar en pacientes con SAHOS e HP mostraron que el CPAP disminuye la presión pulmonar y revierte la HP. Collop (1996) con su reporte de caso en una mujer obesa mórbida de 28 años de edad con SAHOS sin enfermedad pulmonar quien fue tratada con CPAP por 4 meses mostró que el tratamiento de SAHOS con CPAP revierte la HP (Collop, 1996). Un estudio prospectivo, no controlado de una serie de casos realizado por Sajkov et al., mostró una disminución significativa en la PAP durante el día y la respuesta vascular pulmonar a hipoxia después de 4 meses de tratamiento con CPAP nasal, en 5 de 20 pacientes con SAHOS que tenían HP leve (Sajkov et al., 2002).

Alchanatis et al., en un estudio de pacientes con SAHOS (n=29) sin otra enfermedad cardiaca o pulmonar, encontró una disminución en la PAPm en ambos grupos de pacientes con SAHOS con HP (n=6) y sin HP (n=23) después de 6 meses de tratamiento con CPAP (Alchanatis, 2001). Por otra parte, el primer ensayo controlado con placebo del tratamiento de SAHOS (sham CPAP) en HP, fue realizado por Arias, et al.,(2006) quienes estudiaron a 10 pacientes obesos, encontraron una disminución en la PAP sistólica después de tratamiento con CPAP (Arias et al., 2006).

Por otra parte, se ha estudiado el impacto de la disminución de peso corporal (dramática) por cirugía bariátrica puede jugar un papel importante en la mejoría de la hemodinámica pulmonar en pacientes con SAHOS. Un estudio realizado por Valencia-Flores et al., 2004, quienes estudiaron a 29 pacientes obesos mórbidos (mujeres 16, varones 13) donde se determinó HP por ecocardiograma doppler, definiendo HP por PAPS >30 mm Hg. La disminución de peso corporal eliminó el SAHOS en el 46% (13/29) de los pacientes, con lo que mejoraron de manera importante la saturación de O₂. Tras la eliminación de peso corporal y SAHOS la hemodinámica pulmonar mejora, observando una disminución significativa de la PAPS media (PAPS media=61± 16 mm Hg previo a la cirugía y 43 ±9 mmHg posterior a la de la cirugía (Valencia-Flores et al., 2004), aunque no se revierte la HP, por lo que se requiere de seguimiento a largo plazo, para determinar si el efecto de la disminución de peso mantiene la disminución de la PAP.

Con base en lo anterior podemos concluir que los datos a la fecha sobre el tratamiento con CPAP son limitados, se requieren de ensayos clínicos controlados y seguimiento a largo plazo en el uso de CPAP, para determinar el efecto del tratamiento con CPAP sobre la disminución de la hemodinámica pulmonar en SAHOS y es poco probable que tenga efecto sobre las elevaciones más severas en PAP y

que establezca la HP (Atwood et al., 2004). En esta área de los trastornos del dormir donde el psicólogo con formación académica en sueño puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente.

Tabla 4. Prevalencia de hipertensión arterial (en reposo y vigilia) en el síndrome de apnea obstructiva de sueño.

Autor	N	Método diagnóstico	Definición HP (mmHg)	Exclusión enfermedad cardiopulmonar	Prevalencia HP (%)	PAPm (mmHg)	PAPm (mmHg) en HP	IAH ó IAR media	Vigilia PaO ₂ media	IMC media
Tilkian et al., 1976	12	CCD	ND	No	67	21	25	---	77	---
Schroeder et al., 1978	22	---	PAPm>20	Si	59	21	25	---	80	---
Podszus et al., 1986	65	CCD	ND	No	20	19	29	---	---	---
Fletcher et al., 1987	24	CCD	PAPm>20	No	79	29	30	66	66	---
Weitzenblum et al., 1988	46	CCD	PAPm≥20	No	20	16	23	---	73	---
Krieger et al., 1988	114	CCD	PAPm≥20	Si	19	16	---	90	72	31.7±5.8
Apprill et al.,	46	CCD	PAPm≥20	Si	20	---	23	89	73	---
Laks et al., 1995	100	CCD	PAPm≥20	No	42	21	29	64	74	37 (24-54)
Chaouat et al., 1996	220	CCD	PAPm≥20	No	17	---	26	78	73	---
Sanner et al., 1997	92	CCD	PAPm≥20	Si	20	15	22	40	83	31.4±5.1
Sforza et al., 1998	7	CCD	PAPm≥20	Si	43	23	26	84	81	38.7±1.6
Nijjima et al., 1999	19	CCD	PAP>20	No	53	20	28	54	72	35.1±7.7
Bady et al., 2000	44	CCD	PAP>20	Si	27	20	28	53	81	37.4±6.0
Alchanatis et al., 2001	29	CCD	PAPm≥20	Si	21	17	26	63	90	41.0±7.0
Minai et al., 2009	83	CCD	PAP>25	No	70	34	40	31	---	34.3±8.8
Sajkov et al., 1994	27	Eco	PAPm≥20 o PAPS≥30	Si	41	18	23	55	75	~30
Laaban et al.,	25	Eco	PAPm>20 o PAPS>35	Si	36	---	---	38	77	49.7±9.4
Sajkov et al., 1999	32	Eco	PAPm≥20	Si	34	26	24	46	78	~31
Yamakawa et al., 2002	37	Eco	ND	Si	22	---	---	48	---	~29
Valencia-Flores et al., 2004	57	Eco	PAPS>30	Si	96.5	50	---	51	60	47.1 ± 10.6
Arias et al., 2006	23	Eco	PAPS>30	Si	43	22	28	44	---	33.6±4.4

CCD=cateterismo cardiaco derecho, Eco=ecocardiograma, IAH= índice de apnea hipopnea, IAR=índice de alteración en la respiración, IMC=índice de masa corporal, PAPm=presión arterial pulmonar media, PAPS= presión arterial pulmonar sistólica, HP= hipertensión pulmonar, N=tamaño de muestra, ND=no definido, PaO₂=presión parcial de oxígeno en sangre arterial

Estudios de la prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con síndrome de apnea hipopneas de sueño (1978-2009). Modificada de "Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea syndrome", por Chua, A.P., Minai, O.A., 2009, *Advances in Pulmonary Hypertension*; 8(3),132. Copyright 2009 por the Pulmonary Hypertension Association.

TRADUCCIÓN DEL ARTÍCULO

International Journal of Obesity (2004) 28, 1174–1180
& 2004 Nature Publishing Group All rights reserved 0307-0565/04 \$30.00
www.nature.com/ijo

Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude

M Valencia-Flores^{1,2*}, V Rebollar¹, V Santiago¹, A Orea¹, C Rodríguez¹, M Resendiz¹, A Castaño¹, J Roblero¹, RM Campos², J Oseguera¹, G García-Ramos¹ and DL Bliwise³

¹National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubirán, México, D.F.; ²National Autonomous University of México, México, D.F.; and ³Sleep Disorders Center, Emory University, School of Medicine, Atlanta, GA, USA

PRESENTACIÓN

El presente trabajo forma parte de un conjunto de investigaciones dirigidas a establecer la prevalencia de hipertensión pulmonar en una población de pacientes obesos expuestos a una altitud moderada y determinar cual es su relación con los trastornos respiratorios durante el sueño en especial con el síndrome de apnea obstructiva de sueño e hipoventilación alveolar.

Esta investigación resulta valiosa por sus hallazgos ya que puso de manifiesto que la HP en obesos es muy prevalente y aporta evidencia de que en el paciente obeso coexisten en un alto porcentaje SAHOS e hipoventilación alveolar, lo que pudiera disminuir notablemente la esperanza de vida del paciente obeso.

Prevalencia de Hipertensión Pulmonar y su asociación con Alteraciones en la Respiración en Pacientes Obesos que viven en una altitud moderadamente alta.

M Valencia-Flores^{1,2*}, V Rebollar¹, V Santiago¹, A Orea¹, C Rodríguez¹, M Resendiz¹, A Castaño¹, J Roblero¹, RM Campos², J Oseguera¹, G García-Ramos¹ and DL Bliwise³

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; ² Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.; and ³ Sleep Disorders Center, Emory University, School of Medicine, Atlanta, GA, USA

OBJETIVO: Determinar la prevalencia puntual de la Hipertensión Pulmonar (HP) y su relación con alteraciones respiratorias en pacientes obesos que viven a una altitud moderada.

SUJETOS: Un total de 57 pacientes obesos formaron la muestra final, que consistió en 34 mujeres y 23 hombres, con una edad promedio de 42.7 ± 12.1 años y un Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 47.1 ± 10.6 Kg/m² (rango 30.1 a 76.1). La altitud promedio donde vivían fue 2248.7 m, rango 2100-2400 m sobre el nivel del mar.

MEDIDAS: Se les realizó Ecocardiografía Doppler, Prueba de Función Respiratoria, Gasometría Arterial y Polisomnografía.

RESULTADOS

Los datos mostraron que 96.5% de la muestra estudiada tuvieron HP diurna, definida como Presión Arterial Pulmonar Sistólica (PAPS) >30 mmHg (PAPS promedio = 50 ± 13 mmHg). La severidad de la HP diurna se relacionó a la presencia de Hipoventilación Alveolar (HA) y obesidad. El factor de riesgo principal para la gravedad de HP diurna fue la hipoventilación con una Razón de Momios (RM) significativa 7.96, IC95% (1.35-46.84), IMC fue (RM=1.12, IC95% 1.02-1.25) y el Índice de Apnea/Hipopnea (IAH) no fue un

predictor de la gravedad de la hipertensión pulmonar (RM=0.99, IC95% 0.97-1.02).

CONCLUSIONES

Se concluye que la prevalencia de HP diurna es alta en pacientes obesos que viven a una altitud moderada, y que la hipoventilación es el principal factor de riesgo asociado con la gravedad de la hipertensión pulmonar.

Palabras clave: Apnea Obstructiva de Sueño, hipoventilación, hipertensión pulmonar.

La Hipertensión Pulmonar (HP) es una consecuencia hemodinámica de etiología múltiple y mecanismos diversos. Las alteraciones en los músculos respiratorios o en el control de la respiración pueden llevar a la HP. Entre los trastornos respiratorios están el síndrome de hipoventilación alveolar y el síndrome de apnea de sueño.

El aumento agudo en la presión arterial pulmonar coincide con apneas inducidas por el sueño e hipoxemia que se observan en pacientes con Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS)¹⁻³. Una proporción significativa de pacientes con SAOS (17-42%) también tienen elevada la presión arterial pulmonar diurna⁴⁻⁸. A pesar de que los

aumentos transitorios de la presión arterial pulmonar durante las apneas son bien reconocidos, el papel de la apnea de sueño en la inducción sostenida de hipertensión pulmonar en vigilia ha sido motivo de controversia. Se ha sugerido que la HP se desarrolla en pacientes con SAOS sólo en la presencia de hipoxemia diurna o bien en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), clínicamente significativa, una quimiosensibilidad disminuida u obesidad^{4,7}.

La obesidad puede estar asociada con el desarrollo de hipoventilación y SAOS^{9,10}. De hecho, la apnea obstructiva fue descrita por primera vez en pacientes con obesidad extrema e hipoventilación¹⁰. La obesidad puede representar la principal causa de insuficiencia respiratoria, apnea de sueño e hipertensión pulmonar.

La contribución de la obesidad para el desarrollo de Hipertensión Pulmonar (HP) no ha sido claramente determinada. Collop¹¹ ha mostrado que la HP puede ocurrir en mujeres con obesidad mórbida con apnea obstructiva de sueño en ausencia de enfermedad pulmonar clínicamente significativa, y que la HP puede ser revertida por el tratamiento de SAOS con Presión Aérea Positiva Continua nasal (n-CPAP, por sus siglas en inglés). Sajkov et al⁵ y Lack et al⁶ no encontraron diferencia significativa en el peso corporal entre los pacientes con y sin HP y SAOS. Otros han informado que pacientes con HP tienen un índice de masa corporal (IMC) alto^{7,12,13}. Bady et al¹⁴ recientemente mostraron que la gravedad de la obesidad y los cambios asociados en la función pulmonar juegan un papel importante en la patogénesis de la HP en pacientes con SAOS.

La Hipoxia alveolar ha sido reconocida como la principal causa de la vasoconstricción pulmonar en los pacientes obesos que viven a nivel del mar o en altitudes más altas. Lupi-Herrera et al¹⁵ estudiando la dinámica de la circulación pulmonar en los pacientes gravemente obesos a una altitud de 2240 m observaron que la

combinación de la obesidad y la altitud alta favorece el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar estuvo presente en el 80% de los pacientes con obesidad mórbida (16/20), pero en este estudio el papel de la apnea obstructiva de sueño no fue evaluada.

En el presente estudio, investigamos por ecocardiografía Doppler la prevalencia puntual de la HP en pacientes obesos y su asociación con el síndrome de apnea de sueño e hipoventilación en pacientes que viven en una altitud media de 2248.7m sobre el nivel del mar.

Métodos

Pacientes

Los pacientes fueron reclutados de la Clínica de Obesidad del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de Julio de 1996 a Marzo de 2002. El INCMNSZ es un importante centro de referencia de tercer nivel para la atención de medicina interna y cirugía en la ciudad de México, el cual esta a una altitud de 2240m sobre el nivel del mar con una presión barométrica media de 585 Torr. La Clínica de Obesidad lleva a cabo investigación clínica y ofrece atención integral a los individuos con sobrepeso. Su personal está compuesto por endocrinólogos, expertos en nutrición, dietistas y fisiólogos del ejercicio. Un total de 134 pacientes ambulatorios consecutivos fueron invitados a participar en el estudio, el cual fue llevado a cabo en la clínica de Trastornos del Dormir del Departamento de Neurología del INCMNSZ. El estudio fue aprobado por el comité de revisión interna y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Los endocrinólogos de la Clínica de Obesidad refirieron a los pacientes a la Clínica de Trastornos del Dormir en base a la presencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, de acuerdo a lo definido por la Organización Mundial de la Salud)¹⁶. En total, 15 pacientes fueron excluidos porque la altitud habitual donde vivían era diferente al rango de altitud estudiado; 37 pacientes no estuvieron de

acuerdo en participar, ni completaron el estudio ecocardiográfico. Seis pacientes reclutados fueron excluidos de este análisis debido a la incapacidad de obtener las señales adecuadas a partir de imágenes del Doppler debido al aumento del grosor de la pared torácica. Un total de 17 pacientes fueron excluidos del estudio debido a sus condiciones médicas asociadas que podrían interferir con los resultados (hipotiroidismo, EPOC e insuficiencia renal). Dos pacientes más fueron excluidos porque estaban tomando nifedipino para la hipertensión sistémica, el cual puede influir en la presión arterial pulmonar. Un total de 57 pacientes obesos constituyeron la muestra final del estudio, que consistió en 34 mujeres y 23 hombres con una edad media de 42.7 ± 12.1 años y un IMC media de $47.1 \pm 10.6 \text{ kg/m}^2$ (rango de 30.1 a 76.1). Su altitud habitual donde vivían estuvo en un rango entre 2100 y 2400m sobre el nivel del mar. En total 22 pacientes estaban tomando medicamento antihipertensivo, nueve pacientes con medicamentos antiinflamatorios no esteroides, tres con agentes antiulcerosos, 14 con hipoglucemiantes orales, cuatro pacientes con estatinas o agentes hipolipemiantes, dos pacientes con antibiótico y 24 pacientes no recibieron medicamento en absoluto. Un total de 26 pacientes estaban tomando más de un medicamento. Ninguno de los pacientes tuvo historia (antecedentes) de exposición a las drogas anorexígenas, tales como la fenfluramina y la dexfenfluramina. Las condiciones médicas concomitantes fueron: hipertensión arterial sistémica ($n = 27$) (definida como la presión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ o diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ o el uso de medicación antihipertensiva); diabetes mellitus ($n = 15$) (siguiendo los criterios del Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus¹⁷); el síndrome de Cushing ($n = 1$) (diagnosticado por un análisis de cortisol libre en orina de 24 hs y una prueba de supresión de dexametasona dosis baja y dosis altas); hipercolesterolemia ($n = 1$) (colesterol total $> 240 \text{ mg / dl}$ y $\text{CLDL} > 160 \text{ mg / dl}$); infección de vías respiratorias superiores ($n = 1$), intolerancia a la glucosa ($n = 1$), enfermedad

de úlcera péptica ($n = 5$), insuficiencia venosa pélvica ($n = 9$), hiperuricemia ($n = 2$), hipertrigliceridemia ($n = 2$), y dislipidemia ($n = 1$). Un total de 18 pacientes tuvieron múltiples diagnósticos, y 20 pacientes no tenían otra condición médica.

Diseño del estudio y polisomnografía (PSG)

La evaluación consistió en dos noches de registro polisomnográfico. Todos los estudios polisomnográficos fueron hechos en una estación de trabajo Nicolet Ultrason a una velocidad de papel emulado de 10 mm / s . Se utilizaron métodos estándares para medir las variables polisomnográficas y ellos han sido descritos previamente¹⁸. Los pacientes fueron subdivididos en cuatro grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de trastornos en la respiración: Grupo-1 sin apnea (Índice de Apnea e Hipopnea $\text{IAH} < 5$) y sin hipoventilación alveolar ($\text{PaO}_2 > 65 \text{ mmHg}$ and $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$); Grupo-2 con hipoventilación alveolar ($\text{PaO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$ and $\text{PaCO}_2 \geq 35 \text{ mmHg}$); Grupo 3 con síndrome de apnea obstructiva de sueño ($\text{IAH} \geq 5$) pero sin hipoventilación alveolar; y Grupo-4 con una combinación de SAOS e hipoventilación alveolar. La definición de hipoventilación alveolar se basó en los valores normales para la Ciudad de México: $\text{PaO}_2 70 \pm 5 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 33 \pm 3 \text{ mmHg}$, pH arterial $7.33\text{--}7.43$ y nivel de bicarbonato $20 \pm 3 \text{ mM/l}$ ¹⁹.

Técnica ecocardiográfica para la estimación de la presión arterial pulmonar

Las técnicas Doppler pueden ser usadas para obtener información cuantitativa exacta y reproducible sobre la hemodinámica pulmonar en un amplio rango de pacientes, incluyendo pacientes con apnea. Por ejemplo, Sajkov et al²⁰ mostraron una correlación de $r=0.96$, $P < 0.001$ entre las estimaciones medidas con el catéter y el Doppler. Más recientemente, Alchanatis et al¹³ han mostrado una correlación similar. Las mediciones ecocardiográficas fueron realizadas por un único especialista con experiencia, mientras el paciente estaba despierto, en posición decúbito lateral izquierda con una inclinación de la parte superior del cuerpo de

20°, por la mañana 30-60 minutos después de la segunda noche de polisomnografía. Todas las mediciones se hicieron usando una máquina ecocardiográfica Hewlett-Packard HP Sonos 5500 con un transductor electrónico de frecuencia variable y capacidad para modo-M, bidimensional, onda Doppler pulsada y continúa. La ecocardiografía Doppler se uso para estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) usando el gradiente de regurgitación tricuspídea más 10 mmHg si el gradiente era <60 mmHg y 15 mmHg si era > 60mmHg.

La hemodinámica pulmonar normal de los adultos que residen a nivel del mar es un gasto cardíaco de 5-6 L/ min asociado con una presión arterial pulmonar sistólica de cerca de 20 mmHg y diastólica de 12 mmHg, con una media alrededor de 15 mmHg, pero las diferencias de la presión arterial pulmonar pueden ser observadas en diferentes poblaciones y condiciones, incluyendo la edad, nivel de acondicionamiento, ejercicio o el estrés y altitud ^{21,22}. En una altitud alrededor de 15 000 pies (4,572m), la presión arterial pulmonar sistólica es cerca de 38 mmHg y 14 mmHg la diastólica, con una media de cerca de 25 mmHg ^{23,24}. Los valores reportados de la presión arterial pulmonar para la Ciudad de México a una altitud de 2240m sobre el nivel del mar son de 24.3 mmHg la sistólica y 9.7 mmHg la diastólica, con una media cerca de 15.4 mmHg ^{25, 26}.

Para los propósitos de este estudio, nosotros seguimos la definición consensuada de la severidad de la HP de la referencia del Reynolds ecocardiografista ²⁷. La HP fue considerada cuando la PAPS fue superior a 30 mmHg y cuando los datos del eco bidimensional y modo-M indicaron su presencia. Se clasificó a los pacientes con HP leve cuando la presión arterial pulmonar sistólica estaba en un rango de 31-39 mmHg, moderada 40-70 mmHg y severa >70 mmHg.

Mediciones de gasometría arterial y pruebas de función pulmonar

Los gases en sangre arterial y el estado ácido / base se midieron a partir de las muestras tomadas de la arteria radial con el paciente en posición sentada, y se procesaron por un analizador de gases automático (AVL Omni Modelo 5). La espirometría fue realizada por técnicos entrenados usando un equipo basado en neumotacógrafo (spirometrics USA-Spirometer-CMD/PC-Flow modelo 3350) siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society ²⁸.

Análisis estadístico

Se calculó la estadística univariada para todas las variables. Se utilizó la Prueba-T para hacer las comparaciones entre las medias de las variables para el grupo de pacientes incluidos y los excluidos. Un ANOVA de una vía fue realizado para la comparación simultánea entre las medias; el método de Scheffé de comparaciones múltiples se utilizó para determinar las diferencias específicas y el contraste entre las medias poblacionales. La X^2 fue usada para comparar los porcentajes entre los grupos de pacientes con diferente grado de gravedad de hipertensión pulmonar. La Razón Momios se estableció para determinar la prevalencia (RMP) y los intervalos de confianza al 95 % (ICs) se obtuvieron de los modelos de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre la gravedad de la HP y los factores de riesgo.

Resultados

Características de la muestra

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características antropométricas y el conteo de células sanguíneas entre los pacientes incluidos en el análisis final y aquellos que fueron eliminados, ya sea porque no aceptaron someterse al estudio ecocardiográfico o por la incapacidad para obtener las señales adecuadas a partir de

imágenes Doppler, la comorbilidad, o por medicamento que podría influir en la presión pulmonar (ver Tabla 1). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos en la arquitectura de sueño o los parámetros respiratorios en sueño, excepto en la duración media de la apnea (los pacientes excluidos 14.7 ± 2.6 s vs los pacientes incluidos 16.7 ± 6.1 s, t-test = 2.32, $P < 0.03$) y el tiempo total de saturación de oxígeno por debajo de 65% (pacientes excluidos 27.8 ± 57.4 minutos vs pacientes incluidos 56.6 ± 93.4 minutos, t-test = 2.02, $P < 0.05$).

La prevalencia de los trastornos respiratorios en la muestra final fue muy alta (93%, $n = 53$), sólo cuatro mujeres (7%) no presentaron apnea obstructiva de sueño o hipoventilación (Grupo 1). Siete pacientes (12.3%) fueron diagnosticados con hipoventilación (grupo 2), 20 (35.1%) presentaron SAOS (Grupo-3), y el resto (45.6%, $n = 26$) fueron afectados con una combinación de SAOS e hipoventilación (Grupo-4).

La tabla 2 muestra las características antropométricas y hematológicas de los pacientes obesos estudiados por grupo de trastorno respiratorio. No hubo diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre los grupos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de la presión arterial pulmonar sistólica entre los pacientes que estaban tomando medicamentos antihipertensivos o agentes hipoglucemiantes y aquellos quienes no estaban tomando estos medicamentos.

Variables de Sueño

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en: el tiempo total de sueño (media 377.8 ± 62.6 minutos), eficiencia de sueño (media $83.4 \pm 12.2\%$), transiciones de etapa de sueño (media de 193 ± 70.4), estructura de sueño (etapa 1% = 15.3 ± 9.2 , etapa 2% = 47.6 ± 12.4 ; sueño delta % = 10.7 ± 7.9 ; sueño MOR % = 9.9 ± 5.2), índice de movimiento periódico de las extremidades (media = 11.8 ± 18.4). Los grupos difirieron en el tiempo de inicio del sueño nocturno, el grupo sin apnea del sueño y sin hipoventilación (Grupo 1) tuvo la latencia a sueño nocturno más alargada (30 ± 34.7 minutos) de todos los grupos: Grupo 2 = 9.1 ± 7.0 ; Grupo 3 = 4.9 ± 6.5 y Grupo 4 = 5.5 ± 8.2 , $F = 6.3$, $P < 0.01$, prueba de Scheffé: Grupo 1 > 2,3,4; $P < 0.04$.

La Tabla 3 muestra los índices de alteración en la respiración durante el sueño entre los grupos. La combinación de hipoventilación y el síndrome de apnea de sueño mostró mayor alteración en los parámetros respiratorios que los otros grupos.

Tabla 1. Características antropométricas y hematológicas de la muestra total

Variables	Pacientes excluidos del análisis (n=77)	Pacientes incluidos en el análisis (n=57)	P
Edad (años)	45.2 ± 14.7	42.7 ± 12.1	0.29
Sexo (mujeres/hombres)	41/36	34/23	0.46
IMC (kg/m ²)	47.3 ± 10.7	47.1 ± 10.6	0.87
Circunferencia de Cuello (cm)	44.4 ± 5.2	44.5 ± 4.5	0.86
Tórax (cm)	127.6 ± 15.5	126.1 ± 13.9	0.57
Cintura (cm)	134.2 ± 19.6	134.6 ± 20.7	0.90
Cadera (cm)	141.9 ± 19.2	141.6 ± 21.4	0.93
Relación cintura/Cadera	0.95 ± 0.1	0.96 ± 0.1	0.67
Ronquido (años)	10.9 ± 11.2	10.3 ± 9.7	0.71
Hematocrito (%)	47.2 ± 5.8	47.3 ± 6.9	0.94
Hemoglobina (g/100 ml)	15.9 ± 1.7	15.8 ± 2.2	0.82
Los datos representan la media \pm la desviación estándar (DE); IMC= Índice de Masa Corporal.			

Tabla 2. Características antropométricas y hematológicas de los pacientes obesos estudiados

Variables	Grupo 1(n=4)	Grupo 2 (n=7)	Grupo 3 (n=20)	Grupo 4 (n=26)
Edad (años)	38.3 ±13.0	34.3 ± 9.1	42.9 ± 13.0	45.6 ± 11.3
Altitud donde viven (metros sobre el nivel del mar)	2243.3 ± 5.8	2267.1 ± 25.6	2248.0 ± 18.2	2244.8 ± 49.3
Sexo (mujeres/hombres)	4/0	5/2	11/9	14/12
IMC (kg/m2)	43.7 ± 10.3	49.8 ± 8.6	45.2 ± 9.9	48.2 ± 11.8
Circunferencia de Cuello (cm)	42.3 ± 8.5	43.8 ± 5.3	44.1 ± 3.8	45.4 ± 4.2
Tórax (cm)	116.8 ± 21.1	132.1 ± 12.0	122.6 ± 13.4	128.5 ± 13.0
Cintura (cm)	119.5 ± 25.1	138.6 ± 15.7	131.2 ± 20.0	138.4 ± 21.3
Cadera (cm)	137.5 ± 21.6	139.7 ± 16.8	138.8 ± 22.3	144.7 ± 22.6
Relación cintura/Cadera	0.86 ± 0.1	0.98 ± 0.1	0.94 ± 0.1	0.97 ± 0.1
Índice Tabaquito	1.2 ± 1.7	0.99 ± 2.0	4.8 ± 8.0	3.2 ± 9.2
Ronquido (años)	2.5 ± 0.7	5.4 ± 6.4	10.1 ± 8.7	12.4 ± 11.0
Hematocrito (%)	42.2 ± 2.9	46.5 ± 6.5	44.7 ± 3.3	49.9 ± 8.3
Hemoglobina (g/100 ml)	14.5 ± 1.0	15.7 ± 2.6	15.0 ± 1.1	16.6 ± 2.5

Grupo 1 sin apnea (IAH<5) y sin hipoventilación alveolar (PaO₂>65 mmHg y PaCO₂<35 mmHg) Grupo 2 con hipoventilación alveolar (PaO₂<65 mmHg y PaCO₂ ≥ 35 mmHg), Grupo 3 con SAOS (IAH ≥ 5) sin hipoventilación y Grupo 4 con una combinación de SAOS e hipoventilación alveolar.

Tabla 3. Variables respiratorias polisomnográficas en pacientes obesos

Variables	Grupo 1(n=4)	Grupo 2 (n=7)	Grupo 3 (n=20)	Grupo 4 (n=26)
Índice de Apnea	0.8 ±0.5	1.4 ± 0.7	21.6 ± 24.8	48.8 ± 37.0a
Índice de Apnea Hipopnea	2.5 ± 1.3	2.1 ± 1.0	36.3 ± 29.4	66.2 ± 34.5b
Duración apnea media (s)	16.1 ± 6.7	12.2 ± 0.8	16.0 ± 4.3	18.7 ± 7.3
SaO ₂ % media en NMOR	89.3 ±3.5	86.7 ± 2.3	85.0 ± 8.2	72.7 ± 11.8c
SaO ₂ % media en MOR	87.6 ± 4.3	84.4 ± 3.6	78.2 ± 12.9	61.0 ± 14.1d
Tiempo total de saturación de Oxígeno 80-90 % (minutos)	177.1 ± 174	282.9 ±138.5	201.5 ± 110	115.4 ± 119.0e
Tiempo total de saturación de Oxígeno 65-79 % (minutos)	1.2 ±1.7	12.0 ±16.6	27.3 ± 33.2	77.0 ± 59.4f
Tiempo total de saturación de Oxígeno <65 % (minutos)	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	23.5 ± 54.7	106.6 ± 111.6g
Índice de SaO ₂ 80-90%	0.9 ± 1.0	0.9 ± 1.1	10.6 ± 12.7	6.4 ± 10.5
Índice de SaO ₂ 65-79%	0.4 ± 0.7	1.2 ± 1.8	7.2 ± 10.6	12.3 ± 14.6
Índice de SaO ₂ <65%	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	4.4 ± 9.1	23.9 ± 13.9h

Grupo 1 sin apnea (IAH<5) y sin hipoventilación alveolar (PaO₂>65 mmHg y PaCO₂<35 mmHg), Grupo 2 con hipoventilación alveolar (PaO₂<65 mmHg y PaCO₂ ≥ 35 mmHg), Grupo 3 con SAOS (IAH ≥ 5) sin hipoventilación y Grupo 4 con una combinación de SAOS e hipoventilación alveolar. Los datos representan la media ± desviación estándar, valores F de referencia para los resultados de una ANOVA de una vía a través de 4 grupos. aF=7.6, P<0.0003, prueba de Scheffé: Grupo 1,2 <3,4, P<0.03. bF=12.7, P<0.00001, prueba de Scheffé: Grupo 1,2 <3,4; P<0.02. cF=9.2, P<0.0001, prueba de Scheffé: grupo 1,2,3 <4, P<0.03. dF=12.4, P<0.0001, prueba de Scheffé: grupo 1,2,3 <4, P<0.003. eF=4.0, P<0.02, prueba de Scheffé: grupo 1,3,4<2, P<0.03. fF=7.5, P<0.0003, prueba de Scheffé: grupo 1,2,3<4, P<0.04. gF=5.7, P<0.002, prueba de Scheffé: grupo 1,2,3<4,P<0.04. hF=6.9, P<0.03, prueba Scheffé: grupo 1,2,3>4, P<0.03.

Prevalencia HP

La HP fue diagnosticada en el 96.5% (55/57) de los pacientes (media PSAP = 50, DE = 13 mmHg). Sólo dos pacientes tuvieron valores normales de PSAP, uno en el grupo con SAOS (IAH \geq 5) y sin hipoventilación alveolar (PSAP = 20 mmHg) y otro en el grupo sin SAOS y sin hipoventilación (PSAP = 30 mmHg). Un total de 12 pacientes presentaron HP leve (PSAP > 30 pero menor de 40 mmHg), 39 pacientes con HP moderada (PSAP 40 a 70 mmHg), y cuatro con HP severa (PSAP > 70 mmHg). La tabla 4 muestra los valores para la presión arterial pulmonar sistólica, la gasometría arterial y espirometría para los grupos estudiados.

La tabla 5 muestra la comparación de los hallazgos físicos y los síntomas entre pacientes con diferente grado de HP. El grupo de HP de moderada a grave tenía en una proporción mayor hallazgos físicos compatibles con insuficiencia del ventrículo derecho, tales como disnea, ortopnea, inflamación de las piernas, y cianosis, lo cual fue estadísticamente

significativo ($X^2 = 18.9$, $P < 0.009$) cuando se comparó el grupo con una forma más leve de HP. Estas diferencias claramente establecen que la gravedad de la HP es una causa de morbilidad significativa en esta población de pacientes.

Factores de riesgo para la gravedad de HP

Cuando se consideraron todos los grupos, el principal predictor independiente de la severidad de HP fue la hipoventilación (Tabla 6). Los pacientes con hipoventilación tuvieron un aumento significativo de 7.96 veces el riesgo para HP más grave. El otro factor que se mantuvo significativo en el modelo multivariado fue el IMC. La hipoventilación no se relacionó al IMC (r de Spearman = 0.14, $P = 0.29$) o el IAH (r de Spearman = 0.24, $P = 0.08$), lo que sugiere la validez del modelo de regresión.

Tabla 4. Presión arterial pulmonar, gasometría arterial y espirometría

Variables	Grupo 1(n=4)	Grupo 2 (n=7)	Grupo 3 (n=20)	Grupo 4 (n=26)
PSAP (mmHg)	38.5 \pm 8.1 (3)	42.8 \pm 6.0 (7)	47.0 \pm 16.5(19)	53.9 \pm 11.9 (26)a
PaCO2 (mmHg)	32.7 \pm 3.6	37.6 \pm 1.0	32.8 \pm 2.5	40.8 \pm 4.6b
PaO2 (mmHg)	66.8 \pm 5.9	56.6 \pm 6.0	63.3 \pm 6.4	52.9 \pm 7.1c
% SaO2	92.5 \pm 1.2	89.3 \pm 2.6	90.9 \pm 5.3	83.7 \pm 6.4d
FVC (%predicho)	89.3 \pm 4.9	81.6 \pm 9.9	78.4 \pm 21.1	73.3 \pm 19.3
FEV1	3.1 \pm 10	3.7 \pm 0.8	2.7 \pm 1.1	2.6 \pm 0.9
FEV1(% predicho)	87.3 \pm 5.0	80.4 \pm 11.7	79.9 \pm 19.7	77.0 \pm 18.5
FEV1/FVC (%)	98.3 \pm 7.6	98.8 \pm 15.6	102.5 \pm 7.3	105.4 \pm 5.5

Los datos representan la media \pm DE. Los números en el paréntesis corresponden al número de pacientes con HP (PSAP > 30 mmHg). Valores F de referencia para los resultados del ANOVA de una vía entre cuatro grupos. aF=3.7, $P < 0.05$, prueba de comparación múltiple de Scheffé no hubo diferencia entre los grupos. bF=14.5, $P < 0.0001$, prueba de Scheffé: Grupo 1,3 <4; $P < 0.05$.. cF=7.1, $P < 0.0006$, prueba de Scheffé: grupo 1,3 >4, $P < 0.0007$. dF=5.5, $P < 0.003$, prueba de Scheffé: grupo 1,3 >4, $P < 0.001$.

Tabla 5. Síntomas y hallazgos físicos en pacientes obesos con diferente grado de HP.

Síntomas y Hallazgos Físicos	HP Leve (n=12)	HP Moderada y grave (n=43)
Disnea	3 (23.1)	32 (74.4)
Mareos	4 (30.8)	27 (62.8)
Palpitaciones	3 (23.1)	31 (72.1)
Fatiga	3 (23.1)	33 (76.7)
Dolor en el pecho	3 (23.1)	33 (76.7)
Ortopnea	5 (38.5)	26 (60.5)
Cianosis	2 (15.4)	37 (86.0)
Edema periférico	3 (23.1)	34 (79.1)
Los números en el paréntesis corresponden a él % de pacientes. $X^2=18.9, P<0.009$.		

Tabla 6. Factores de riesgo para HP grave entre pacientes obesos que viven a una altitud moderada.

Variables	RMP	IC 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
Hipoventilación	7.96	1.35	46.84
IMC(kg/m ²)	1.12	1.02	1.25
Índice de apnea/hipopnea	0.99	0.97	1.02

Discusión

Nuestros resultados mostraron que hay una alta prevalencia (96.5%) de HP entre los pacientes con obesidad mórbida que viven a una altitud moderada. El análisis multivariado de los datos mostró que la hipoventilación alveolar y el IMC son factores de riesgo independientes para la severidad de la HP.

En el trabajo previo de Lupi-Herrera ¹⁵ en el cual los pacientes obesos mórbidos se estudiaron a una altitud de 2240 m, la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar fue del 80%. En su trabajo, una correlación positiva significativa fue encontrada entre la presión arterial pulmonar diastólica y la saturación de oxígeno arterial ($r = 0.70, P < 0,001$) y la PaCO₂ ($r = 0.73, P < 0.01$). Los autores sugieren que la combinación de obesidad y una altitud moderada alta favorecieron el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar y que la hipertensión arterial

pulmonar fue una consecuencia de alteraciones en el intercambio de gases en sangre, una mayor disminución en la PaO₂ por el nivel relativamente bajo de la presión de oxígeno inspiratoria a una altitud moderada alta. Nosotros encontramos que la prevalencia de HP en los pacientes con obesidad mórbida es mayor que el rango de lo informado por Lupi-Herrera (71.4-88.5%) y también que la prevalencia de hipoventilación alveolar es alta (57.9%), la gran mayoría de pacientes tienen la combinación de SAOS e hipoventilación (45.6%).

La altitud alta expone al cuerpo humano a un medio ambiente hostil. La principal causa del ambiente hostil es la disminución de la presión barométrica, la cual induce a la hipoxia hipobárica. La hipoxia es un estímulo fuerte para la vasoconstricción arterial pulmonar con el resultado de aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) y la resistencia vascular

pulmonar. La exposición a una altitud moderada como la de la Ciudad de México aumenta el índice de apnea /hipopnea y la frecuencia cardiaca y disminuye la saturación de oxígeno en la sangre ²⁹. Nuestros datos nos permiten concluir que una altitud moderada, hipoventilación alveolar, lo cual implica la presencia de mecanismos anormales de la pared torácica y / o deterioro del control ventilatorio, es el principal factor de riesgo para la gravedad de HP.

La obesidad por sí misma también juega un papel en la gravedad de HP, pero la enfermedad pulmonar restrictiva no contribuye para la hipertensión pulmonar. Las pruebas de función pulmonar mostraron un patrón restrictivo, pero sin diferencias entre los grupos estudiados, y los parámetros de FEV1 y FEV1/FVC% no estuvieron relacionados a la gravedad de la HP.

El análisis multivariado mostró que la apnea obstructiva de sueño no fue un factor de riesgo para la gravedad de HP en estos pacientes con sobrepeso que viven en altitud moderada. Notablemente, la prevalencia de la HP en el grupo de SAOS (Grupo-3) fue mayor que el informado para otras poblaciones europeas con SAOS (17-27%) que viven a una altitud en promedio de 150m sobre el nivel del mar ^{4, 7,8,13,14} y con una media de IMC entre 31 y 35, excepto el reporte de Alchanatis et al ¹³ en el cual el IMC de los pacientes estuvo en el límite inferior de nuestra muestra (41 ± 7).

Una limitación de este estudio es que los pacientes fueron reclutados de una clínica de obesidad. Como consecuencia, ellos pueden no ser representativos de todos los pacientes obesos que viven en esta altitud. Todos los pacientes en este estudio fueron enviados para estudios de polisomnografía por sospecha de SAOS, por lo tanto puede haber un sesgo derivado del patrón de referencia. Además, es importante señalar que, aunque IAH no fue un predictor independiente transversal de la gravedad de la HP en este grupo de pacientes obesos que viven a una altitud moderadamente alta, esto no debe ser considerado como una

indicación que la apnea de sueño no debe ser objeto de intervención en ésta población de pacientes.

Este estudio observacional da información sobre la prevalencia puntual de HP a una altitud moderadamente alta y su relación a obesidad, SAOS e hipoventilación. Los datos son importantes, ya que se evidencia que la prevalencia de HP es alta y existe una fuerte asociación con hipoventilación. Estos datos proporcionan conocimiento que puede ayudar al mejor manejo de la obesidad y la HP a una altitud moderada. Uno podría especular que el número de pacientes con SAOS sin hipoventilación ($n = 20$) no es lo suficientemente grande para apoyar la conclusión de que el SAOS no es un factor de riesgo para la gravedad de la HP en una altitud moderada, particularmente por el uso de métodos no invasivos para la determinación de HP, lo cual pudiera requerir un mayor número de pacientes, que con el método invasivo, medición directa con un catéter pulmonar. Sin embargo, Allemann et al ³⁰ recientemente mostraron evidencia de que a altitud alta, la estimación de PAPS por ecocardiografía Doppler es un método exacto y reproducible, que se correlaciona estrechamente (prueba de Spearman $r = 0.89$, $P < 0.0001$) entre los valores de PAPS estimados y los medidos invasivamente.

Agradecimientos

Esta investigación recibió el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México-DGAPA IN207397, IN209500, y los NIH AG-10643. Damos las gracias al Dr. Rogelio Pérez-Padilla por su revisión crítica del manuscrito.

Referencias

1. Podszus T. Pulmonary hemodynamics in sleep-related breathing disorders. In: Smirne S, Franceschi M, Ferini Strambi L (eds). Sleep and ageing. Masson: Milano; 1991. pp 122–134.

2. Marrone O, Bellia V, Ferrara G, Milone F, Romano L, Salvaggio A, Stallone A, Bonsignore G. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest* 1989; 95: 338–342.
3. Marrone O, Bonsignore MR, Romano S, Bonsignore G. Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Resp J* 1994; 7: 2192–2198.
4. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, Oswald M, Kurtz D. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Review Respir Dis* 1988; 138: 345–349.
5. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J of Respir Crit Care Med* 1994; 149: 416–422.
6. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8:537–541.
7. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109:380–386.
8. Krieger J, Sforza E, Apprill M, Lampert E, Weitzenblum E, Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96:729-737.
9. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation- A Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811–818.
10. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Revue Neurologique (Paris)* 1965; 112: 568–579.
11. Collop NA. Refractory hypoxemia in a morbidly obese 28-year-old woman. *Chest* 1996; 109: 1101-1102.
12. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787–794.
13. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2001; 68: 566–572.
14. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934–939.
15. Lupi-Herrera E, Seoane M, Sandoval J, Casanova JM, Bialostozky D. Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters. *Chest* 1980; 78: 553–558.
16. Report of a WHO consultation on obesity. WHO/NUT/NCD/98.1. World Health Organization; 1998.
17. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Committee Report. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–1197.
18. Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Reséndiz M, Rosales M, Rebollar V, Santiago V, Gallegos J, Campos RM, González J, Oseguera J, García-Ramos G, Bliwise DL. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obesity Res* 2000; 8: 262–269.

19. Pérez Martínez SO, Pérez-Padilla JR. Valores gasométricos en sujetos sanos reportados en la población mexicana: revisión y análisis. *Rev Inv Clín* 1992; 44: 353–362.
20. Sajkov D, Cowie RJ, Bradley JA, Mahar L, McEvoy RD. Validation of new pulsed doppler echocardiographic techniques for assessment of pulmonary hemodynamics. *Chest* 1993; 103:48-1353.
21. McGon MD. The assessment of pulmonary hypertension. In: Rich S, McLaughlin VV (eds). *Pulmonary hypertension*. *Clin chest Med* 2001; 22:493–507.
22. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1662–1666.
23. Fishman AP. *Pulmonary Hypertension*. In: Schlant RC, Alexander WR (eds). *The Heart, arteries and veins*. McGraw-Hill, Inc.: New York; 1994. pp 1857–1874.
24. Schoene RB, Hornbein TF. High altitude adaptation. In: Murray JF, Nadel JA. (eds). *Respiratory medicine*. WB Saunders Company: Philadelphia; 1988. pp 196–220.
25. Reeves JT, Grover RF. High-altitude pulmonary hypertension and pulmonary edema. In: Yu PN, Goodwin JF (eds). *Progress in cardiology*. Lea and Febiger: Philadelphia; 1975. pp 99–118.
26. deMicheli A, Villacis E, Guzzy de la Mora P, Rubio Alvarez V. Observaciones sobre los valores hemodinámicos y respiratorios obtenidos en sujetos normales. *Arch Inst Cardiol*, 1960; 30:507-520.
27. Reynolds T. *The echocardiographer's pocket reference*. Arizona Heart Institute: Phoenix, Arizona; 1995. pp 134.
28. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995.1107-1136.
29. Kinsman TA, Hahn AG, Gore CJ, Wilsmore BR, Martin DT, Chow CM. Respiratory events and periodic breathing in cyclists sleeping at 2,650-m simulated altitude. *J Appl Physiol* 2002; 92:2114–2118.
30. Allemann Y, Sartori C, Lepori M, Pierre S, Mélot C, Naeije R, Scherrer U, Maggiorini M. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.* 2000; 279:H2013–H2016.

DISCUSIÓN ACTUALIZADA

La evaluación de las consecuencias hemodinámicas pulmonares del SAHOS en el desarrollo de HP en pacientes con obesidad resulta difícil, por la existencia de una relación bidireccional entre el SAHOS y Obesidad y desarrollo HP. La obesidad resulta un factor de confusión cuando se quiere saber que factores contribuyen a HP en SAHOS, ya que la obesidad también está fuertemente asociada al SAHOS.

Dado que el artículo es sobre la prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes obesos con SAHOS, enfocare la discusión entorno a este tópico.

La prevalencia de la HP en SAHOS no se conoce con exactitud y existe una amplia variabilidad. Lo cual podría ser explicado por la falta de estudios poblaciones grandes, y en gran parte como resultado de la naturaleza invasiva del cateterismo cardiaco derecho, para diagnosticar HP, así como al empleo de métodos no invasivos como el ecocardiograma transtorácico para determinar HP. Siendo el presente articulo el que ha reportado mayor prevalencia de HP en obesos con SAHOS (96.5) hasta el momento.

En los datos de prevalencia de HP en pacientes con SAHOS en vigilia, los estimadores epidemiológicos se basan principalmente en series de casos retrospectivos o en estudios de cohorte prospectivos con muestras pequeñas, criterios de inclusión pobremente definidos, y la carencia de criterios de exclusión de causas secundarias de HP (Arias et al., 2006; Bady, et al., 2000; Chua y Minai, 2009; Ferri, 2005; Niiijima et al., 1999; Sanner, Doberauer, Konermann, Sturm y Zidek,1997). Adicionalmente, algunos estudios resultan no comparables, por la falta de una definición consistente de HP (puntos de corte) y los diferentes métodos usados para detectar la HP (cateterismo cardiaco, ecocardiograma). En pacientes obesos con SAHOS la medición de la HP es especialmente susceptible a errores cuando se realiza por ecocardiografía Doppler, tendiendo a aumentar los errores a mayor edad e índice de masa corporal (Atwood et al., 2004; McGoon et al., 2004; Minai y Budev, 2007; Scharf et al., 2002), aunque las estimaciones de ecocardiografía Doppler de la presión sistólica ventrículo derecho se correlaciona fuertemente con la presión arterial pulmonar sistólica medida por cateterismo cardiaco derecho, hay grandes variaciones individuales entre los pacientes. A pesar de estas limitaciones del ecocardiograma Doppler para realizar un diagnóstico de HP (Atwood et al., 2004; Minai et al., 2009), varios estudios han usado esta metodología debido a lo invasivo del cateterismo. Adicionalmente, la

misma comorbilidad como enfermedad cardiaca izquierda, EPOC y obesidad pueden tener un impacto en la ocurrencia de HP.

Por otra parte, si bien nuestro trabajo presento ciertas limitaciones tales como determinar hipertensión arterial con un método no invasivo como el ecocardiograma transtorácico, por lo difícil que resulta realizar un cateterismo cardiaco derecho en pacientes obesos y más aún en obesos mórbido, nuestro estudio puso de manifiesto que la HP en obesos es muy prevalente (96.5 %) y aporta evidencia de que en el paciente obeso coexisten en un alto porcentaje SAHOS e hipoventilación alveolar (45.6%), nuestros resultados en prevalencia son semejantes a lo reportado por Lupi-Herrera, Seoane, Sandoval, Casanova y Bialostozky, 1980, quienes encontraron una prevalencia de 80%, sin embargo ellos no valoraron el SAHOS. Nuestros datos de prevalencia son parecidos a lo reportado por Minai et al., (2009) quienes encontraron una prevalencia de 70%, aunque ellos no estudiaron a obesos mórbidos, pero si un porcentaje de su muestra tuvo obesidad sin llegar a ser morbida. Una explicación de porque obtuvo una prevalencia de 70% podría ser el hecho de que ellos toman el punto de corte más reciente para HP ($PAPm \geq 25$ mm Hg) por cateterismo cardiaco mas reciente () con lo que disminuye el calculo de la prevalencia de HP; ya que antes de 2008, se empleaba un punto de corte de $PAP \geq 20$ mm Hg por catecismo cardiaco.

Dado que nuestros resultados muestran que cerca de la mitad de los pacientes obesos con SAHOS e hipertensión pulmonar tienen de manera concomitante hipoventilación esto disminuye notablemente la esperanza de vida del paciente obeso.

En el manejo de estos paciente además del tratamiento farmacológico convencional, es indispensable el tratamiento con presión aérea positiva continua (CPAP por sus siglas en ingles) aunado a oxigeno suplementario y la disminución de peso corporal (Valencia-Flores, Orea, Herrera et al., 2004), han mostrado que disminuye la presión arterial pulmonar. Con lo anterior buscamos que con el tratamiento adicional para trastornos respiratorios durante el sueño (SAHOS) contribuya a mejore la calidad de vida del paciente y mejore la esperanza de vida que si solo fuera tratado el paciente con el tratamiento farmacológico convencional, ya que como recordaremos no existe cura hasta este para la HP.

Si bien hay datos contradictorios en la contribución del CPAP en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar con SAHOS, se requieren de futuras investigaciones que valoren el efecto del tratamiento de CPAP en pacientes obesos con SAHOS más hipoventilación.

REFERENCIAS

- American Academy of Sleep Medicine, ([AASM], 2005). Obstructive Sleep apnea syndromes. En: American Academy of Sleep Medicine (Ed), International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (2nd ed), Westchester, Illinois p.p. 51-55.
- Alchanatis, M., Tourkohoriti, G., Kakouros, S., Kosmas, E., Podaras, S., Jordanoglou, J.B. (2001). Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect on continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration*, 68(6),566-572.
- Arias, M. A., García-Río, F., Alonso-Fernández, A., Martínez, I., Villamor, J. (2006). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *European Heart Journal*, 27(9), 1106-1113. doi:10.1093/eurheartj/ehi807
- Asociación Mexicana de Hipertensión Arterial Pulmonar, A.C. Recuperado de www.hapmexico.org
- Atwood, C.H, McCrory, Jr.D., Garcia, J.G.N., Abman, S.H., Aheam, G.S. (2004). Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126,72S-77S. doi:10.1378/chest.126.1_suppl.72S.
- Bady,E., Achkar,A., Pascal, S., Orvoen-Frija, E., Laaban, J.P. (2000). Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Torax*, 55(11),934-939.
- Chaouat, A., Bugnet, A.S., Kadaoui, N., Schott, R., Enache, I., Ducoloné, A., Ehrhart, M., Kessler, R., Weitzenblum, E. (2005). Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,172, 189-194.
- Chaouat, A., Weitzenblum, E., Krieger, J., Oswald, M., Kessler, R. (1996). Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*, 109(2),380-386.

- Chua, A.P., Minai, O.A. (2009). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *Advances in pulmonary hypertension*, 8(3), 131-140
- Coccagna, G., Pollini, A., Provini, F. (2006). Cardiovascular disorders and obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical and Experimental hypertension*, 28(3-4),217-224.
- Collop, N.A. (1996). Refractory hypoxemia in a morbidly obese 28-year-old woman. *Chest*, 109(4),1101-1102. doi:10.1378/chest.109.4.1101.
- Cottin, V., Nunes, H., Brillet, P.Y., Delaval, P., Devouassoux, G., Tillie-Leblond, I., Israel-Biet, D., Court-Fortune, I., Valeyre, D., Cordier, J.F. (2005). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *European Respiratory Journal*, 26, 586–593. doi: 10.1183/09031936.05.00021005
- Eddahibi, S., Chaouat, A., Morrell, N., Fadel, E., Fuhrman, C., Bugnet, A.S., Darteville, P., Housset, B., Hamon, M., Weitzenblum, E., Adnot, S. (2003). Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*,108,1839–1844. doi: 10.1161/01.CIR.0000091409.53101.E8
- Ferri, F.F. (2005). Hipertensión pulmonar. En: Ferri, F.F. (Ed) *Ferri Consultor Clínico de Medicina Interna. Claves diagnósticas y tratamiento* edición en lengua española. Océano/Mosby España p.p. 440-42.
- Fletcher, E.C., SCAF, J.W., Millar, J., Fletcher, J.G. (1987). Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *American Review of Respiratory Disease*, 135(3), 525-533.
- Fukumoto, Y., Shimokawa, H. (2011). Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circulation Journal*, 75(8),1801-1810.

- Galié, N., Hoeper, M.M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.L., Barbera J.A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J.S., Gomez-Sanchez, M.A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 30, 2493-2537. doi: 10.1093/eurhearti/ehp297.
- Galié, N., Palazzini, M., Manes, A. (2010). Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. *European respiratory journal*, 36(5),986-990. doi: 10.1183/09031936.00038410
- González Quesada, C. J., Romano Munive, A. F. (2008). Hipertensión arterial pulmonar. En: González Quesada, C. J., Romano Munive, A. F. (Eds). *Guía Exarmed (para el examen de aspirantes a residencias médicas)*. Editorial Intersistemas, S.A. de C.V. p.p. 149-51. ISBN 978-970-806-109-4
- Kessler, R. , Chaouat, A., Weitzenblum, E., Oswald, M., Ehrhart, M., Apprill, M., Krieger, J. (1996). Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *European Respiratory Journal*, 9(4),787-794.
- Laaban, J.P., Cassuto, D., Orvoën-Frija, E., Iliou, M.C., Mundler, O., Léger, D., Oppert, J.M. (1998). Cardiorespiratory consequences of sleep apnoea syndrome in patients with massive obese. *European Respiratory Journal*, 11(1), 20-27.
- Lettieri, C.J., Nathan, S.D., Barnett, S.D., Ahmad, S., Shorr, A.F. (2006). Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 129,746–752. doi:10.1378/chest.129.3.746
- Lupi-Herrera, E., Seoane, M., Sandoval, J., Casanova, J.M., Bialostozky, D. (1980). Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters. *Chest*, 78, 553–558.
- Marrone, O., Bonsignore, M.R. (2002). Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Review*, 6(3),175-193.

- Marrone, O., Bonsignore M.R., Romano, S., Bonsignore G. (1994). Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 7(12),2192-2198.
- McGoon M., Gutterman D., Steen V., Barst R., McCrory D.C., Fortin T.A., Loyd J.E. (2004). Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126,14S–34S). doi:10.1378/chest.126.1_suppl.14S.
- McLaughlin, V.V., Archer, S.L., Badesch,D.B., Barst, R.J., Farber, H.W., Lindner, J.R., Mathier, M.A., McGoon, M.D., Park, M.H., Rosenson, R.S., Rubin, L.J., Tapson, V.F., Varga, J.(2009). ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*,119, 2250-2294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
- Medline plus. Recuperado de www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003419.htm
- Minai O., Budev, M.M. (2007). Diagnostic strategies for suspected pulmonary arterial hypertension: a primer for the internist. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74(10),737-747.
- Minai, O.A. (2009). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *Advances in Pulmonary Hypertension*, 8(3),114.
- Minai, O.A., Ricaurte, B., Kaw, R., Hammel, J., Mansour, M., McCarthy, K., Golish, J.A., Stoller, J.K. (2009). Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Cardiology*, 104(9), 1300-1306.
- Miura, Y., Fukumoto, Y., Sugimura, K.,Oikawa, M., Nakano, M., Tatebe, S., Miyamichi, S., Satoh, K., Shimokawa, H. (2010). Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circulation Journal*, 74,1965-1971.

- Morales Blandir, J.E., Obrador Vera G. T., Barberá Mir, J. A., Rosas Romero, R., Guzmán Córdova, S. (2010). ¿ Qué es la hipertensión pulmonar?. En Morales Blandir, J.E., Obrador Vera G. T., Barberá Mir, J. A., Rosas Romero, R., Guzmán Córdova, S. (Eds) *Manual de Hipertensión Pulmonar para pacientes*. Primera edición México, Editorial Prado. Pp 1-18.
- Niijima, M., Kimura, H., Edo, H., Shinozaki, T., Kang, J., Masuyama, S., Tatsumi, K., Kuriyama, T. (1999). Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(6), 1766-1772.
- O'Hearn, D.J, Gold, A.R., Diggs, P., Scharf, S.M. (2009). Lower extremity edema and pulmonary hypertension in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breathing*, 13(1),25-34.
- Pedroza-Granados, J., Valencia-Flores, M., Ramirez-Morales, A., Castaño-Meneses, A., Santiago-Ayala, V., Fong, B., Reséndiz-García M. (2009). Alteraciones en la respiración durante el sueño en el paciente obeso. En: Valencia-Flores, M., Pérez Padilla, J.R., Salín-Pascual, R.J., Meza Vargas, S.(Ed), *Trastornos del Dormir* (2ª ed), México: McGraw-Hill, p.p. 471-486.
- Sajkov, D., Cowie, R.J., Thornton, A.T., Espinoza, H.A., McEvoy, R.D. (1994). Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149(2 Pt 1),416-422.
- Sajkov, D., McEvoy, R.D. (2009). Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*, 51(5), 363-370.
- Sajkov, D., Wang, T., Saunders, N.A., Bune, A.J., McEvoy, R.D. (2002). Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(2),152-158.

- Sánchez Román, J., García Hernández ,F.J., Castillo Palma, M.J., Ocaña Medina, C. (2008). Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Clin Esp*, 208(3),142-55
- Sandoval Zárate, J. (2006). Hipertensión arterial pulmonar. *Archivos de Cardiología de México*, 76(S2),69-75.
- Sanner, B.M., Doberauer, C., Konermann, M., Sturm, A., Zidek, W. (1997). Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Archive Internal Medicine*, 157(21),2483-2487.
- Scharf, S.M., Igbal, M., Keller, C., Criner, G., Lee, S., Fessler, H.E. (2002). Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 314-322.
- Sforza, E., Laks, L., Grunstein, R.R. Krieger, J., Sullivan, C.E. (1998). Time course of pulmonary artery pressure during sleep in sleep apnoea syndrome: role of recurrent apnoeas. *European Respiratory Journal*, 11(2),440-446. doi: 10.1183/09031936.98.11020440
- Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L.J., Langleben, D.,Seeger, W.,Domenighetti, G , Gibbs, S., Lebre, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S., Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12) Suppl, 5S–12S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.037
- Simonneau, G., Robbins, I.M., Beghetti, M., Channick, R.N., Delcroix, M., Denton, C.P., Elliott, C.G., Gaine, S.P., Gladwin, M.T., Jing, Z.C., Krowka, M.J., Langleben, D., Nakanishi, N., Souza, R.(2009). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1),S43-S54. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.012
- Stenmark, K.R. Fagan K.A., Frid, M.G. (2006). Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circulation Research*, 99 (7),675-691. doi: 10.1161/01.RES.0000243584.45145.3f

- Thabut, G., Dauriat, G., Stern, J.B., Logeart, D., Lévy, A., Marrash-Chahla, R., Mal, H. (2005). Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*, 127,1531–1536. doi:10.1378/chest.127.5.1531
- Valencia-Flores, M., Orea, A., Castaño, V.A., Reséndiz, M., Rosales, M., Rebollar, V., Gallegos, J., Santiago, V., Campos, R.M., González, J., Oseguera, J., García-Ramos, G., Bliwise, D. (2000). Prevalence of sleep apnea syndrome and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obesity Research*, 8(3), 262-269.
- Valencia-Flores, M., Orea, A., Herrera, M., Santiago, V., Rebollar, V., Castaño, V.A., Oseguera, J., Pedroza, J., Sumano, J., Reséndiz, M., García-Ramos, G. (2004). Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electrocardiogram, and pulmonary arterial pressure. *Obesity surgery*; 14(6), 755-762.
- Valencia-Flores, M., Rebollar, V., Santiago, V., Orea, A., Rodríguez, C., Resendiz, M., Castaño, A., Roblero, J., Campos, R.M., Oseguera, J., García-Ramos, G. Bliwise, D.L. (2004). Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude. *International Journal of Obesity*, 28,1174–1180.
- Young, T., Peppard, P.E., Gottlieb, D.J., (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9),1217-1239.

PAPER

Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude

M Valencia-Flores^{1,2*}, V Rebollar¹, V Santiago¹, A Orea¹, C Rodríguez¹, M Resendiz¹, A Castaño¹, J Roblero¹, RM Campos², J Oseguera¹, G García-Ramos¹ and DL Bliwise³

¹National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubirán, México, D.F.; ²National Autonomous University of México, México, D.F.; and ³Sleep Disorders Center, Emory University, School of Medicine, Atlanta, GA, USA

OBJECTIVE: To determine the point prevalence of pulmonary hypertension (PH) and its relationship with respiratory disturbances in obese patients living at moderate altitude.

SUBJECTS: A total of 57 obese patients comprised the final sample and consisted of 34 women and 23 men, with a mean age of 42.7 ± 12.1 ys and a mean body mass index (BMI) 47.1 ± 10.6 kg/m² (range from 30.1 to 76.1). The mean living altitude was 2248.7 m, range 2100–2400 m above sea level.

MEASUREMENTS: Doppler echocardiography, pulmonary function tests, arterial blood gas analysis, and polysomnography were performed.

RESULTS: Data showed that 96.5% of the studied sample had daytime PH defined as calculated systolic pulmonary artery pressure (PSAP) >30 mmHg (mean PSAP = 50, s.d. = 13 mmHg). The severity of diurnal PH was found to be related to the presence of alveolar hypoventilation and BMI. The main risk factor for severity of diurnal PH was hypoventilation with a significant odds ratio (OR) 7.96, 95% CI 1.35–46.84, BMI was (OR 1.12, 95% CI 1.02–1.25) and apnea/hypopnea index was not a predictor of pulmonary hypertension severity (OR 0.99, 95% CI 0.97–1.02).

CONCLUSION: We concluded that prevalence of diurnal PH is high in obese patients living at moderate altitude, and that hypoventilation is the main risk factor associated with the severity of pulmonary hypertension.

International Journal of Obesity (2004) 28, 1174–1180. doi:10.1038/sj.ijo.0802726

Published online 29 June 2004

Keywords: obstructive sleep apnea; hypoventilation; pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is a hemodynamic consequence of multiple etiologies and diverse mechanisms. Disturbances in the respiratory muscles or in the control of breathing, can lead to PH. Among the respiratory disorders are the syndromes of alveolar hypoventilation and the sleep apnea syndrome.

Acute increases in pulmonary artery pressure coinciding with sleep-induced apneas and hypoxemia have been observed in patients with obstructive sleep apnea syndrome

(OSAS).^{1–3} A significant proportion of OSAS patients (17–42%) also have elevated daytime pulmonary artery pressure.^{4–8} Although transient increases in pulmonary artery pressure during apneas are well recognized, the role of sleep apnea in inducing sustained waking pulmonary hypertension has been controversial. It has been suggested that PH develops in patients with OSAS only in the presence of daytime hypoxemia secondary either to clinically significant chronic obstructive pulmonary disease, a diminished chemosensitivity or to obesity.^{4,7}

Obesity can be associated with the development of hypoventilation, and OSAS.^{9,10} In fact, obstructive apneas were described first in patients with severe obesity and hypoventilation.¹⁰ Obesity could represent a major cause of respiratory insufficiency, sleep apnea, and pulmonary hypertension.

The contribution of obesity to the development of PH has not been clearly determined. Collop¹¹ had shown that PH

*Correspondence: Dr M Valencia-Flores, Clínica de Trastornos del Dormir, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga No. 15, México, Tlalpan 14000, D.F. México.

E-mail: valflor@servidor.unam.mx and valflor@quetzal.innsz.mx

Received 6 October 2003; revised 3 May 2004; accepted 10 May 2004; published online 29 June 2004

can occur in morbidly obese women with obstructive sleep apnea in absence of clinically significant lung disease, and that PH can be reversed by the OSAS treatment with n-CPAP. Sajkov *et al*⁵ and Lack *et al*⁶ have not found any significant difference in body weight in patients with and without PH and OSAS. Others have reported that patients with PH had a high body mass index (BMI).^{7,12,13} Bady *et al*¹⁴ recently showed that severity of obesity and the associated changes in lung function play an important role in the pathogenesis of PH in patients with OSAS.

Alveolar hypoxia has been recognized as the main cause of pulmonary vasoconstriction in obese patients living at sea level or at higher altitudes. Lupi-Herrera *et al*¹⁵ studying the dynamics of the pulmonary circulation in the grossly obese patients at an altitude of 2240 m observed that the combination of obesity and high altitude favors the development of pulmonary arterial hypertension. Pulmonary arterial hypertension was present in 80% of morbidly obese patients (16/20), but in this study the role of obstructive sleep apnea was not assessed.

In the present study, we investigated by Doppler echocardiography the point prevalence of PH in obese patients and its association with sleep apnea syndrome and hypoventilation in patients living at a mean altitude 2248.7 m above sea level.

Methods

Patients

Patients were recruited from the Obesity Clinic at the National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubirán (INCMNSZ) from July 1996 to March 2002. The INCMNSZ is a major tertiary care referral center for internal medicine and surgery in México City, which is at an altitude of 2240 m above sea level with a mean barometric pressure of 585 Torr. The Obesity Clinic conducts clinical research and offers comprehensive care to overweight individuals. It is staffed by endocrinologists, nutritional scientists, dietitians, and exercise physiologists. A total of 134 consecutive outpatients were asked to participate in the study, which was conducted in the Sleep Clinic of the Department of Neurology at the INCMNSZ. The study was approved by the internal review board and all patients gave their written informed consent. Endocrinologists from the Obesity Clinic referred patients to the Sleep Clinic on the basis of the presence of obesity (BMI ≥ 30 , as defined by the World Health Organization).¹⁶ In all, 15 patients were excluded because their customary living altitude differed from the studied altitude range; 37 patients did not agree to participate, nor completed the echocardiographic study. Six enrolled patients were excluded from this analysis due to the inability of obtaining suitable signals from Doppler images due to increased chest wall thickness. A total of 17 patients were excluded from the study due to associated medical conditions that could interfere with the results (hypothy-

roidism, COPD, and renal failure). Two more patients were excluded because they were taking nifedipine for systemic hypertension, which could influence pulmonary artery pressure. A total of 57 obese patients comprised the final sample of the study and consisted of 34 women and 23 men, with a mean age of 42.7 ± 12.1 ys and a mean BMI 47.1 ± 10.6 kg/m² (range from 30.1 to 76.1). Their customary living altitude ranged between 2100 and 2400 m above sea level. In total, 22 patients were taking antihypertensive medications, nine nonsteroidal anti-inflammatory drugs, three antipeptic ulcer agents, 14 oral hypoglycemics, four statins or antihyperlipidemic agents, two antibiotic, and 24 received no medication at all. A total of 26 patients were taking more than one medication. None of the patients had history of exposure to anorectic drugs such as fenfluramine and dexfenfluramine. Concomitant medical conditions were hypertension ($n = 27$) (defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic ≥ 90 mmHg or use of antihypertensive medication); diabetes mellitus ($n = 15$) (following criteria from the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus¹⁷); Cushing's syndrome ($n = 1$) (diagnosed by 24-h urinary free cortisol assay and low-dose, high-dose dexamethasone suppression test); hypercholesterolemia ($n = 1$) (total cholesterol > 240 mg/dl and LDL-C > 160 mg/dl); upper respiratory infection ($n = 1$); glucose intolerance ($n = 1$); peptic ulcer disease ($n = 5$); pelvic venous insufficiency ($n = 9$); hyperuricemia ($n = 2$); hypertriglyceridemia ($n = 2$); and dyslipidemia ($n = 1$). A total of 18 patients had multiple diagnoses, and 20 patients had no other medical condition.

Study design and polysomnography (PSG)

The evaluation consisted of two nights of polysomnographic recording. All recordings were made on a Nicolet Ultrasom Workstation at an emulated paper speed of 10 mm/s. Standard methods were used to measure polysomnographic variables and they have been described previously.¹⁸ Patients were subdivided into four groups according to the presence or absence of breathing disorders: Group-1, without apnea (apnea and hypopnea index (AHI) < 5) and without alveolar hypoventilation ($\text{PaO}_2 > 65$ mmHg and $\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg); Group-2, with alveolar hypoventilation ($\text{PaO}_2 \leq 65$ mmHg and $\text{PaCO}_2 \geq 35$ mmHg); Group-3, with obstructive sleep apnea syndrome (AHI ≥ 5) but without alveolar hypoventilation; and Group-4, with a combination of OSAS and alveolar hypoventilation. The definition of alveolar hypoventilation was based on normal values for Mexico City: $\text{PaO}_2 70 \pm 5$ mmHg, $\text{PaCO}_2 33 \pm 3$ mmHg, arterial pH 7.33–7.43 and bicarbonate level 20 ± 3 mM/l.¹⁹

Echocardiographic technique for estimating pulmonary artery pressure

Doppler techniques can be used to obtain accurate and reproducible quantitative information on pulmonary hemo-

dynamics in a wide range of patients, including apnea patients. For example, Sajkov *et al*²⁰ showed a correlation of $r=0.96$, $P<0.001$ between catheter-measured and Doppler estimates. More recently, Alchanatis *et al*¹³ had shown similar correlation. The echocardiographic measurements were carried out by a single, experienced, trained specialist while the patient was awake, in left lateral decubitus position with a 20° upper body tilt, in the morning 30–60 min after the second night of polysomnography. All measurements were made using a Hewlett-Packard HP-Sonos 5500 echocardiographic machine with an electronic transducer of variable frequency and capacity for M-mode, two dimensional and continuous and pulsed wave Doppler. Doppler echocardiography was used to estimate systolic pulmonary artery pressure (PSAP) using tricuspid regurgitation gradient plus 10 mmHg if the gradient was <60 mmHg and 15 mmHg if >60 mmHg.

The normal pulmonary hemodynamics of adults residing at sea level is a cardiac output of 5–6 l/min associated with a pulmonary arterial pressure of about 20 mmHg systolic and 12 mmHg diastolic, with a mean of about 15 mmHg, but pulmonary arterial pressure differences may be observed in different populations and conditions, including age, level of conditioning, exercise or stress, and altitude.^{21,22} At altitude around 15 000 ft, the systolic pulmonary arterial pressure is about 38 mmHg and the diastolic 14 mmHg, with a mean of about 25 mmHg.^{23,24} The reported values of pulmonary arterial pressure for Mexico City at altitude of 2240 m above sea level are 24.3 mmHg systolic and 9.7 mmHg diastolic, with a mean of about 15.4 mmHg.^{25,26}

For purposes of this study, we followed the consensual definition of PH severity from the Reynolds' Echocardiographer reference.²⁷ PH was considered when the PSAP was higher than 30 mmHg and when data from M-mode and two-dimensional echo indicated its presence. We classified the patients with mild PH when systolic pulmonary artery pressure was in the range of 31–39 mmHg, moderate 40–70 mmHg and severe >70 mmHg.

Arterial blood gas measurements and pulmonary function tests

Arterial blood gases and acid/base status were measured from samples taken from the radial artery with patient in sitting posture, and determined by an automatic gas analyzer (AVL-Omni Model 5). Spirometry was performed by trained technicians using pneumotachograph-based equipment (Spirometrics USA-Spirometer—CMD/PC-Flow Model 3350) following the American Thoracic Society recommendations.²⁸

Statistical analyses

Univariate statistics were calculated for all variables. T-tests served to make comparisons between means of the variables for the included and excluded group of patients.

One-way ANOVA was performed for simultaneous comparison among means; multiple-comparison Scheffé method served to determine specific differences and contrast among the population means. The χ^2 was used to compare percentages of patients with PH severity between groups. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were obtained from multiple logistic regression models to evaluate the association between PH severity and risk factors.

Results

Characteristics of the sample

There were no statistically significant differences in anthropometric characteristics and blood cell counts between the patients included in the final analysis and those eliminated because they did not accept the echocardiographic study or because the inability to obtain suitable signals from Doppler images, comorbidity, or medication that could influence pulmonary pressure (see Table 1). There were also no statistically significant differences between these groups in sleep architecture or sleep respiratory parameters, except in the mean apnea duration (excluded patients 14.7 ± 2.6 s vs included patients 16.7 ± 6.1 s, t -test = 2.32, $P<0.03$) and total time of oxygen desaturation below 65% (excluded patients 27.8 ± 57.4 min vs included patients 56.6 ± 93.4 min, t -test = 2.02, $P<0.05$).

The prevalence of breathing disorders in the final sample was very high (93%, $n=53$); only four women (7%) did not present obstructive sleep apnea or hypoventilation (Group-1). Seven patients (12.3%) were diagnosed with hypoventilation (Group-2); 20 (35.1%) presented OSAS (Group-3), and the remainder (45.6%, $n=26$) were affected with a combination of OSAS and hypoventilation (Group-4).

Table 2 shows the anthropometric and hematologic characteristics of the studied obese patients by respiratory disturbance group. There were no statistically significant differences in these variables between the groups.

Table 1 Anthropometric and hematologic characteristics of the entire sample

Variables	Patients excluded from the analysis (n = 77)	Patients included in the analysis (n = 57)	P
Age (y)	45.2 ± 14.7	42.7 ± 12.1	0.29
Sex (women/men)	41/36	34/23	0.46
BMI (kg/m ²)	47.3 ± 10.7	47.1 ± 10.6	0.87
Neck circumference (cm)	44.4 ± 5.2	44.5 ± 4.5	0.86
Thorax (cm)	127.6 ± 15.5	126.1 ± 13.9	0.57
Waist (cm)	134.2 ± 19.6	134.6 ± 20.7	0.90
Hip (cm)	141.9 ± 19.2	141.6 ± 21.4	0.93
Waist-to-hip ratio	0.95 ± 0.1	0.96 ± 0.1	0.67
Snoring (y)	10.9 ± 11.2	10.3 ± 9.7	0.71
Hematocrit (%)	47.2 ± 5.8	47.3 ± 6.9	0.94
Hemoglobin (g/100 ml)	15.9 ± 1.7	15.8 ± 2.2	0.82

Data represent mean ± s.d.; BMI = body mass index.

Table 2 Anthropometric and hematologic characteristics of obese studied patients

Variables	Group-1 (N = 4)	Group-2 (N = 7)	Group-3 (N = 20)	Group-4 (N = 26)
Age (y)	38.3 ± 13.0	34.3 ± 9.1	42.9 ± 13.0	45.6 ± 11.3
Living altitude (meters above sea level)	2243.3 ± 5.8	2267.1 ± 25.6	2248.0 ± 18.2	2244.8 ± 49.3
Sex (women/men)	4/0	5/2	11/9	14/12
BMI (kg/m ²)	43.7 ± 10.3	49.8 ± 8.6	45.2 ± 9.9	48.2 ± 11.8
Neck circumference (cm)	42.3 ± 8.5	43.8 ± 5.3	44.1 ± 3.8	45.4 ± 4.2
Thorax (cm)	116.8 ± 21.1	132.1 ± 12.0	122.6 ± 13.4	128.5 ± 13.0
Waist (cm)	119.5 ± 25.1	138.6 ± 15.7	131.2 ± 20.0	138.4 ± 21.3
Hip (cm)	137.5 ± 21.6	139.7 ± 16.8	138.8 ± 22.3	144.7 ± 22.6
Waist-to-hip ratio	0.86 ± 0.1	0.98 ± 0.1	0.94 ± 0.1	0.97 ± 0.1
Smoking index	1.2 ± 1.7	0.99 ± 2.0	4.8 ± 8.0	3.2 ± 9.2
Snoring (y)	2.5 ± 0.7	5.4 ± 6.4	10.1 ± 8.7	12.4 ± 11.0
Hematocrit (%)	42.2 ± 2.9	46.5 ± 6.5	44.7 ± 3.3	49.9 ± 8.3
Hemoglobin (g/100 ml)	14.5 ± 1.0	15.7 ± 2.6	15.0 ± 1.1	16.6 ± 2.5

Group-1, without apnea (AHI < 5) and without alveolar hypoventilation (PaO₂ > 65 mmHg and PaCO₂ < 35 mmHg); Group-2, with alveolar hypoventilation (PaO₂ < 65 mmHg and PaCO₂ ≥ 35 mmHg); Group-3, with OSAS (AHI ≥ 5) without hypoventilation; and Group-4, with a combination of OSAS and alveolar hypoventilation.

Table 3 Respiratory polysomnographic variables in obese patients

Variables	Group-1 (N = 4)	Group-2 (N = 7)	Group-3 (N = 20)	Group-4 (N = 26)
Apnea index	0.8 ± 0.5	1.4 ± 0.7	21.6 ± 24.8	48.8 ± 37.0 ^a
Apnea hypopnea index	2.5 ± 1.3	2.1 ± 1.0	36.3 ± 29.4	66.2 ± 34.5 ^b
Mean apnea duration (s)	16.1 ± 6.7	12.2 ± 0.8	16.0 ± 4.3	18.7 ± 7.3
Mean % SaO ₂ in NREM	89.3 ± 3.5	86.7 ± 2.3	85.0 ± 8.2	72.7 ± 11.8 ^c
Mean % SaO ₂ in REM	87.6 ± 4.3	84.4 ± 3.6	78.2 ± 12.9	61.0 ± 14.1 ^d
Total time of oxygen desaturation 80–90% (min)	177.1 ± 174	282.9 ± 138.5	201.5 ± 110	115.4 ± 119 ^e
Total time of oxygen desaturation 65–79% (min)	1.2 ± 1.7	12.0 ± 16.6	27.3 ± 33.2	77.0 ± 59.4 ^f
Total time of oxygen desaturation < 65% (min)	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	23.5 ± 54.7	106.6 ± 111.6 ^g
SaO ₂ 80–90% index	0.9 ± 1.0	0.9 ± 1.1	10.6 ± 12.7	6.4 ± 10.5
SaO ₂ 65–79% index	0.4 ± 0.7	1.2 ± 1.8	7.2 ± 10.6	12.3 ± 14.6
SaO ₂ < 65% index	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	4.4 ± 9.1	23.9 ± 13.9 ^h

Group-1, without apnea (AHI < 5) and without alveolar hypoventilation (PaO₂ > 65 mmHg and PaCO₂ < 35 mmHg); Group-2, with alveolar hypoventilation (PaO₂ < 65 mmHg and PaCO₂ ≥ 35 mmHg); Group-3, with OSAS (AHI ≥ 5) without hypoventilation; and Group-4, with a combination of OSAS and alveolar hypoventilation. Data represent mean ± s.d., *F*-values refer to results of one-way ANOVA across four groups. ^a*F* = 7.6, *P* < 0.0003, Scheffé test: Group 1,2 < 3,4, *P* < 0.03. ^b*F* = 12.7, *P* < 0.00001, Scheffé test: Group 1,2 < 3,4; *P* < 0.02. ^c*F* = 9.2, *P* < 0.0001, Scheffé test: Group 1,2,3 < 4; *P* < 0.03. ^d*F* = 12.4, *P* < 0.0001, Scheffé test: Group 1,2,3 < 4; *P* < 0.003. ^e*F* = 4.0, *P* < 0.02, Scheffé test: Group 1,3,4 < 2; *P* < 0.03. ^f*F* = 7.5, *P* < 0.0003, Scheffé test: Group 1,2,3 < 4; *P* < 0.04. ^g*F* = 5.7, *P* < 0.002, Scheffé test: Group 1,2,3 < 4, *P* < 0.04. ^h*F* = 6.9, *P* < 0.03, Scheffé test: Group 1,2,3 > 4; *P* < 0.03.

There were no statistically significant differences in systolic pulmonary artery pressure values between patients taking antihypertensive medications or hypoglycemic agents and those who were not taking these medications.

Sleep variables

There were no statistically significant differences between the groups in: total sleep time (mean 377.8 ± 62.6 min), sleep efficiency (mean 83.4 ± 12.2%), sleep stage transitions (mean 193 ± 70.4), sleep architecture (Stage-1% = 15.3 ± 9.2; Stage-2% = 47.6 ± 12.4; Delta-Sleep% = 10.7 ± 7.9; REM-Sleep% = 9.9 ± 5.2), periodic leg movement index (mean = 11.8 ± 18.4). The groups differed in the nocturnal sleep onset time, the group without sleep apnea nor hypoventilation (Group-1) had the longest nocturnal sleep latency

(30 ± 34.7 min) of the all groups: Group-2 = 9.1 ± 7.0; Group-3 = 4.9 ± 6.5; and Group-4 = 5.5 ± 8.2; *F* = 6.3, *P* < 0.01, Scheffé test: Group 1 > 2,3, 4; *P* < 0.04.

Table 3 shows the indexes of respiratory disturbance during sleep. The combination of hypoventilation and sleep apnea syndrome showed more derangement in respiratory parameters than the other groups.

PH prevalence

PH was diagnosed in 96.5% (55/57) of the patients (mean PSAP = 50, SD = 13 mmHg). Only two patients have normal values of PSAP, one in the group with OSAS (AHI ≥ 5) and without alveolar hypoventilation (PSAP = 20 mmHg) and other in the group without OSAS and without hypoventilation (PSAP = 30 mmHg). A total of 12 patients presented mild

Table 4 Pulmonary artery pressure, arterial blood gases, and spirometry

Variable	Group-1 (N = 4)	Group-2 (N = 7)	Group-3 (N = 20)	Group-4 (N = 26)
PSAP (mmHg)	38.5 ± 8.1(3)	42.8 ± 6.0(7)	47.0 ± 16.5(19)	53.9 ± 11.9(26) ^a
PaCO ₂ (mmHg)	32.7 ± 3.6	37.6 ± 1.0	32.8 ± 2.5	40.8 ± 4.6 ^b
PaO ₂ (mmHg)	66.8 ± 5.9	56.6 ± 6.0	63.3 ± 6.4	52.9 ± 7.1 ^c
% SaO ₂	92.5 ± 1.2	89.3 ± 2.6	90.9 ± 5.3	83.7 ± 6.4 ^d
FVC (% predicted)	89.3 ± 4.9	81.6 ± 9.9	78.4 ± 21.1	73.3 ± 19.3
FEV ₁	3.1 ± 1.0	3.7 ± 0.8	2.7 ± 1.1	2.6 ± 0.9
FEV ₁ (%predicted)	87.3 ± 5.0	80.4 ± 11.7	79.9 ± 19.7	77.0 ± 18.5
FEV ₁ /FVC (%)	98.3 ± 7.6	98.8 ± 15.6	102.5 ± 7.3	105.4 ± 5.5

Data represent mean ± s.d. Numbers in parentheses correspond to number of patients with PH (PSAP > 30 mmHg). *F*-values refer to results of one-way ANOVA across four groups. ^a*F* = 3.7, *P* < 0.05, Scheffé multiple comparison test did not differ among groups. ^b*F* = 14.5, *P* < 0.0001, Scheffé test: Group 1, 3 < 4; *P* < 0.05. ^c*F* = 7.1, *P* < 0.0006, Scheffé test: Group 1,3 > 4; *P* < 0.0007. ^d*F* = 5.5, *P* < 0.003, Scheffé test: Group 1,3 > 4; *P* < 0.001.

Table 5 Symptoms and physical findings in obese patients with different degree of PH

Symptoms and physical findings	Mild PH (N = 12)	Moderate and severe PH (N = 43)
Dyspnea	3(23.1)	32(74.4)
Dizziness	4(30.8)	27(62.8)
Palpitations	3(23.1)	31(72.1)
Fatigue	3(23.1)	33(76.7)
Chest pain	3(23.1)	33(76.7)
Orthopnea	5(38.5)	26(60.5)
Cyanosis	2(15.4)	37(86.0)
Peripheral edema	3(23.1)	34(79.1)

Numbers in parentheses correspond to % of patients. $\chi^2 = 18.9$, *P* < 0.009.

PH (PSAP > 30 but less than 40 mmHg), 39 moderate PH (PSAP 40 to 70 mmHg), and four severe PH (PSAP > 70 mmHg). Table 4 shows the values for systolic pulmonary artery pressure, arterial blood gases, and spirometry for the studied groups.

Table 5 shows physical findings and symptoms comparison between patients with different degree of PH. The moderate to severe PH group had in a greater proportion physical findings compatible with right ventricular failure such as dyspnea, orthopnea, leg swelling, and cyanosis. This was statistically significant ($\chi^2 = 18.9$, *P* < 0.009) when compared to the group with milder form of PH that clearly establishes severe degree of PH as a significant cause of morbidity in this patient population.

Risk factors for severity of PH

When considering all groups, the main independent predictor of PH severity was hypoventilation (Table 6). Patients with hypoventilation were at a significant 7.96-fold increase in risk for more severe PH. The other factor that remained significant in the multivariate model was BMI. Hypoventilation was not related to BMI (Spearman $\rho = 0.14$, *P* = 0.29) or AHI (Spearman $\rho = 0.24$, *P* = 0.08), suggesting validity of the regression model.

Table 6 Risk factors for PH severity among obese patients living at moderate altitude

Variables	OR	95% CI	
		Lower	Upper
Hypoventilation	7.96	1.35	46.84
BMI (kg/m ²)	1.12	1.02	1.25
Apnea/hypopnea index	0.99	0.97	1.02

Discussion

Our results showed that there is a high prevalence (96.5%) of PH among morbidly obese patients living at moderate altitude. Multivariate analysis of the data showed that alveolar hypoventilation and BMI are independent risk factors for PH severity.

In the previous work of Lupi-Herrera¹⁵ in which morbidly obese patients were studied at an altitude of 2240 m, the prevalence of pulmonary arterial hypertension was 80%. In their work, a significant positive correlation was found between pulmonary arterial diastolic pressure and the arterial oxygen desaturation ($r = 0.70$, *P* < 0.001) and PaCO₂ ($r = 0.73$, *P* < 0.01). The authors suggested that the combination of obesity and moderate high altitude favored the development of pulmonary arterial hypertension, and that pulmonary arterial hypertension was a consequence of abnormalities in pulmonary blood gas exchange, the decrease in PaO₂ enhanced by the relative low level of the inspiratory oxygen pressure at moderate high altitude. We found that the prevalence of PH in morbidly obese patients is higher than the range of the Lupi-Herrera's report (71.4–88.5%) and also that the prevalence of alveolar hypoventilation is high (57.9%), the vast majority of patients having the combination of OSAS and hypoventilation (45.6%).

High altitude exposes the human body to a hostile environment. The main cause of the hostile environment is decreased barometric pressure, which induces hypobaric hypoxia. Hypoxia is a strong stimulus for pulmonary arterial

vasoconstriction with resulting increase in pulmonary arterial pressures (PA) and pulmonary vascular resistance. The exposure to a moderate altitude such as that of Mexico City increases apnea/hypopnea index and heart rate, and decreases blood oxygen saturation.²⁹ Our data allow us to conclude that at a moderate altitude, alveolar hypoventilation, which implicates the presence of abnormal chest wall mechanics and/or impaired ventilatory control, is the main risk factor for the severity of PH.

Obesity by itself also plays a role for PH severity, but restrictive lung disease did not account for PH. Pulmonary function tests showed a restrictive pattern but without differences between the studied groups, and FEV₁ and FEV₁/FVC% parameters were not related to the severity of PH.

Multivariate analysis showed that obstructive sleep apnea was not a risk factor for the severity of PH in these overweight patients living at moderate altitude. Notwithstanding, the prevalence for PH in the OSAS group (Group-3) was higher than that reported for other European populations with OSAS (17–27%) living at an altitude, on average, 150 m above sea level^{4,7,8,13,14} and with mean BMI between 31 and 35, except for the report of Alchanatis *et al*¹³ in which the BMI of the patients was in the lower limit of our sample (41 ± 7).

One limitation of this study is that the patients were recruited from an obesity clinic. As a consequence, they might not be representative of all obese patients living at this altitude. The patients in this study all underwent polysomnography as well, and there may be biases that result from such a referral pattern. Furthermore, it is important to note that although AHI was not an independent cross-sectional predictor of severity of PH in this group of obese patients living at moderately high altitude, this should not be taken to indicate that sleep apnea should not be the object of intervention in such a patient population.

This observational study gives information regarding the point prevalence of PH at moderately high altitude, and its relationship to obesity, OSAS, and hypoventilation. The data are important, since realizing that the prevalence of PH is high and its association with hypoventilation strong, they will help focus studies into the management of obesity and PH at moderately altitude. One could speculate that the number of patients with OSAS without hypoventilation ($n = 20$) is not large enough to support the conclusion that OSAS is not a risk factor for PH severity at moderately altitude, particularly since noninvasive Doppler methods of determining PH may require greater numbers of patients than invasive, direct measurements with a pulmonary catheter. Nevertheless, Allemann *et al*³⁰ recently showed evidence that at high altitude, estimation of SPAP by Doppler echocardiography is an accurate and reproducible method that correlates closely (Spearman test $\rho = 0.89$, $P < 0.0001$) between estimated and invasively measured SPAP values.

Acknowledgements

This investigation received support from National Autonomous University of México DGAPA-IN207397, IN209500, and NIH AG-10643. We thank to Rogelio Perez-Padilla, MD for his critical review on the manuscript.

References

- 1 Podszus T. Pulmonary hemodynamics in sleep-related breathing disorders. In: Smirne S, Franceschi M, Ferini Strambi L (eds). *Sleep and ageing*. Masson: Milano; 1991. pp 122–134.
- 2 Marrone O, Bellia V, Ferrara G, Milone F, Romano L, Salvaggio A, Stallone A, Bonsignore G. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest* 1989; **95**: 338–342.
- 3 Marrone O, Bonsignore MR, Romano S, Bonsignore G. Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1994; **7**: 2192–2198.
- 4 Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, Oswald M, Kurtz D. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**: 345–349.
- 5 Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 416–422.
- 6 Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; **8**: 537–541.
- 7 Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; **109**: 380–386.
- 8 Krieger J, Sforza E, Apprill M, Lampert E, Weitzenblum E, Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; **96**: 729–737.
- 9 Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation—A Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; **21**: 811–818.
- 10 Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol (Paris)* 1965; **112**: 568–579.
- 11 Collop NA. Refractory hypoxemia in a morbidly obese 28-year-old woman. *Chest* 1996; **109**: 1101–1102.
- 12 Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; **9**: 787–794.
- 13 Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2001; **68**: 566–572.
- 14 Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; **55**: 934–939.
- 15 Lupi-Herrera E, Seoane M, Sandoval J, Casanova JM, Bialostozky D. Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters. *Chest* 1980; **78**: 553–558.
- 16 Report of a WHO consultation on obesity. *WHO/NUT/NCD/98.1*. World Health Organization; 1998.
- 17 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Committee Report. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1183–1197.
- 18 Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, Santiago V, Gallegos J, Campos RM, González J, Oseguera J, García-Ramos G, Bliwise DL. Prevalence of sleep

- apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obesity Res* 2000; **8**: 262–269.
- 19 Pérez Martínez SO, Pérez-Padilla JR. Valores gasométricos en sujetos sanos reportados en la población mexicana: revisión y análisis. *Rev Inv Clin* 1992; **44**: 353–362.
- 20 Sajkov D, Cowie RJ, Bradley JA, Mahar L, McEvoy RD. Validation of new pulsed doppler echocardiographic techniques for assessment of pulmonary hemodynamics. *Chest* 1993; **103**: 1348–1353.
- 21 Mcgoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. In: Rich S, McLaughlin VV (eds). *Pulmonary hypetension*. *Clin Chest Med* 2001; **22**: 493–507.
- 22 Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1662–1666.
- 23 Fishman AP. Pulmonary Hypertension. In: Schlant RC, Alexander WR (eds). *The Heart, arteries and veins*. McGraw-Hill, Inc.: New York; 1994. pp 1857–1874.
- 24 Schoene RB, Hornbein TF. High altitude adaptation. In: Murray JF, Nadel JA. (eds). *Respiratory medicine*. WB Saunders Company: Philadelphia; 1988. pp 196–220.
- 25 Reeves JT, Grover RF. High-altitude pulmonary hypertension and pulmonary edema. In: Yu PN, Goodwin JF (eds). *Progress in cardiology*. Lea and Febiger: Philadelphia; 1975. pp 99–118.
- 26 deMicheli A, Villacis E, Guzzy de la Mora P, Rubio Alvarez V. Observaciones sobre los valores hemodinamicos y respiratorios obtenidos en sujetos normales. *Arch Inst Cardiol* 1960; **30**: 507–520.
- 27 Reynolds T. *The echocardiographer's pocket reference*. Arizona Heart Institute: Phoenix, Arizona; 1995. pp 134.
- 28 American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. 1107–1136.
- 29 Kinsman TA, Hahn AG, Gore CJ, Wilsmore BR, Martin DT, Chow CM. Respiratory events and periodic breathing in cyclists sleeping at 2,650-m simulated altitude. *J Appl Physiol* 2002; **92**: 2114–2118.
- 30 Allemann Y, Sartori C, Lepori M, Pierre S, Melot C, Naeije R, Scherrer U, Maggiorini M. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; **279**: H2013–H2016.