



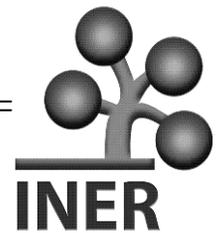
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD



**“TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL DORMIR EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR:**

**DESCRIPCIÓN EN UN SERVICIO DE REFERENCIA
DE TRASTORNOS DEL SUEÑO”**

T E S I S

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. TERESA DE JESÚS AGUIRRE PÉREZ

TUTOR: DRA. MARTHA G. TORRES FRAGA

CO-TUTOR: DR. ARMANDO CASTORENA MALDONADO



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.

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO CONACYT EN NEUMOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA

ASESOR DE TESIS
NEUMOLOGO ADSCRITA A LA CLÍNICA DEL SUEÑO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. TERESA DE JESÚS AGUIRRE PÉREZ

AUTOR DE TESIS
RESIDENTE DE NEUMOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, primero a Dios...

Por darme la dicha de crecer entre personas tan especiales...

Después, a mis papas...

Por querernos tanto, darnos ejemplo, apoyo incondicional
y porque gracias a ellos soy lo que soy...son los mejores...

Los quiero mucho!!!

A mis hermanos...

La Cor, Pilín y Salva, por sus llamadas, mensajes y
apoyo en los peores momentos...muchas gracias!!!

A mis amigos...

Porque sin ustedes no lo hubiera logrado...

Gracias Eri, José Luis y Felipe...por tantos y tantos momentos felices, por dejarme
aprender de ustedes, hacerme la vida fácil y ayudarme a ser una mejor persona...

Siempre los voy a llevar en mi corazón...no me olviden!!!

A los viejos amigos...

Payoyís, Eri (Imbofita), Moní, Agus y Roberto...por su soporte, paciencia,
regaños y buenos consejos... les debo mucho!!!

A mis maestros y al INER

Por orientarme, darme herramientas y por confiar en mí...

Siempre me sentiré orgullosa de mi hospital

Título del proyecto:

**“TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL DORMIR EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR:
DESCRIPCIÓN EN UN SERVICIO DE REFERENCIA
DE TRASTORNOS DEL SUEÑO”**

Autor de la tesis:

Teresa de Jesús Aguirre Pérez

Residente de tercer año de la especialidad de neumología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Teléfono: 5532011480

Correo electrónico: apteresa@hotmail.com

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, revisión de los expedientes, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

Tutor:

Martha Guadalupe Torres Fraga

Médico Adscrito a la Clínica del Sueño, INER

Telefono: 5520279414

Correo electrónico: dra_marthagtf@hotmail.com

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, análisis de los datos, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

Co – Tutor:

Armando Castorena Maldonado

Jefe de Servicio de la Clínica del Sueño, INER

Funciones: Participación en el desarrollo del protocolo, análisis de los datos, discusión y participación en la redacción de los documentos finales.

México, D.F. 2011

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	11
HIPOTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32.
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	35

RESUMEN

ANTECEDENTES:

Las Enfermedades Neuromusculares (ENM) son un grupo heterogéneo de alteraciones que afectan la unidad motora. Tienen la característica común de debilidad muscular progresiva, que puede afectar los músculos respiratorios, y se pueden clasificar según la velocidad de su progresión como rápidas, variable y de lenta progresión. El 80% de las muertes en ENM es secundaria a insuficiencia respiratoria. Alrededor del 40% de los pacientes con ENM presentan Trastornos Respiratorios del Dormir (TRD). El patrón del TRD dependerá de la distribución de los músculos respiratorios afectados. La Insuficiencia respiratoria en las etapas iniciales aparece durante el sueño y después progresa a la vigilia. La estrategia que ha demostrado mayor impacto en la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes es el uso de soporte ventilatorio, mediante ventilación mecánica no invasiva (VMNI) intermitente.

JUSTIFICACIÓN:

La insuficiencia respiratoria crónica se asocia a complicaciones y mortalidad en los ENM. La falla respiratoria inician durante el sueño y después se instala en la vigilia. En algunas patologías se ha descrito con precisión el TRD, sin embargo en otras no se encuentra bien definido. El manejo de la falla respiratoria, ha demostrado tener impacto en la supervivencia y en la calidad de vida de estos pacientes. Los criterios para el inicio de la VMNI intermitente y los parámetros de función respiratoria al inicio de esta, son diferentes en los diferentes grupos de progresión de ENM. La Clínica del Sueño del INER, es un centro de referencia de estos pacientes. No se conoce las características del TRD y de los parámetros de función respiratoria al momento de la referencia y del inicio de la VMNI, la supervivencia de cada uno de los grupos y si existen diferencias entre los grupos de progresión de ENM.

OBJETIVOS

Caracterizar a la población de pacientes con ENM al momento de su referencia a la Clínica de TRD del INER, así como su supervivencia. Caracterizar los síntomas, parámetros de función respiratoria al momento del inicio de la VMNI, los TRD y las estrategias de ventilación utilizadas en los diferentes grupos de progresión de las ENM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de investigación clínica descriptivo, de una cohorte retrospectiva de pacientes con ENM. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de ENM y polisomnografía entre el 2005 al 2010. Se obtuvieron variables demográficas, síntomas de TRD del cuestionario inicial de la clínica del sueño, datos de la exploración física en la valoración inicial como IMC, SatO2 y etCO2, amígdalas y la clasificación de Mallampati, parámetros de las pruebas respiratorias disponibles, 6 meses previos a la polisomnografía basal y características de la arquitectura de sueño, eventos respiratorios durante la polisomnografía como etCO2 basal, máximo y promedio; índices de los eventos respiratorios: obstructivos, centrales y mixtos.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Se incluyeron 113 pacientes con Se incluyeron 113 pacientes de diferentes ENM, 70% del género masculino. Fueron agrupados según la progresión de la ENM subyacente (rápida= 35, variable=34, lenta=44). Los mayores porcentajes fueron DMD (28.3%), alteraciones de la caja torácica y Distrofia fascioescapulohumeral (9.7%), la edad promedio fue de 22.9 años. El síntoma más frecuente reportado fue mala calidad del sueño (50%). En el 80% de los pacientes referidos se documentó hipoventilación nocturna y habían progresado hasta la hipoventilación diurna 40%. Todos los pacientes presentaban un patrón sugestivo de restricción, y en todos los grupos el porcentaje de predicho de la CVF se encontraba por debajo de 50%. En el estudio de sueño la eficiencia se encuentra alrededor del 70% en los tres grupos, con latencia prolongadas a sueño y MOR, con aumento considerable del WASO. La franca alteración en la arquitectura de sueño, pudiera explicar la alta frecuencia de sueño no reparador referida por el paciente. El IAH fue similar en los tres grupos, La CVF mostró una correlación significativa, con la presencia de hipoventilación durante el sueño

CONCLUSIONES:

Es importante considerar la progresión de la ENM en el estudio de la insuficiencia respiratoria durante el sueño. Los TRD, en particular la hipoventilación nocturna se encuentra en el 80% de los pacientes a su referencia, y de ellos el 80% requiere VMNI

ANTECEDENTES

Las Enfermedades Neuromusculares (ENM) son un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizado por la afección de la unidad motora. La unidad motora, está compuesta por la neurona motora inferior, la raíz nerviosa, el nervio periférico, la unión neuromuscular y el músculo. (1) Una misma patología puede afectar en diversos niveles a la unidad motora, cada enfermedad tiene distintas edades de presentación, y progresión diferente. Son trastornos poco comunes, la más frecuente de ellas, la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) afecta a 1: 3000 niños al nacimiento, después la Distrofia Miotónica (DM) y en tercer lugar la Distrofia Fascio Escapulo Humeral (DFEH) con una prevalencia estimada de 1: 20,000 habitantes. (2) Los pacientes con ENM se encuentran en riesgo de presentar problemas relacionados al sueño, pues presentan debilidad, rigidez y espasticidad que limita su autonomía y los limitan en cambios de posiciones durante el sueño.

De manera fisiológica, ocurren cambios en la respiración durante el sueño. Conforme inicia el sueño cae la ventilación minuto, y existe una disminución de la saturación de oxihemoglobina y un aumento ligero en el CO₂. Estos cambios son en parte explicados por la desaparición del estímulo externo de la vigilia. Durante el sueño, disminuye el tono muscular de la vía aérea superior, lo que se manifiesta con un aumento en su resistencia y una mayor propensión al colapso. Durante el sueño MOR ocurre una atonía muscular generalizada, donde solo se preserva la actividad diafragmática, siendo este último músculo el encargado de la ventilación durante esta etapa. En el sueño NMOR aumenta la actividad de los músculos intercostales, en comparación con la vigilia, participando en la ventilación. El umbral de alertamientos a estímulos externos está aumentado, y la sensibilidad de los quimiorreceptores y mecanorreceptores se encuentra disminuida. Como consecuencia, se permite una disminución de la ventilación y se altera ligeramente el intercambio gaseoso durante el sueño. (3)

Los Trastornos Respiratorios del Dormir (TRD) son un grupo de alteraciones respiratorias, que ocurren o se exacerban durante el sueño, e incluyen: apnea central, los espectros de la apnea obstructiva y síndromes que cursan con hipoventilación e hipoxemia (4). Existen pocos estudios que hablen sobre la prevalencia de los TRD en ENM. Un estudio realizado en una clínica especializada en pacientes con ENM encontró

que una cifra mayor al 40% de los pacientes cursaban con algún TRD. (5). Sin embargo, se estima que en el caso de los niños, se encuentran afectados del 27 al 62% y en los adultos, del 36 al 53% (6). Estos rangos tan variados obedecen a las distintas poblaciones estudiadas y a lo heterogéneo del grupo de ENM, así como las definiciones utilizadas para el diagnóstico de las alteraciones respiratorias.

Diagnóstico	Hipoventilación	Central	Obstructivas
Distrofia miotónica	Usual	Común	Común
Esclerosis lateral amiotrófica	Usual	Común	Raras
Lesión del cordón espinal (arriba de C5)	Común	Común	Usual
Distrofia Duchenne	Común	Usual, aumentan con la edad	Usual en jóvenes

Gráfico 1: Frecuencia de los TRD; usual > 50%, común > 30%, raras < 10% (26)

La naturaleza del TRD que presenten los pacientes con ENM dependerá de la distribución de los músculos respiratorios afectados. En general, cuando el diafragma se encuentra intacto, y se encuentran afectados el resto de los músculos respiratorios (vía aérea superior e intercostales), predominarán los eventos obstructivos, apneas e hipopneas, pues al realizar el diafragma su actividad de disminuir la presión intrapleurales durante la inspiración se favorecerá el colapso de los músculos débiles de la vía aérea superior. Sin embargo, si el diafragma se encuentra afectado, de manera aislada o como parte de una enfermedad generalizada, se presentará hipoventilación principalmente durante el sueño MOR debido a la atonía generalizada ya que la ventilación depende de la actividad diafragmática; ésta puede ser la manifestación inicial en muchas ENM (7). La hipoventilación producirá despertares para restablecer el tono muscular de la vigilia, como un mecanismo compensador. Estos despertares frecuentes fragmentan el sueño y distorsionan su arquitectura, ocasionando un sueño no restaurador (8). Estos pacientes además, presentan disminución del tiempo total de sueño y latencia prolongada al mismo. Se ha descrito la presencia de apneas “pseudocentrales”, término acuñado por Smith (9), para referirse a los eventos que ocurren en situaciones donde el esfuerzo inspiratorio es tan pobre, que las apneas obstructivas son mal catalogadas como centrales. Las apneas centrales se han descrito en el caso de la DM y en el síndrome post poliomyelitis, en el primer caso por afectación del centro respiratorio en un ambiente de

degeneración neurológica global (10). Finalmente, varios TRD pueden presentarse en una misma patología.

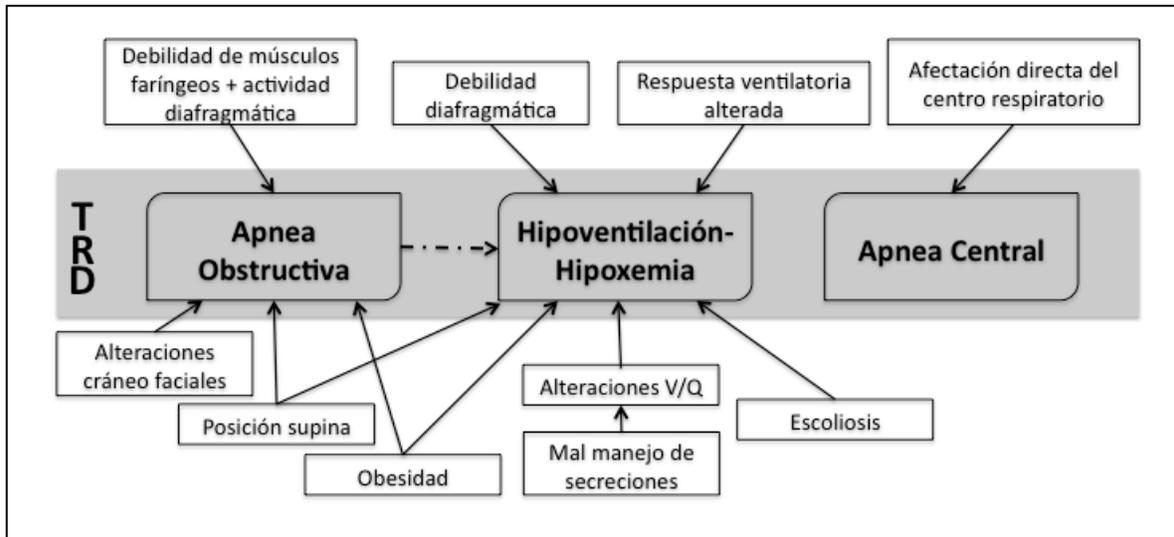


Figura 1: Fisiopatología de los TRD en ENM (25)

Los síntomas que sugieren TRD e hipoventilación alveolar durante el sueño, pueden ser inespecíficos. Se dividen en diurnos y nocturnos. Entre los nocturnos destaca el insomnio, ronquido habitual, apneas presenciadas y ortopnea relacionada a debilidad diafragmática; mientras que los diurnos, serán somnolencia excesiva, cefalea matutina bifrontal y fatiga. También pueden presentar disartria, disfagia, alteraciones en la deglución como manifestaciones de afección bulbar, lo que obliga a pensar en alteraciones del sueño secundarias. Muchas de estas alteraciones no son reconocidas por los pacientes y son mal interpretadas por el médico como parte de la progresión de la ENM (22).

Los TRD pueden tratarse. Aun cuando la ENM subyacente no tenga un tratamiento específico, la hipoventilación y sus consecuencias sí. Esta alteración al inicio está confinada al sueño MOR, evoluciona al resto de las etapas de sueño y finalmente se manifiesta como falla respiratoria en la vigilia (11). Es así que genera consecuencias como *cor pulmonale*, hipertensión arterial pulmonar, eventos vasculares cerebrales e infarto agudo al miocardio (8). En algunas entidades se agrega además cardiomiopatía como parte del espectro de alteraciones propias de la enfermedad, tal es el caso de la DMD. Con todo lo mencionado no sorprende que la primera causa de morbilidad y

mortalidad en este grupo de pacientes sea la insuficiencia respiratoria (12) El gold estándar para la identificación de hipoventilación confinada al sueño y otros TRD, es la polisomnografía con monitorización de CO2 (7).

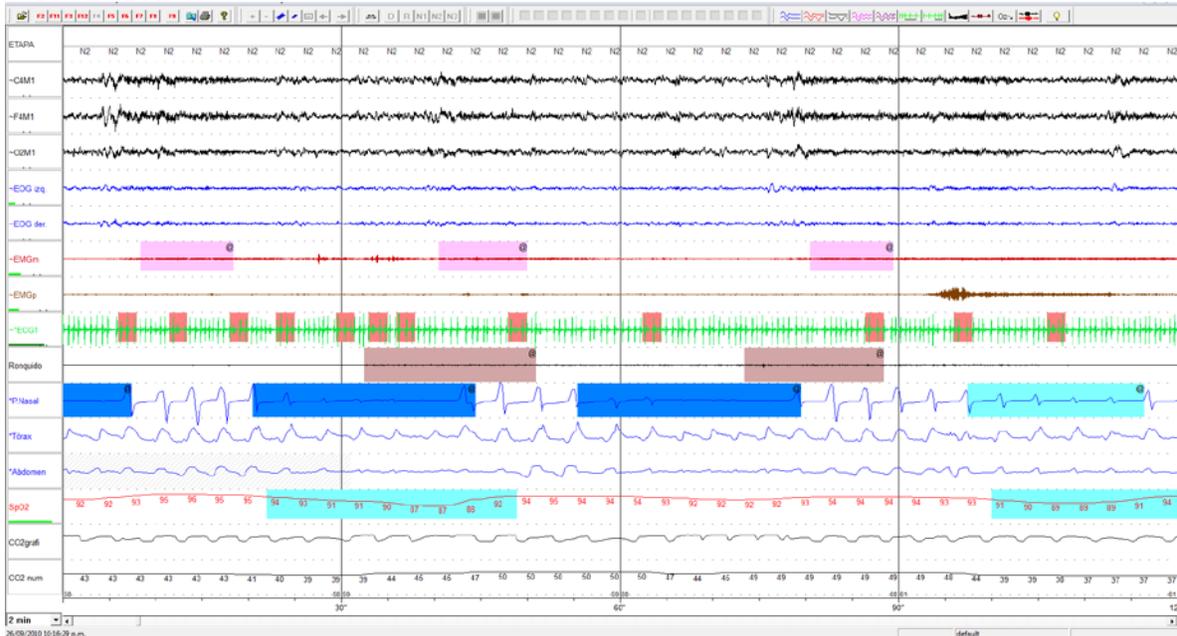


Figura 2: PSG con monitorización de CO2 de un paciente con DMD. Se observa apneas obstructivas, con gran impacto en la saturación. El etCO2 se incrementa sobre valores ya de por sí elevados. Cortesía Clínica del Sueño, INER

La mayoría de las ENM se caracterizan por la naturaleza progresiva de la afección muscular, que lleva a la pérdida de la deambulación hasta postrar en silla de ruedas, a la presencia de dificultades en la deglución y muerte por falla respiratoria. Estos eventos no suceden a un tiempo específico entre los individuos ni entre las enfermedades. Por ello se ha intentado clasificar a las ENM según la progresión de la enfermedad en aquellas de rápida, variable o lenta progresión. Considerar la progresión de la ENM tiene implicaciones prácticas en la decisión del inicio de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (12) y otras terapéuticas.

Dentro de las enfermedades de rápida progresión se encuentra la DMD cuando se encuentra en la adolescencia, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la atrofia muscular espinal (AME) tipo 1, en quienes la falla muscular progresa en meses o pocos años y disminuye considerablemente la supervivencia. Entre las de progresión lenta se encuentra

la distrofia de Becker, la distrofia fascioescapulohumeral y las de la cintura escapular, que no suelen tener disminuida en forma importante la expectativa de vida (13).

Progresión rápida	Progresión variable	Lenta o no progresiva
Enfermedad de neurona motora	DM cintura escapular	Post Poliomeilitis
ELA	Miopatías metabólicas	DM fascioescapulohumeral
DMD (adolescencia)		AME tipo 2 y 3
AME tipo 1		Lesión del cordón espinal
		DM de Becker
		DM miotónica

Tabla: Progresión de la ENM; DM: Distrofia Muscular (13, 20)

Una de las estrategias que mayor impacto ha tenido en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con ENM, es el uso del soporte ventilatorio mediante VMNI. Es importante resaltar que la mayoría de la información disponible en cuanto a la supervivencia con VMNI, proviene de series retrospectivas que comparan este tratamiento con el pronóstico usual de la enfermedad. Uno de los primeros trabajos que demostró un beneficio significativo en la supervivencia, fue el reportado por Simonds, en el cual se incluyeron 23 pacientes con DMD e hipercapnia diurna, ellos demostraron una supervivencia después del inicio de la VMNI del 85% después de un año y del 73% a los 5 años, también observó cambios significativos en los gases arteriales, con un aumento en la PaO₂ de 57 a 81 mmHg, y una caída en el CO₂ de 77 a 45 mmHg, dichos cambios persistieron en el seguimiento de 5 años. Con esta estrategia se aumento la supervivencia de estos pacientes de 19 años, a una mediana de 25 años (14).

Después de esta publicación, también se ha descrito el incremento en la supervivencia en otras ENM y se ha concluido que la mejoría dependerá de la edad de inicio de la VMNI y la presencia de comorbilidades como obesidad y escoliosis. En el caso de los pacientes con secuelas de poliomeilitis se ha descrito una supervivencia mayor a 20 años, en el caso de la AME tipo 2 y 3 alrededor de 10 años, y en la DM y la ELA, 4 y 1 año respectivamente (13). Con todo, una revisión de Cochrane concluyó que se requieren ensayos clínicos controlados, para confirmar el beneficio de la VMNI en el tratamiento de hipoventilación secundaria a ENM, a excepción de las enfermedades de neurona motora, como ELA, en las cuales el beneficio en la supervivencia es claro (15).

Las indicaciones para el momento de inicio de la VMNI han sido referidas en algunas guías. El consenso de enfermedades restrictivas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoventilación (16) sugiere el inicio de la VMNI en enfermedades progresivas, cuando la presión inspiratoria máxima (PIMAX) sea menor a 60 cmH₂O, la Capacidad Vital Forzada (CVF) sea menor del 50% del predicho o la saturación arterial de oxígeno nocturna se encuentre por debajo de 88% durante 5 minutos. En el 2004, se publicó un consenso de ATS en pacientes con DMD, donde se recomienda el uso de la VMNI una vez que se presenta hipercabnia diurna o existen síntomas francos de hipoventilación (17).

Considerando lo heterogéneo del grupo con ENM, tiene relevancia considerar la progresión de la enfermedad subyacente en la decisión del inicio de la VMNI. La indicación es clara en el caso de PaCO₂ diurna entre 45 – 50 mmHg y una PaO₂ < 70 mmHg, o en el caso de existir síntomas claramente relacionados a hipoventilación. En el caso de las etapas iniciales, cuando solo se documenta hipoventilación durante el sueño, deberá considerarse la progresión de la ENM, teniendo una indicación más clara en los pacientes con enfermedades de progresión rápida (13).

Con la intención de establecer el momento preciso del inicio de la VMNI se han hecho varios estudios. Raphael y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico, con asignación al azar de VMNI a pacientes con DMD sin síntomas de hipoventilación nocturna o hipercapnia diurna, con una CVF entre 30 y 50% del predicho. El estudio fue suspendido luego de incluir 70 pacientes, cuando el análisis interno reportó un aumento de 4 veces la mortalidad en el grupo de pacientes ventilados, durante una mediana de seguimiento de 52 meses (18). Este estudio tuvo varias limitaciones, no se realizó estudio polisomnográfico para identificar a los pacientes que presentaran hipoventilación nocturna asintomática y que se pudieran beneficiar de la VMNI. Por otro lado, en el grupo de pacientes ventilados existía una mayor prevalencia de discinesia ventricular. Es de este estudio, de donde se emite la recomendación de no iniciar la VMNI como una medida profiláctica.

Considerando que existe un grupo de pacientes con hipoventilación confinada al sueño, misma que pudiera progresar hasta instalarse en vigilia y representar un mayor riesgo de complicaciones y falla respiratoria aguda, Ward y colaboradores en el 2005

reclutaron un grupo de 35 pacientes con diversas ENM, con CVF < 50% del predicho o con síntomas sugestivos de hipoventilación nocturna, para realizarles PSG nocturna. Los pacientes con CO₂ diurno normal, y CO₂ máximo durante el sueño > 48 mmHg, fueron asignados al azar a recibir o no VMNI durante 24 meses. Durante el seguimiento 70% de los pacientes del grupo control, tuvieron que iniciar la VMNI ante la presencia de síntomas de hipoventilación y/o la presencia de hipercapnia diurna, esto en una mediana de 12 meses. En el grupo que inició la VMNI hubo una ganancia en calidad de vida medida por la SF36, en el dominio de salud general a los 18 meses, 2 de los pacientes que pertenecían al grupo de VMNI, se rehusaron a utilizarla, y fueron admitidos por falla respiratoria aguda en una unidad de cuidados intensivos (UCI) dentro de los primeros 24 meses, mientras tanto, el resto de los pacientes con VMNI no requirieron hospitalizaciones. La programación promedio de la VMNI fue IPAP de 18 y EPAP de 3 cmH₂O. Ellos concluyeron que independientemente de la enfermedad neuromuscular subyacente, los pacientes con ENM tienen un riesgo de progresión a falla ventilatoria diurna en los próximos 12 o 24 meses, y que el inicio de la intervención de la VMNI reduce la frecuencia de crisis hipercápnicas agudas que requieran hospitalizaciones o estancia en UCI (19).

Otro grupo de investigadores, evaluó las características de las variables fisiológicas de 66 pacientes con ENM (ELA=19, DMD=12, lenta progresión=35) al inicio de la VMNI, la que fue instalada para el manejo de la hipercapnia crónica sintomática (PaCO₂ > 45 mmHg). Ellos no utilizaron criterios polisomnográficos, ni de función respiratoria para la toma de decisión de iniciar la VMNI. La CVF promedio al inicio de la VMNI fue de 43%, sin embargo 12% de los pacientes tenían una FVC por arriba del 50% del predicho, principalmente en pacientes con ELA, es decir fuera del límite de recomendación para el inicio de la VMNI. La mediana de supervivencia de los 3 grupos, DMD, lenta progresión y ELA, fue de 132, 82 y 16 meses, respectivamente. Todos los pacientes presentaban síntomas de hipercapnia diurna típicos, sin embargo la PaCO₂ variaba de 62 mmHg en el grupo de ELA a 44mmHg en los pacientes con DMD. Pese a que los pacientes con ELA tenían una mayor alteración en el intercambio gaseoso, tenían un VEF1 mayor que los pacientes con DMD al inicio de la VMNI. El valor de PIMAX promedio al inicio de la VMNI, fue de 22.5 cmH₂O, muy por debajo del recomendado por el consenso internacional (PIMAX < 60mmHg). También fue diferente la programación de la VMNI, requiriendo parámetros más altos en el grupo con ELA. Ellos concluyen que los parámetros

fisiológicos, como la función pulmonar, los gases arteriales y la PIMAX difieren sustancialmente entre las ENM, cuando se inicia la VMNI para el manejo de la falla hipercápnica diurna (20).

Siendo el criterio de inicio de la VMNI la presencia de hipoventilación nocturna sintomática, principalmente en el grupo de progresión de ENM rápida, se han hecho intentos por identificar predictores diurnos de hipoventilación nocturna. Suresh y colaboradores, mediante un estudio retrospectivo de 34 pacientes con DMD, con una mediana de FVC de 54%, no encontraron una asociación significativa entre la presencia o ausencia de síntomas y la presencia de TRD (prueba exacta de Fisher $p=0.26$). Craig y colaboradores identificaron como predictores de hipoventilación nocturna una FVC < 40% y una PaCO₂ > 45 mmHg, particularmente asociada a un exceso de base > 4 mmol/l en pacientes con DMD (11)

Las pruebas de función respiratoria, también tienen un papel pronóstico y se han descrito principalmente en pacientes con DMD. Phillips y colaboradores, describieron la evolución espirométrica de 58 pacientes con DMD, sin soporte ventilatorio, durante una mediana de seguimiento de 7.2 años. La FVC máxima se alcanzó a los 12 años (10-18 años), y presentaba una caída variable, pero progresiva de 0.18 L/año (0.04-0.74), que corresponde a un 8% del predicho. La mediana de supervivencia, una vez que la FVC fue menor de 1 L, calculada por el análisis de Kaplan – Meier fue de 3.1 años, con una supervivencia a 5 años del 8% (21).

JUSTIFICACIÓN.

La insuficiencia respiratoria crónica se asocia a complicaciones y mal pronóstico en los pacientes con ENM, siendo esta la principal causa de mortalidad. Las manifestaciones iniciales de la falla respiratoria, inician durante el sueño MOR y posteriormente se extienden al resto de las etapas de sueño, hasta presentarse en la vigilia. En algunas patologías estas alteraciones del dormir han sido descritas con precisión, sin embargo en otras se utilizan conceptos generales dirigidos a pacientes con ENM. El manejo de la falla respiratoria, mediante el soporte ventilatorio, ha demostrado tener impacto en la supervivencia y en la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, los criterios para el inicio de la VMNI durante el sueño y los parámetros de función respiratoria al inicio de esta, han demostrado ser diferentes en los diferentes grupos de progresión de ENM.

En la Clínica del Sueño del INER, se atienden un grupo diverso de pacientes con ENM, de todas las edades y causas subyacentes. No se conoce con precisión el número de pacientes atendidos y el seguimiento de estos, las características del TRD y de los parámetros de función respiratoria al momento de la referencia y del inicio de la VMNI, la supervivencia de cada uno de los grupos y si existen diferencias entre los grupos de progresión de ENM.

De acuerdo a los registros del servicio, cada año se atienden más pacientes de nuevo ingreso, encontrando entre los años 2002 al 2004 se instaló VMNI a 8 pacientes, del 2008 al 2010 a 32 pacientes, y también ha aumentado el número de PSG indicadas en pacientes con ENM también ha ido en aumento, sin embargo estos datos no son precisos.

Obtener esta información, será útil para integrar un algoritmo de diagnóstico y tratamiento respecto a los TRD en pacientes con ENM y que pueda sentar el precedente para la creación de un estudio de cohorte en pacientes con ENM.

HIPOTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo de las características de la población de enfermos neuromusculares que han sido estudiados en la clínica del sueño, no es necesario emitir una hipótesis de trabajo. No obstante, tenemos la sospecha de que el comportamiento durante el sueño y de las pruebas de función respiratoria de este grupo de pacientes, es diferente entre los diversos grupos de progresión de las ENM.

OBJETIVOS

General:

- Caracterizar a la población de pacientes con ENM al momento de su referencia a la clínica de TRD del INER.

Específicos:

- Caracterizar los síntomas relacionados a hipoventilación nocturna y los parámetros de función respiratoria al momento del inicio de la VMNI entre los diferentes grupos de progresión de ENM.
- Caracterizar los TRD en los diferentes grupos de progresión de los ENM

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de investigación clínica descriptivo, de una cohorte retrospectiva de pacientes con ENM. El universo de pacientes corresponde a aquellos referidos a la Clínica del Trastornos Respiratorios con diagnóstico de ENM. Dado que no existe una lista de pacientes con ENM, se revisó todos aquellos expedientes con diagnóstico sugestivo de ENM, de las libretas de consulta externa, y de programación de estudios de sueño del 2005 al 2010. Se incluyó a los que cuenten con estudio de sueño y se encuentre disponible el expediente clínico. Se excluyeron aquellos pacientes que no cuenten con estudio de sueño, o este sea simplificado.

Se obtendrán variables demográficas como edad, género, ciudad de origen, servicio u hospital de referencia y clasificación socioeconómica otorgada por trabajo social. También se consideraran variables a la exploración física como talla, o brazada, peso e índice de masa corporal, SaO₂ y etCO₂, amígdalas en escala de 0 al 4 y la clasificación de Mallampati, para evaluar la relación de la lengua y el paladar blando, del 1 al 4 al momento de la referencia a nuestro Instituto. A la valoración inicial en la clínica del sueño, a todos los pacientes se les realiza un cuestionario de autollenado, que evalúa síntomas relacionados a TRD, como son calidad de sueño, ronquido, apneas presenciadas, despertares súbitos, cefalea matutina e insomnio, de los cuales se obtuvo los síntomas de hipoventilación. Se tomaron parámetros de las pruebas respiratorias disponibles, 6 meses previos a la polisomnografía basal, como gases arteriales, espirometría y fuerza de los músculos respiratorios (PIMAX y PEMAX). En cuanto al estudio polisomnográfico se incluirá el tiempo de registro, el tiempo total de sueño, la eficiencia, latencia a sueño y a sueño MOR, arquitectura de sueño, con distribución de las etapas, presencia de alertamientos espontáneos y respiratorios, número de cambios de etapa de sueño; etCO₂ basal, máximo y promedio; así como los índices de los eventos respiratorios: obstructivos, centrales y mixtos.

La información se obtuvo del expediente de la Clínica de Trastornos del Dormir, del expediente clínico del INER y llamadas telefónicas. En caso de no poder establecer contacto telefónico, se consideró como último contacto la fecha de la última cita, y para fines de supervivencia se consideraron como vivos aquellos que acudieron a cita en los últimos 4 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva según la distribución de las variables, se reportaron en medias con desviación estándar y medianas. La comparación entre los grupos de progresión se realizó por medio de Kruskal Wallis y el análisis post hoc con Bonferroni. Para establecer correlaciones mediante el método de Spearman. La información se recolectó y se analizó en el programa estadístico SPSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio y a la ausencia de alguna intervención hacia los pacientes, no se requirió la realización de consentimiento informado, ya que la revisión de los expedientes clínicos no implica riesgos para los pacientes, ni modifica el tratamiento actual de los mismos.

El estudio fue aprobado previo a su realización por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, con número de protocolo **C31 – 11**

RESULTADOS:

Se Realizó una búsqueda de pacientes que tuvieran diagnóstico de enfermedad neuromuscular entre los registros de la clínica de sueño: Clínica de ventilación mecánica no invasiva, programación de estudios de sueño de la consulta externa y estudios realizados en el laboratorio de sueño.

CARACTERISTICAS GENERALES:

Al final se analizaron 113 pacientes, de los cuales 80 (71%) fueron del género masculino y 33 (29%) del femenino. Cuando se agruparon por diagnóstico se encontró lo descrito en la tabla 1. Las ENM poco frecuentes que encontramos fueron: lesión medular C6-C7 (masculino de 24 años), Charcot Marie Tooth con afección de extremidades inferiores (mujer de 19 años) y un caso de Mielitis Transversa (mujer de 5 años). El 88.4 % de los pacientes son residentes de la zona metropolitana, 4.5% son residentes de zonas al nivel del mar y 7.7% procedentes de otros estados de la república mexicana.

Diagnóstico	n (%)	Masculino n (%)	Edad x (SD)
Distrofia muscular de Duchenne	32 (28.3%)	32 (100%)	14.9 (3.8)
Alteraciones de la caja torácica	21(18.6%)	13 (61.9%)	29.1 (17.4)
Distrofia fascio-escapulo-humeral	11 (9.7%)	6 (54.5%)	33.6 (16.3)
Atrofia muscular espinal	7 (6.2%)	2 (28.6%)	14.6 (8.6)
Distrofia miotónica	7 (6.2%)	6 (85.7%)	31.8 (7.4)
Parálisis cerebral infantil	5 (6.2%)	4 (80%)	11.0 (7.1)
Distrofia muscular de Becker	4 (3.5%)	3 (75%)	39.7 (22.4)
Miopatías mitocondriales	3 (2.7%)	1 (33.3%)	22.0 (22.7)
Secuelas de polio	3 (2.7%)	2 (66.7%)	57.0 (17.3)
Siringomielia y siringobulbia	3 (2.7%)	1 (33.3%)	12.3 (2.1)
Miopatías metabólicas	3 (2.7%)	3 (100%)	11.7 (7.2)
Esclerosis lateral amiorófica	3 (2.7%)	0	45.7 (12)
Otras poco frecuentes	3 (2.7%)	1(33.3%)	16 (9.8)
Distrofias no especificadas	8 (7.1%)	6 (75%)	11.9 (6)
Total	113 (100%)	80 (70.8%)	22.9 (15.7)

Tabla 1. Frecuencia de las enfermedades neuromusculares estudiadas, género y edad.

Al agrupar las ENM según la progresión de la enfermedad subyacente, 35 pacientes fueron de progresión rápida, 34 de progresión variable y 44 de lenta progresión, con predominio del género masculino en los 3 grupos. La edad promedio fue 22.9 ±15.7 como se describe en la tabla 2.

	Rápida	Variable	Lenta	Total
n	35	34	44	113
Hombres *	32 (91.4)⁺	22 (64.7)⁺	26 (59.1)	80 (70.8)
Mujeres *	3 (8.6)	12 (35.3)	18 (40.9)	33 (29.2)
Edad en años [#]	17.6 (9.9)⁺	23.9 (15.5)	26.4 (18.6)⁺	22.9 (15.7)
⁺ p= < 0.05, * n (%), [#] Media (SD)				

Tabla 2. Distribución de acuerdo a los grupos de progresión y características generales de los grupos.

SINTOMAS RESPIRATORIOS RELACIONADOS AL SUEÑO:

Según el cuestionario aplicado, uno de cada cuatro pacientes refiere mala calidad de sueño; casi el 50% de los pacientes con progresión lenta de la enfermedad manifiestan ronquido habitual. Las apneas presenciadas son poco referidas, especialmente en el grupo de progresión rápida, lo que sí se observa es que hay un contraste con los de progresión lenta, siendo casi el doble. La manifestación más frecuente de síntomas relacionados al sueño es el sueño no reparador, que fue referido en el 50% de las observaciones, siendo similar en los 3 grupos. Los pacientes que más refieren cefalea matutina son los de progresión lenta, como se puede ver en la tabla 3. No se encuentran diferencias, estadísticamente significativas, entre la frecuencia de síntomas relacionados a hipoventilación, entre los 3 grupos de pacientes, ni se encontró una correlación con hipoventilación nocturna.

	Rápida	Variable	Lenta	total
Mala calidad de sueño	7 (20.6%)	9 (33.3%)	9 (22%)	25 (24.8%)
Ronquido habitual	13 (37.1%)	8 (26.7%)	20 (47.6)	41 (38.3%)
Apneas presenciadas	6 (17.6%)	7 (22.6%)	13 (31.2%)	26 (24.3%)
Sueño no reparador	19 (54.3%)	15 (48.4%)	17 (40.5%)	51 (47.2%)
Cefalea matutina	3 (13.6%)	6 (25%)	10 (31.3%)	19 (24.4%)
Ortopnea	10 (32.3%)	5 (22.7%)	6 (18.8%)	21 (24.7%)
Insomnio	4 (40%)	4 (33.3%)	3 (15.8%)	11 (26.8%)

Tabla 3. Frecuencia de los síntomas de sueño según los grupos de progresión de

la ENM.

EXPLORACION FISICA:

Cuando se analizó el estado nutricional, se tomó en cuenta que en los pacientes en edades pediátricas, el diagnóstico de desnutrición o sobrepeso se hace de acuerdo a los percentiles publicados por la OMS y una vez ajustados, los grupos son comparables. El grupo de mayor frecuencia entre los pacientes con DMD fue el de desnutrición, por el contrario, en los pacientes con alteraciones de la caja torácica la mayor prevalencia se encontró en la obesidad. Las características nutricionales de las enfermedades restantes se detallan en la tabla 4.

ENM	Desnutrición	Normal	Sobrepeso y obesidad
Distrofia muscular de Duchenne. (n=20)	9(45%)	4(20%)	7(35%)
Alteraciones de la caja torácica (n=19)	4(21%)	7(37%)	8(42%)
Distrofia fascio-escapulo-humeral (n=6)		2(33%)	4 (67%)
Atrofia muscular espinal (n=5)	2 (40%)	3 (60%)	
Distrofia miotónica (n=7)		2 (29%)	5 (72%)
Parálisis cerebral infantil (n=2)		1 (100%)	
Distrofia muscular de Becker (n=3)		2 (66.7)	1 (33.3)
Miopatías mitocondriales (n=4)	1 (33%)	1(33%)	1(33%)
Secuelas de polio (n=2)			2 (100%)
Siringomielia y siringobulbia (n=1)		1 (100%)	
Miopatías metabólicas (n=1)	1 (100%)		
Esclerosis lateral amiorófica (n=3)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Otras poco frecuentes (n=2)		1 (50%)	1 (50%)
Distrofias no especificadas (n=4)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Total (n=79)	19(16.8%)	26 (32.4%)	32 (41.8%)

Tabla 4. Estado nutricional en cada ENM.

Cuando se analizó el estado nutricional de acuerdo a la velocidad de la progresión de la enfermedad neuromuscular se encontró que la mayor prevalencia de desnutrición estaba en el grupo de progresión rápida y de sobrepeso y obesidad en el grupo de progresión variable, como se puede ver en la tabla 5.

	Lenta (n=31)	Variable (n=23)	Rápida (n=23)
Desnutrición	6 (19.4%)	3 (13%)*	10 (43.5%)*
Normal	14 (45.2%)*	7 (30.4%)	5 (21.7%)*
Sobrepeso y obesidad	11 (35.5%)	13 (56.5%)	8 (34.8%)
P =< 0.05			

Tabla 5: Distribución del estado nutricional según progresión de la ENM.

Los valores de oximetría de pulso y presión parcial de CO₂ medida al final de la exhalación durante la valoración inicial se describen en la Tabla 6. Se encontró una mayor desaturación entre los pacientes que padecían una enfermedad de lenta progresión, así como una mayor prevalencia de hipoventilación en ellos mismos. Las diferencias fueron significativas entre el grupo mencionado y el de rápida progresión.

	Rápida	Variable	Lenta	total
Mallampati III y IV	16 (53.3%)	11 (42.3%)	17 (51.5%)	44 (49.4%)
Amígdalas 3 y 4	9 (30%)	1 (3.8%)	10 (29.4%)	20 (22.2%)
SpO₂	94.8 (2.4)*	92.2 (4.7)	89.7 (6.6)*	92.0 (5.4)
ETCO₂	34.4 (4.7)**	38.9 (9.3)	39.3 (5.8)**	37.5 (6.7)
* p= 0.000 ** p= 0.01				

Tabla 6: Vía aérea superior e intercambio gaseoso en el consultorio.

Para determinar el estado de hipoventilación diurna, estudiamos los valores de CO₂ obtenidos por gasometría arterial y CO₂ exhalado (Tabla 7). Tomamos en cuenta también el ajuste para nuestra altitud y la sobreestimación que puede suceder con la técnica de CO₂ exhalado. Con ello, encontramos que la prevalencia de hipoventilación diurna entre nuestros pacientes fue de 45.9% medida por gasometría y 43.9% por ETCO₂ a la valoración inicial por nuestro servicio. Cuando consideramos los grupos de progresión de la enfermedad, encontramos que las cifras de CO₂ no fueron diferentes entre ellos, una vez que se ha instalado la insuficiencia respiratoria hipercápnica.

	Rápida	Variable	Lenta	Total
ETCO₂ (mmHg)	38.3 (3)	43.4 (9.3)	40.4 (5.6)	40.4 (6.1)
CO₂ (mmHg)	44.4 (13.3)	46.3 (13.2)	45.7 (10.8)	45.8 (11.1)

Tabla 7: Valores de CO₂ de acuerdo a la técnica de medición.

FUNCIÓN RESPIRATORIA.

En general se observa que los pacientes con una progresión lenta tienen alteraciones más importantes en las pruebas de función respiratoria, tanto en espirometría como en gasometría. Los valores con diferencias estadísticamente significativas fueron CVF en mililitros, entre los grupos de lenta y rápida progresión con respecto al grupo variable, VEF1 cuando se evalúa en porcentaje del predicho en los grupos de progresión lenta contra rápida. En el intercambio gaseoso se observaron diferencias significativas entre el grupo de progresión lenta y progresión rápida cuando se midió la PaO₂ y la saturación arterial de O₂ cuyos promedios fueron de 55.2 (87.88%) y 64.3 (92.6%) respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos cuando se evaluó la fuerza muscular respiratoria con PiMax y PeMax. Cabe mencionar, que sólo el 25% de los pacientes estudiados contaban con esta variable, respecto a la PeMax, sólo se encontró en el 24% de los casos, es decir una cuarta parte de la población estudiada.

	Lenta	Variable	Rápida
Relación VEF1/CVF	83.5 (13.3)*	89.7 (11.8)	93.22 (6.5)*
CVF mL	1255.3 (601)*	2501 (1160)*	1671.8 (752.9)*
CVF %p	34.8 (19.4)	45.9 (22.6)	47.2 (19.6)
VEF1 mL	1044.7 (575)	2130 (1057)	1523.6 (714.2)
VEF1 %p	33.0 (14.9)*	48.5 (21.2)	50.3 (20.5)*
pH	7.4 (0.02)	7.38 (0.03)	7.41 (0.0)
PaO ₂ mmHg	55.2 (9.0)*	62.5 (10.8)	64.3 (7.8)*
PaCO ₂ mmHg	38.6 (11.1)	41.5 (12.8)	32.6 (7.4)
HCO ₃ mEq	23.5 (5.0)	23.7 (5.7)	20.8 (4.6)
EB	-1.0 (4.0)	-0.5 (4.7)	-2.96 (3.8)
SpO ₂ %	87.88 (3.87)*	90.58 (4.8)	92.6 (4.1)*
PiMax cmH ₂ O	43.6 (30.4)	58.4 (36.8)	49.3 (26.3)
PeMax cmH ₂ O	63.9 (21.3)	59.8 (57.5)	53.1 (43.6)
* p < 0.05			

Tabla 8. Pruebas de función respiratoria de acuerdo a grupos de progresión.

ESTUDIO DE SUEÑO.

Se encontró que en el primer estudio de sueño de la población estudiada, 56 pacientes (49.5%) tuvieron un estudio de sueño estándar, es decir todo el registro diagnóstico; a 50 pacientes (44.2%) se les hizo una intervención ventilatoria en protocolo de noche dividida y a 7 pacientes (6.3%) se les inició el estudio con apoyo ventilatorio. Estos últimos no fueron tomados en cuenta para el análisis de las variables de arquitectura de sueño y eventos respiratorios. En la Tabla 9 se describe la distribución del tipo de PSG de acuerdo a los grupos de progresión.

	Lenta	Variable	Rápida
PSG Basal	21	18	17
PSG Dividida	21	11	18

Tabla 9. Tipo de PSG en los grupos de progresión.

La frecuencia de hipoventilación diurna al momento de la referencia es del 80% de los pacientes con ENM, y solo presentan hipercapnia durante el dormir el 44% de los pacientes. En la tabla 10 se muestra la distribución según el grupo de progresión.

Hipoventilación	Rápida	Variable	Lenta	total
Diurna	27.6 %	50%	54.3 %	43.9%
Nocturna	74.2 %	85.7 %	80.5%	80%
Solo nocturna	46.2 %	23.5%	37.5%	43.8%

Tabla 10. Hipoventilación diurna y nocturna

ARQUITECTURA DE SUEÑO:

Los datos respecto a la arquitectura de sueño se describen en la tabla 10, en general, todos los pacientes tienen alteración de la arquitectura de sueño que se traduce en mala calidad, tiempo total de sueño corto, eficiencia baja, latencias prolongadas, alta proporción de sueño ligero y de tiempo de despierto después del inicio del sueño y fragmentación del sueño con muchos cambios de etapas de sueño y alertamientos tanto espontáneos como respiratorios. No hubo diferencias entre los grupos de progresión.

Variable	PSG basal inicial		
	Lenta (n=21)	Variable (n=18)	Rápida (n=17)
Progresión	Lenta (n=21)	Variable (n=18)	Rápida (n=17)
TST	321 (14)	295 (144.4)	388.3 (101)
Eficiencia	70.9 (23.0)	76.0 (18.2)	74.7 (18.8)
Latencia	63.7 (73.4)	27.1 (23.4)	39.0 (33.4)
Latencia MOR	143.4 (84.4)	150.6 (85.8)	172.3 (80)
WASO	87.3 (86.3)	52.8 (44.8)	81.2 (75.5)
N1 (%)	14.2 (11.1)	13.6 (6.7)	12.7 (5.7)
N2 (%)	48.2 (16.2)	41.1 (13.5)	48.1 (10.4)
N3 (%)	20.0 (13.4)	30.5 (16.0)	25.5 (11.2)
R (%)	17.8 (9.7)	17.3 (10.6)	12.5 (4.4)
Cambios etapa	321.4 (149)	91.2 (41)	107(31.3)
Alertamientos espontáneos	12.09 (7.1)	12.1 (13.5)	11.9 (7.4)
Alertamientos respiratorios	11.28 (15.8)	5.4 (9.02)	5.2 (8.5)
Media (SD)			

Tabla 10. Variables de sueño en la PSG basal.

EVENTOS RESPIRATORIOS

Para hacer el análisis de los eventos respiratorios consideramos importante hacer una diferencia entre los pacientes que se estudiaron en una polisomnografía diagnóstica y en un protocolo dividido. La parte diagnóstica de los pacientes estudiados en una PSG dividida se contrasta en el segundo grupo de la tabla 11, donde se resume la frecuencia de los eventos respiratorios divididos por estratos de gravedad.

Las diferencias significativas encontradas entre grupos son las relacionadas a los eventos de desaturación y saturación promedio, en donde las principales diferencias se observaron entre los grupos de lenta y rápida progresión. En cuanto al estado ventilatorio, hubo diferencias significativas entre los grupos de lenta y rápida progresión cuando se abordaron por una PSG dividida. En general, el intercambio gaseoso se observa más alterado en los grupos de lenta progresión.

	PSG basales iniciales			PSG divididas iniciales		
	Lenta	Variable	Rápida	Lenta	Variable	Rápida
IAC	2.7 (3.1)	1.4 (4.4)	1.5 (4.4)	0.5 (0.9)	1.5 (4.4)	2.3 (3.4)
IAO	19.8 (34.2)	1.3 (1.2)	2.9 (6.5)	10.2 (19.3)	1.3 (1.2)	11.5 (15.7)
IAM	4.7 (8.9)	0.0 (0.1)	1.1 (2.8)	0.5 (0.8)	0.0 (0.1)	1.2 (1.8)
IH	14.9 (18.5)	6.1 (5.9)	5 (5.5)	17.3 (21.9)	6.1 (5.9)	22.3 (23.7)
IAH	33.2 (48.8)	8.0 (6.3)	7.8 (10.2)	27.4 (34.5)	8 (6.3)	32 (32.4)
ID	22.7 (27.2)*	8.4 (11.1)	8.9 (6.0)*	36.5 (45.1)*	8.4 (11.1)*	9.8 (15.8)*
SpO2 prom	88.5 (6.2)*	89.5 (5.2)	92.2 (2.1)*	83.3 (9.4)*	89.5 (5.2)	90 (4.2)*
CO2 basal	38.2 (3.6)	40.3 (5.5)	36.7 (2.4)	41 (6.3)*	40.3 (5.5)	31.4 (3.7)*
CO2 max	45.1 (4.3)	47.7 (6.6)	43.5 (3.6)	53 (14.8)	47.7 (6.6)	46.1 (4.5)
CO2 prom	41.5 (3.5)	41.8 (4.1)	40.8 (2.4)	46.9 (12.5)	41.8 (4.1)	43.7 (3.7)

* **p < 0.05.** IAC: índice de apnea central, IAO: índice de apnea obstructiva, IAM: índice de apnea mixta, IH: Índice de hipopneas, IAH: índice de apnea hipopnea, ID: índice de desaturaciones, SpO2 prom: SpO2 promedio durante el sueño, etCO2 basal, CO2 max: etCO2 máximo durante el sueño, CO2 prom: etCO2 promedio en sueño

Tabla 11. Eventos respiratorios entre grupos de progresión y de acuerdo a tipo de PSG.

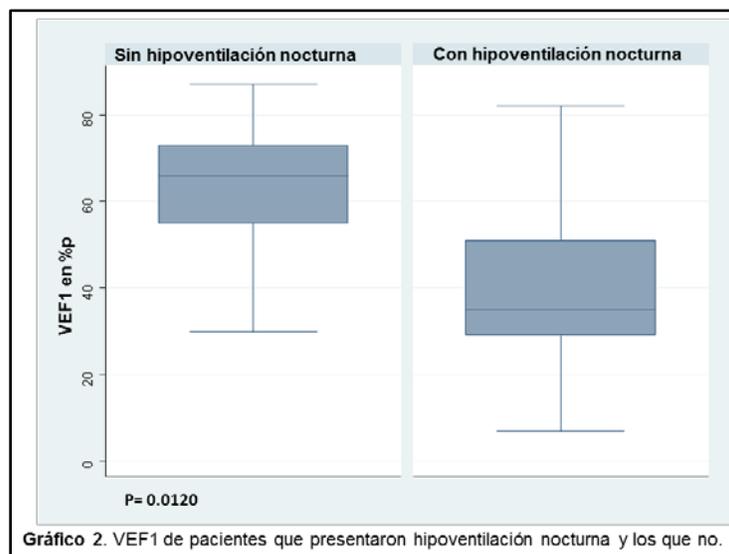
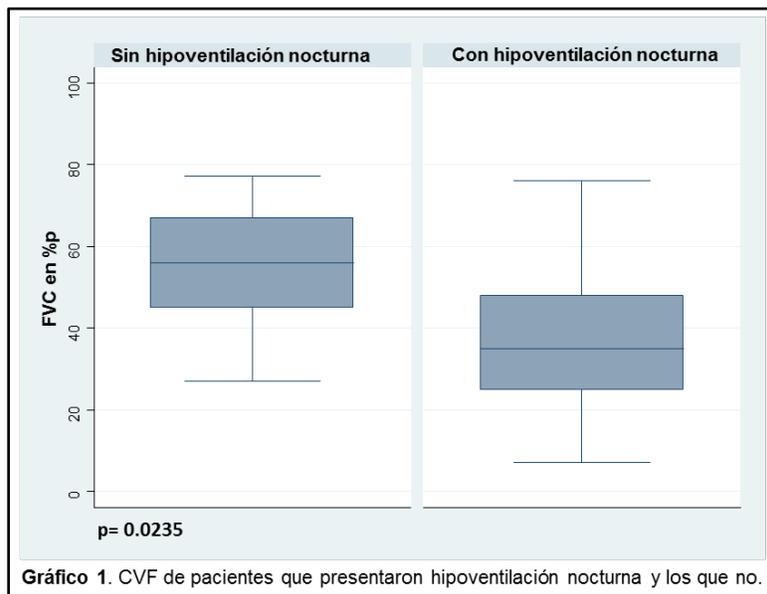
En la tabla 12 se resumen las duraciones promedio y máxima de los eventos respiratorios en los estratos de gravedad y no se encontraron diferencias significativas.

	Lenta	Variable	Rápida
AO duración promedio	21.7 (33.3)	31.7 (85)	16.2 (6.7)
AO duración máx	22.7 (8.7)	32.7 (36.5)	28 (19.9)
AC duración promedio	12.2 (2.6)	17.1 (13.2)	11.5 (1.8)
AC duración máx	16.5 (7.1)	26.8 (31)	14.2 (4.3)
AM duración prom	18.3 (4.4)	23.5 (20)	15.3 (8.8)
AM duración máx	20.5 (5)	26.4 (23.6)	20.6 (17.3)
H duración prom	16.4 (3.8)	23.8 (38)	20.1 (23.7)
H duración máx	32.2 (23.2)	37.2 (29.8)	34.2 (19.8)
* p < 0.05			

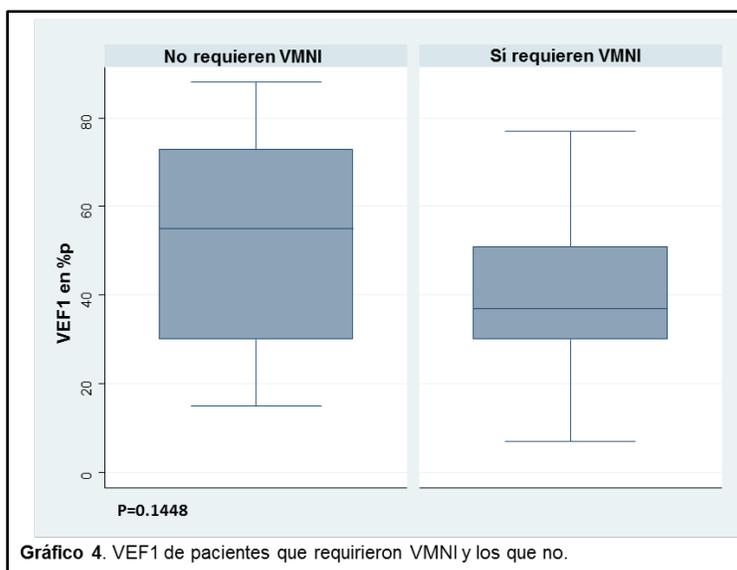
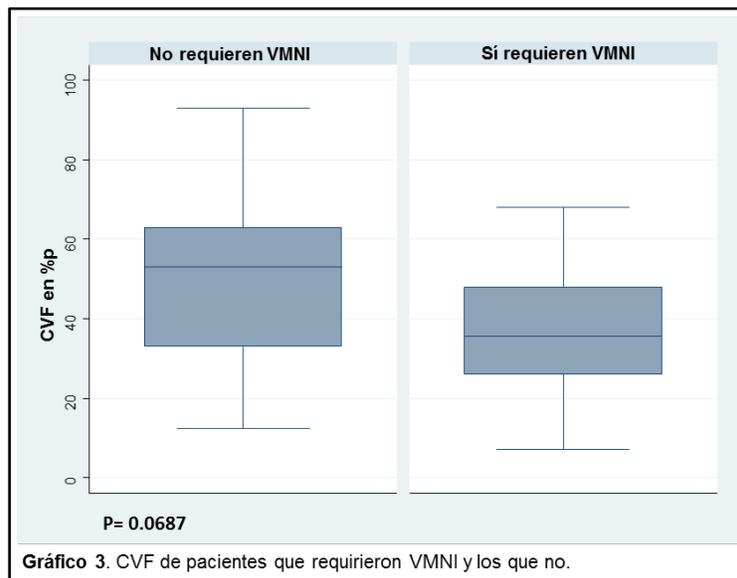
Tabla 12. Duraciones de los eventos respiratorios por grupos de progresión.

RELACION ENTRE PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA Y ESTUDIO DE SUEÑO.

En el gráfico número uno se muestran las diferencias en CVF entre los pacientes que observaron hipoventilación nocturna y los que no, cuando se compararon, la p resultó significativa entre los grupos mencionados. Asimismo, se encontraron diferencias significativas en el VEF1 en los grupos mencionados.



Cuando se compararon los grupos de acuerdo al requerimiento de VMNI una vez hecho el estudio de sueño, si bien no se encontraron diferencias significativas, pero sí encontramos una tendencia a que el deterioro de las PFR requerirán en más casos de VMNI.



En la tabla 13 se muestran los coeficientes obtenidos cuando se analizó la relación entre las pruebas de función respiratoria y los valores del intercambio gaseoso y

eventos respiratorios en la PSG. Esta tabla resume los datos de todos los pacientes sin distribuirlos de acuerdo a la velocidad de progresión de la ENM. Se encontró que la CVF tiene una buena correlación con la saturación promedio durante el sueño, y todos los valores sanguíneos de la GA diurna. Estos datos se analizaron también por estratos de progresión, encontrando que la significancia más importante está dada por el grupo de progresión variable, en donde la r entre la CVF expresada en porcentaje del predicho y el etCO2 fue de -.83, con el IAH fue de .63 y con el CO2 máximo en la PSG fue de -.73 con una correlación significativa al nivel de 0.05 en todos los casos. En el gráfico

	IAH	IDO	etCO2 prom	etCO2 max	SpO2 prom	CO2 GA	O2 GA	HCO3	EB
CVF	.20	-.18	-.27	-.37	.54**	-.56**	.60**	-.50**	-.46*
VEF1	.16	-.16	-.17	-.33	.55**	-.53	.54	-.41	-.37
PiMax	.31	-.44	.040	-.117	.32	.20	.24	-.13	.02
PeMax	.12	.03	-.13	.10	.29	-.07	.15	-.05	-.2
* p <0.05, ** p < 0.01									

Tabla 13. Correlación entre variables de PFR y PSG en el grupo de progresión rápida.

DISCUSIÓN

Estudiamos un grupo heterogéneo de 113 pacientes con ENM, enviados para valoración por sospecha de TRD, a una altitud moderada sobre el nivel del mar. Más del 50% de los diagnósticos estuvieron explicados por 3 patologías como son DMD, alteraciones de la caja torácica y distrofia fascioescapulohumeral, con una edad promedio de 22.9 años, con mayoría del sexo masculino en casi todas las enfermedades neuromusculares. Los pacientes fueron agrupados según la progresión de la ENM en 3 grupos, de rápida (n=35), variable (n=34) y lenta progresión (n=44). Cabe destacar que la mayor parte de las referencias, cuentan con un número más limitado de pacientes, y en su mayoría están constituidos por enfermedades de rápida progresión. Una de las fortalezas de nuestra serie es que los grupos de progresión se encuentran similares en número, y esto los hace comparables.

En cuanto a los síntomas respiratorios relacionados a TRD, se encontró que independientemente de la progresión de la ENM, el síntoma más frecuente es el sueño no reparador, refiriéndose en más del 50% de los casos; uno de cada cuatro pacientes refieren mala calidad del sueño. Las diferencias en la frecuencia de cada uno de los síntomas, según el grupo de progresión, no fueron estadísticamente significativas. No se pudo establecer una correlación entre los síntomas referidos por el paciente y la presencia de hipoventilación durante el sueño. Craig y colaboradores (11), reportaron un grupo de pacientes con DMD, y tampoco encontraron una correlación de los síntomas con el TRD, por lo que podría sugerir, que los síntomas son poco útiles para predecir la presencia de hipoventilación durante el sueño.

En la literatura, se refiere que los pacientes con ENM, principalmente DMD, tienen obesidad o sobrepeso, relacionado a un estilo de vida sedentario. Incluso se ha relacionado la presencia de obesidad y la circunferencia del cuello, como un factor que participa en los eventos obstructivos en el grupo de pacientes con ENM (27) En nuestra población el 41.6% tenían obesidad y sobrepeso. No se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de progresión. Sin embargo, nosotros encontramos dentro del grupo de progresión rápida, donde se encuentran los pacientes con DMD, una prevalencia de desnutrición mayor al 40% de los pacientes, y este resultado si es estadísticamente significativo, al compararse con el resto de los grupos. Una posible explicación, es que el 50% de los pacientes con DMD, se encuentran entre los dos estratos socioeconómicos más bajos, determinados por la clasificación de trabajo

social de nuestro Instituto . Lo que nos obliga a considerar la parte nutricional, como parte del manejo integral de este grupo de pacientes.

A la valoración inicial, con ajuste por la altitud, el 44% de nuestros pacientes presentan hipoventilación diurna, El grupo que presentó mayor alteración en el intercambio gaseoso fue el de progresión lenta, con una SatO₂ 89% y un etCO₂ de 34 mmHg, siendo estadísticamente significativo, las dos variables al compararse con el resto de los grupos. Cabe pensar, que los pacientes con progresión lenta se encuentran con un deterioro respiratorio mayor, que los pacientes de progresión rápida. Nosotros consideramos que el paciente con progresión rápida no presentarán grados tan avanzados de insuficiencia respiratoria, antes de presentar otra complicación respiratoria, como infecciones y cardiopatía, que limitan su supervivencia.

Coincidiendo con la naturaleza progresiva de la falla respiratoria, que aparece en etapas iniciales durante el sueño, la prevalencia de hipoventilación nocturna fue aun mayor, alrededor del 80% de todos nuestros pacientes, comparada con la diurna que fue del 40%. Al análisis por grupos separados, fueron los pacientes con progresión rápida los que presentaban hipoventilación diurna en menor porcentaje.

En todos los pacientes, se demostró un patrón espirométrico sugestivo de restricción. En la mayor parte de los casos esta restricción sugiere grave, con un porcentaje del predicho menor del 50%. Esta cifra es importante pues la literatura refiere que una CVF < 50% es indicación de iniciar VMNI (16). Los pacientes con progresión lenta preservan más el porcentaje de VEF1, en comparación con los progresión rápida, que es el grupo más afectado, con un porcentaje del predicho promedio del 33%.

Aun cuando el estudio estándar para los TRD en esta población de pacientes sigue siendo la PSG basal, en nuestro centro debido a las condiciones de los pacientes y la saturación de nuestra lista de espera, en muchos casos se realiza un protocolo dividido. Quedará como uno de los objetivos evaluar si hay una diferencia derivada del protocolo realizado.

Conociendo que la arquitectura de sueño, se modifica al realizar un estudio basal o dividido, y que ambas arquitecturas no son comparables, nuestra descripción ha tomado en cuenta solo los datos disponibles de PSG basales, al hacerlo así nuestros grupos de progresión se observaron similares. En general, podemos observar que todas las

variables relacionadas a la calidad de sueño objetiva, se encuentran alteradas. Por ejemplo, la eficiencia de sueño se encuentra alrededor del 70% en todos los grupos. Ambas latencias, a sueño sostenido y MOR, se encuentran prolongadas, destacando aun más que la latencia a MOR, en el grupo de progresión rápida es de casi 3 horas, en un grupo conformado principalmente por pacientes en edades pediátricas. Los tres grupos pasan en promedio casi una hora de WASO. Con todo ello observamos considerablemente el sueño profundo, a expensas de la estadio 2. La fragmentación del sueño, evaluada por el número de cambios en las etapas de sueño, también es muy importante, sobre todo en el grupo de progresión lenta. En conclusión, todas estas alteraciones que impactan en la calidad objetiva de sueño, nos pueden explicar la alta frecuencia referida de sueño no reparador y mala calidad del mismo. Si bien todos los pacientes observan estas alteraciones, no hay diferencias entre los grupos de progresión.

Los eventos respiratorios que definen a los TRD, se analizaron en ambos abordajes de estudio, es decir basales y divididos, por separado. El índice de apnea hipopnea, no mostró diferencias entre los grupos de progresión, así como ninguno de los factores del que se deriva. En donde si se observa diferencias significativas es en las variables de intercambio gaseoso durante el sueño. Por ejemplo, el índice de desaturaciones es diferente, entre los grupos de progresión lenta o rápida, cuando se observan ambos abordajes. La saturación promedio durante el sueño, refleja el mismo comportamiento que el índice de desaturaciones. Nuevamente, el intercambio gaseoso, ahora durante el sueño, refleja gran impacto en pacientes de lenta progresión.

Al observar la duración promedio de los eventos, cabe mencionar que el grupo de progresión rápida está conformado en su gran mayoría por pacientes en edades pediátricas, en quienes la clasificación de los eventos se realiza de acuerdo a los ciclos respiratorios más cortos, por lo que una duración promedio de apnea de 16.2 segundos e hipopnea de 20.1 segundos son eventos de considerable gravedad.

Un aspecto de gran interés cuando se habla de ENM, es saber en qué momento debe iniciarse el soporte ventilatorio y ya en muchos estudios, se ha intentado hacer correlaciones entre las pruebas de función respiratoria y la hipoventilación nocturna. La CVF se mostró diferente significativamente entre los grupos, con y sin hipoventilación nocturna, hallazgo importante ya que estos pacientes no presentaban insuficiencia respiratoria diurna. La literatura refiere que iniciar la VMNI en este punto puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida, retrasando la progresión de la hipercapnia a la vigilia.

Un resultado similar se observó con el VEF1. Cuando estas variables se compararon entre los grupos que requieren y no requieren VMNI esta misma tendencia se observó, pero los resultados no fueron significativos.

Finalmente, al realizar la correlación de la insuficiencia respiratoria durante el sueño con las pruebas de función respiratoria, encontramos correlaciones buenas con la CVF, esto a niveles de significancia importantes.

CONCLUSIONES

- Considerar la velocidad de progresión de las ENM es importante al estudiar la insuficiencia respiratoria crónica y sus complicaciones.
- Hacen falta medidas para mejorar la calidad del sueño de estos pacientes.
- La espirometría sigue siendo el estudio de función respiratoria que mejor correlaciona con las alteraciones en el intercambio gaseoso diurno y nocturno.
- Los TRD son altamente frecuentes al momento de la referencia a nuestro Servicio, más del 80% y requieren VMNI en el mismo porcentaje.
- Es necesario establecer un protocolo diagnóstico y de tratamiento que homogenice y mejore la atención de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kryger, Meir H. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia : Elsevier, 2011.
2. Giacomo Della Marca, Roberto Frusciante, Catello Vollono, Serena Dittoni, Giuliana Galluzzi, Cristina Buccarella, Anna Modoni, Salvatore Mazza, Pietro Attilio Tonali, Enzo Ricci. *Sleep quality in Fascioscapulohumeral muscular dystrophy*. Journal of the Neurological Sciences 2007; 263: 49-53.
3. L. C McKay, A. Atalla, M.J Morrell. *Physiology and neural control of breathing during sleep*. Eur Respir Mon 2010; 50 1 -16.
4. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic & Coding Manual*. 2005.
5. Labanoski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. *Sleep and neuromuscular disease: Frequency of sleep - disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population*. Neurology 1996; 1173 - 1180.
6. Raanan Arens, Hiren Muzumbar. *Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases*. Pediatrics Reviews 2010; 11: 24 - 30.
7. Piper, Amanda. *Sleep Abnormalities Associated with Neuromuscular Disease: Pathophysiology and Evaluation*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 3: 211 - 219.
8. M. W. Nicolle, D. Phill. *Sleep and Neuromuscular Disease*. Semin Neurol 2009;29: 429 - 437.
9. Yasmin Khan, John Z Heckmatt. *Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy*. Thorax 1994; 49: 157 - 161.
10. Romigi A, Izzi F, Pisani V, Placidi F, Pisani LR, Marciani MG, Corte F, Panico MB, Torelli F, Uasone E, Vitrani G, Albanese M, Massa R. *Sleep disorders in adult - onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study*. Eur J Neurol 2011; 11.
11. Craig A Hukins, David R. Hillman. *Daytime Predictors of Sleep Hypoventilation in Duchenne Muscular Dystrophy*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 166 - 170.

12. J. M. Shneerson, A.K. Simonds. *Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders*. Eur Respir J 2002; 20: 480 - 487.
13. Dominique Robert, Laurent Argaud. *Non - invasive positive ventilation in the treatment of sleep - related breathing disorders*. Sleep Medicine 2007;8: 441 - 452.
14. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, et al. *Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy*. Thorax 1998; 53: 949 - 952.
15. Annane D, Chevrolet JC, Chevret S, et al. *Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; 2: CD001941.
16. Conference, Consensus. *Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report*. Chest 1999;116: 521c-34.
17. Statement, ATS Consensus. *Respiratory Care of The Patient with Duchenne Muscular Dystrophy*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 456 - 465.
18. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, et al. *Randomized controlled trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy*. Lancet 1994; 343: 1600 - 1604.
19. S Ward, M Chatwin, S Heather, A K Simonds. *Randomised controlled trial of non - invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia*. Thorax 2005; 60: 1019 - 1024.
20. M. Dreher, I. Rauter, J. Storre, J. Geiseler, W. Windisch. *When should home mechanical ventilation be started in patients with different neuromuscular disorders?*. Respirology 2007; 12: 749 - 753.
21. Phillips, Quinlivan, Edwards. *Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2191 – 2194.
22. N. Ambrosino, N Carpené, M. Gherardi. *Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults*. Eur Respir J 2009; 34: 444 – 451
23. Conrad Iber, Sonia Ancoli – Israel, Andrew L. Chesson, Stuart F. Quan. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events 2007*
24. Rogelio Pérez – Padilla, Juan Carlos Vázquez. *Normal Breathing During Sleep at an Altitud of 2,240 Meters*. Archives of Medical Research 2002; 33: 489 – 494

25. Martha Torres Fraga, Armando Castorena Maldonado, Jose Luis Carrillo, Margarita Reyes Zuñiga, Luis Torre Bouscoulet. Sueño en Enfermedades Neuromusculares. En prensa
26. Christophe Perrin, Carolyn D'Ambrosio, Alexander White, Nicholas S. Hill. Sleep in Restrictive and Neuromuscular Respiratory Disorders. *Seminars in Respiratory and Critical Care Med* 2005; 26: 1: 117 – 130
27. Hsu AA, Staat BA. Postpolio sequelae and sleep – related disordered breathing. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 216 – 224

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Alertamiento: Se refiere a un cambio abrupto de la actividad electroencefalográfica de por lo menos 3 segundos, precedido por lo menos por segundos de sueño estable (23).

Apnea: Interrupción del flujo de aire en la vía aérea, que dura al menos 10 segundos en adultos, o el equivalente a 2 respiraciones en niños.

Desnutrición: En edad pediátrica cuando se encuentra IMC menor al percentil 5, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y en adultos $IMC \leq 18$.

Eficiencia de sueño: División entre el tiempo total de sueño y el tiempo total de luces apagadas.

Hipopnea: Reducción específica al flujo de aire que dura al menos 10 segundos en adultos o el equivalente a 2 respiraciones en niños.

Hipoventilación diurna: $EtCO_2 > 38$ mmHg, considerando la subestimación del CO_2 exhalado y > 35 mmHg medido por gasometría arterial, considerando el ajuste de la actitud en de la ciudad de México.

Hipoventilación nocturna: $EtCO_2$ promedio durante la polisomnografía > 38 mmHg y/o un aumento del $etCO_2$ durante la noche (24).

Latencia a sueño: Tiempo expresado en minutos, a partir de luces apagadas hasta el inicio del sueño

Latencia a MOR: Tiempo expresado en minutos, a partir de la primera época de sueño hasta la primera época de MOR.

Obesidad: En edad pediátrica cuando se encuentra IMC por arriba del percentil 95, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y en adultos IMC mayor o igual 30.

Peso normal: En edad pediátrica cuando se encuentra IMC entre el percentil 5 al 85, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y en adultos IMC entre 18 y 24.9.

Sobrepeso: En edad pediátrica cuando se encuentra IMC entre el percentil 86 y 95, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y en adultos IMC entre 25.1 y 29.9.

Tiempo total de sueño: Suma de las etapas de sueño N1, N2, N3 y sueño MOR, expresada en minutos.

Tiempo total de luces apagadas: Tiempo expresado en minutos, que el paciente se encuentra en cama.

WASO: Tiempo de despierto después del inicio de sueño, expresado en minutos.