



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**Título del Proyecto:
Efecto de la Ventilación Mecánica no Invasiva Durante el Sueño
Sobre el Control Central de la Respiración en Pacientes con
Distrofia Miotónica tipo 1**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
Martha Guadalupe Torres Fraga**

**Tutor Principal:
Dr. José Rogelio Pérez Padilla.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío
Villegas.**

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2016



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.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A los pilares que soportaron cada día de este proyecto codo a codo junto a mí:

- MADRE: Por tu inmenso amor y oraciones siempre fieles.
- HÉCTOR: Por tu amor, sostén y tolerancia que no saben de límites conmigo.
- JOSÉ LUIS: Por tu afecto, apoyo y enseñanza sin reservas, aún en las peores circunstancias.

A los afectos que en la distancia siempre me acompañan;

- HERMANO: Siempre juntos y cómplices.
- MÓNICA: Mi hermana de mente y espíritu.
- BLANCA: Mi pequeña y dulce hermanita.

A mis profesores:

- DR. PÉREZ: Sin usted esto simplemente no sería.
- ARMANDO: Gracias por tu impulso para alcanzar la obra que más amo.
- LUIS: Gracias por tu apoyo a la investigación.
- OSCAR HDZ: Gracias por la confianza y apoyo que depositaste en mí.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TUTOR PRINCIPAL

Dr. José Rogelio Pérez Padilla.

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA

Dr. José Rogelio Pérez Padilla.

ALUMNO

Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga

JURADO

Dr. José Rogelio Pérez Padilla. Investigador en ciencias médicas, Clínica de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Dr. Luis Torre Bouscoulet. Subdirector de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Dr. Oscar Hernández Hernández. Investigador en ciencias médicas, Laboratorio de Genética y Genómica del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dra. Matilde Valencia Flores. Jefe de Departamento, Clínica de Sueño. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital De Pediatría, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias CMN SXXI.

RESUMEN

La Distrofia Miotónica tipo 1 (DiMi1) es una enfermedad neuromuscular autosómica dominante y es la más frecuente de las distrofias en el adulto. Su mortalidad está estrechamente relacionada a insuficiencia respiratoria crónica. La hipoventilación crónica no correlaciona con el deterioro en la fuerza de los músculos respiratorios y se cree que es por una alteración en la respuesta ventilatoria central a la hipercapnia. Se ha propuesto que la VMNI utilizada durante el sueño es capaz de mejorar la sensibilidad del centro respiratorio al bióxido de carbono pero esto no se ha demostrado. La pregunta central de investigación será: ¿Cuál es el efecto de la VMNI sobre el control central de la respiración en pacientes con DM1? La hipótesis que se propone es que en pacientes con distrofia miotónica, la VMNI nocturna por tres meses aumentará la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en 500 mL/min/mmHg. Los objetivos del trabajo serán la validación de la prueba de respuesta ventilatoria en un grupo de jóvenes sanos, que servirán para comparar y medir el efecto de la VMNI sobre la respuesta ventilatoria a la hipercapnia aguda en pacientes con DiMi1.

Se reclutaron 40 sujetos jóvenes sanos, a los cuales se les realizó en dos ocasiones la prueba de reto hipoxémico y en dos ocasiones el reto hipercápnic. La pendiente de respuesta a la hipoxemia en el grupo fue de **1.67 ± 1.3** (IC 1.38 a 1.97) L/min/% y la de hipercapnia se encontró en **3.19 ± 1.59** (IC 2.84 a 3.55) L/min/mmHg, observando diferencia estadística en la prueba de hipoxemia entre hombres y mujeres y marginal en la de hipercapnia. La correlación entre la primera y segunda pruebas fue 0.82 (IC 0.72 - 0.91), $p=0.000$ y de 0.76 (IC 0.63 - 0.9), $p=0.000$ para las pruebas de hipoxemia e hipercapnia respectivamente. La diferencia de medias se encontró en 140 mL y 38 mL respectivamente. Finalmente, la pendiente de respuesta ventilatoria entre los pacientes con Distrofia Miotónica se encontró en **0.20 ± 0.25** L/min/% para la hipoxemia y en **0.35 ± 0.41** L/min/mmHg para la hipercapnia.

En conclusión, las pruebas de respuesta ventilatoria a retos químicos agudos en nuestra altitud son semejantes a lo observado en otras poblaciones y los pacientes con distrofia Miotónica Tipo 1 exhiben respuestas muy bajas durante las mismas.

ÍNDICE

Portada	
Resumen ejecutivo	
Capítulo 1. Introducción	1
Capítulo 2. Marco teórico	2
Generalidades del proceso respiratorio	2
Control de la respiración	4
Evaluación del control ventilatorio	12
Tiempo de apnea	14
Análisis del patrón respiratorio	15
Carga Mecánica	15
Ventilación minuto a estímulos químicos	16
Distrofia miotónica tipo 1	17
Distrofia miotónica tipo 1 y control central de la respiración	18
Ventilación mecánica no invasiva y control central de la respiración	19
Capítulo 3. Planteamiento del problema	20
Capítulo 4. Justificación	21
Capítulo 5. Objetivos	22
Capítulo 6. Hipótesis y Diseño	23
Capítulo 7. Sujetos del estudio	24
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	25

Capítulo 8. Metodología	24
1ª fase: Construcción del equipo y validación de la prueba.	24
2ª fase: Respuesta ventilatoria en pacientes con Distrofia M. Tipo 1	33
Análisis estadístico y cálculo de muestra	37
Consideraciones éticas	38
Capítulo 9. Resultados	39
Valores de respuesta ventilatoria en sujetos sanos	39
Validación de las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos	43
Respuesta ventilatoria en pacientes con Distrofia Miotónica	47
Capítulo 10. Discusión	51
Capítulo 11. Conclusiones	55
Capítulo 12. Referencias	56
Capítulo 13. Anexos	59

Índice de gráficos

Número	Página
Gráfico 1: Valores promedio de tiempo de apnea.	14
Gráfico 2: Sistema para realizar pruebas de respuesta ventilatoria	27
Gráfico 3: Sistema construido	27
Gráfico 4: Prueba individual de respuesta ventilatoria a la hipercapnia normoxémica	28
Gráfico 5: Prueba individual de respuesta ventilatoria a la hipoxemia isocápnic	29
Gráfico 6: Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en sujetos controles.	40
Gráfico 7: Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en sujetos controles	41
Cuadro 1: Pendiente de respuesta a las pruebas de respuesta ventilatoria	42
Cuadro 2: Síntomas durante las pruebas de respuesta ventilatoria.	43
Gráfico 8: Correlación de las pendientes obtenidas entre la prueba 1 y 2 al estímulo hipoxémico en sujetos controles	44
Gráfico 9: Diferencia de medias, entre las pendientes a la hipoxemia en pruebas 1 y 2 en sujetos controles por el método de Bland y Altman	44
Gráfico 10: Correlación de las pendientes obtenidas entre la prueba 1 y 2 al estímulo hipercápnic en sujetos controles.	45
Gráfico 11: Diferencia de medias, entre las pendientes a la hipercapnia en pruebas 1 y 2 en sujetos controles por el método de Bland y Altman.	46
Cuadro 3: Condiciones funcionales de los pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1	47
Gráfico 12: Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en Distrofia Miotónica Tipo 1.	48
Gráfico 13: Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en Distrofia Miotónica tipo 1.	49

Cuadro 4: Respuesta ventilatoria reportada en la literatura	52
Gráfico 14 A y B. Comparación de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia entre controles y pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1	53

CAPÍTULO 1.

INTRODUCCIÓN

La Distrofia Miotónica Tipo 1 es la enfermedad neuromuscular más frecuente en adultos en nuestro medio, ya que se trata de una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante y que progresa después de la edad reproductiva de los sujetos. Hasta el momento, la principal causa de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes es la insuficiencia respiratoria, que clásicamente es tipo 2 ó hipercápnica. A diferencia de otras enfermedades neuromusculares, la insuficiencia respiratoria en muchas ocasiones no correlaciona con la debilidad muscular en este grupo de pacientes, por lo que se sospecha que existe una alteración en el control central de la respiración como causa predisponente a la hipercapnia crónica. Se postula que la Ventilación Mecánica No Invasiva durante el sueño, podría funcionar como “reeducador” del centro respiratorio al normalizar la ventilación nocturna y servir como marcapaso durante la respiración durante el sueño, pero existe muy poca información al respecto y principalmente en este grupo de pacientes, lo que se pone de manifiesto al mejorar la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos, como medida de control central de la respiración.

Por otra parte, la respuesta ventilatoria en nuestra población no suele medirse en forma rutinaria, el último registro de este estudio en nuestra población data de 1998, por lo que de inicio, para poder realizar la medición y comparación de la respuesta ventilatoria en pacientes bajo tratamiento, deberemos construir y validar el método publicado para realizar estas pruebas en un grupo de jóvenes sanos, que servirán así mismo como grupo de comparación para los pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1.

Conocer los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades es crucial para intentar predecir la historia natural de las enfermedades y proponer opciones de tratamiento que de manera temprana puedan prevenir con alto costo e impacto en los enfermos.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

Generalidades del proceso respiratorio.

La respiración es el proceso fisiológico por medio del cual los organismos aerobios pueden obtener el oxígeno necesario para la realización de sus funciones biológicas. Por esta misma vía, el bióxido de carbono generado en las señaladas vías metabólicas es eliminado del organismo.

En el ser humano, la respiración requiere la función de un conjunto de órganos y estructuras que corrientemente se conocen como sistema respiratorio. De una forma bosquejada, los principales componentes del sistema respiratorio se pueden integrar de la siguiente forma:

- Control de la respiración. Que integra estructuras en la corteza cerebral, el hipotálamo, un grupo de neuronas especializadas en el tallo cerebral, y un grupo de sensores a estímulos bioquímicos, que se localizan tanto en el SNC, como en vasos sanguíneos periféricos de interés.
- Vías aéreas. Para que el movimiento de los gases pueda llevarse a cabo, se requiere de una serie de vías de conducción entre el medio ambiente y el área de intercambio de gases en la membrana alveolo-capilar. La vía aérea se ha dividido en tracto superior e inferior, ambos segmentos deben mantener condiciones de tono muscular
- Fuelle mecánico: El trabajo dinámico de llevar los gases hacia el organismo para continuar con el intercambio gaseoso, es efectuado por un conjunto de estructuras musculares y óseas, todas bajo la sincronización del control de la respiración. De entre ellos destaca el diafragma, el principal músculo respiratorio, que en condiciones de mayor demanda requiere de un grupo de músculos accesorios localizados en cuello, tórax y abdomen. La caja del tórax contribuye modificando su

estructura en cada movimiento respiratorio para incrementar su diámetro y volumen total, proporcionando el continente de diferentes cantidades del gas que servirá en el proceso respiratorio.

- Difusión de los gases. Para continuar en el ciclo respiratorio, la difusión de los gases requiere la integridad de la estructura formada por el epitelio alveolar, el intersticio y los capilares pulmonares, que se conoce como membrana alvéolo-capilar.
- Transporte de gases. Para mover los gases desde el sitio de intercambio (hematosis) hasta los tejidos se requieren dos importantes componentes: el medio de transporte y la bomba circulatoria.
 - La hemoglobina es la proteína encargada del transporte del oxígeno desde los lechos pulmonares hasta los tejidos, sin este medio de transporte, el proceso respiratorio no podría concluirse.
 - Bomba circulatoria. El movimiento de la hemoglobina así mismo requiere que la bomba circulatoria genere movimiento de la sangre que se encuentra oxigenada en el sentido de los tejidos, y que la sangre con mayor contenido de bióxido de carbono sea llevada hacia la circulación menor para su difusión al medio ambiente. El corazón como bomba y el tono vascular son determinantes importantes en el trabajo mencionado.

Como se ha delineado hasta ahora, la respiración es un proceso complejo que requiere la función integrada de gran cantidad de estructuras a diferentes niveles del organismo. En el presente trabajo estudiaremos la primera parte este proceso: el control de la ventilación. En principio nos enfocaremos al análisis del control de la respiración en condiciones fisiológicas, posteriormente nos orientaremos al control de la respiración en un grupo particular de enfermos que, como veremos, presentan una serie de alteraciones respiratorias entre las que destacan aquéllas relacionadas al control de la respiración y finalmente relacionaremos el control de la respiración con una terapia que pretende corregir los cambios ventilatorios generados por la enfermedad, es decir la ventilación mecánica no invasiva a largo plazo.

Control de la respiración.

En general se acepta que el control de la respiración es un asunto complejo y multifactorial y que en algunas circunstancias fisiológicas (como el ejercicio) u otras patológicas, aún plantea incógnitas acerca de qué procesos intervienen en mayor o menor medida para intentar ajustar la respiración a las necesidades del organismo.

Para comenzar, conviene anotar que el término “control de la respiración” resulta ambicioso en términos generales, pues con base en su definición más simple, entenderíamos que existe un control que garantizaría el preciso nivel en las presiones parciales de oxígeno y bióxido de carbono que se encuentran en los tejidos. No es así, la realidad es que el principal mecanismo que el sistema respiratorio y su sistema de control puede ofrecer para intentar ajustar dichas presiones de gas, es la cantidad de gas que se moviliza entre el medio ambiente y el sujeto, es decir, la ventilación alveolar.^{yo}

En la regulación de la ventilación alveolar están involucrados mecanismos voluntarios e involuntarios. Estos mecanismos se encargan de generar, mantener y adecuar la ventilación a las diversas necesidades metabólicas. Todo esto se debe llevar a cabo con mínimas modificaciones de la acidez y de la PaCO_2 , constantes del medio interno en todo organismo de sangre caliente.¹

El ritmo respiratorio es el resultado de un complejo mecanismo neurogénico modulado por aferencias muy variadas como el estado ácido - base, los músculos respiratorios, los pulmones, el tórax, la corteza cerebral. Sobre bases puramente descriptivas podemos esquematizar a las estructuras que intervienen en el control de la ventilación en tres grupos:

- Sensores, que colectan la información y la transmiten hacia el
- Controlador en el sistema nervioso central, que integra la información y a su vez, envía impulsos a los
- Efectores, o sea los músculos respiratorios, que al final son los generadores de la ventilación alveolar.

En la figura siguiente, se esquematizan los elementos del sistema de control respiratorio:

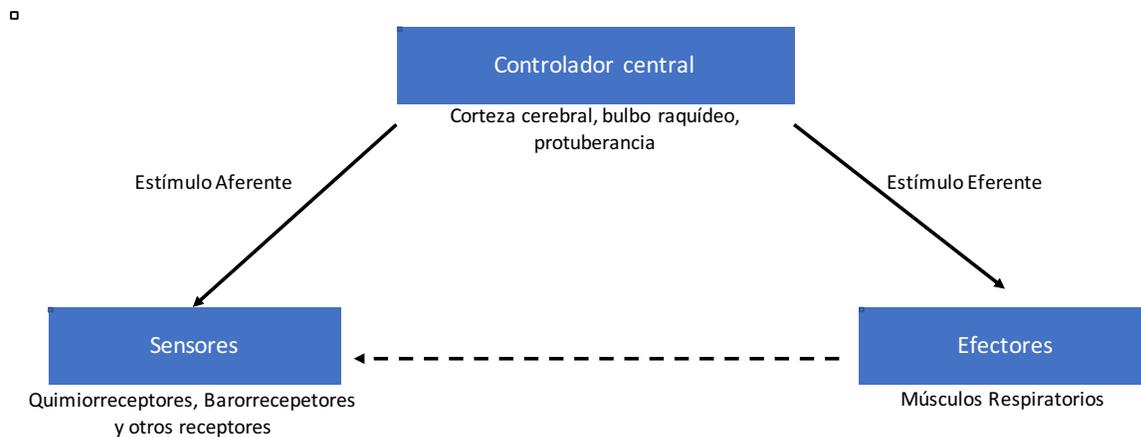


Figura 1: Elementos básicos del sistema de control respiratorio. La información de los diferentes sensores se dirige al controlador central, cuyos impulsos se dirigen a los efectores.

A continuación, se describirán con más detalle los elementos del sistema de control de la respiración previamente delineados:

Controlador central

El proceso *automático* normal de la respiración se produce por impulsos que proceden del tronco encefálico, pero si se desea un control voluntario, la corteza cerebral puede no hacer caso a estos centros; en determinadas situaciones, se producen impulsos adicionales en otras partes del encéfalo.

La naturaleza periódica de la inspiración y la espiración está controlada por neuronas localizadas en la protuberancia y el bulbo raquídeo, a los que se ha denominado centros respiratorios. Sin embargo, no debe pensarse en ellos como núcleos separados, sino más bien como agrupaciones no muy bien definidas de neuronas con varios componentes.

Se reconocen tres grupos principales de neuronas:

- Centro respiratorio bulbar, en la formación reticular del bulbo raquídeo, por un grupo de células en la región dorsal del bulbo raquídeo (grupo respiratorio dorsal) se asocia principalmente a la inspiración; el otro, en el área ventral (grupo respiratorio ventral), se destina fundamentalmente a la espiración. Una idea popular, aunque no aceptada

universalmente, es que las células del área inspiratoria tienen la propiedad de descarga periódica intrínseca y son responsables del ritmo básico de la ventilación. Cuando se han eliminado todos los estímulos aferentes conocidos, estas células respiratorias generan descargas repetitivas de potenciales de acción y producen impulsos nerviosos que se dirigen al diafragma y otros músculos inspiratorios.

El patrón del ritmo intrínseco del área inspiratoria empieza con un periodo de latencia de varios segundos, durante el cual no existe actividad, luego empiezan a aparecer potenciales de acción, que van aumentando durante los siguientes segundos. Durante este tiempo, la actividad de los músculos inspiratorios se hace más intensa, siguiendo un patrón de tipo rampa. Finalmente, los potenciales de acción inspiratorios cesan, y el tono de los músculos inspiratorios desciende a su nivel preinspiratorio. La rampa inspiratoria puede desaparecer prematuramente inhibiendo los impulsos del centro de neumotáxico. De este modo, se acorta la inspiración y, en consecuencia, aumenta la frecuencia respiratoria. El impulso de las células inspiratorias se modula además por impulsos de los nervios vago y glossofaríngeo.

El área espiratoria está en reposo durante la respiración tranquila normal, porque la ventilación se realiza por contracción activa de los músculos inspiratorios (principalmente el diafragma), seguido de la relajación pasiva de la pared torácica hasta su posición de equilibrio. Sin embargo, en la respiración más forzada, como durante el esfuerzo, la espiración es activa a causa de la actividad de las células espiratorias. Con todo, no existe un acuerdo universal acerca del modo en que los centros bulbares producen el ritmo intrínseco de la respiración.

- Centro apnéusico en la parte inferior de la protuberancia. Esta zona se denomina así porque si se secciona el encéfalo de un animal de laboratorio justo por encima de este punto, se observan inspiratorias prolongadas (apneusis) interrumpidas por esfuerzos respiratorios transitorios. Aparentemente, los impulsos del centro tienen un efecto excitador sobre el área inspiratoria del bulbo, que tiende a prolongar los potenciales de acción en rampa. Se desconoce si este centro apnéusico desempeña un papel en la respiración normal del ser humano, aunque en algunos tipos de lesión cerebral grave, se observa esta forma de respiración anómala en forma predominante.

- Centro neumotáxico en la parte superior de la protuberancia. Como se señaló anteriormente, esta zona parece “apagar” o inhibir la inspiración, y regular así el volumen inspiratorio y, secundariamente la frecuencia respiratoria. Se ha demostrado esto experimentalmente en animales de laboratorio mediante estimulación eléctrica directa del centro neumotáxico. Algunos investigadores creen que el papel que desempeña este centro es de “sintonización precisa” del ritmo respiratorio, porque si este centro falta, puede existir un ritmo normal.
- Corteza cerebral: Cuando se está despierto, la respiración está bajo control voluntario en mayor medida y la corteza cerebral puede ignorar la función del tronco encefálico dentro de ciertos límites. Las estructuras corticales ubicadas en la región parieto-frontal, así como en algunas áreas subcorticales; intervienen en el control voluntario que nos permite retener la respiración, hablar y adecuar la respiración durante diversas actividades. No es difícil reducir a la mitad el bióxido de carbono arterial mediante hiperventilación en forma voluntaria, aunque la consiguiente alcalosis puede causar tetania con contracción de los músculos de las manos y los pies (espasmo carpopedio). La reducción a la mitad de la presión de bióxido de carbono aumenta el pH arterial en aproximadamente 0.2 unidades. A la inversa, la hipoventilación voluntaria es más difícil. La duración de la contención de la respiración está limitada por varios factores, entre ellos la presión de bióxido de carbono y la presión de oxígeno arteriales. Un periodo preliminar de hiperventilación aumenta el tiempo de contención de la respiración, especialmente si se respira oxígeno. Sin embargo, también intervienen otros factores además de los químicos y esto se demuestra por la observación de que si, en el punto de interrupción de la contención respiratoria, se inhala una mezcla de gases que eleva la presión de bióxido de carbono arterial y disminuye la oxemia, es posible un periodo adicional de contención respiratoria. También existen otras partes del encéfalo como el sistema límbico y el hipotálamo que pueden alterar el patrón de la respiración, por ejemplo en estados emocionales como la ira y el miedo.

Efectores:

Los músculos respiratorios son el diafragma, los músculos intercostales, los músculos abdominales y los músculos accesorios como el esternocleidomastoideo. En el contexto del control de la ventilación, es de vital importancia que estos grupos de músculos actúen de

forma coordinada; esta es la responsabilidad del control central. Hay datos que señalan que algunos recién nacidos, particularmente los prematuros, presentan una actividad no coordinada de la musculatura respiratoria, en especial durante el sueño. Por ejemplo, los músculos torácicos pueden tratar de inspirar mientras los músculos abdominales espiran. Esto podría ser considerado un factor implicado en el síndrome de muerte súbita del infante, pero hasta hoy no ha podido ser demostrado.

Sensores:

- **Quimiorreceptores centrales:** Un quimiorreceptor es un sensor que genera una respuesta ante un cambio en la composición química de la sangre u otro líquido que le rodee. Los receptores más importantes que intervienen en el control minuto a minuto de la ventilación, son los situados cerca de la superficie ventral del bulbo raquídeo, en la vecindad de la salida de los nervios glossofaríngeo y vago. En los animales, la aplicación local de hidrógeno o bióxido de carbono disuelto en esta zona estimula la respiración unos segundos. En un tiempo, se pensó que el propio centro respiratorio bulbar era el lugar de acción del bióxido de carbono, pero actualmente se acepta que los quimiorreceptores están separados anatómicamente. Algunos datos indican que se encuentran unos 200 a 400 milímetros por debajo de la superficie ventral del bulbo raquídeo.

Los quimiorreceptores centrales están rodeados por líquido extra celular encefálico y responden a cambios en la concentración de hidrógeno. Un aumento en la concentración de hidrógeno estimula la ventilación, mientras que una disminución la inhibe. La composición del líquido extracelular alrededor de los receptores está regida por el líquido cefalorraquídeo (LCR), el flujo sanguíneo local y el metabolismo local. De todos ellos, el LCR es aparentemente el más importante. Está separado de la sangre por la barrera hematoencefálica, que es relativamente impermeable a los iones de hidrógeno y bicarbonato, aunque el bióxido de carbono molecular difunde a través de ella con facilidad. Cuando aumenta la presión de bióxido de carbono sanguínea, éste difunde al LCR desde los vasos sanguíneos cerebrales, liberando iones de hidrógeno, que estimulan los quimiorreceptores. Así, el nivel de bióxido de carbono en la sangre regula la ventilación principalmente, por su efecto sobre el pH del LCR.

La hiperventilación resultante disminuye la presión de bióxido de carbono en la sangre y por lo tanto, en el LCR. La vasodilatación cerebral que acompaña a un aumento de la presión de bióxido de carbono arterial estimula la difusión de bióxido de carbono al LCR y al líquido extracelular encefálico. El pH normal del LCR es de 7.32 y como este líquido contiene muchas menos proteínas que la sangre, tiene una capacidad de amortiguación mucho menor. A causa de esto, el cambio del pH del LCR para un determinado cambio de la presión de bióxido de carbono es mayor que el que se produce en la sangre. Si el pH del LCR varía durante un tiempo prolongado, se produce un cambio compensador de bicarbonato. Como resultado del transporte a través de la barrera hemato encefálica. Sin embargo, el pH del LCR no suele regresar del todo a 7.32, el cambio del pH del LCR se produce más rápido que el cambio de pH de la sangre arterial por compensación renal, un proceso que tarda de dos a tres días. Como el pH del LCR regresa casi a su valor normal más rápidamente que el pH sanguíneo, tiene un efecto más importante sobre los cambios en el nivel de ventilación y la presión de bióxido de carbono arterial. Un ejemplo de estos cambios sería un paciente con neumopatía crónica y retención de bióxido de carbono de larga duración que puede tener un pH en LCR casi normal y por lo tanto, una ventilación anormalmente baja para su presión de bióxido de carbono arterial. Se observa una situación similar en personas sanas que están expuestas a una atmósfera que contiene bióxido de carbono al 3% durante unos días.

- **Quimiorreceptores periféricos.** Estos se localizan en los cuerpos carotídeos, en la bifurcación de las arterias carótidas primitivas y en los cuerpos aórticos, por encima y por debajo del arco o cayado aórtico. Los cuerpos carotídeos son los más importantes en el ser humano. Contienen células glómicas de dos tipos. Las células de tipo I muestran una intensa tinción fluorescente, debido a su gran contenido de dopamina, y están en estrecha aposición con las terminaciones del nervio del seno carotídeo aferente. El cuerpo carotídeo también contiene células de tipo II y abundantes capilares. El mecanismo preciso de los cuerpos carotídeos sigue en duda, aunque muchos fisiólogos creen que las células genómicas son los lugares de quimiorrecepción y que la regulación de la liberación de neurotransmisores de las células genómicas mediante estímulos fisiológicos y químicos afecta el ritmo de descarga de las fibras aferentes del cuerpo carotídeo.

Los quimiorreceptores periféricos responden a disminuciones de la presión de oxígeno y el pH arteriales, y aumentos de la presión de bióxido de carbono arterial. Son característicos entre los tejidos corporales porque su sensibilidad a los cambios de la presión de oxígeno arterial se inicia a unos 500 mmHg. Los cuerpos carotídeos tienen un flujo sanguíneo muy abundante para su tamaño y por lo tanto, a pesar de su elevado índice metabólico, la diferencia arterio-venosa de oxígeno es escasa. Como resultado, responden más a la presión de oxígeno arterial que a la venosa. La respuesta de estos receptores puede ser muy rápida; realmente, su frecuencia de descarga puede alterarse durante el ciclo respiratorio a causa de los pequeños cambios cíclicos en los gases sanguíneos. Los quimiorreceptores periféricos son responsables de todo aumento de ventilación que se produce en los seres humanos en respuesta a la hipoxemia arterial. En realidad, si estos receptores no existen la hipoxemia intensa disminuye la ventilación probablemente a través de un efecto directo sobre los centros respiratorios, se ha demostrado una pérdida completa del impulso ventilatorio hipóxico en pacientes con resección bilateral de los cuerpos carotídeos.

La respuesta de los quimiorreceptores periféricos a la presión de bióxido de carbono arterial es menos importante que la de los centrales. Por ejemplo, cuando una persona sana respira una mezcla de bióxido de carbono, menos del 20% de la respuesta ventilatoria puede atribuirse a los quimiorreceptores periféricos. Sin embargo, su respuesta es más rápida y pueden ser útiles en adecuar la ventilación a cambios bruscos de la presión de bióxido de carbono.

En los seres humanos, los cuerpos carotídeos, aunque no los aórticos, responden al descenso del pH arterial. Esto sucede independientemente de si la causa es respiratoria o metabólica. Se produce la interacción de los diversos estímulos. Así, los aumentos de la actividad de los quimiorreceptores en respuesta a descensos de la presión de oxígeno arterial se potencian por aumentos de la presión de bióxido de carbono y en los cuerpos carotídeos por descensos del pH.

- **Receptores pulmonares**: En diversos sitios de la vía aérea proximal y distal se localizan estructuras con la capacidad de censar estímulos que proporcionen información a los centros de control respiratorio, no es el motivo de este trabajo profundizar en ellos, por lo que solo se mencionaran en esta pequeña sección. Los **receptores de estiramiento pulmonar** se encuentran en la musculatura lisa de las vías respiratorias bajas y como su nombre lo indica, emiten impulsos en respuesta

a la distensión pulmonar a través del nervio vago y cuyo efecto es la disminución en la frecuencia respiratoria, lo que se conoce como el reflejo de Hering-Breuer y la mayor parte de los autores coinciden con que estos reflejos son más importantes en el recién nacido que en el adulto. Se cree que entre las células epiteliales de las vías respiratorias, existen **receptores de sustancias irritantes** y que son estimuladas por gases nocivos, humo, polvo y aire frío. Ascenden al centro por el vago y su reflejo son la broncoconstricción y la polipnea. Los **receptores J** son terminaciones de fibras C amielínicas que se encuentran en las paredes alveolares junto a los capilares, responden con rapidez a sustancias químicas inyectadas en la circulación pulmonar y producen una respiración rápida y superficial. Finalmente, las **fibras C bronquiales** están irrigadas por las arterial bronquiales y su respuesta son una respiración rápida y superficial, broncoconstricción y secreción de moco.²

Relación de las estructuras del control respiratorio con insuficiencia ventilatoria:

La ventilación alveolar es mantenida por el sistema nervioso central que activa los músculos respiratorios a través de la médula espinal y los nervios frénico e intercostales. La contracción de los músculos inspiratorios produce un descenso de la presión pleural y así, los pulmones se distienden. La presión generada por los músculos respiratorios debe ser suficiente para vencer la elastancia de los pulmones y de la caja torácica (carga elástica) así como la resistencia al flujo de las vías aéreas (carga resistiva). La ventilación es sólo sostenida si los músculos respiratorios son capaces de mantener una adecuada presión inspiratoria.

De esta secuencia se desprende que podemos identificar tres estructuras donde se puede originar la insuficiencia ventilatoria:

1. Impulso central inadecuado: Por alteraciones de los centros respiratorios o disfunción de los quimiorreceptores.
2. Función neuromuscular inadecuada: nervios, unión neuromuscular, músculos respiratorios.
3. Excesiva carga respiratoria: por alteraciones del tórax, pulmón, vías aéreas.³

Del impulso central inadecuado: Algunos pacientes desarrollan insuficiencia ventilatoria debido a una disminución del impulso central. Los antecedentes de consumo de medicamentos sedantes o depresoras por efectos de terapéuticas médicas son suficientes para justificar la hipercapnia. Estos pacientes no presentan grandes problemas. Requieren medidas de sostén hasta que la acción de la droga pueda ser revertida o bien sea metabolizada. En contraste, otros pacientes con diversas patologías neuromusculares tienen un problema restrictivo y la debilidad muscular respiratoria no justifica la retención crónica de CO₂. Se ha descrito un inadecuado control químico de la respiración (insensibilidad al CO₂) para explicar la hipercapnia crónica. Algo similar ocurre cuando se pierde el control involuntario de la respiración con indemnidad del control voluntario como en el caso del Síndrome de Hipoventilación Central Congénita.

Función neuromuscular inadecuada: Un amplio espectro de enfermedades neuromusculares pueden afectar alguna parte de la unidad motora, que comprende desde la neurona motora, hasta los efectores. Pueden dividirse de múltiples maneras, congénitas y adquiridas, primarias y asociadas, de acuerdo a la estructura afectada. Al final, la manifestación más común desde el punto de vista respiratoria es la insuficiencia para generar suficiente movimiento de aire, es decir, falla ventilatoria, sin importar la velocidad de descarga que pueda generar el centro respiratorio.

Excesiva carga respiratoria: Si la carga elástica es demasiada, como en el caso de las deformidades de la caja del tórax, en algún punto podrá observarse insuficiencia ventilatoria. También enfermedades de las vías aéreas que ocasionan alta resistencia pueden suponer una carga excesiva que culminen en insuficiencia ventilatoria.

Este enfoque se puede aplicar en un amplio rango de pacientes considerados para el estudio de la ventilación y la colocación de ventilación mecánica que corrija una falla en sus diversas modalidades.³

Evaluación del control ventilatorio

Comenzaremos anotando que no existe un método único que nos permita la evaluación del control de la respiración como un estándar de referencia. A la luz de lo mencionado en la sección anterior, el único recurso con que cuenta el sistema de control de la respiración es

la modificación de estructuras que contribuyan a la movilización de mayor cantidad de gas al sistema respiratorio (ventilación), se podría concebir que lo que el investigador puede hacer, es intentar “abrir el asa cerrada” del control fisiológico, por medio de algún estímulo conocido; por ejemplo, agregando bióxido de carbono al gas que se inspira para comparar el patrón observado en condiciones fisiológicas, con el patrón observado durante el reto. Por tanto, los métodos que clásicamente intentan evaluar el sistema de control, son conocidas como pruebas de control ventilatorio.²⁵

Las pruebas de control de la ventilación han atravesado por algunas etapas en el tiempo. En las décadas de los 50's y 60's la atención se enfocó a las anomalías en las presiones sanguíneas de los gases y los investigadores se orientaron a estudiar la respuesta al incremento del bióxido de carbono y al descenso del oxígeno en el gas inspirado. En los 70's se desarrollaron estudios para observar cómo cambiaba la ventilación cuando se agregaba una carga respiratoria similar o mayor a la que representan las enfermedades y los estudios de fatiga muscular llegaron a ser muy populares. En los 80's se estudió la respuesta ventilatoria a exposiciones más prolongadas y lo que resaltó fue que los cambios observados en hipoxia aguda disminuyen en su intensidad con las exposiciones prolongadas, si bien se siguen observando más elevadas que en condiciones de normoxia en reposo. De todos los métodos utilizados, el abordaje más simple que alguna vez se empleó, es la cuantificación del tiempo de apnea, que se describe más adelante.²⁵

Con excepción del tiempo de apnea, las pruebas de control respiratorio intentan relacionar un estímulo externo (como cambios en los gases inspirados) a mediciones que directa o indirectamente reflejen la salida o impulso de los centros respiratorios. La medición más ampliamente utilizada hasta nuestros días es la **ventilación minuto**. A diferencia de otras pruebas de función respiratoria, en las pruebas de control de la ventilación ha sido difícil establecer un rango de normalidad en controles jóvenes, no se diga de otras poblaciones.²⁵ Por tal motivo, estas pruebas suelen restringirse a estudios de investigación y no se han generalizado en el ámbito clínico cotidiano. A continuación se describen algunos de los métodos utilizados.

Tiempo de apnea.

La maniobra se realiza de la siguiente forma: con una pinza en la nariz que impida la salida de volumen a través de ella, el sujeto debe exhalar a través de la cavidad oral todo el aire posible hasta volumen residual, luego se instruya a que inhale hasta la capacidad pulmonar total y entonces mantenga la respiración tanto como sea posible.²⁵ Se han descrito diferentes técnicas para realizar esta prueba, por ejemplo, algunos autores la realizan a partir de capacidad funcional residual y no desde capacidad pulmonar total. También se ha evaluado la modificación que sufre el tiempo de apnea ante estimulación con crecientes concentraciones de bióxido de carbono. Finalmente, el análisis del gas exhalado tras el tiempo de apnea voluntaria, ha despertado el interés de los investigadores.

La principal desventaja de esta prueba, es la importante variabilidad que muestra cuando se compara entre estudios y sujetos, incluso en el mismo sujeto. En las siguientes gráficas se muestran los valores reportados en diferentes estudios, así como

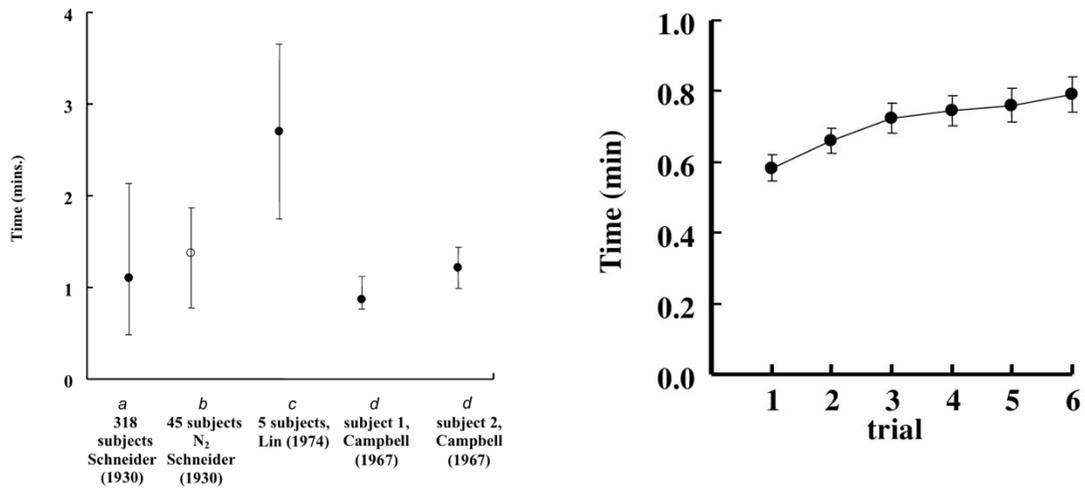


Figura 1 A y B : Valores promedio de tiempo de apnea.

- A) Variabilidad del tiempo voluntario de apnea entre sujetos, entre estudios e intra-sujetos.
- B) Incremento del tiempo de apnea voluntaria en pruebas sucesivas de los mismos 6 sujetos, desde capacidad funcional residual. Tomado de Parkes MJ. Breath-holding and its breakpoint. Exp Physiol 2005; 91 (1): 1-15.

Análisis del patrón respiratorio:

Los patrones respiratorios pueden ser caracterizados simplemente por la combinación de volumen corriente y frecuencia respiratoria, pero también puede ser separado en flujo inspiratorio medio (volumen corriente dividido entre el tiempo inspiratorio ó VT/Ti) y en ciclo de trabajo (volumen corriente entre el ciclo total). En general, el flujo inspiratorio promedio es la variable que responde a la estimulación externa es el flujo inspiratorio promedio. Estos componentes de la ventilación, introducidos por Milic-Emili y Grunstein en 1976 han sido ampliamente estudiados por su relevancia fisiológica. Sin embargo, siendo proporciones, la diversidad en sus valores puede ser reducida si ambos componentes de la proporción varían en la misma dirección o, alternativamente, esta variabilidad se deriva de la diversidad de uno o ambos términos de la ecuación. Así, el análisis del patrón respiratorio en reposo bajo estos índices, no es el descriptor más adecuado, en tanto que el patrón respiratorio es muy variable en estas condiciones. Así, la diversidad e individualidad en el patrón

respiratorio sugiere que existen grados de libertad en el patrón en reposo y que existen infinitas combinaciones de formas de flujo, tiempo y frecuencia para dar como resultado el mismo volumen minuto. El número de combinaciones disminuye cuando la demanda de ventilación incrementa, ya que, a un máximo de valores ventilatorios, los individuos tienden a exhibir patrones similares, como un patrón de flujo rectangular y los mismos tiempos inspiratorio y espiratorio. La diversidad e individualidad de los patrones respiratorios en reposo se debe tomar en cuenta cuando se estudian cambios en la ventilación, y los resultados individuales son tan significativos como aquellos tomados en grupo, sin embargo, hasta que se sepa porqué los individuos respiran en diferentes

Carga mecánica

Una variedad de circuitos que proveen diferentes cantidades de carga han sido desarrollados ya sea para exponer a un sujeto a una carga única y observar su efecto en las siguientes respiraciones o para estudiar los efectos de la respiración con hipoxemia o hipercapnia durante una carga resistiva fija. Aunque esto podría ser científicamente interesante para entender los efectos del endurecimiento del tórax, estos estudios podrían ser diferentes a lo que pasa durante la respiración resistiva. Cuando se usa carga resistiva es importante conocer la linealidad de la resistencia, ya que altos niveles de ventilación pueden exponer a los pacientes a cargas inspiratorias sustancialmente mayores de las que se pudieran anticipar.²⁵

Mientras que la ventilación minuto está normalmente disminuida a la carga resistiva inspiratoria, el grado en que los sujetos se pueden defender de ella varía significativamente. Por otro lado, los individuos adoptan diferentes patrones respiratorios cuando se les carga en forma aguda. La relevancia del patrón respiratorio a la carga crónica es menos clara y en general se observa una reducción del volumen corriente y a un acortamiento de la duración del ciclo respiratorio, sin embargo, la variabilidad es particularmente cierta dependiendo de si la carga es elástica o resistiva, con el conocimiento acumulado en las anomalías de la mecánica pulmonar se concluye que en la vida real la carga respiratoria es una combinación de los dos.²⁶

Ventilación minuto a estímulos químicos.

Para el estudio del control central de la respiración se dispone de varias técnicas, una de las más utilizadas es la respuesta ventilatoria observada al incremento del CO₂, esta se puede efectuar mediante la técnica de reinhalación con un reservorio conteniendo bióxido de carbono al 7% en O₂, el cual se va sumando el bióxido de carbono espirado. Así, la presión arterial de bióxido de carbono aumenta y se mide la respuesta en términos de ventilación minuto. Adicionalmente, se evalúa la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico, como se ha visto, la altitud moderada puede significar diferencias en la respuesta ventilatoria, como se observó en el estudio previamente publicado del estudio de la respuesta ventilatoria normal a una altitud de 2240 metros en 1998, esta respuesta no se ha estudiado en la población con DiMi1.⁴

En pacientes con debilidad muscular grave, la respuesta ventilatoria en volumen minuto podría verse comprometida por la misma incapacidad de los efectores, por lo que el impulso central de la respiración en este contexto es mejor estudiada por medio de los cambios en la presión de oclusión bucal a los 0.1 seg. de iniciada la inspiración (P_{0.1}) en respuesta al mismo incremento de la PCO₂.⁵

La evaluación del control ventilatorio podría proporcionar información útil en el estudio de pacientes en varias circunstancias clínicas, las dos más importantes son; en pacientes que tienen a “respirar menos” (hipoventilación), o que “sobre respiran” (hiperventilación), en ambos casos, estos estudios han sido usados principalmente como una herramienta en el contexto de la investigación, más que un requisito para hacer diagnósticos clínicos.

Distrofia Miotónica Tipo 1.

La Distrofia Miotónica tipo 1 (DiMi1) es una enfermedad neuromuscular hereditaria con un patrón autosómico dominante cuya prevalencia es de 1/8000 habitantes y es la distrofia muscular más común en el adulto.⁶

La enfermedad fue descrita por Steinert y colaboradores en 1909 y hasta ahora es comúnmente conocida por su nombre. El defecto genético responsable de la enfermedad descrita por Steinert se descubrió en 1992, cuando se encontró que es causada por una expansión de CTG en la región 3' del DMPK, un gen que codifica una protein kinasa.^{7,8,24}

La enfermedad es multisistémica y se caracteriza por miotonía, pérdida muscular progresiva y un amplio espectro de manifestaciones a otros niveles, como defectos de la conducción cardíaca, cataratas, atrofia gonadal y alteraciones neuropsiquiátricas.⁹ Es una enfermedad con un alto impacto sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes puesto que el deterioro funcional puede llegar a la incapacidad y dependencia total en actividades básicas de la vida diaria.

Como en la mayoría de las enfermedades neuromusculares, la debilidad muscular progresiva, en algún momento de la evolución afecta los músculos respiratorios, principalmente el diafragma.

Este deterioro de los músculos respiratorios condiciona insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica, pues la ventilación minuto (VE) no puede sostenerse por la insuficiencia de los músculos efectores.

No obstante, en algunos pacientes con DiMi1 se ha observado que la debilidad de los músculos no explica la insuficiencia respiratoria hipercápnica y se cree que es debido a una disminución primaria en la respuesta ventilatoria central a la hipercapnia presente en esta enfermedad.¹⁰

Una vez que la insuficiencia respiratoria hipercápnica se establece, el pronóstico de los pacientes con enfermedades neuromusculares es malo pues la posibilidad de insuficiencia cardíaca derecha, neumonía y muerte es alta en los siguientes meses.¹¹

Ventilación mecánica no invasiva y control central de la respiración

La Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) a largo plazo es un tratamiento que proporciona asistencia ventilatoria a través de una interfaz que no invade la vía aérea y que actualmente puede ser provista a pacientes en el ambiente domiciliario; es un recurso que ha demostrado mejorar la calidad de vida, el intercambio gaseoso diurno y la supervivencia en pacientes con enfermedades neuromusculares, incluso cuando se utiliza solamente durante el sueño.¹²

No está claro el mecanismo por el cual la VMNI durante el sueño mejora el intercambio gaseoso diurno en pacientes con enfermedades neuromusculares, incluso en estadios avanzados en donde los músculos efectores de la respiración están gravemente afectados. Se ha propuesto que la VMNI utilizada durante el sueño es capaz de mejorar la sensibilidad del centro respiratorio al bióxido de carbono, pero esto no se ha demostrado. Para contestar esta pregunta, se propone comparar la respuesta ventilatoria central tras un periodo de VMNI en pacientes con DiMi1

CAPÍTULO 3.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que el consejo genético se ha iniciado recientemente en nuestro país y que personas aún asintomáticas tendrán descendencia afectados con la enfermedad, es que la DiMi1 es, y seguirá siendo la más común de las distrofias en el adulto. Esta enfermedad tiene un gran impacto sobre la salud y calidad de vida de quien la padece, así como de los cuidadores primarios.

La primera causa de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes está relacionada a la insuficiencia respiratoria crónica y sus complicaciones. El único tratamiento disonible para el control de la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica es la VMNI. Este tratamiento ha demostrado que mejora la hipoventilación alveolar crónica y con ello también la supervivencia y calidad de vida en pacientes con enfermedades neuromusculares, es un tratamiento que no limita el desarrollo de las actividades que aún conserva el paciente que lo utiliza y costo-beneficio ha demostrado grandes ventajas.

Se ha propuesto que la VMNI mejora la respuesta ventilatoria central de los quimiorreceptores y que por ello es que utilizar la VMNI durante el sueño puede corregir el intercambio gaseoso diurno en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica o alteraciones primarias de la respuesta ventilatoria central. Sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios que demuestren el comportamiento de la respuesta ventilatoria antes y después del tratamiento con VMNI.

CAPÍTULO 4

JUSTIFICACIÓN:

En nuestro medio, la enfermedad neuromuscular más común en los adultos es la DiMi1. Esta enfermedad presenta un amplio espectro de manifestaciones en diferentes órganos y sistemas. Las complicaciones más comunes en pacientes con DiMi1 son a nivel respiratorio; junto con las alteraciones cardíacas, la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica o la aguda sobre crónica son la primera causa de hospitalización y mortalidad.

Hasta ahora, el único tratamiento efectivo y disponible para la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica es la VMNI a largo plazo. De acuerdo a los lineamientos actuales de tratamiento, la VMNI se instala generalmente cuando se documenta hipoventilación diurna ó hipoventilación confinada al sueño. Según las condiciones clínicas de los pacientes, la VMNI puede proveerse por meses o años durante las horas de sueño, y con eso se logra corregir y estabilizar la hipoventilación diurna y nocturna. Conforme la debilidad muscular progresa, el soporte ventilatorio puede extenderse a lo largo del día en forma intermitente. En general, en pacientes con DiMi1 este apoyo intermitente diurno ha resultado suficiente para compensar la insuficiencia respiratoria aún en estadios avanzados de la enfermedad. Adicionalmente, se ha descrito que los pacientes con DiMi1 pueden cursar con alteraciones primarias en el control respiratorio que condiciona disminución en la respuesta ventilatoria.

Estudiar el efecto de la VMNI sobre el control central de la respiración en pacientes con DiMi1, podría suponer un mejor entendimiento de los mecanismos relacionados a la insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica en ese grupo. Además podría ofrecer bases de tratamiento que en forma temprana prevengan las graves complicaciones relacionadas a la insuficiencia respiratoria y por último, podría llevar al desarrollo de estrategias ventilatorias más efectivas que prevengan la progresión de la enfermedad en el aspecto respiratorio, principal causa de mortalidad en ese grupo hasta el momento.

CAPÍTULO 5

OBJETIVOS:

FASE I:

General:

Evaluar la respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos en un grupo de jóvenes sanos.

Específicos:

- Construir un equipo para la medición de las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos de hipoxia eucápnica e hipercapnia normoxémica de acuerdo a las recomendaciones publicadas.
- Estandarizar las maniobras necesarias para realizar las mencionadas pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos en un grupo de sujetos voluntarios, considerados sanos.
- Evaluar la reproducibilidad de las pruebas en los mismo sujetos.

FASE II:

General:

Evaluar el efecto de la VMNI sobre la respuesta ventilatoria a la hipercapnia como indicador de control central de la respiración en pacientes con DIMI1.

Específicos:

- Evaluar la respuesta ventilatoria basal al estímulo hipercápnico e hipóxico en un grupo de pacientes con DiMi1.
- Comparar el efecto de la VMNI sobre la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en hipoxemia aguda en pacientes con DiMi1.

Secundarios:

- Describir la micro y macro arquitectura de sueño en un grupo de pacientes con DiMi1.
- Describir las pruebas de función respiratoria en un grupo de pacientes con DiMi1.
- Describir los síntomas respiratorios, condiciones funcionales y calidad de vida en un grupo de pacientes con DiMi1.
- Evaluar el efecto de la VMNI sobre síntomas respiratorios, condiciones funcionales y calidad de vida en un grupo de pacientes con DiMi1.
- Correlacionar el número de repeticiones del trinucleótido con el fenotipo respiratorio: FVC, respuesta ventilatoria.

CAPÍTULO 6

HIPÓTESIS:

Fase 1

Es factible la construcción de un equipo para la realización de pruebas de respuesta ventilatoria en forma reproducible.

Fase 2

En pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1, la VMNI nocturna por tres meses aumentará la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en 0.5 L/min/mmHg.

DISEÑO:

Estudio cuasi-experimental.

- En la **primera fase** del estudio, se realizará la construcción del equipo para la medición de la respuesta ventilatoria a los siguientes estímulos químicos en forma aguda:
 - Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en condiciones de eucapnia.
 - Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en condiciones de normoxemia.

Para la validación y estandarización de las pruebas mencionadas, se invitará a participar a sujetos voluntarios en el rango de edad que se espera en los pacientes.

- En la **segunda fase** del estudio, se realizarán las pruebas de respuesta ventilatoria a un grupo de pacientes con DiMi1 y se compararán sus valores basales, con los obtenidos luego de tres meses de ventilación mecánica no invasiva durante el sueño.

CAPÍTULO 7

SUJETOS DEL ESTUDIO:

El estudio se llevará a cabo en la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir y el servicio de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

SUJETOS CONTROL:

Para la validación y estandarización de la prueba, se invitará a participar a sujetos con las siguientes condiciones:

- Hombres o mujeres.
- Sin comorbilidades conocidas.
- Mayores de 18 años.
- Que hayan fumado menos de 100 cigarros en su vida.
- Sin tratamiento farmacológico, ni control anticonceptivo de tipo hormonal.

PACIENTES:

Se invitará a participar a pacientes identificados con DiMi1 por el método clínico y molecular estándar de los siguientes servicios: Nervio y Músculo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, miembros de la cohorte de DiMi1 del servicio de Distrofias Musculares del Instituto Nacional de Rehabilitación. Los médicos participantes evaluarán, de acuerdo a los criterios de selección, si las pacientes que acudan a consulta en el periodo de reclutamiento son elegibles y las referirán con el investigador principal en el INER.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de DiMi1 confirmado por método estándar.
- Mayores de 18 años.
- Género indistinto.

Criterios de exclusión:

- Sujetos que se encuentren en programa de ventilación domiciliaria.
- Sujetos que hayan recibido ventilación mecánica invasiva o no invasiva domiciliaria por más de dos meses.
- Descompensación aguda de origen respiratorio o cardíaco en los 6 meses previos a su ingreso al estudio que haya ameritado hospitalización.
- Uso de medicamentos con efectos sobre el centro respiratorio: Benzodiazepinas, neurolepticos, narcóticos, diuréticos, corticoesteroides, teofilina, progesterona, acetazolamida.

Criterios de eliminación:

- No cumplir con criterio de apego a la Ventilación Mecánica No Invasiva: Uso mínimo de 4 horas, por lo menos 5 días a la semana.
- Retiro de consentimiento informado.

CAPÍTULO 8

METODOLOGÍA:

PRIMERA FASE: CONSTRUCCIÓN DEL EQUIPO Y VALIDACIÓN DE LA PRUEBA.

1. CONSTRUCCIÓN DEL EQUIPO

Para la construcción del equipo en el que se midió la respuesta ventilatoria se adecuaron los recursos disponibles en nuestro laboratorio, a las técnicas para la evaluación de la respuesta ventilatoria publicados por Read en 1966 y conocido como el método de *bag in box*.¹⁸⁻¹⁹

En esencia, se trata de un circuito cerrado conectado a una bolsa impermeable a gases, con una capacidad de 6 a 8 litros, que se encuentra contenida en una caja de acrílico transparente. En la pared de la caja que contiene el reservorio de gas (bolsa) se coloca un neumotacógrafo, que será sensible a los cambios de volumen contenido en la bolsa y que reflejará el flujo respiratorio generado por el sujeto, sin el inconveniente de cambios por calor o humedad. El circuito, conectado en Y desde la bolsa, por una rama se dirige a la boquilla del paciente, sitio donde se coloca la línea de muestro para el bióxido de carbono; y por la otra, se conecta a un depósito de cal sodada y una bomba que servirán para la absorción de ETCO₂ en la prueba de hipoxemia eucápnica. Las señales tomadas del sistema son: ETCO₂ y flujo, así como la oximetría de pulso del paciente. La señal de flujo obtenido por un neumotacómetro (Hans Rudolph, Modelo 4813) es conectada a un transductor de presión diferencial referenciado a la presión atmosférica, (Valydine, Modelo DP45) e integrado en el mismo sistema para obtener el volumen en la fase inspiratoria. La señal de ETCO₂ y la oximetría de pulso se colectan en un capnómetro de uso clínico en laboratorios de sueño (Capnograph[®] Plus). Estas señales se colectan en el sistema de adquisición de señales (Biopac[®] Systems, Inc. Modelo MP150) y son derivadas al programa computacional específico para su procesamiento (AcqKnowledge). Este sistema se ilustra en forma esquemática en la figura 2 y se muestra en la figura 3.

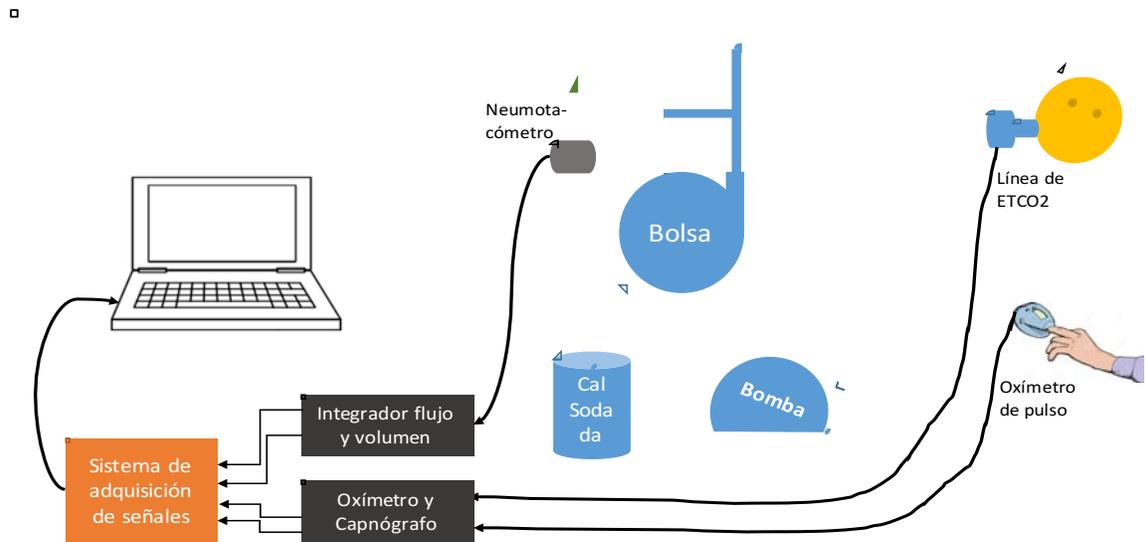


Figura 2: Sistema para realizar pruebas de respuesta ventilatoria. En azul se muestra el circuito cerrado para la re-respiración. En verde se ejemplifica la caja acrílica que contiene la bolsa. En negro se ilustran las señales colectadas, las flechas muestran la dirección de procesamiento de las señales hasta el equipo de cómputo.



Figura 3: Sistema construido. Del lado izquierdo el circuito cerrado para re-respiración, del lado derecho los recursos para colección y procesamiento de señales.

Una vez colectados los datos para la prueba en el sistema AqcKnowledge, se extraen los siguientes datos por medición directa, respiración a respiración: volumen corriente (VT), tiempo inspiratorio (Ti), tiempo total del ciclo respiratorio (Ttot), bióxido de carbono exhalado (ETCO₂) máximo del ciclo respiratorio, saturación de oxígeno promedio del ciclo respiratorio (Spo2); éstas se muestran en la figura _.

Una vez concentradas estas variables en una hoja de cálculo de Excel, fueron exportadas al programa STATA, versión 13 para obtener la pendiente de respuesta a la hipoxemia y a la hipercapnia por medio de un análisis de regresión bivariado, (figura:)

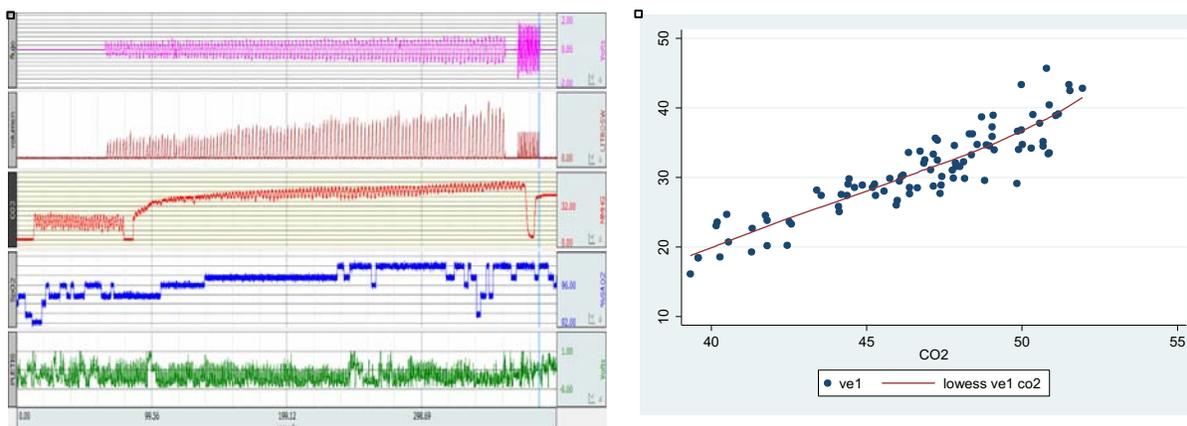


Figura 4 A y B: Prueba individual de respuesta ventilatoria a la hipercapnia normoxémica. En la figura A se muestran los canales las señales colectadas. En rosa se muestra la señal de flujo obtenida por el neumotacómetro, debajo en marrón se observa la integración del volumen corriente inspirado, en rojo se muestra el gráfico de ETCO₂, nótese como se incrementa progresivamente, mientras que la SpO₂ (en azul) se mantiene todo el tiempo por arriba de 90%. En verde se muestra la onda pletismográfica del pulso. Al final de la prueba, se realiza una validación del volumen por medio de una jeringa de 1 L calibrada para ello, esta parte se señala con una flecha en el gráfico de flujo y volumen. En la figura B se muestra el gráfico de dispersión con la línea de regresión, en este caso, la pendiente fue de 2.1 L/min/mmHg de bióxido de carbono.

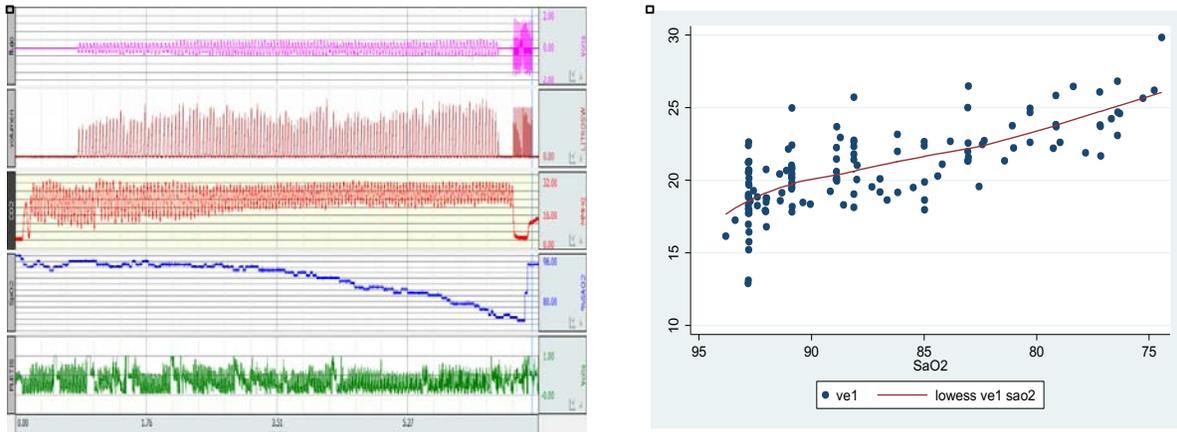


Figura 5 A y B: Prueba individual de respuesta ventilatoria a la hipoxemia isocápnic. En la figura A se muestran los canales las señales colectadas. En rosa se muestra la señal de flujo obtenida por el neumotacómetro, debajo en marrón se observa la integración del volumen corriente inspirado, en rojo se muestra el gráfico de ETCO₂, nótese como se mantiene en máximo de 32 mmHg durante toda la prueba, mientras que la SpO₂ (en azul) observa un descenso desde 95 hasta 75%. En verde se muestra la onda pletismográfica del pulso. Al final de la prueba, se realiza una validación del volumen realizado, por medio de una jeringa de 1 L calibrada para ello. En cada prueba debe realizarse la calibración del volumen. En la figura B se muestra el gráfico de dispersión con la línea de regresión, en este caso, la pendiente fue de -0.7 L/min/% de caída en la SpO₂.

2. VALIDACIÓN DE LA PRUEBA

Luego de realizar algunas pruebas para verificar el funcionamiento del equipo en voluntarios sanos, se procedió a realizar la descripción del procedimiento para estandarizar la maniobra.

Procedimiento de las pruebas de respuesta ventilatoria la hipercapnia e hipoxia.

GENERALIDADES. Los sujetos se estudiaron durante la mañana y en ayuno. Se realizaron una prueba de respuesta ventilatoria a la hipoxia y una a la hipercapnia durante una sola sesión y se realizó una segunda con 24 horas de diferencia. El sujeto se sienta en una silla

cómoda en una habitación con poco ruido y con reposo de al menos 30 minutos antes de la prueba. Todos los registros gráficos fueron ocultos a los sujetos durante la prueba. La ventilación se midió tanto para la prueba de hipercapnia como para la de hipoxia con la técnica descrita en la sección anterior, lo que permite una medición exacta con un neumotacógrafo a pesar de que la composición gaseosa dentro de la bolsa se modifica continuamente. El neumotacógrafo se comunica al interior de la caja por una de las paredes y se conecta a un transductor de presión. La señal de flujo se integra y se obtiene un registro continuo de la ventilación en un polígrafo.

PRUEBA DE HIPERCAPNIA NORMOXÉMICA.

- En la bolsa impermeable a gases se coloca una mezcla de 7% de CO₂ y 93% de oxígeno, que permite re-respirar el bióxido de carbono producido por el sujeto y evitando al mismo tiempo la hipoxia tisular. La bolsa (dentro de la caja hermética), queda expuesta al exterior por medio de una llave de tres vías, a la que se coloca un filtro de baja resistencia desechable, y una boquilla plástica con forma ergonómica y reutilizable.
- El otro extremo de la llave se deja expuesto al aire ambiente.
- Se monitorea continuamente la presión de bióxido de carbono al final de la espiración (ETCO₂) y la SaO₂ por oximetría.
- La bolsa se llena aproximadamente con un volumen de mezcla igual a la capacidad vital medida en el sujeto, más aproximadamente un litro.
- El sujeto sentado respira al aire ambiente por la boquilla durante cinco minutos hasta alcanzar el estado estable (ETCO₂ \pm 1 mmHg).
- Posteriormente se gira la llave de tres vías para iniciar la re-respiración después de una espiración máxima. Durante esta prueba, no se debe activar la bomba de circulación de flujo en el circuito.
- Unos segundos después del inicio de la respiración, se alcanzará una meseta en la PCO₂ que se incrementará lentamente por la producción metabólica de CO₂. Se ha encontrado que, a partir de la meseta, se equilibra la PCO₂ de la sangre arterial y venosa mixta, por lo que se mide directamente el estímulo respiratorio.

- La SaO₂ se debe mantener constantemente por arriba de 92% para evitar una potenciación de la respuesta a la hipercapnia por el estímulo hipóxico.
- La prueba concluye hasta alcanzar 45 mmHg de ETCO₂, o bien, elevar 15 mmHg desde su nivel basal en caso de pacientes con hipercapnia crónica; o bien, cuando el sujeto no pueda continuar por síntomas como disnea, fatiga o cefalea.
- Inmediatamente después de concluir el registro del flujo del paciente, se realizará la calibración del volumen por medio de una jeringa de un litro, calibrada en forma estándar.
- Inmediatamente después de concluir la prueba, se interrogará a los sujetos acerca de la presencia de síntomas: cefalea con una EVA de 0 a 10, disnea con la escala de BORG (ver anexos), mareo sí o no.

PRUEBA DE HIPOXEMIA ISOCÁPNICA.

Para la prueba de respuesta ventilatoria a hipoxia se utiliza la técnica descrita por Rebuck y Campbell.^{19, 20} Esta prueba es similar a la anterior.

- Se utilizará la misma bolsa, esta vez conteniendo aire ambiente.
- Para mantener estable la PCO₂ se utilizará un circuito que una la boquilla con el extremo distal de la bolsa. El aire será bombeado a través de este circuito con un compresor que generará hasta 30 L/min, regulado por un reóstato y pasándolo por un absorbedor de cal sodada antes de regresarlo al circuito. Si hay tendencia al incremento de la ETCO₂, se aumentará el flujo de aire por el circuito de lavado de CO₂ para normalizarla y viceversa, hasta lograr mantener estable la ETCO₂ durante toda la prueba para garantizar una prueba de hipoxia isocápnica.
- En esta prueba, el estímulo respiratorio es la saturación arterial de oxígeno, que se mide directamente con el oxímetro de pulso. De igual manera que en la prueba de hipercapnia, se obtendrán las señales de ventilación minuto (VE), SaO₂ y PCO₂et.
- La prueba comenzará con el sujeto respirando por la boquilla y la re-respiración iniciará cuando se alcance el estado estable con PCO₂et a un nivel determinado previamente como PCO₂et basal.

- La prueba termina cuando la SaO₂ caiga a 75% o cuando el sujeto refiera molestias (mareo o disnea) que le impidan continuar con la prueba.
- Se realiza la calibración del volumen con la jeringa de 1 L.
- Se interrogan los síntomas (*vide supra*).

SEGUNDA FASE: ESTUDIO DE LA RESPUESTA VENTILATORIA EN PACIENTES CON DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1.

Se pide a los pacientes que acudan a una entrevista inicial en la Clínica de Sueño, en donde se les explican detalladamente los objetivos y procedimientos del estudio y se les invita a participar. De corroborarse los criterios de inclusión, descartar los de exclusión y si aceptan ingresar al estudio, se procede a realizar la firma del consentimiento informado (anexo 1), de acuerdo a buenas prácticas clínicas.

Se realiza un interrogatorio para coleccionar información acerca de los antecedentes familiares relevantes a la enfermedad, antecedentes personales no patológicos y patológicos, registrando las comorbilidades, así como el uso de fármacos de cualquier clase. Se interrogará acerca de los siguientes síntomas:

- Disnea, la cual se califica a través de la escala de disnea modificada del MRC (Medical Research Council),¹³ que se describe adelante. (anexo 2)
- Cefalea matutina, considerando como síntoma relevante cuando se refiere por lo menos una vez a la semana.
- Ortopnea, considerando como síntoma relevante cuando se refiera por lo menos una vez a la semana.
- Apneas presenciadas, considerando como síntoma relevante cuando se refiera que han sido observadas en cualquier ocasión por su familiar.
- Somnolencia excesiva diurna (SED), a través de la escala de somnolencia diurna de Epworth,¹⁴ que se describe más adelante (anexo 2). Se considera como SED a una calificación de 10 o más puntos en esta escala.
- Se realiza la valoración de funcionalidad en las actividades de la vida diaria a través del índice de Barthel en su versión validada al español¹⁵ que se describe más adelante (anexo 2).

Se procede entonces a realizar la antropometría coleccionando las siguientes variables: Peso, talla, brazada en caso de incapacidad para la bipedestación, tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria. La valoración clínica de la fuerza en cada grupo muscular

se hace por medio del Escala de fuerza muscular modificada del MRC (Medical Research Council)¹⁶ para músculos proximales y distales de las cuatro extremidades. Esta escala se describe más adelante (anexo 2).

A continuación, se realiza la aplicación de los siguientes cuestionarios:

- Cuestionario de calidad de vida relacionada a la salud, SF-36 (anexo 2).
- Cuestionario HADS para la evaluación de ansiedad y depresión, que se detalla más adelante. (anexo 2)

Por último, se agenda una cita para la realización de los estudios de sueño y de función respiratoria. Éstos se programan dentro de la semana posterior a la entrevista y se suceden en la siguiente manera:

- Polisomnografía estándar nocturna, la cual servirá para la identificación de trastornos respiratorios del dormir y la caracterización de la arquitectura del sueño. Este estudio inicia a las 20:00 hrs del día 1. La descripción de este registro se menciona más adelante.
- A la mañana siguiente al estudio –día 2-, se realizarán las pruebas de control central de la respiración: respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia aguda y los cambios de la P_{O.1} asociados al aumento de la pCO₂ (P_{O.1}/pCO₂). Estos procedimientos se detallan en la sección de evaluación clínica del control ventilatorio.
- Inmediatamente después, se conducirá al laboratorio de función pulmonar para la realización de las siguientes pruebas de función respiratoria, de acuerdo a los estándares establecidos por el servicio.
 - Espirometría forzada.
 - Pletismografía respiratoria.
 - Medición de presiones respiratorias forzadas: Presión inspiratoria máxima (PIMAX) y presión espiratoria máxima (PeMax) que se registrarán en cmH₂O
 - Gasometría arterial en reposo

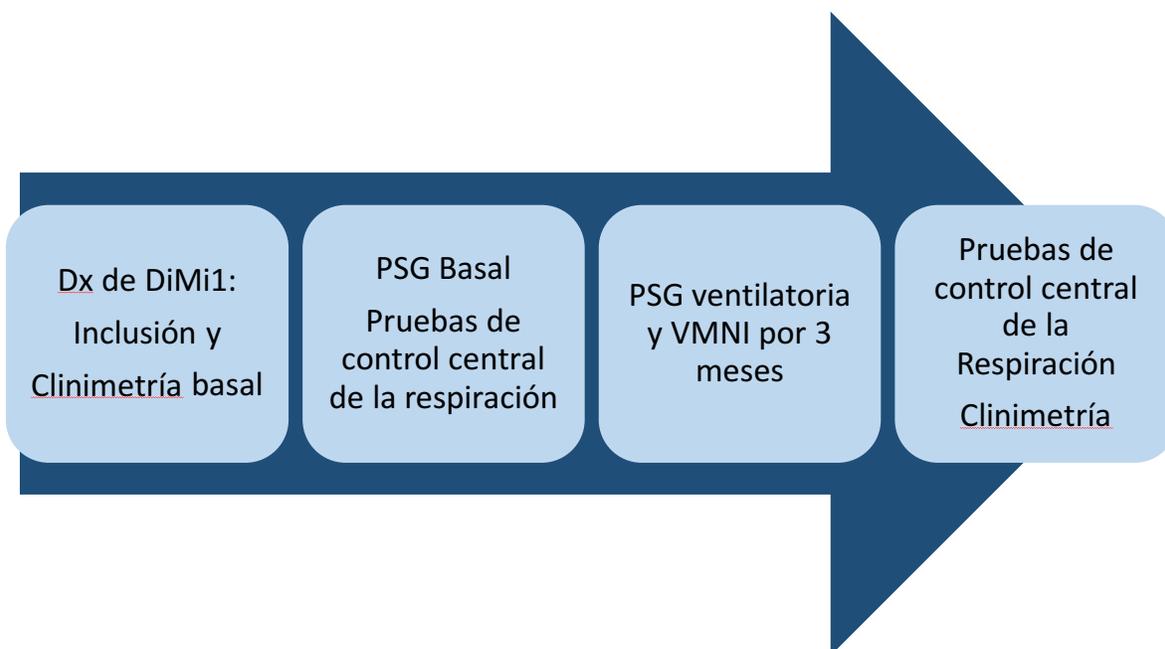
A la semana siguiente del estudio inicial se realizará una segunda polisomnografía, ésta vez ventilatoria, para realizar la titulación manual de la VMNI de acuerdo a las recomendaciones nacionales.

A la mañana siguiente de la PSG ventilatoria, se proveerá de un equipo de presión positiva binivelada con frecuencia respiratoria de respaldo y memoria, que el paciente utilizará en forma nocturna por 3 meses.

Al término de los tres meses de VMNI, se citará al paciente por la mañana y se registrarán por segunda ocasión los síntomas, variables antropométricas, fuerza muscular, cuestionarios y escala funcional. Se realizarán nuevamente las pruebas de control central de la respiración.

Por último, se descargarán los datos de la memoria del equipo de VMNI para evaluar apego al mismo.

A continuación, se muestra un esquema de los procedimientos en los pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1.



Evaluación respiratoria durante el sueño.

Polisomnografía estándar nocturna.

La polisomnografía iniciará a las 20:00 hrs con la colocación de los electrodos y sensores necesarios para las diferentes variables biológicas durante el sueño, de acuerdo a los lineamientos vigentes,¹⁷ brevemente:

- Actividad electroencefalográfica: Con tres electrodos, en la posición recomendada de acuerdo al sistema internacional 10-20: F4-M1, C4-M1, O2-M1.
- Electro-oculografía. Con dos electrodos colocados en el canto externo de cada ojo.
- Electromiografía del mentón. Con dos electrodos en la parte inferior de la mandíbula.
- Electrocardiografía por medio de dos electrodos colocados en la derivación estándar II.
- Electromiografía tibial anterior por medio de 4 electrodos.
- Flujo respiratorio por sensor de presión y sensor térmico oronasal
- Movimiento respiratorio por pletismografía por inductancia en tórax y abdomen.
- Oximetría y dióxido de carbono transcutáneo.

Se calificará manualmente siguiendo los criterios de la AASM versión 2.1 2014.

Polisomnografía Ventilatoria.

La polisomnografía iniciará a las 20:00 hrs con la colocación de los electrodos y sensores necesarios para las diferentes variables biológicas durante el sueño, de acuerdo a los lineamientos vigentes,¹⁷ brevemente:

- Actividad electroencefalográfica: Con tres electrodos, en la posición recomendada de acuerdo al sistema internacional 10-20: F4-M1, C4-M1, O2-M1.
- Electro-oculografía. Con dos electrodos colocados en el canto externo de cada ojo.
- Electromiografía del mentón. Con dos electrodos en la parte inferior de la mandíbula.
- Electrocardiografía por medio de dos electrodos colocados en la derivación estándar II.

- Electromiografía tibial anterior por medio de 4 electrodos.
- Flujo respiratorio por señal del equipo de VMNI.
- Movimiento respiratorio por pletismografía por inductancia en tórax y abdomen.
- Oximetría y dióxido de carbono transcutáneo.

La titulación de las variables de VMNI se realizarán de acuerdo al protocolo de titulación de VMNI de las guías mexicanas de práctica clínica para VMNI en trastornos respiratorios del dormir.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 12.

Las variables se expresarán de acuerdo a su tipo y distribución.

Para el análisis de la reproducibilidad de las pruebas de respuesta ventilatoria, se realizaron las siguientes pruebas:

- Comparación de prueba 1 y 2 por medio de T pareada
- Correlación de la primera con la segunda prueba a través del Coeficiente de Correlación de Concordancia
- Análisis de la diferencia de medias mediante el método de Bland y Altman.

La comparación entre variables cuantitativas se realizó con prueba de T pareada o suma de rangos señalados de Wilcoxon según corresponde.

La comparación entre variables dicotómicas se llevó a cabo con prueba de X^2 o Prueba Exacta de Fisher según sea apropiado.

CÁLCULO DE MUESTRA:

Para la estandarización de las pruebas de respuesta ventilatoria se reclutaron voluntarios a conveniencia.

Para el análisis del efecto de la Ventilación mecánica no invasiva sobre el control central de la respiración en pacientes con DiMi1, se realizó un cálculo del tamaño de la muestra con base en lo reportado previamente.

Tomando una desviación estándar en la respuesta ventilatoria a la hipercapnia de 0.62 litros/min/mmHg,¹⁰ con alfa=0.5, beta=0.8, una diferencia de 0.5 L/min/mmHg y asumiendo un 10% de pérdidas se obtuvo una n= 27 pacientes.

$$s= 0.62$$

$$Z\alpha= 1.96$$

$$Z\beta = 0.84$$

$$\Delta = 0.5$$

$$n= \frac{2(0.62)^2 \times (1.96 + 0.84)^2}{0.5^2}$$

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El proyecto se apega a los lineamientos nacionales e internacionales en materia de investigación clínica en humanos. Se asegurará la confidencialidad de la información proporcionada por los sujetos de investigación.

Las únicas maniobras adicionales a la evaluación y tratamiento clínicos de rutina es

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se trata de un estudio de Riesgo Mínimo.

El proyecto ha sido aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, con el código: C46-15.

CAPÍTULO 9

RESULTADOS

Valores de respuesta ventilatoria en sujetos sanos:

Se estudiaron 41 sujetos que se tomarán como grupo de comparación en voluntarios sanos, en ellos se realizaron las pruebas de respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia aguda en dos ocasiones (excepto en dos casos) por lo que al final se realizaron 80 pruebas de respuesta ventilatoria y 80 pruebas de respuesta ventilatoria a la hipercapnia en todo el grupo.

En un caso durante la prueba de repuesta a la hipoxemia, no se observó el descenso de la saturación de oxígeno, resultado de una fuga en el circuito de re-respiración; por lo que se realizó una tercera maniobra. Por otra parte, en tres ocasiones se observó saturación de la línea de bióxido de carbono durante la realización de la prueba hipercápnic, en esos casos, el valor de bióxido de carbono se mantenía constante a pesar de continuar con la maniobra de re-respiración. Esta situación se resolvió colocando filtros de baja resistencia al circuito. Así en total, de 163 pruebas realizadas se encontraron dificultades técnicas en 3, lo que representa 1.8% de las pruebas realizadas.

De los sujetos estudiados, 23 (57%) fueron del sexo masculino. La edad en promedio fue de 29.5 años \pm 6.5 (min-max de 20 a 61 años). Como se mencionó antes, cumplían con criterio de salud y negaron tabaquismo activo, o historia de haber consumido más de 100 cigarrillos en la vida.

Respuesta a la hipoxemia

La pendiente de respuesta a la hipoxemia eucápnica aguda en el grupo total fue de 1.67 ± 1.3 (IC 1.38 a 1.97) L/min/% de desaturación por pulsioximetría. En el siguiente gráfico se ilustra la respuesta ventilatoria a la hipoxemia en el grupo.

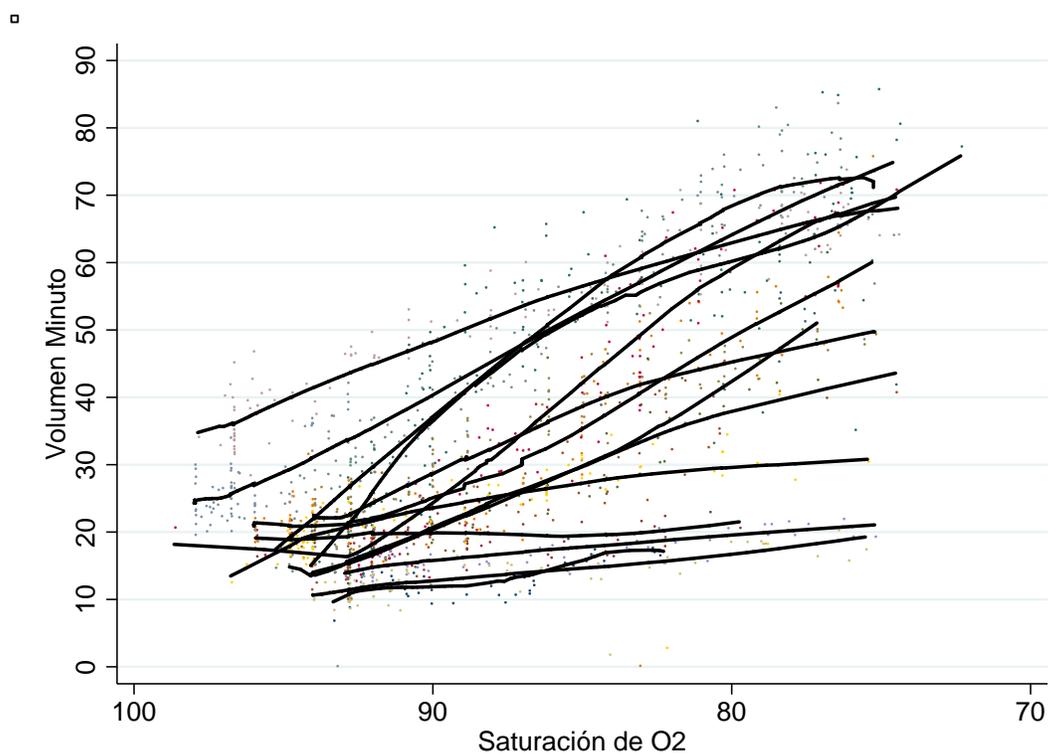


Gráfico 6: Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en sujetos controles. En el eje de las abscisas se muestra la saturación de oxígeno por pulsioximetría en el sentido del estímulo hipoxémico, en el eje de las ordenadas, la respuesta del volumen minuto observada.

Respuesta a la hipercapnia

La pendiente de respuesta ventilatoria a la hipercapnia normoxémica aguda se encontró en **3.19 ± 1.59** (IC 2.84 a 3.55) L/min/mmHg de elevación en el bióxido de carbono exhalado.

El gráfico siguiente muestra las líneas de respuesta a la hipercapnia en el grupo de sujetos controles.

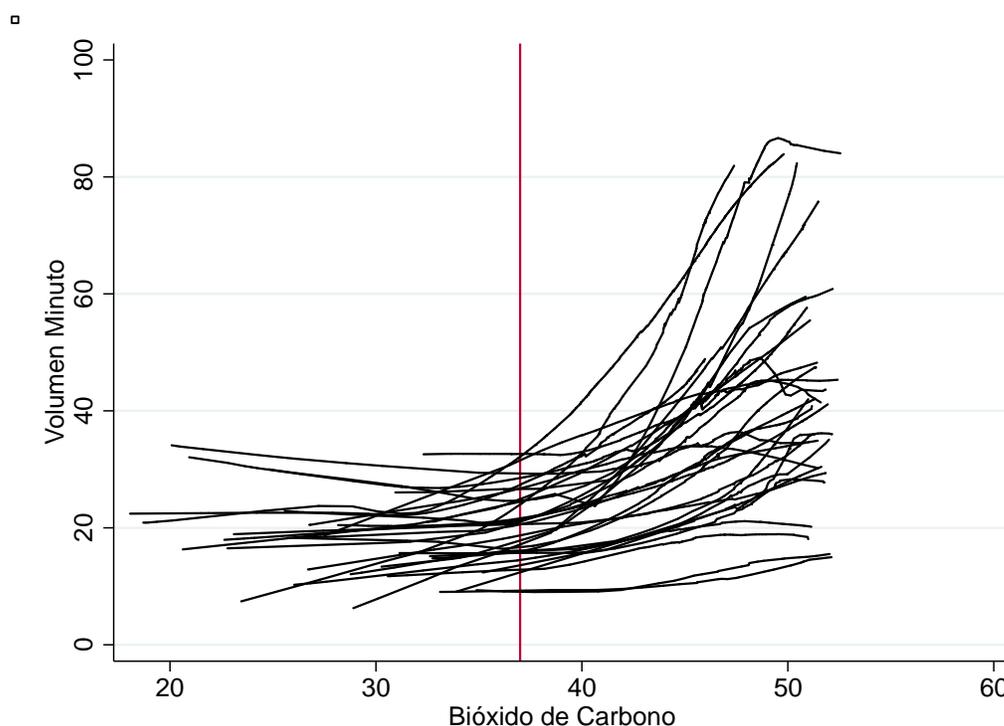


Gráfico 7: Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en sujetos controles. En el eje de las abscisas se muestra el nivel registrado de bióxido de carbono, en el eje de las ordenadas, la respuesta del volumen minuto observada.

Cuando se comparó la respuesta ventilatoria a la hipoxemia eucápnic aguda entre hombres y mujeres se observaron diferencias, que no pueden ser atribuibles a la edad, ya que entre ambos sexos no hay diferencias al respecto. En cuanto a la respuesta a la hipercapnia, también se observa una diferencia en los valores observados en hombres y mujeres, aunque en este caso, no se alcanzó significancia estadística. En el siguiente cuadro se resumen los valores observados.

	Hombres n=23	Mujeres n=18	p
Edad Años	28.5 ± 3.9 Min-Max 21-40	30.7 ± 8.7 Min-Max: 20-61	0.3
Respuesta a la Hipoxemia L/Min/% saturación O ₂	-2.07 ± 1.4 IC -1.5 a -0.85	-1.17 ± 0.94 IC -2.5 a -1.6	0.001
Respuesta a la Hipercapnia L/Min/mmHg CO ₂	3.4 ± 1.7 IC 2.91 a 3.95	2.9 ± 1.3 IC 2.43 a 3.37	0.07

Cuadro 1: Pendiente de respuesta a las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos en hombres y mujeres.

Síntomas relacionados a las pruebas de respuesta ventilatoria.

Los efectos indeseables asociados a las pruebas que fueron interrogaron son los siguientes: Disnea, calificado con la escala de Borg, cefalea, náusea y mareo.

La disnea fue el síntoma más comúnmente observado, se calificó con 6 puntos o más en el 18% de las pruebas de hipoxemia y 21% en las pruebas de hipercapnia. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres, tampoco varió de acuerdo a si se trataba de la primera o segunda prueba. La frecuencia de cefalea fue de 13.1 y 10.8% en las pruebas de hipoxemia e hipercapnia respectivamente, en cuanto a náusea sólo se observó en un sujeto en la prueba de hipercapnia (1.3%). Finalmente, la frecuencia de mareo se encontró en 6.8% de las pruebas de hipoxemia y 8.2% de las de hipercapnia. En el cuadro se resumen los datos descritos.

	Prueba de Hipoxemia	Prueba de Hipercapnia
Disnea importante (Borg ≥ 6)	18%	21%
Cefalea	13.1%	10.8%

Náusea	0%	1.3%
Mareo	6.8%	8.2%

Cuadro 2: Frecuencia de síntomas durante las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos en el grupo de controles.

Si bien los síntomas no son del todo infrecuentes, en ningún caso los síntomas fueron motivo que obligara a detener la prueba sin haber alcanzado los valores objetivos de los estímulos químicos. En todos los casos, los síntomas cesaron dentro de los 5 minutos posteriores a la prueba.

Validación de las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos

Prueba de respuesta ventilatoria a la hipoxemia

Se realizó un análisis de reproducibilidad para evaluar el comportamiento en los sujetos controles.

De inicio, se realizó una prueba de t pareada, encontrando una p de 0.87 entre la primera y la segunda prueba de respuesta ventilatoria a la hipoxemia aguda.

Posteriormente, se realizó una correlación utilizando un coeficiente de concordancia, éste se encontró en 0.82 (IC 0.72 - 0.91), $p= 0.000$

Finalmente, se analizó la diferencia de medias: 0.14, Límites de acuerdo 95% de -1.3 a 1.6

En los siguientes gráficos se muestran los respectivos métodos desarrollados.

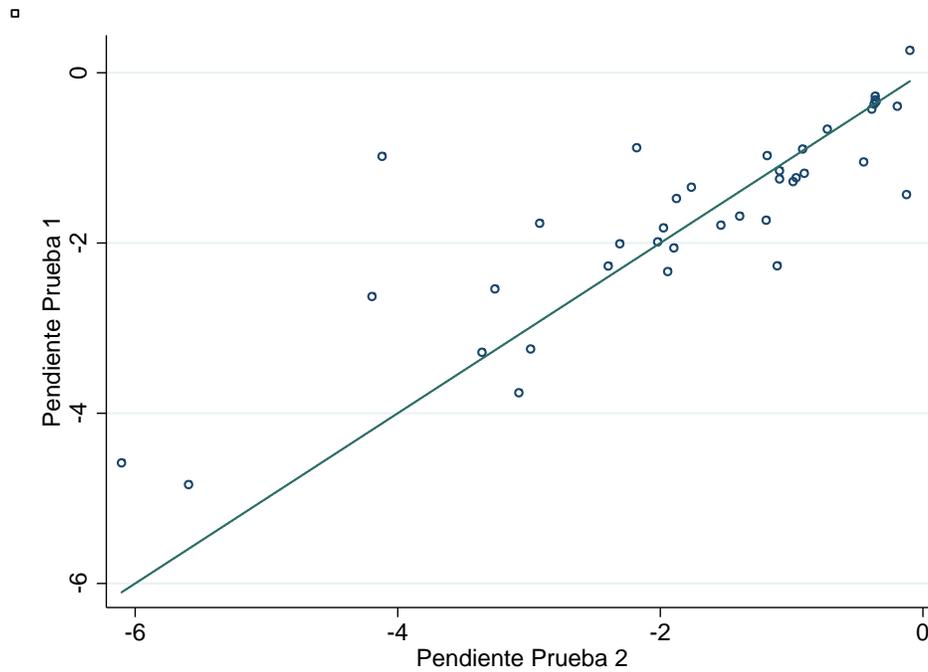


Gráfico 8: Correlación de las pendientes obtenidas entre la prueba 1 y 2 al estímulo hipoxémico en sujetos controles.

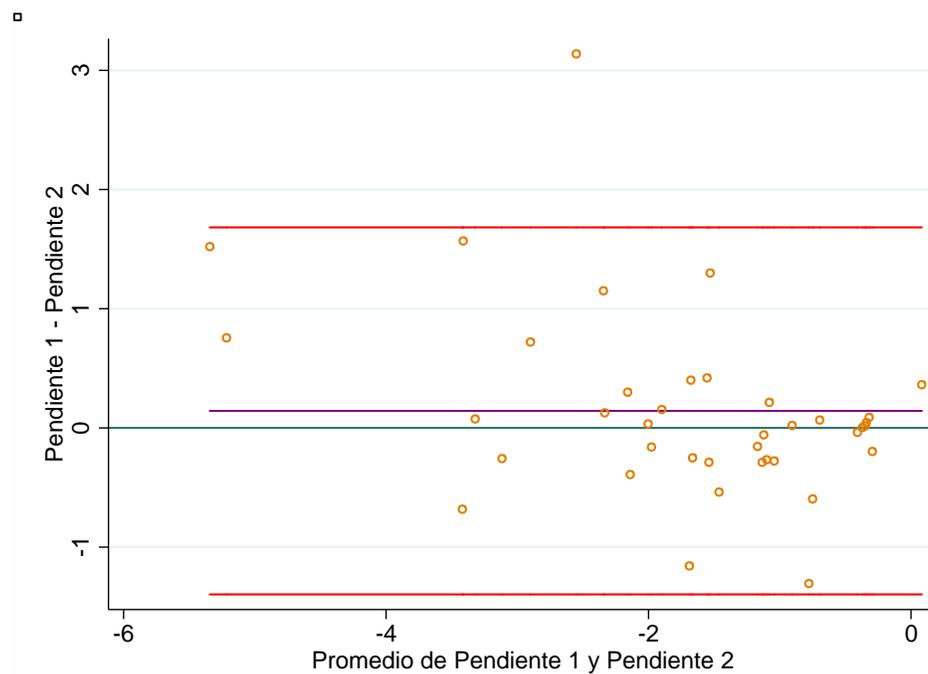


Gráfico 9: Diferencia de medias, entre las pendientes a la hipoxemia en pruebas 1 y 2 en sujetos controles por el método de Bland y Altman.

Prueba de respuesta ventilatoria a la hipercapnia

En la prueba de t pareada, se encontró una p de 0.83 entre la primera y la segunda prueba de respuesta ventilatoria a la hipoxemia aguda. Concluyendo que no son valores diferentes.

Posteriormente, se realizó una correlación utilizando un coeficiente de concordancia, éste se encontró en 0.76 (IC 0.63 - 0.9), $p= 0.000$

Finalmente, en la diferencia de medias: 0.038, Límites de acuerdo 95% de -2.1 a 2.2

En los siguientes gráficos se muestran los respectivos métodos desarrollados.

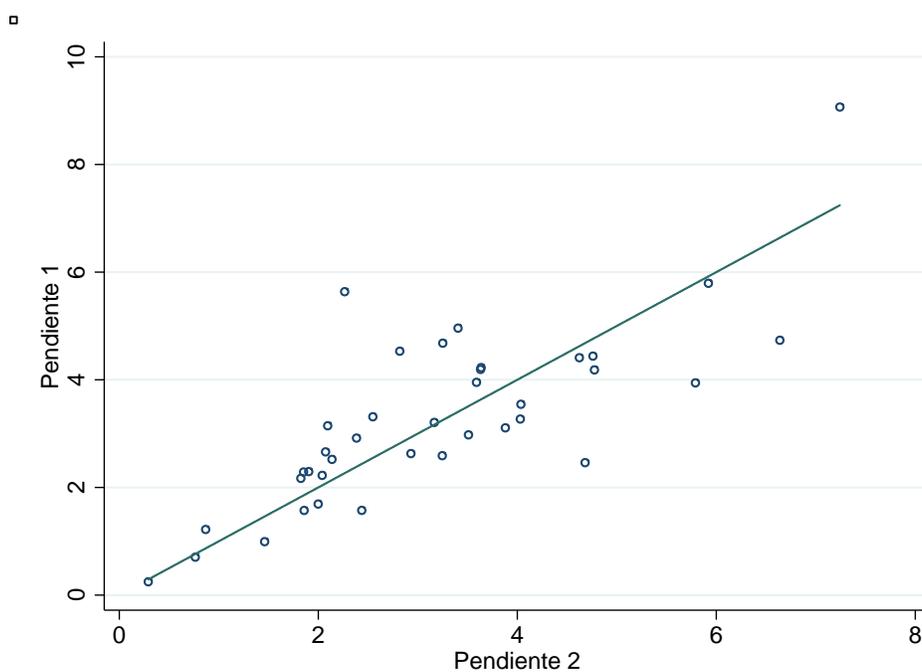


Gráfico 10: Correlación de las pendientes obtenidas entre la prueba 1 y 2 al estímulo hipercápnico en sujetos controles.

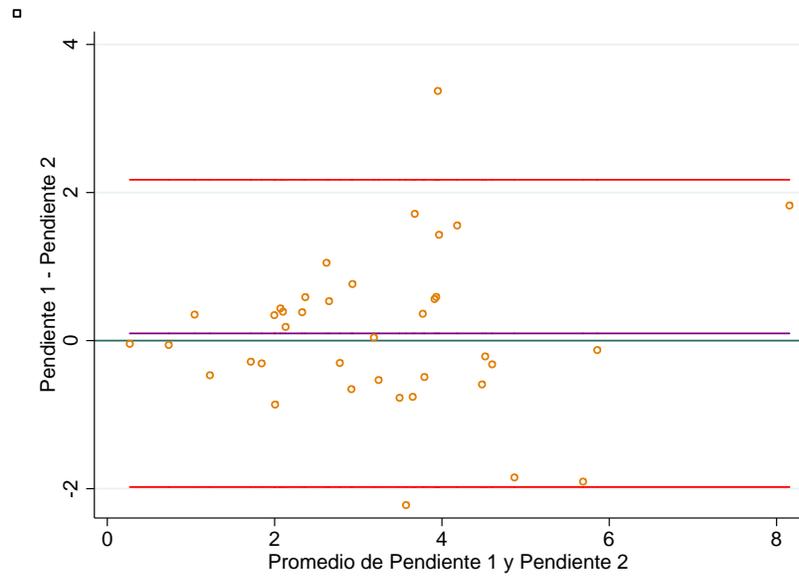


Gráfico 11: Diferencia de medias, entre las pendientes a la hipercapnia en pruebas 1 y 2 en sujetos controles por el método de Bland y Altman.

Valores de respuesta ventilatoria en pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1:

Se han incluido 7 sujetos con la enfermedad hasta el momento, 4 de los cuales son del sexo masculino y 3 mujeres. La edad fue en promedio de 44 años $SD \pm 12.04$ (min-max de 30 a 64 años).

Las condiciones funcionales, calificadas con la escala de Barthel en general clasifican a los pacientes dentro de un grupo que aún guarda independencia en la mayoría de las actividades de la vida cotidiana. Éste dato, así como las condiciones de función respiratoria, se resumen a continuación.

Variable	Media (SD)	Min-Max
Índice de Barthel	87.1 (17)	55 - 100
Relación VEF1/FVC (%)	80 (4.1)	73.6 – 85.3
FVC (% del predicho)	80.4 (25)	37 - 128
PIMax (cmH ₂ O)	45.3 (21)	17.7 – 82.8
PEMax (cmH ₂ O)	44.7 (17)	23.6 – 70.6
TLC (% del predicho)	79.6 (10)	64 - 92
PaO ₂ (mmHg)	57.5 (7.7)	51 - 69
PaCO ₂ (mmHg)	33.9 (5.4)	25.5 – 38.7
HCO ₃ (mmHg)	21.7 (2.6)	17 – 25
EB	-2.1 (2.3)	-6 – 1.5

Cuadro 3: Condiciones funcionales de los pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1.

Respuesta a la hipoxemia

La pendiente de respuesta ventilatoria a la hipoxemia en el grupo de pacientes con distrofia Miotónica tipo 1 se encontró en 0.20 ± 0.25 L/min/% de desaturación de oxígeno (min – max -0.64 a 0.04). De los 7 pacientes que se han incluido hasta el momento, en 1 no se logró realizar la prueba de respuesta a la hipoxemia ya que no se disminuyeron los niveles de saturación de oxígeno. Las líneas de respuesta al estímulo hipoxémico en el grupo de pacientes, se muestran en el siguiente gráfico.

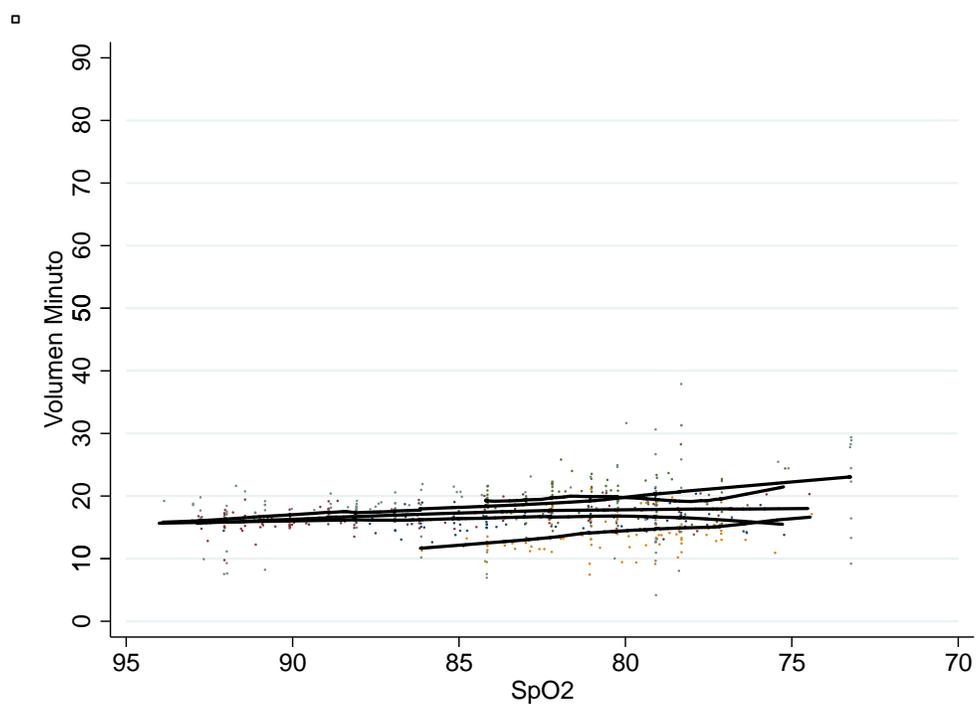


Gráfico 12: Respuesta ventilatoria a la hipoxemia en sujetos con Distrofia Miotónica Tipo 1. En el eje de las abscisas se muestra la saturación de oxígeno por pulsioximetría en el sentido del estímulo hipoxémico, en el eje de las ordenadas, la respuesta del volumen minuto observada.

Respuesta a la hipercapnia

La respuesta ventilatoria a la hipercapnia en el grupo pacientes con Distrofia Miotónica se muestra en el gráfico correspondiente. Cuando se analizó la pendiente de respuesta ventilatoria a la hipercapnia se encontró en **0.35 ±.41 L/min/mmHg** (min – max -0.001 a 1.02)

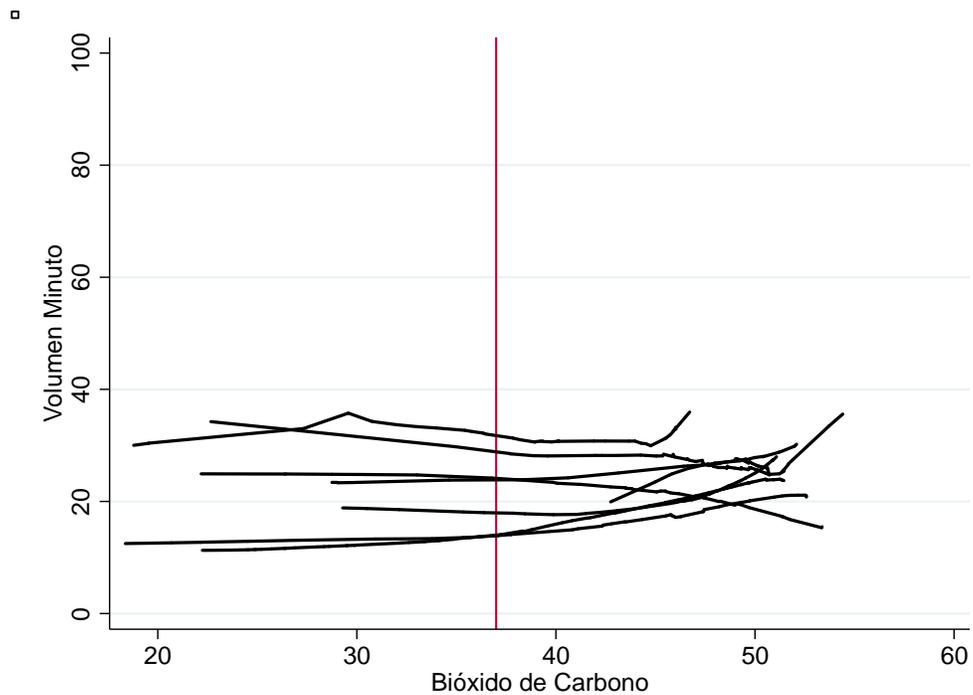


Gráfico 13: Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en pacientes con Distrofia Miotónica tipo 1. En el eje de las abscisas se muestra el nivel registrado de bióxido de carbono, en el eje de las ordenadas, la respuesta en volumen minuto.

Síntomas durante las pruebas de respuesta ventilatoria

Durante la realización de las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos en el grupo de pacientes con Distrofia Miotónica tipo 1, la frecuencia de síntomas fue baja. Durante el estímulo hipoxémico, uno de los sujetos refirió disnea leve, calificada con 3 puntos en la escala de Borg. En ningún caso se reportó cefalea. En un caso, se refirió fatiga durante la prueba a la hipercapnia por lo que no se alcanzó el límite de estimulación por elevación del bióxido de carbono (20 mmHg) pero sí se alcanzó el umbral de 50 mmHg, ya que el paciente era hipercápico crónico. No se reportaron otros síntomas durante la realización de las pruebas en los pacientes.

CAPÍTULO 10

DISCUSIÓN

De la respuesta ventilatoria a estímulos químicos en nuestra población.

Nuestro trabajo es el segundo publicado alrededor de la respuesta ventilatoria en sujetos sin patología conocida que se publica en nuestra población, a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar. En el estudio previo, se reportó el comportamiento a la hipoxemia y a la hipercapnia agudas en un grupo de 15 sujetos, con características similares a la presentada aquí.

Si bien las pruebas que intentan evaluar el control central de la respiración en sus diferentes formas se caracteriza por importante variabilidad, lo que hace difícil generar valores de referencia, en lo que respecta a la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos se observa un comportamiento similar en algunos aspectos:

- La mayoría de los sujetos muestran una respuesta en volumen minuto de magnitud variable.
- Así mismo, la mayoría de ellos superan un litro por minuto por unidad de estímulo químico, de tal suerte, que se ha sugerido dicho umbral para definir a un “respondedor” a los estímulos químicos.
- También en los trabajos previos que han analizado la respuesta a estímulos químicos se ha mostrado que existe un grupo de personas que no muestran respuesta a dichos estímulos.
- Más información que se encuentra en concordancia a la literatura publicada, es que la respuesta en ventilación generada por el estímulo hipercápnicico es mayor que la alcanzada por la hipoxemia.
- Si bien en reportes previos no se alcanzó significancia estadística entre géneros,⁴ se ha observado una mayor respuesta entre los hombres en estos datos.

Estas observaciones quedan de manifiesto en los datos que se presentan a continuación:

Respuesta ventilatoria a la hipoxemia			
	n	Altitud	Pendiente de respuesta
Este trabajo	80	2240 m	1.67 ± 1.3 L/min/% SpO ₂
Vázquez-García JC y Cols. ⁴	15	2240 m	0.7 ± 0.5 L/min/% SpO ₂
Edelman y Cols. ²⁷	6	Nivel del mar	2.1 L/min/% SpO ₂
Rebuck y Campbell ²⁸	9	Nivel del mar	1.7 ± 1.2 L/min/% SpO ₂
Rebuck y Woodley	11	Nivel del mar	0.6 ± 0.4 L/min/% SpO ₂
Respuesta ventilatoria a la hipercapnia			
Este trabajo	80	2240 m	3.19 ± 1.5 L/min/mmHg
Vázquez-García JC y Cols. ⁴	15	2240	3.0 ± 1.4 L/min/mmHg
Sandoval y Cols. ²⁹	32	2240 m	4.5 ± 1.3 L/min/mmHg
Read ¹⁸	3	Nivel del mar	2.7 ± 1.2 L/min/mmHg
Whitelaw y Cols. ²²	10	Nivel del mar	3.4 ± 0.9 L/min/mmHg
Irsingler ³⁰	126	1500 m	2.6 ± 1.2 L/min/mmHg

Cuadro 4: Respuesta ventilatoria reportada en la literatura.

Nueva información generada a partir de nuestro estudio es la siguiente:

A diferencia de lo previamente publicado,⁴ en nuestro trabajo existe una significativamente mayor respuesta ventilatoria a la hipoxemia, 0.7 L/min/% entre los sujetos, en este trabajo, la respuesta de 1.67 hace pensar que la respuesta no es diferente a lo publicado en otros trabajos realizados a nivel del mar. No obstante, es importante aclarar que en nuestro trabajo, el 30% de los sujetos mostraron respuesta menor a 1 L/min/%, lo que es considerado umbral de no respuesta al estímulo. Los factores que sustentan la ausencia de respuesta especialmente al estímulo hipoxémico aún se encuentran en debate, como se puede observar, la cifra observada en nuestro trabajo se encuentra en concordancia con

algunos trabajos previamente publicados con poblaciones a nivel del mar. En cuanto a la respuesta a la hipercapnia, sólo el 3.5% de las pruebas se mostraron con pendiente por debajo de 1 L/min/mmHg.

No se ha publicado hasta el momento, un análisis de reproducibilidad en poblaciones a altitudes moderadas o altas; al respecto, es conveniente resaltar que a pesar de la variabilidad ya conocida de la prueba, la correlación entre los sujetos es buena y los sujetos suelen permanecer en la clasificación de respondedor al analizar ambas pruebas.

De la respuesta ventilatoria en el grupo de los sujetos con Distrofia Miotónica Tipo 1.

A pesar de que el número de pacientes es reducido, una clara disminución de la respuesta ventilatoria tanto a la hipoxemia como a la hipercapnia (más evidente en la primera) es notoria, como se repite en los siguientes gráficos:

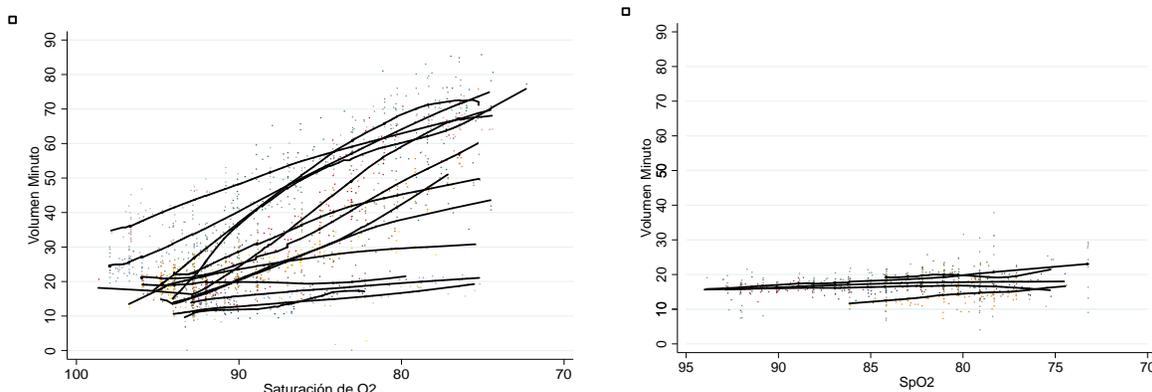


Gráfico 14 A y B. Comparación de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia entre controles y pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1.

Desde los inicios de la descripción de la respiración en este grupo de pacientes en 1977,¹⁰ se ha propuesto que la respuesta ventilatoria alterada es un factor importante en el fracaso respiratorio crónico que exhiben estos pacientes en forma temprana, y en muchos casos sin correlación posible con la debilidad de los músculos respiratorios; esto se encuentra en congruencia con lo que se sigue observando en el estudio más recientemente publicado.³¹

Esto se encuentra en concordancia con los datos encontrados en nuestro estudio; como se puede observar, las condiciones funcionales mostradas en las espirometría como en la gasometría arterial, no sugieren que la causa de las alteraciones observadas en la respuesta ventilatoria, sea por medio de la vía de alteración de los quimiorreceptores por hipoxemia e hipercapnia crónicas.

LIMITACIONES:

La principal limitación en el grupo de población estudiado como controles, es que la mayoría de los sujetos se encuentran dentro de un grupo etario joven, para los fines de comparación con los sujetos con Distrofia Miotónica tipo 1 es un grupo de edad adecuado, sin embargo, reportes recientes sugieren que la respuesta ventilatoria es diferente en adultos mayores.

Algunos autores consideran que una prueba más fiable para el estudio de pacientes con alteraciones de los efectores musculares, es la presión obtenida en los primeros 100 milisegundos a la inspiración ocluida, ya que es un momento de contracción isométrica y que es menos dependiente del desempeño muscular en pacientes con debilidad muscular y representa una mejor medida del “drive” respiratorio. En nuestro trabajo, la infraestructura disponible no permite realizar por ahora dicha prueba. Al respecto, es importante recordar que las condiciones funcionales de nuestros pacientes no son de restricción grave.

Finalmente, es conveniente recordar que la pregunta central de investigación se encuentra aún en proceso de responderse.

CAPÍTULO 11

CONCLUSIONES:

La respuesta ventilatoria en nuestra población joven, es similar a la observada en otras poblaciones a diferentes altitudes.

Las pruebas de respuesta ventilatoria pueden considerarse consistentes en su desempeño.

Los pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1, muestran reducción en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia.

CAPÍTULO 12

REFERENCIAS:

1. Control of ventilation. Kelsen SG, Cherniak NS. Textbook of pulmonary diseases 4 Ed, 1989, Eds Baum GL, Wolinsky E, Little Brown USA. Pag 49- 71.
2. Levitzky MG. Control of Breathing. En: Pulmonary Physiology, 8ª Edición. Mc Graw Hill, 2013.
3. De Vito E.L. Cómo Evaluar las Anomalías del Control Ventilatorio. Gaceta de la AAMR. Disponible en: http://www.aamr.org.ar/secciones/fisiopatologia_lab_pulmonar/evalventilacion.doc.
4. Vázquez-García JC, Arellano Vega SL, regalado-Pineda J, Pérez-Padilla JR. Respuesta ventilatoria normal a hipoxia e hipercapnia a una altitud de 2240 metros. Revist Invest Clin 1998; 50: 323-9.
5. Aruj P, Monteiro S, De Vito E. Análisis de factores relacionados con hipercapnia crónica en la distrofia miotónica. MEDICINA (Buenos Aires) 2013; 73: 529-534.
6. Meola Giovanni. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. Acta Myol. 2013; 32: 154-65.
7. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 1992; 68:799-808.
8. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. Science 1992; 255:1256-8.
9. Myotonic síndromes. Ami Mankodi and Charles A. Thornton. Current Opinion in Neurology 2002, 15:545±552.
10. Carroll James, Zwillich Clifford, Weil John. Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology 1977;27;1125.
11. Ambrosino N. Carpenne N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. Eur Respir J 2009; 34: 444–451.

12. Annane Djillali et al. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. 17; 4: CD 001940
13. Medical Research Council. Committee on research into chronic bronchitis: instruction for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: W J Holman. 1966.
14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
15. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. J. Cid- Ruzafa et al. *Revista Española de Salud Pública*. Feb 2007.
16. Medical Research Council of the UK, Aids to the investigation of Peripheral Nerve Injuries, Memorando No.45. London, Pendragon House 1976;6-7.
17. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CI and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0 www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
18. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to CO₂. *Aust Am Med* 1966; 16:20-32
19. Rebeck AS, Sluski AS. In: Hornbein TF, Regulation of breathing. New York: Merceel Dekker; 1981:745-72.
20. Rebeck AS, Woodley WE. Ventilatory effects of hypoxia and their dependence on PCO₂. *Appl Physiol* 1975; 38: 16-19.
21. Read D. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Aust NZ J Med*. 1967; 16: 20-32.
22. Whitelaw W, Derenne J, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975; 181-99.
23. Whitelaw W, Derenne J. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1475-83.
24. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992; 255:1253-5.

25.

26. Benchetrit Gila. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respiration Physiology*. 2000; 122: 123-129.

27. Edelman NH, Epstein PE, Lahiri S, Cherniack NS. Ventilatory Responses to Transient Hypoxia and Hypercapnia in Man. *Respiration Physiology*. 1973; 17: 302-14.

28. Rebeck AS, Campbell EJM. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 345-50.

29. Sandoval ZJ, Herrera LE, Fernández BP, Martínez ML, Seone M. Estudio del centro respiratorio en sujetos normales a 2240 metros sobre el nivel del mar. La respuesta ventilatoria y de la presión de oclusión (P0.1) al estímulo del CO₂. *Arch Inst Cardiol Mex* 1984; 54: 345-54.

30. Irsingler GB. Carbon dioxide lines in Young adults: the limits of the normal response. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 529-36.

31. Poussel M, Thil C, Kaminski P et al. Lack of correlation between the ventilatory response to CO₂ and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: Evidence for a dysregulation at central level. *Neuromuscular Disorders*. 2015; 25: 403-8.

CAPÍTULO 13

ANEXOS:

Anexo 1. Consentimiento informado

ANEXO 1:

**Hoja 1 de 4
Versión 1**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Para el Protocolo:

“Efecto de la Ventilación Mecánica no Invasiva Durante el Sueño Sobre el Control Central de la Respiración en Pacientes con Distrofia Miotónica.”.

INTRODUCCIÓN

Lo estamos invitando a participar en este estudio de investigación porque usted está padece Distrofia Miotónica. Este estudio no recibe financiamiento por la industria farmacéutica. Antes de que usted decida si quiere participar, queremos que esté enterado sobre el estudio.

Este es una hoja de consentimiento. Le proporciona información sobre el estudio. El equipo del estudio platicará con usted sobre esta información. Usted tiene la libertad para preguntar sobre el estudio en cualquier momento. Si está de acuerdo en formar parte del estudio, se le pedirá que firme este consentimiento informado y recibirá una copia para que la conserve.

¿POR QUÉ SE ESTÁ LLEVANDO A CABO ESTE ESTUDIO?

La Distrofia Miotónica es un padecimiento hereditario caracterizada por debilidad muscular; a medida que esta enfermedad avanza, los músculos de la respiración no pueden llevar a cabo el intercambio de oxígeno y bioxido de carbono; ésta complicación inicia durante el sueño y el control cerebral de la respiración podría estar alterado; su tratamiento es usar un dispositivo de presión positiva (ventilador) durante el sueño.

Se desconoce por qué el control cerebral de la respiración esta alterado en pacientes con Distrofia Miotónica y estudiarlo podría ayudar a establecer un mejor tratamiento para sus complicaciones respiratorias.

PROCEDIMIENTOS:

Su participación consistirá en:

- Contestar un cuestionario de 4 cuartillas.
- Realizar una prueba de Respuesta Ventilatoria a la Hipercapnia: consiste en respirar un gas con una concentración de bioxido de carbono ligeramente mayor a la normal, y se medirá como se modifica la cantidad de aire que uste respira; durante este procedimiento se vigilará su frecuencia cardiaca, presión arterial y oxigenación en forma continua.
- Espirometría: en posición de sentado y con la nariz tapada se le pedirá que sople lo mas fuerte y largo posible a través de una boquilla.
- Pletismografía: dentro de una cabina, con la nariz tapada, realizará varias respiraciones normales para posteriormente meter todo el aire posible y posteriormente sacarlo con fuerza.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para el Protocolo:

“Efecto de la Ventilación Mecánica no Invasiva Durante el Sueño Sobre el Control Central de la Respiración en Pacientes con Distrofia Miotónica.”.

- Forcimetría Respiratoria: con la nariz tapada tendrá que meter y sacar el aire contra una resistencia en la boca.
- Gasometría Arterial en Reposo: extracción de 1 cc de sangre de la arteria de su antebrazo para analizar su contenido de oxígeno y bioxido de carbono.
- Una polisomnografía Basal: acudirá a dormir a la clínica de sueño una noche, se le colocarán sensores en la cabeza, cara, cuello, tórax, abdomen y piernas para medir la actividad de su cerebro y su respiración.
- Una polisomnografía de titulación de un dispositivo de presión positiva (Ventilador): acudirá nuevamente a dormir a la clínica de sueño, pero en esta ocasión se le colocará una mascarilla conectada a un equipo de presión positiva (ventilador) para mejorar su respiración.

Estas pruebas se repetirán 3 meses después de utilizar un dispositivo de presión positiva (Ventilador).

¿EXISTEN REACCIONES SECUNDARIAS A LA REALIZACIÓN DE ESTOS ESTUDIOS?

Estas pruebas son habituales en los pacientes que padecen Distrofia Miotónica y son seguras, durante la prueba Respuesta Ventilatoria a la Hipercapnia podría sentir dolor de cabeza, mareo y sensación de falta de aire, estos síntomas son pasajeros y no dejan secuelas. La extracción de sangre de la arteria del antebrazo podría dejar un moretón que desaparecerá en algunos días.

PARTICIPACION VOLUNTARIA:

Su participación en este estudio es voluntaria y puedo interrumpirla en cualquier momento.

¿QUÉ COSTOS DEBO CUBRIR?

Todos los estudios y consultas médicas generadas en este protocolo de investigación son gratuitos.

¿VOY A RECIBIR ALGÚN PAGO?

Yo recibiré ningún pago por participar en el estudio.

¿QUÉ BENEFICIOS SE OBTENDRÁN CON ESTE ESTUDIO?

Este estudio generará nuevos conocimientos sobre la Distrofia Miotónica y ayudará a una mejor comprensión de esta enfermedad, además, usted obtendrá consultas y pruebas de función respiratoria completas que ayudarán a tener un seguimiento completo sin costo.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**Para el Protocolo:**

“Efecto de la Ventilación Mecánica no Invasiva Durante el Sueño Sobre el Control Central de la Respiración en Pacientes con Distrofia Miotónica.”.

- Forcimetría Respiratoria: con la nariz tapada tendrá que meter y sacar el aire contra una resistencia en la boca.
- Gasometría Arterial en Reposo: extracción de 1 cc de sangre de la arteria de su antebrazo para analizar su contenido de oxígeno y bioxido de carbono.
- Una polisomnografía Basal: acudirá a dormir a la clínica de sueño una noche, se le colocarán sensores en la cabeza, cara, cuello, tórax, abdomen y piernas para medir la actividad de su cerebro y su respiración.
- Una polisomnografía de titulación de un dispositivo de presión positiva (Ventilador): acudirá nuevamente a dormir a la clínica de sueño, pero en esta ocasión se le colocará una mascarilla conectada a un equipo de presión positiva (ventilador) para mejorar su respiración.

Estas pruebas se repetirán 3 meses después de utilizar un dispositivo de presión positiva (Ventilador).

¿EXISTEN REACCIONES SECUNDARIAS A LA REALIZACIÓN DE ESTOS ESTUDIOS?

Estas pruebas son habituales en los pacientes que padecen Distrofia Miotónica y son seguras, durante la prueba Respuesta Ventilatoria a la Hipercapnia podría sentir dolor de cabeza, mareo y sensación de falta de aire, estos síntomas son pasajeros y no dejan secuelas. La extracción de sangre de la arteria del antebrazo podría dejar un moretón que desaparecerá en algunos días.

PARTICIPACION VOLUNTARIA:

Su participación en este estudio es voluntaria y puede interrumpirla en cualquier momento.

¿QUÉ COSTOS DEBO CUBRIR?

Todos los estudios y consultas médicas generadas en este protocolo de investigación son gratuitos.

¿VOY A RECIBIR ALGÚN PAGO?

Yo recibirá ningún pago por participar en el estudio.

¿QUÉ BENEFICIOS SE OBTENDRÁN CON ESTE ESTUDIO?

Este estudio generará nuevos conocimientos sobre la Distrofia Miotónica y ayudará a una mejor comprensión de esta enfermedad, además, usted obtendrá consultas y pruebas de función respiratoria completas que ayudarán a tener un seguimiento completo sin costo.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para el Protocolo:

“Efecto de la Ventilación Mecánica no Invasiva Durante el Sueño Sobre el Control Central de la Respiración en Pacientes con Distrofia Miotónica.”.

¿CUÁLES SON MIS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede rechazar la propuesta de participar o abandonar el estudio en cualquier momento. Será tratado de la misma forma sin importar cuál sea su decisión.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos que proporcione serán mantenidos en secreto y los investigadores no los revelarán a ninguna persona o institución. Los estudios que se realicen serán identificados mediante un número, de tal forma que no podrá identificarse su nombre. Cualquier publicación sobre los resultados del estudio no hará mención personal sobre mi nombre o identidad.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para el Protocolo:

“Efecto de la Ventilación Mecánica no Invasiva Durante el Sueño Sobre el Control Central de la Respiración en Pacientes con Distrofia Miotónica.”.

HOJA DE FIRMAS

Si usted ha leído las hojas de consentimiento informado (o se lo han explicado), todas sus preguntas han sido respondidas, acepta participar en el estudio y acepta que el sobrante de su muestra se utilice para otras investigaciones, por favor firme debajo de su nombre. Esta forma de consentimiento informado será firmada por mí y mantenida en la institución responsable.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____

Fecha: _____

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD DE LOS INVESTIGADORES.

A nombre de los investigadores declaro que se ha explicado la naturaleza, los objetivos, los riesgos y las ventajas del estudio. Estoy disponible para cualquier duda del participante, antes, durante o después del examen.

Firma

Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga

Investigador principal Tel: 56 66 86 40

Clinica de Trastornos Respiratorios del Dormir

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Isamel Cosío Villegas”

Testigo 1.

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Parentesco: _____

Testigo 2.

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Parentesco: _____

ANEXO 2. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN CLÍNICA.

Evaluación clínica de la disnea.

Escala de disnea MRC modificada (I)

0 Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.

1 Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.

2 La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.

3 La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano.

4 La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Evaluación clínica de la somnolencia excesiva diurna.

Escala de somnolencia diurna de Epworth.

Tendencia a dormirse en las siguientes situaciones:

1. Sentado leyendo

2. Viendo televisión

3. Sentado inactivo en un lugar público (teatro o en una junta)

4. Como pasajero en un automóvil en movimiento por una hora o más.

5. Acostado para descansar en la tarde si las circunstancias lo permiten

6. Sentado hablando con alguien

7. Sentado de manera silenciosa después de consumir alimentos sin haber ingerido alcohol

8. En un automóvil que se detiene por el tránsito durante pocos minutos

Calificación:

Sin probabilidad de quedarse dormido = 0 puntos

Baja probabilidad de quedarse dormido = 1 punto

Moderada probabilidad de quedarse dormido = 2 puntos

Alta probabilidad de quedarse dormido = 3 puntos

Evaluación funcional en actividades de la vida diaria.

Índice de Barthel.

COMER:

- (10) Independiente. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo.
- (0) Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona.

LAVARSE (BAÑARSE):

- (5) Independiente. Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda o supervisión.

VESTIRSE:

- (10) Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.
- (5) Necesita ayuda. Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
- (0) Dependiente.

ARREGLARSE:

- (5) Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIÓN:

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia.
- (5) Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios.
- (0) Incontinente.

MICCIÓN (Valorar la semana previa):

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo.
- (5) Accidente ocasional. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos.
- (0) Incontinente..

USAR EL RETRETE:

- (10) Independiente. Entra y sale solo y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Capaz de manejarse con pequeña ayuda: es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo.
- (0) Dependiente. Incapaz de manejarse sin ayuda mayor.

TRASLADO AL SILLON/CAMA:

- (15) Independiente. No precisa ayuda.
- (10) Mínima ayuda. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.
- (5) Gran ayuda. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
- (0) Dependiente. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULACION:

- (15) Independiente. Puede andar 50 m, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo.
- (10) Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa utilizar andador.
- (5) Independiente. (En silla de ruedas) en 50 m. No requiere ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente.

SUBIR / BAJAR ESCALERAS:

- (10) Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Precisa ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente. Incapaz de salvar escalones

Resultados:

Independiente: 100 ptos (95 sí permanece en silla de ruedas).

Dependiente leve: >60 ptos.

Dependiente moderado: 40-55 ptos.

Dependiente grave: 20-35 ptos.

Dependiente total: <20 ptos.

Evaluación clínica de la fuerza muscular.

Escala de fuerza muscular modificada del MRC (Medical Research Council)⁽²⁰⁾

0 Ausente: parálisis total.

1 Mínima: contracción muscular visible sin movimiento

2 Escasa: movimiento eliminada la gravedad.

3 Regular: movimiento parcial sólo contra gravedad.

3+ Regular +: movimiento completo sólo contra gravedad.

4- Buena -: movimiento completo contra gravedad y resistencia mínima. Buena: movimiento completo contra gravedad y resistencia moderada.

4+ Buena +: movimiento completo contra gravedad y fuerte resistencia.

5 Normal: movimiento completo contra resistencia total.

Escala de calidad de vida SF-36

1. En general, usted diría que su salud es:

- Excelente
- Muy buena
- Buena
- Regular
- Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- Mucho mejor ahora que hace un año
- Algo mejor ahora que hace un año
- Más o menos igual que hace un año
- Algo peor ahora que hace un año
- Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3 a. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

b. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

c. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

d. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

e. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

f. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

g. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

h. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

i. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

j. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

4. A. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- Sí
- No

B. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- Sí
- No

C. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- Sí
- No

D. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por

ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- Sí
- No

5 A. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

B. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

C. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- No, ninguno
- Sí, muy poco
- Sí, un poco
- Sí, moderado
- Sí, mucho
- Sí, muchísimo

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS

COSAS DURANTE **LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS**. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

9 A. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

B. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

C. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

D. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

E. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

F. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- Siempre

- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

G. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió agotado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

H. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

I. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿ con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

11 A. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

B. Estoy tan sano como cualquiera.

- Totalmente cierta

- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

C. Creo que mi salud va a empeorar.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

D. Mi salud es excelente.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

Cuestionario de Ansiedad y Depresión (HADS)

INSTRUCCIONES: Marque la respuesta que mejor describa su estado de ánimo en las últimas dos semanas.	
<p>1. Me siento tenso (a) y ansioso (a)</p> <p><input type="radio"/> 3 Casi todo el día</p> <p><input type="radio"/> 2 Gran parte del día</p> <p><input type="radio"/> 1 De vez en cuando</p> <p><input type="radio"/> 0 Nunca</p>	<p>8. Me siento lento(a) y torpe</p> <p><input type="radio"/> 3 Gran parte del día</p> <p><input type="radio"/> 2 A menudo</p> <p><input type="radio"/> 1 A veces</p> <p><input type="radio"/> 0 Nunca</p>
<p>2. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre</p> <p><input type="radio"/> 0 Ciertamente, igual que antes</p> <p><input type="radio"/> 1 No tanto como antes</p> <p><input type="radio"/> 2 Solamente un poco</p> <p><input type="radio"/> 3 Ya no disfruto con nada</p>	<p>9. Experimento una desagradable sensación de nervios y hormigueos en el estómago</p> <p><input type="radio"/> 0 Nunca</p> <p><input type="radio"/> 1 Solo en algunas ocasiones</p> <p><input type="radio"/> 2 A menudo</p> <p><input type="radio"/> 3 Muy a menudo</p>
<p>3. Siento una especie de temor, como si algo malo fuera a suceder</p> <p><input type="radio"/> 3 Si y muy intenso</p> <p><input type="radio"/> 2 Si, pero no muy intenso</p> <p><input type="radio"/> 1 Si, pero no me preocupa</p> <p><input type="radio"/> 0 No siento nada de eso</p>	<p>10. He perdido el interés en mi aspecto personal</p> <p><input type="radio"/> 3 Completamente</p> <p><input type="radio"/> 2 No me cuido como debería hacerlo</p> <p><input type="radio"/> 1 Es posible que no me cuido como debería</p> <p><input type="radio"/> 0 Me cuido como siempre lo he hecho</p>
<p>4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas</p> <p><input type="radio"/> 0 Igual que siempre</p> <p><input type="radio"/> 1 Actualmente, algo menos</p> <p><input type="radio"/> 2 Actualmente, mucho menos</p> <p><input type="radio"/> 3 Actualmente, en absoluto</p>	<p>11. Me siento inquieto(a) como si no pudiera parar de moverme</p> <p><input type="radio"/> 3 Realmente mucho</p> <p><input type="radio"/> 2 Bastante</p> <p><input type="radio"/> 1 No mucho</p> <p><input type="radio"/> 0 En absoluto</p>
<p>5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones</p> <p><input type="radio"/> 3 Casi todo el día</p> <p><input type="radio"/> 2 Gran parte del día</p> <p><input type="radio"/> 1 De vez en cuando</p> <p><input type="radio"/> 0 Nunca</p>	<p>12. Espero las cosas con ilusión</p> <p><input type="radio"/> 0 Como siempre</p> <p><input type="radio"/> 1 Algo menos que antes</p> <p><input type="radio"/> 2 Mucho menos que antes</p> <p><input type="radio"/> 3 En absoluto</p>
<p>6. Me siento alegre</p> <p><input type="radio"/> 3 Nunca</p> <p><input type="radio"/> 2 Muy pocas veces</p> <p><input type="radio"/> 1 En algunas ocasiones</p> <p><input type="radio"/> 0 Gran parte del día</p>	<p>13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor</p> <p><input type="radio"/> 3 Muy a menudo</p> <p><input type="radio"/> 2 Con cierta frecuencia</p> <p><input type="radio"/> 1 Raramente</p> <p><input type="radio"/> 0 Nunca</p>
<p>7. Soy capaz de permanecer sentado(a), tranquilo(a) y relajado(a)</p> <p><input type="radio"/> 0 Siempre</p> <p><input type="radio"/> 1 A menudo</p> <p><input type="radio"/> 2 Raras veces</p> <p><input type="radio"/> 3 Nunca</p>	<p>14. Soy capaz de disfrutar un buen libro o un buen programa de televisión</p> <p><input type="radio"/> 0 A menudo</p> <p><input type="radio"/> 1 Algunas veces</p> <p><input type="radio"/> 2 Pocas veces</p> <p><input type="radio"/> 3 Casi nunca</p>
<p>HADS. A: _____ D: _____</p>	

Resultados: La sumatoria de las preguntas no es el índice para ansiedad y la sumatoria de las preguntas no es el índice para depresión. Se considera positivo un valor de 7 o mayor.