



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

TÍTULO:

**“CALIDAD DE SUEÑO, TRASTORNOS RESPIRATORIOS
ASOCIADOS Y USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA
CRÓNICA EN NIÑOS CON ENFERMEDADES
NEUROMUSCULARES”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. NERY ANNEL BUENDÍA RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. EMMA ROSARIO GARCÍA COLÍN

CO-TUTOR:

DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA

DRA. ANGÉLICA MARGARITA PORTILLO VÁSQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DEL 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. DAYANNA LORELLY ÁLVAREZ MONTER
JEFA DE DEPARTAMENTO DE FORMACIÓN DE POSGRADO

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA
TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. EMMA ROSARIO GARCÍA COLÍN
MÉDICO COORDINADORA DE ADMISIÓN HOSPITALARIA Y REGISTROS MÉDICOS
ASESOR DE TESIS Y RESPONSABLE DE LA INVESTIGACIÓN

DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA
JEFA DE LA UNIDAD DE MEDICINA DE SUEÑO
CO-TUTOR DE TESIS

DRA. ANGÉLICA MARGARITA PORTILLO VÁZQUEZ
MÉDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
CO-TUTOR DE TESIS

DRA. NERY ANNEL BUENDÍA RAMÍREZ
MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar, a *Dios* por permitirme alcanzar un escalón más en esta aventura que me apasiona la medicina.

A mis padres y mi hermano

Aurora Ramírez A., Humberto Buendía S. y Luis Humberto Buendía Ramírez

Por todo su apoyo y consejos constantes, porque en los momentos difíciles me brindaron fortaleza, por su amor y su confianza en mí. Además de hacerme saber que “Por muy larga que sea la tormenta, el sol siempre vuelve a brillar entre las Nubes”

A mi novio

Abimael Garduño Torres

Por toda la paciencia, apoyo incondicional en cada meta que me propongo y permitirme seguir creciendo profesional y reinventándome. Llevamos 5 años sosteniéndonos de la mano y sé que lo nuestro perdurara por mucho tiempo más y que aún tenemos muchos planes por cumplir juntos.

A mi tutora de tesis,

Dra. Emma Rosario García Colín

Por coordinar este trabajo, por darse tiempo para este trabajo pese a sus múltiples actividades para poder desarrollar y completar este proyecto. Gracias por guiarme a través de este camino.

A mis tutores

Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga, Dra. Angélica Margarita Portillo Vázquez

Por su apoyo a este trabajo de investigación, para lograr su realización, por compartir sus conocimientos y la ayuda brindada para consolidar este proyecto ya que sin su apoyo no hubiese podido lograr, gracias.

A mis maestros

Dra. Irma Lechuga Trejo, Dra. Margarita Salcedo Chávez, Dra. Claudia Garrido Galindo.

A Anaissa y a todo el personal de enfermería de Neumopediatría y Broncoscopía.

Por su apoyo en todo momento, por su amistad y generosidad... gracias. A ustedes por todo el apoyo brindado y sin el cual no podría haber logrado esta meta y por compartirnos sus conocimientos y enseñanzas a las siguientes generaciones de Neumólogos Pediatras en favor de mejorar la atención de los pacientes. Y finalmente, no menos importante agradecer a mis compañeros y amigos de residencia médica quienes durante estos 2 años me han apoyado y motivado para la culminación de una etapa más en mi carrera profesional.

Gracias a todos por creer en mí, por brindarme su apoyo incondicional y ser parte de mi vida.

“La suerte es lo que ocurre cuando la preparación coincide con la oportunidad”

-Séneca

Contenido

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	6
Enfermedades Neuromusculares.....	6
Definición.....	6
Clasificación	6
Subclasificaciones de las enfermedades neuromusculares	8
Epidemiología	22
Epidemiología mundial	22
Epidemiología en América y México.....	25
Diagnóstico clínico	27
Síntomas de las enfermedades musculares.....	28
Fisiopatología de la disfunción respiratoria de las enfermedades neuromusculares	31
Evaluación clínica.....	33
Evaluación de la función pulmonar.....	35
Afecciones extra-pulmonares con impacto respiratorio	40
Diagnóstico paraclínico	42
Laboratorio	43
Electromiografía y estudios de conducción nerviosa.....	43
Biopsia Muscular	45
Estudios Moleculares	45

Generalidades de tratamiento.....	48
Manejo Ventilatorio.....	49
El sueño normal y sus efectos sobre el sistema respiratorio	50
Control respiratorio durante el sueño	50
Resistencia de la vía aérea	50
Mecánica de la respiración.....	51
Trastornos del dormir en enfermedades neuromusculares y calidad del sueño	52
Ronquido primario	54
Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea (SRA-VAS)	55
Apnea del sueño	55
Hipoventilación	56
Tratamiento.....	64
Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI).....	64
Traqueostomía	65
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	67
JUSTIFICACIÓN	68
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	69
HIPÓTESIS	69
OBJETIVOS	70
Objetivo principal	70
Objetivos secundarios.....	70
MATERIAL Y MÉTODOS	71
Diseño del estudio:	71

Sitio de realización del estudio:.....	71
Descripción de la población de estudio:.....	71
Criterios de inclusión:.....	71
Criterios de exclusión:	71
Criterios de eliminación:.....	71
Tamaño de muestra:	72
Variables de desenlace y descripción de las otras variables de estudio.....	72
Variables de desenlace:	72
Otras variables:	72
Definición operacional de las variables	73
Procedimientos para la recolección de información	84
Plan de análisis de resultados.....	85
Consideraciones éticas	85
RESULTADOS	86
DISCUSIÓN.....	105
CONCLUSIONES.....	113
LIMITACIONES	114
IMPLICACIONES FUTURAS.....	114
BIBLIOGRAFÍA.....	115

RESUMEN

Título: “Calidad de sueño, trastornos respiratorios asociados y uso de ventilación mecánica no invasiva crónica en niños con enfermedades neuromusculares”

Antecedentes. Las enfermedades neuromusculares (ENM) constituyen un grupo variado de trastornos causados por el daño primario a la unidad motora, la cual está compuesta de la neurona motora, la raíz nerviosa, los nervios periféricos, la placa neuromuscular y músculos. Estas no afectan a más de 1 cada 2000 personas, siendo infrecuentes en forma individual, pero en conjunto con más de 150 entidades distintas representan un porcentaje significativo, siendo la Distrofia Muscular de Duchenne la más común en la infancia con una incidencia de 1 en 3500 recién nacidos varones y una prevalencia mundial de 0,5 por cada 10.000 varones. Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son frecuentes en estas patologías presentándose entre el 40 y el 70% de los niños, ya que en estos pacientes la disminución de la eficiencia respiratoria durante el sueño se acentúa por el compromiso de los músculos respiratorios o por afectación primaria o secundaria de los centros respiratorios. El compromiso ventilatorio durante el sueño es un primer paso inevitable en los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria crónica, con presencia de afectación de la calidad de sueño y aunado a la presencia de TRS que es frecuente en estos pacientes conlleva a una importante repercusión en su calidad de vida y pronóstico, por lo que el diagnóstico e inicio de tratamiento oportuno es fundamental para evitar complicaciones.

Objetivo: Describir los trastornos del dormir y su evolución con el uso de ventilación mecánica no invasiva en pacientes con enfermedades neuromusculares atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) durante el periodo de enero del 2015 a enero del 2020.

Materiales y métodos: Investigación clínica transversal, revisión de los expedientes de pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño del INER de enero de 2015 a enero del 2020.

Resultados: Se incluyeron un total de 78 pacientes con edad promedio de 12 años, (9-16 años) los principales diagnósticos fueron: Distrofia muscular de Duchenne (65.3%), atrofia muscular espinal tipo II (8.97%) y enfermedad neuromuscular no especificada (8.97%). Las variables polisomnográficas reportan una eficiencia de sueño normal (mediana 86%) e interpretable, la arquitectura del sueño se encuentra alterada observándose prolongación de latencia a sueño MOR aumentado hasta 196 minutos (Normal <10 años 87-155 min y >10 años 136-156 min), las etapas de sueño no MOR: N1 se encuentra incrementado hasta un 13.5%, N2 conservado y N3 alto hasta en un 31.6% y el sueño MOR disminuido hasta 10.6%. El 71.8% de los pacientes presentaron apnea obstructiva del sueño, en su mayoría moderada (26.92%), también se reportaron otros trastornos respiratorios como apnea central, hipoxemia y bruxismo durante el sueño. De los 43 pacientes con indicación para inicio de VMNII solo 19 pueden adquirir el equipo siendo el más utilizado el Binivel ST en un 88.38% con uso de la interfaz oronasal en un 89.47% de los pacientes con las siguientes presiones: IPAP: 12, EPAP:6, Presión soporte:6 y FR de respaldo de 18 y de estos pacientes únicamente el 51.61% tuvo un adecuado apego al uso de la VMNI.

Conclusiones: Los trastornos respiratorios durante el sueño son frecuentes en los pacientes con enfermedades neuromusculares independientemente del tipo que se trate, de predominio obstructivo (71.8%) y de intensidad moderada en la mayoría (26.9%). También se reportan otros trastornos como como apnea central, hipoxemia durante el sueño. La VMNI es una terapéutica para tratar la insuficiencia respiratoria crónica e hipoventilación en pacientes con ENMM que empleada adecuadamente mejora el trabajo respiratorio, el intercambio gaseoso, los síntomas y complicaciones de manera importante, pero son equipos de alto costo no siendo accesible comprarlo para todos los pacientes además de que es importante el adecuado apego de uso de estos equipos para poder así obtener los beneficios que esta terapéutica brinda.

INTRODUCCIÓN

La privación y los trastornos del sueño son determinantes frecuentes y poco apreciados del estado de salud. El sueño es esencial para la supervivencia, por lo que los trastornos del sueño se asocian a importantes problemas de salud como: Trastornos cardiovasculares, metabólicos, neuropsiquiátricos, neoplásicos, así como riesgos asociados al comportamiento neurológico. El sueño saludable debe considerarse, junto con la nutrición y el ejercicio, como pilares fundamentales para la buena salud.⁽¹⁾

Una calidad de sueño adecuada es igualmente necesaria para garantizar un funcionamiento diurno óptimo, ya que la vigilia básica, la atención y el rendimiento cognitivo, así como la calidad de vida en general, se ven sustancialmente afectados por los trastornos del sueño, el sueño insuficiente y los trastornos respiratorios del sueño (TRS) suponen importantes riesgos para la salud. Desgraciadamente, la cantidad y la calidad insuficientes del sueño es una crisis de salud pública muy extendida en niños y adultos de todo el mundo. ^{(1) (2)}

Desde sus inicios en la década de 1970 la medicina del sueño ha prestado particular atención al tema de las clasificaciones y en 1979 la Asociación Americana de los Trastornos de Sueño (ASDA, por sus siglas en inglés) publicó la “Clasificación Diagnóstica de los Trastornos del Sueño y Alertamientos”⁴ a partir de entonces y a la par con la generación de conocimientos y entendimiento de los trastornos del sueño, se generaron diferentes propuestas de clasificación todas diferentes en estructura, que culminaron en 1990 en la “Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño” (ICSD por sus siglas en inglés), revisada en 1997,⁽⁵⁾ actualizada en su segunda edición en 2005, y por último remplazada en 2014 por su tercera edición por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM por sus siglas en inglés) ⁽⁶⁾. La organización de esta clasificación, aún con limitaciones, ha probado ser efectiva y fácil de usar por lo que se mantiene vigente hasta nuestro días (**Tabla 1**).⁽³⁾

Los sistemas de clasificación generalmente están basados en la fisiopatología de los padecimientos, sin embargo, la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (ICSD–3) emplea un enfoque híbrido que utiliza la fisiopatología,

donde existe información suficiente, pero también se basa en la epidemiología y en la expresión paraclínica del trastorno en los diferentes estudios de sueño, valiéndose principalmente de la polisomnografía, usando definiciones estandarizadas de los diferentes eventos anormales durante el sueño⁽³⁾.

Tabla 1 ICSD -3 Categorías de diagnóstico principales	
Categorías	
	<ul style="list-style-type: none">• Insomnio• Trastornos respiratorios relacionados con el sueño• Trastornos centrales con hipersomnias• Trastornos del ritmo circadiano de sueño-vigilia• Parasomnias• Trastornos de movimiento durante el dormir• Otros trastornos del dormir
Tomado de Torres MG, Carrillo JL, Torre L, et al. <i>Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología. Neumol Cir tórax.</i> 2012.	

Los trastornos respiratorios del dormir (TRD) son un grupo de alteraciones que se presentan o exacerban durante el sueño. Se muestra a continuación la clasificación de los Trastornos del Sueño de acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño donde se clasifican en 5 grandes grupos (**Tabla 2**).^{(1) (2) (4)}

Tabla 2 ICSD -3 Trastornos relacionados con el sueño

- I. **Síndromes de apnea central del sueño (ACS)**
 - ACS con respiración de Cheyne-Stokes.
 - ACS debida a condición médica sin respiración de Cheyne-Stokes.
 - ACS debida a Respiración Periódica por grandes alturas
 - ACS debida a medicamentos o sustancias.
 - ACS primaria
 - ACS primaria de la infancia
 - ACS primaria del prematuro
 - ACS emergente a tratamiento
- II. **Síndrome de apnea obstructiva del sueño**
 - Del adulto
 - Del niño
- III. **Síndromes de hipoxemia/hipoventilación relacionados con el sueño**
- IV. **Síndromes de hipoxemia/hipoventilación relacionados con el sueño por condiciones médicas**
 - Por enfermedades neuromusculares y de caja torácica
- V. **Otros.**

Tomada y modificada de Torres MG, Carrillo JL, Torre L, et al. *Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología. Neumol Cir tórax.* 2012.

Los TRD de origen obstructivo son los más prevalentes en la población pediátrica en general, con un aumento de su incidencia y prevalencia en poblaciones de riesgo. Este estudio se centra en estudiar la calidad de sueño y los trastornos respiratorios asociados y uso de ventilación mecánica no invasiva crónica en niños con enfermedades neuromusculares.

MARCO TEÓRICO

Enfermedades Neuromusculares

Definición

Las enfermedades neuromusculares (ENM) constituyen un grupo variado de trastornos que afectan a los sistemas nervioso y muscular, cuya principal manifestación clínica es la disfunción motora causada por el daño primario a la unidad motora, la cual está compuesta de la neurona motora, la raíz nerviosa, los nervios periféricos, la placa neuromuscular y músculos.⁽⁵⁾ Son enfermedades neurológicas, de naturaleza progresiva, normalmente hereditaria y su principal característica es la debilidad muscular. Estas no afectan a más de 1 cada 2000 personas, siendo infrecuentes en forma individual, pero en conjunto con más de 150 entidades distintas representan un porcentaje significativo, siendo la Distrofia Muscular de Duchenne la más común en la infancia con una incidencia de 1 en 3500 recién nacidos varones y una prevalencia mundial de 0,5 por cada 10.000 varones.

Clasificación

Dependiendo de la causa y de la localización de la afectación, existen diferentes tipos de ENM.⁽⁶⁾ Estas se clasifican en cuatro grupos, según la porción de la unidad motora afectada (**Tabla 3**). Sin embargo, se aplican algunas reglas generales útiles para ayudar a la localización en función de la distribución de la debilidad, la presencia o ausencia de síntomas sensoriales, las anomalías reflejas y las características clínicas específicas asociadas (**Tabla 4**).⁽⁷⁾

TABLA 3 Clasificación de las enfermedades neuromusculares	
Sitio de afectación	Ejemplos típicos
NEURONAS DEL ASTA ANTERIOR	
- Sin afectación de la neurona motora superior	Atrofia muscular espinal
	Atrofia muscular progresiva
	Atrofia muscular bulboespinal
	Poliomielitis
-Con afectación de la neurona motora superior	Esclerosis lateral amiotrófica
	Esclerosis lateral primaria
RAÍCES Y NERVIOS PERIFÉRICOS	
-Mononeuropatía	Síndrome del túnel carpiano
	Parálisis cubital
	Meralgia parestésica
-Mononeuropatías múltiples	Mononeuritis múltiple (por ejemplo, poliarteritis nodosa), lepra, sarcoidosis, amiloidosis
-Polineuropatías	Neuropatía diabética
	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
	Síndrome de Guillain-Barré
UNIÓN NEUROMUSCULAR	
Miastenia gravis	
Síndrome de Lambert-Eaton	
MÚSCULO	
Distrofia muscular de Duchenne Dermatomiositis	
Tomado de: Cecil Essentials of Medicine. 10 edition. USA: Elsevier Inc; 2022. p. 1101-10.	

TABLA 4 Características clínicas de las enfermedades neuromusculares				
Característica clínica	Célula del Asta Anterior	Nervio periférico	Unión neuromuscular	Músculo
Distribución de la debilidad	Miembro asimétrico o bulbar	Simétricas, generalmente distales	Extraocular, bulbar, miembro proximal	Simétrica, miembro proximal
Atrofia	Marcada y temprana	Leve, distal	Ninguna (o muy tardía)	Leve al principio; marcada después
Afectación sensorial	Ninguno	Disestesias, pérdida de sensibilidad	Ninguna	Ninguno
Reflejos	Variable (dependiendo del grado de afectación de la neurona motora superior)	Disminución desproporcionada de la debilidad	Normal en la miastenia gravis, deprimido en el síndrome de Lambert-Eaton	Disminuida en proporción a la debilidad
Rasgos característicos	Fasciculaciones, calambres	Anomalías sensoriales y motoras combinadas	Fatigabilidad	Generalmente indoloro
Tomado de: Cecil Essentials of Medicine. 10 edition. USA: Elsevier Inc; 2022. p. 1101-10.				

Subclasificaciones de las enfermedades neuromusculares

Enfermedades de la neurona motora (neuronas del asta anterior)

Dentro de este grupo la enfermedad de mayor importancia es la Atrofia Muscular Espinal (SMA por sus siglas en ingles).

Atrofia muscular espinal (SMA)

Es una enfermedad genética que implica la degeneración de las neuronas del asta anterior de la médula espinal y de las neuronas motoras de los núcleos de la parte inferior del tronco cerebral resultando en una debilidad muscular proximal progresiva, hipostenia y parálisis, por lo general simétricas (**Fig. 1**).⁽⁸⁾ Es autosómico recesivo, puede comenzar en el útero, en la infancia, en la niñez o en la vida adulta según el tipo que se trate (**Tabla 5**). Representa la primera clase de trastornos neurológicos en los que un defecto de desarrollo en la apoptosis neuronal produce la enfermedad, es considerada la principal causa de mortalidad infantil de origen genético ya que es la segunda causa de muerte por enfermedad congénita recesiva después de la fibrosis quística.⁽⁹⁾

Las formas más comunes de SMA se deben a mutaciones en el gen de la neurona motora de supervivencia 1 (Survival Motor Neuron1 SMN1) localizado en el brazo corto de cromosoma 5 (5q11.2-q13.3). El gen SMN tiene 2 copias en cada cromosoma 5, la SMN1 y la SMN2, que forman una duplicación invertida.⁽¹⁰⁾ Aproximadamente el 95% de los casos presenta una delección homocigótica en el exón 7 del gen SMN1, todos los individuos afectados por la SMA tienen mutaciones en ambas copias del gen SMN1, lo que provoca una producción escasa o nula de la proteína SMN (neurona motora de supervivencia) a partir de este gen. El gen SMN2 presenta pequeñas variaciones tipo SNP (de single-nucleotide polymorphism) en el exón 7 en el 90% de transcritos de RNAm de SMN2 tiene un procesamiento adecuado y esta fracción da lugar a proteína funcional que puede ayudar a sustituir parte de la proteína SMN que falta. Los pacientes que tienen varias copias del gen SMN2 suelen estar asociados a una aparición más tardía y a una enfermedad menos grave.⁽⁷⁾

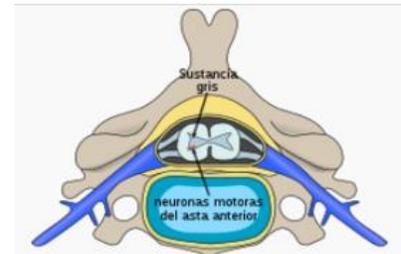


Figura 1. Localización en la médula espinal de neuronas afectadas por la atrofia espinal muscular espinal.

Table 5. Clasificación de la atrofia muscular espinal

Tipo	Inicio	Clínica
<p>Tipo 0</p>	<p>Prenatal o congénita</p>	<p>Inicio prenatal con ausencia o disminución de movimientos fetales, debilidad severa al nacimiento con hipotonía profunda y arreflexia. Fallo respiratorio precoz con expectativa de vida inferior a los 6 meses sin soporte ventilatorio.</p>
<p>Tipo I Aparición infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)</p> 	<p><6 meses</p>	<p>Es la forma más común y grave, con inicio clínico entre el nacimiento y los 6 meses de vida. Presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada que afecta más a las piernas que a los brazos, pobre control cefálico y nunca son capaces de sentarse en posición vertical. La afectación de la musculatura intercostal, pero con el diafragma respetado, confiere al tórax un aspecto campaniforme además de causar un tipo de respiración paradójica característica, con abdomen globoso y por lo general muestran una rápida pérdida de tono muscular antes de los 6 meses que provoca una debilidad grave y en última instancia la muerte por insuficiencia respiratoria antes de los 2 años. Son característicos el llanto débil, la tos escasa, la disfagia y mal manejo de las secreciones orales.</p>
<p>Tipo II Inicio infantil tardío</p> 	<p>6-18 meses</p>	<p>Es una forma intermedia con inicio de los síntomas entre los 6 y los 18 meses de edad; los pacientes pueden sentarse de forma independiente, pero deambulan con ayuda. Presentan debilidad progresiva proximal de predominio inferior, hipotonía y arreflexia. Pueden presentar temblor de manos, contracturas y anquilosis mandibular. Desarrollan una escoliosis progresiva que, asociada a la debilidad de la musculatura intercostal, causa la afectación pulmonar restrictiva. Con los cuidados respiratorios adecuados, los pacientes pueden sobrevivir hasta la tercera o cuarta década</p>
<p>Tipo III Inicio juvenil (enfermedad de Kugelberg-Welander)</p> 	<p>>18 meses</p>	<p>Es una forma leve con un inicio variable entre el final de la adolescencia y la infancia, con capacidad para deambular, pero la evolución de la enfermedad acaba confinándolos a la mayoría a una silla de ruedas. La afectación respiratoria y la escoliosis son menos graves y pueden no necesitar soporte respiratorio. En algunos casos la enfermedad se estabiliza y los pacientes pueden caminar, aunque con dificultad, durante décadas. La expectativa de vida es similar a la población general.</p>
<p>Tipo IV</p>	<p>> 5 años</p>	<p>Es la forma más rara del trastorno, con un inicio en la edad adulta entre la segunda o tercera décadas de la vida y, habitualmente, son pacientes que deambulan durante toda la vida y con una afectación clínica en general leve o moderada.⁽¹¹⁾</p>

Tomado de: Zárate-Aspiros, R, Atrofia muscular espinal tipo 1, Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(1):43-47 y Zerres K, 59th ENMC International Workshop, Neuromuscul Disord. 1999;9(4):272-8.

Trastornos de las raíces y nervios periféricos

Definición y epidemiología

Se trata de un amplio grupo de trastornos que pueden producir una disfunción nerviosa focal (mononeuropatía o mononeuropatías múltiples) o generalizada (polineuropatías) (**Tabla 6**). Las neuropatías periféricas afectan a entre el 2% y el 8% de los adultos, cuya incidencia aumenta con la edad. Su gravedad varía desde las anomalías sensoriales leves (70% de los pacientes con diabetes de larga duración), hasta los trastornos paralíticos fulminantes que ponen en peligro la vida, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB) o la polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda (AIDP).⁽⁷⁾

Tabla 6. Clasificación de los Trastornos de las raíces y nervios periféricos	
Tipo de trastorno	Definición
Mononeuropatía	Se refiere a la condición en la que sólo está afectado un único nervio periférico. Normalmente, los pacientes se quejan de entumecimiento, sensación de pinchazos u hormigueos y dolor en una zona específica de un solo nervio periférico. Ocasionalmente, el dolor puede irradiarse a otras regiones
Mononeuritis múltiple o Mononeuropatía múltiple	Se refiere a un grupo de trastornos que generalmente dan lugar a una neuropatía sensoriomotora dolorosa y asimétrica, en la que se ven afectados al menos 2 nervios de distintas partes del cuerpo. Con la progresión de la enfermedad pueden verse afectados más nervios, lo que puede llevar finalmente a una distribución más o menos simétrica de los síntomas, que se asemeja a una polineuropatía (England y Asbury, 2004). La mononeuritis múltiple suele ser el fenotipo clínico de una vasculitis subyacente (Collins, 2012).
Polineuropatías	Son enfermedades que afectan a múltiples nervios, con una distribución simétrica como en la mayoría de los casos. Las polineuropatías pueden dividirse según el curso clínico (aguda frente a crónica) o según el tipo de neuropatía (neuropatías axonales frente a desmielinizantes: Fig. 2). ⁽¹²⁾

Tomado de Hanewinkel R, Peripheral neuropathies. En: Michael J. Aminoff, François Boller DFS, editor. Handbook of Clinical Neurology. 1.ª ed. USA: Elsevier B.V.; 2016. p. 263-82.

Polineuropatías hereditarias específicas

Se encuentran las neuropatías periféricas sensoriales y motoras hereditarias, que

afectan entre 17 y 40/100 000 habitantes a nivel mundial. Las neuropatías hereditarias son un grupo de trastornos neurológicos genética y clínicamente heterogéneos que afectan de manera preponderante al sistema nervioso periférico. Dentro de estas alteraciones la neuropatía hereditaria motora-sensitiva, también conocida como <<Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth>>(CMT).⁽¹³⁾

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Es un espectro de trastornos causados por mutaciones genéticas específicas que conducen a defectos metabólicos o estructurales que afectan a la mielina o a los axones de los nervios motores y sensoriales periféricos⁽¹⁴⁾ que comparten características clínicas, pero difieren en sus mecanismos patológicos y en las anomalías genéticas específicas. La CMT es el trastorno neuromuscular hereditario más común, con una incidencia de 17 a 40 casos por cada 100.000.⁽⁷⁾

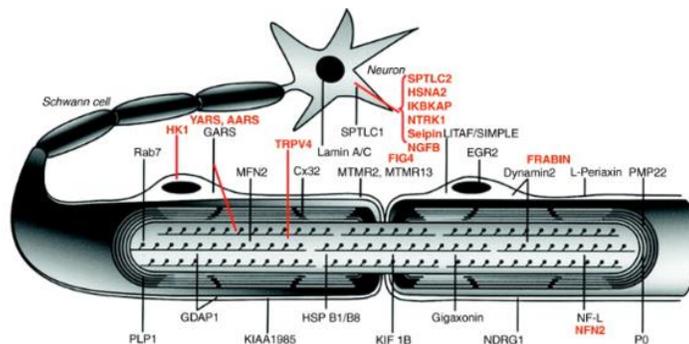


Fig. 3. Dibujo esquemático de una fibra nerviosa mielinizada. Las proteínas mutadas, causales de CMT, HMN o HSN, identificadas hasta 2006 figuran en negro, mientras las descritas con posterioridad aparecen en rojo. Se mantienen las designaciones y acrónimos anglosajones. Nótese que mutaciones de *SPTLC1* (serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1), *HSN2* (hereditary sensory neuropathy type 2), *NTRK1* (neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1), *IKBKAP* (inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells) y *NGF1* (nerve growth factor beta polypeptide) están involucradas en la etiopatogenia de la neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria. Adaptado de Niemann, Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease, Neuromolecular Med, 2006, pp. 217-242.

Suele manifestarse durante la primera o segunda década con síntomas relacionados con la caída insidiosa del pie, debilidad y atrofia progresivos por lo que presenta tropiezos frecuentes e incapacidad para saltar bien o correr tan rápido como otros niños.⁽¹⁵⁾ Con el tiempo, se desarrolla una debilidad distal de las extremidades superiores que provoca dificultades para abotonarse, manipular llaves y abrir frascos. Se pierden los reflejos musculares de estiramiento, primero en los tobillos. Por lo general, existe una deformidad del pie, con arcos altos (pies cavos) y dedos en martillo, que refleja un desequilibrio

muscular de larga duración en los pies. Con base a las características clínicas y las velocidades de neuroconducción motora (VNM), la CMT se clasificó inicialmente en dos tipos: a) CMT1, que afecta directamente a la mielina de las células de Schwann y se caracteriza por la disminución de las VNM por debajo de 38 m/s y b) CMT2, que afecta principalmente los axones de las neuronas periféricas, sin que las VNM se vean alteradas significativamente (VNM > 38 m/s) (**Tabla 7**).⁽¹⁶⁾ Recientemente se han identificado otros tipos de CMT que producen afecciones tanto a nivel de la mielina como a nivel axonal,⁽¹⁷⁾ por lo que la identificación de los genes relacionados con este tipo de enfermedad ha permitido una mejor clasificación.⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾ En muchas de las poblaciones estudiadas es considerada como el subtipo más frecuente, por lo que su estudio adquiere gran importancia.⁽¹⁹⁾ La mayoría de los pacientes con la enfermedad CMT tienen actividades laborales y cotidianas casi normales. El asesoramiento genético y la educación de los pacientes afectados y sus familias son importantes, tanto para tranquilizarlos como para evitar la evaluación diagnóstica innecesaria de los miembros afectados en futuras generaciones.^{(14)(19) (20)}

Tabla 7. Clasificación de la Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	
CMT1	Las formas desmielinizantes, puede dividirse a su vez en subtipos basados en el gen afectado de la siguiente manera 1A, 1B, 1C, 1D, 1E y 1F/2E. Representa del 50% al 80%. Es producida en la gran materia de los casos por la duplicación de una región de 1.5 Mb en el locus 17p11.2-p12, donde se localiza el gen PMP22 que codifica para el componente de la mielina del sistema nervioso periférico, la proteína integral de membrana PMP22. ⁽²¹⁾
CMT1A	Es la forma más común y representa el 90% de las CMT1 y está asociada a la duplicación 17p11.2-p12 en el gen PMP22 expresado por las células de Schwann.
CMT2	Las formas axonales del 10% al 15%, puede dividirse a su vez en subtipos en función del gen afectado, de la siguiente manera 2A1, 2A2, 2B, 2B1, 2B2, 2C, 2D, 2E/1F, 2F, 2G, 2H/2K, 2I/2J, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2S, 2T y 2U 8.
CMT3	Neuropatía motora y sensorial hereditaria de tipo 3 (neuropatía de Dejerine-Sottas y neuropatía hipomielinizante congénita)
CMT4	Neuropatía motora y sensorial hereditaria tipo 4, son formas autosómicas recesivas poco frecuentes, estos pacientes suelen tener un inicio más temprano y un fenotipo más grave. Los subtipos incluyen 4A, 4B1, 4B2, 4B3, 4C, 4D, 4E, 4F, 4G, 4H y 4J.
CMT5	Neuropatía motora y sensorial hereditaria tipo 5 (paresia espástica con neuropatía sensorial).
CMT6	Neuropatía motora y sensorial hereditaria tipo 6 (atrofia óptica con neuropatía motora y sensorial); ahora se denomina tipo 2A2 12
CMT7	Neuropatía motora y sensorial hereditaria tipo 7 (retinosis pigmentaria con neuropatía motora y sensorial).
CMT Intermedio	Menos del 4% de los casos, puede dividirse a su vez en subtipos enfermedad CMT dominante intermedia subtipos A, B, C, D y F.
CMT tipo X	Neuropatía motora y sensorial hereditaria tipo X, representan del 10% al 15% de todos los casos. Los subtipos incluyen de X1 a X6

Tomado de Duong P, Svaren J. Charcot-Marie-Tooth disease. Chromatin Signal Neurol Disord. 2019;14(1):53-71.



Fig. 4. Paciente femenina de 14 años, con un cuadro de deformidad progresiva en valgo de los miembros inferiores e hipotrofia muscular. Los síntomas se iniciaron a los 15 meses de edad. Posteriormente, desarrolló, de forma gradual, inestabilidad en la marcha, disminución de los arcos de movimiento en las manos y los brazos y un deterioro de las habilidades motoras gruesas y finas.

Tomado de Martin, A, Enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT4A) por mutación en el gen GDAP1, Colombia, 2015, 1-5.

Enfermedad de la unión neuromuscular

La unión neuromuscular es la conexión o sinapsis entre una motoneurona somática y una fibra muscular donde se produce una transformación de un impulso químico en un

impulso eléctrico que desencadena la contracción de la fibra muscular. Para que la fibra del músculo esquelético se contraiga, debe aplicársele un estímulo. Los estímulos son liberados por células nerviosas o **neuronas**. Las neuronas constan de un terminal llamado **axón**. Este al entrar en el músculo se ramifica en varios **terminales axonales**. La región de la membrana de la fibra muscular adyacentes a estos terminales recibe el nombre de **placa motora**. El extremo distal de un terminal axonal contiene muchas vesículas rodeadas de membrana llamadas **vesículas sinápticas** dentro de las cuales se encuentra un neurotransmisor llamado **acetilcolina**.

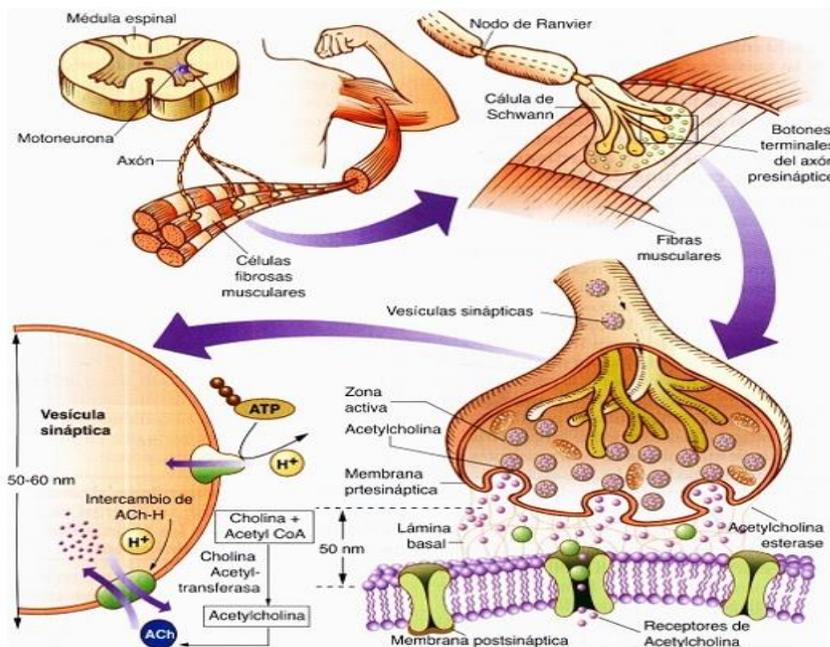


Fig. 5. Síntesis y liberación de la acetilcolina. Tomado de: Chicharro López, J. y Fernández Vaquero, A. Fisiología del ejercicio. Madrid: Ed. Panamericana, 2006

Las enfermedades de la unión neuromuscular están causadas por una transmisión neuromuscular anormal del potencial de acción desde la terminal nerviosa al músculo, y pueden ser autoinmunes (miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton), hereditarias (síndromes miasténicos congénitos) o tóxicas (botulismo, intoxicación por organofosforados).⁽²²⁾

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) es un trastorno adquirido de la transmisión neuromuscular presináptica causado por anticuerpos contra el canal de

calcio activado por voltaje (VGCC) de tipo P/Q. Los anticuerpos contra el VGCC de tipo P/Q provocan una reducción de la afluencia de Ca^{++} en la terminal nerviosa presináptica, lo que provoca una disminución de la liberación de acetilcolina y un fallo de la transmisión neuromuscular. El LEMS se asocia con el cáncer, generalmente con el carcinoma de pulmón de células pequeñas, en el 60% de los casos. El LEMS puede ser anterior a la detección del tumor en hasta 3 años. El LEMS es muy poco frecuente y más común en los hombres (3:1).⁽²³⁾

Enfermedades musculares

Las fibras musculares esqueléticas son las células efectoras del sistema nervioso, convierten los pensamientos en acciones y son el medio por el que interactuamos con nuestro entorno. Las miopatías son enfermedades primarias del músculo y pueden ser tanto hereditarias como adquiridas (**Tabla 8**). Las miopatías pueden dar lugar a debilidad y atrofia muscular, mialgias, calambres, ruptura muscular o contracturas. Los trastornos heredados afectan a las proteínas musculares que intervienen en la transmisión de señales desde la unión neuromuscular, a las proteínas que intervienen en la producción de energía o el metabolismo, o a las proteínas estructurales que anclan y transmiten la fuerza desde el aparato contráctil a la matriz extracelular. Lo hacen bien por mutaciones directas en las proteínas musculares o por mutaciones que alteran la regulación celular de la transcripción o el empalme. Las miopatías adquiridas están causadas por factores externos y pueden deberse a desórdenes metabólicos, exposiciones tóxicas o a fármacos, infecciones o disfunciones autoinmunes que a menudo provocan inflamación en el músculo.⁽²⁴⁾

Tabla 8 Visión general de las miopatías

Miopatías hereditarias	Miopatías adquiridas
Distrofias musculares	Miopatías inflamatorias
Miopatías congénitas	Miopatía con anticuerpos HMGCR
Miopatías metabólicas/mitocondriales	Miopatías endocrinas
Canalopatías	Enfermedades sistémicas/miopatías infecciosas
	Miopatías tóxicas/inducidas por fármacos

Tomado de: Cecil, Essentials of Medicine. Tenth Edit. USA; 2022. p. 1111-21.

Distrofias musculares

Son un grupo de trastornos hereditarios, generalmente son el resultado de mutaciones genéticas por lo que suele transmitirse por las líneas genéticas de una familia, sin embargo, en otras ocasiones son el resultado de una mutación genética espontánea, una respuesta inmune anormal o una causa desconocida que dan lugar a una debilidad progresiva y a una pérdida de masa muscular secundaria a defectos en los genes necesarios para la función muscular normal. Existe un espectro clínico diverso en este grupo, con diferencias en la distribución y el grado de deterioro motor, la edad de inicio, la tasa de progresión y el patrón de herencia.⁽²⁵⁾

Estas pueden dividirse en dos grandes grupos: distrofinopatías (está alterada la proteína muscular distrofina) y distrofias musculares no distrofinopáticas donde están alteradas otras proteínas musculares diferentes a la distrofina.⁽²⁶⁾

Distrofinopatías

Son trastornos causados por una anomalía en el gen que codifica la proteína muscular distrofina, la cual se localiza en la cara citoplasmática de la membrana de las fibras musculares, su papel es estabilizar las membranas plasmáticas durante la contracción muscular.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ Cuando la distrofina no está presente la estructura muscular carece de los efectos protectores y organizadores de esta proteína, por lo que la

contracción del músculo causa la rotura de las membranas musculares y la consecuente debilidad muscular, que es el síntoma principal de la enfermedad.⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ Son de herencia ligada al cromosoma X en forma recesiva. Esta entidad incluye las distrofias musculares de Duchenne, de Becker y otros fenotipos más leves (**Fig. 6**).⁽³⁰⁾

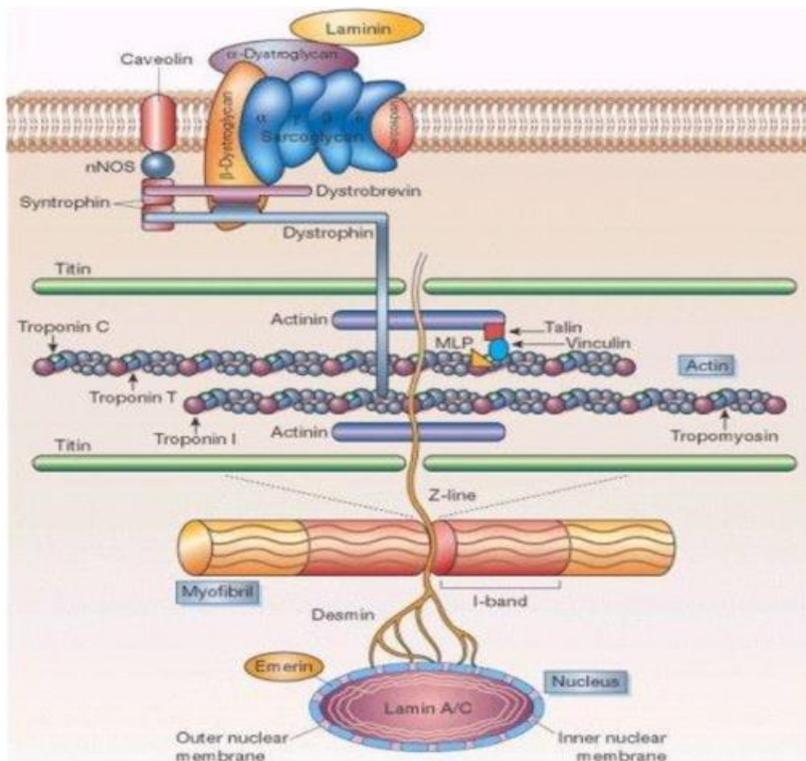


Fig.6.Distrofias musculares. Tomado de: Emery A. Muscular dystrophies. Curr Opin Neurol. 2002;9(7):687-95.

Distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker

Tanto la distrofia muscular de Duchenne (DMD) como la distrofia muscular de Becker (BMD) están causadas por mutaciones ligadas al cromosoma X en el gen Xp 21.2 - p21.1 que produce la distrofina, un componente proteico crítico del citoesqueleto en las membranas musculares humanas que afectan a la función del músculo estriado. Ya que contribuye a la estabilidad del sarcolema durante la contracción de la fibra muscular.⁽³¹⁾ Se conoce que cerca del 60-70% de las mutaciones son deleciones, entre el 5 y 10% duplicaciones y entre el 25 al 30% son mutaciones puntuales.⁽³²⁾ ⁽³³⁾ Cuando las mutaciones en el gen de la DMD interrumpen el marco de lectura la proteína producida será parcialmente funcional, lo que llevará al desarrollo de un fenotipo BMD. Debido a

su transmisión ligada al X, los individuos totalmente afectados son invariablemente pacientes masculinos. La DMD tiene una incidencia estimada de 1 de cada 3.500 a 5.000 varones nacidos vivos. La debilidad muscular es de evolución progresiva y más rápida, ya que es la forma más grave con la menor producción de distrofina y mayor extensión de la alteración del ADN, mientras que la BMD tiene una presentación clínica más sutil debido a la preservación relativa de las secuencias de ADN en el gen afectado (**Fig. 7**). Los picos de incidencia en las mujeres se producen a una edad más temprana que en los hombres, y que las tasas se igualan con el aumento de la esperanza de vida.⁽³⁴⁾

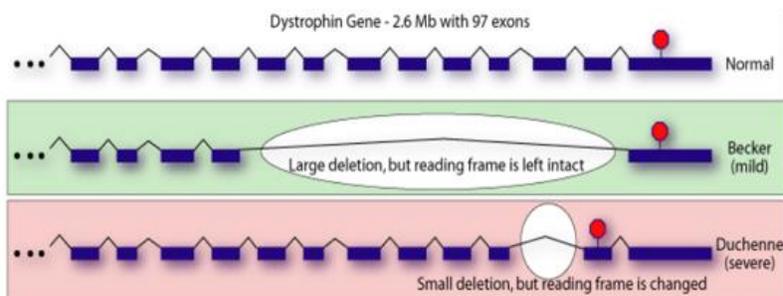


Fig.7. Genéticas de las distrofias de Becker y Duchenne. Tomado de: Emery A. Muscular dystrophies. Curr Opin Neurol, 2002; 9 (7):687-95.

En la DMD los cambios histológicos son evidentes desde el nacimiento, pero el comienzo de la clínica suele aparecer entre los 3 y los 5 años.⁽³⁵⁾ El retraso en la adquisición de la marcha puede ser el primero, apareciendo posteriormente dificultad para caminar, correr, subir y bajar escaleras, así como caídas frecuentes. Tras estas caídas presentan dificultad para levantarse del suelo y lo hacen ayudándose con las manos en una maniobra característica conocida como **maniobra de Gowers**. La debilidad afecta inicialmente a la cintura pélvica y posteriormente a la escapular y musculatura distal. Destaca la hipotonía y la hiporreflexia osteotendinosa. En la marcha hay aumento de base de sustentación e hiperlordosis y ocasionalmente se realiza en punta de pies. También es característica la pseudohipertrofia de las pantorrillas (2/3 de los pacientes). El deterioro es progresivo y suelen perder la marcha entre los 7 y los 13 años; la pérdida de la marcha es un punto de inflexión en la aparición y progresión de las deformidades esqueléticas.

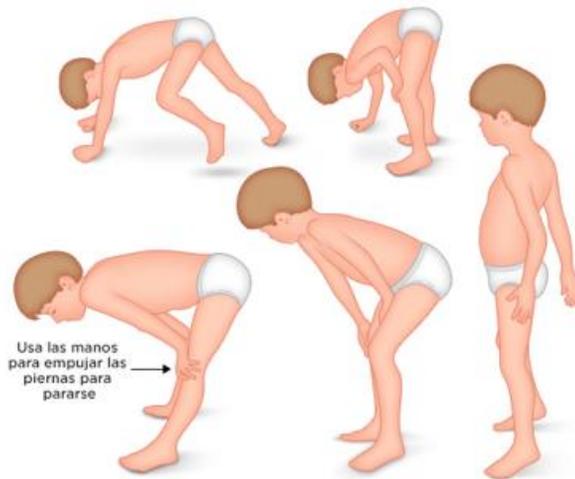


Fig.8. Maniobra de Gowers.
Tomado de: Kleinsteuber K, Avaria MDLÁ. Enfermedades Neuromusculares en Pediatría. Rev Ped Elec. 2005;2(1):52-60.

Distrofias musculares no distrofinopáticas

Distrofias musculares de cinturas

Del inglés Limb-Girdle Muscular Dystrophies (LGMD), se definen como un grupo heterogéneo de enfermedades que se presentan en las primeras décadas de la vida que se caracterizan por debilidad que compromete los segmentos proximales de las extremidades superiores e inferiores, músculos de la cintura escapular y pélvica, sin alterar los músculos faciales. Como grupo cuenta con una prevalencia de 1 a 9 / 100 000. A pesar de un fenotipo subyacente homogéneo, LGMD poseen una amplia variabilidad con más de 50 tipos que han sido definidos, clasificados en: Autosómico Dominantes (1A a 1H), Autosómico Recesivas (AR, 2A a 2W), Ligadas al cromosoma X. De expresión clínica, evolución y severidad variables donde se han reconocido más de 29 genes causales ⁽³⁰⁾.

La presencia de pseudohipertrofia es poco frecuente y la progresión va de moderada a grave. El tipo de herencia es autosómico dominante (LGMD1) y autosómico recesiva (LGMD2), siendo estas últimas las más frecuentes, ⁽³⁶⁾ en las formas recesivas los primeros signos aparecen frecuentemente antes de los 20 años y en las formas dominantes el inicio suele ser más tardío.

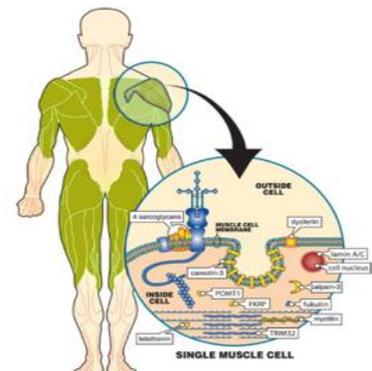


Fig.9. Los músculos más afectados en la LGMD son los que rodean los hombros y las caderas y se debilitan progresivamente.
Tomado de: Asociación Distrofia Muscular de Cinturas.

Distrofias musculares congénitas

Enfermedades caracterizadas por hipotonía, debilidad muscular y contracturas presentes desde el nacimiento o desarrolladas dentro del primer año de vida, asociados a cambios distróficos en la biopsia muscular. La creatina quinasa puede ser normal o variablemente elevada y la electromiografía es miopática.⁽³⁷⁾

Síndromes miotónicos

Dentro de este conjunto de enfermedades sobresale la distrofia miotónica tipo I (DM1) o enfermedad de Steiner. La DM1 es un desorden multisistémico con herencia autosómico dominante y es considerada como la distrofia muscular progresiva más común en los adultos, con una prevalencia mundial de 1/8 000. La mutación causante se localiza en la región 3' no traducida (3'UTR) del gen DMPK y consiste en un incremento del número de triplete CTG.⁽³⁸⁾ Existe una condición conocida como <<permutación>> con la presencia de 36-49 repetidos de CGT que, a pesar de no causar sintomatología aparente, puede generar una mutación con penetrancia completa de una generación a otra. A diferencia de otras ENM, la DM1 se caracteriza por presentar el fenómeno de anticipación, por lo cual la enfermedad tiene un inicio más temprano y un curso más severo en las subsiguientes generaciones.⁽³⁹⁾

La expansión anormal de los tripletes repetidos provoca predominantemente un efecto citotóxico en el RNAm mutante, el cual se acumula en el núcleo de las células afectadas y provoca su unión aberrante con proteínas que participan en la regulación de procesos nucleares, como moduladores del splicing alternativo y factores de transcripción, lo que modifica la expresión de diversos genes. Su presentación clínica consiste en⁽⁴⁰⁾ miotonía, distrofia muscular, defectos de conducción cardíaca, cataratas iridiscentes posteriores, afecciones del sistema nervioso central y desordenes endocrinológicos.⁽³⁹⁾
(40)(41)

La disminución de la fuerza y la motilidad muscular repercuten irreversiblemente por la naturaleza progresiva de la afección muscular, que llevará a la pérdida de la deambulación hasta postrarles en una silla de ruedas, a la presencia de dificultades para la deglución que repercuten en la calidad de vida y finalmente llegan a la falla

respiratoria que los llevará a la muerte. Estos eventos no ocurren en un tiempo específico entre los individuos ni entre las enfermedades⁽⁴²⁾.

Además de afectar directamente al músculo esquelético, la patogénesis también puede surgir de la actividad disfuncional entre los nervios y los músculos, y puede incluir una alteración cardíaca. La debilidad muscular suele ser progresiva y va acompañada de una disminución continua de la capacidad del músculo esquelético para adaptarse y regenerarse funcionalmente⁽⁴³⁾. Por ello se ha intentado clasificar a las ENM según la progresión de la enfermedad en aquellas de rápida, variable o lenta progresión, ya que al considerar la progresión de las ENM esta tiene implicaciones prácticas en la decisión del inicio de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y otras terapéuticas.



Fig.10. A) Atrofia generalizada en miembros pélvicos, B) Facies típica de tapir con poca inexpresividad por la debilidad muscular, C) Fenómeno miotónico a la contracción forzada de la mano derecha.

Enfermedades Neuromusculares metabólica

Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran la Glucogenosis (Pompe, Mc Ardle), las miopatías lipídicas y las miopatías mitocondriales.

Los trastornos neuromusculares pueden dividirse en lentos y rápidamente progresivos (**Tabla 9**). No existe una definición aceptada de estos subgrupos, pero entender la velocidad de progresión de la enfermedad es importante⁽⁴⁴⁾.

Tabla 9 Evolución de la enfermedad neuromuscular y neurológica		
Rápidamente progresiva	Progresión variable	Lentamente progresiva o no progresiva
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de la motoneurona/ELA • DMD (en la adolescencia) • SMA tipo 1 	<ul style="list-style-type: none"> • DM de la cintura de los miembros • Miopatías • Miopatía nemalínica • Miopatías metabólicas • Distrofia muscular congénita con merosina negativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliomielitis previa • DM Facio-escapular-humeral • SMA tipos 2 y 3 • Hipoventilación central • Lesión medular • DM de Becker • DM miotónica
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, DMD: distrofia muscular de Duchenne, SMA: atrofia muscular espinal, DM: distrofia muscular		
Tomado de: American Thoracic Society. Hypoventilation Syndrome. "Idiopathic Congenit Cent hypoventilation Syndr diagnosis Manag. 1999;160(1):368-73.		

Epidemiología

Epidemiología mundial

Las ENM se encuentran dentro del grupo de las denominadas enfermedades raras, ya que afectan a un pequeño porcentaje de la población, con una incidencia y prevalencia que afectan a 1 de cada 2000 personas en forma individual, pero en conjunto con más de 150 entidades distintas que representan un porcentaje significativo. Como grupo se caracterizan por su gran diversidad, pero están relacionados por la anatomía con diferencias significativas en los mecanismos patogénicos, la expresión clínica y el curso temporal de la enfermedad pero que provocan una importante carga desde el punto de vista socioeconómico⁽²⁵⁾. Estas son enfermedades poco conocidas, por lo que los esfuerzos de investigación y de difusión son mínimos, más si los comparamos con los de otras patologías ⁽⁴⁵⁾.

Una investigación de literatura mundial publicada en 1991, que incluyó más de 150 estudios, determinó que 1 de cada 3500 personas de la población general está afectada por una enfermedad neuromuscular incapacitante, su aparición puede producirse en cualquier etapa de la vida desde el nacimiento hasta la etapa adulta⁽⁴⁶⁾.

Las ENM más comunes en la niñez son la distrofia muscular Duchenne (DMD), con una incidencia con una prevalencia reportada en un reciente metaanálisis de la literatura global de 4.78 y 1.53 por 100,000 pacientes masculinos (**Tabla 10**), la atrofia

muscular espinal (SMA) que tiene una incidencia de 1 en 11000 nacidos vivos (**Tabla 11**) y para la BMD una prevalencia de 1.53 por 100,000 pacientes masculinos (**Tabla 12**)⁽²⁵⁾ ⁽⁴⁷⁾.

Existen más de 40.000 afectados por ENM en toda España, aunque en las últimas décadas, ha aumentado su prevalencia debido a una mejor prevención de las complicaciones y a un aumento de la supervivencia. En su conjunto, se considera una prevalencia de 100 personas afectadas por cada 100 000 habitantes.⁽⁴⁵⁾

Tabla 10 Tasas seleccionadas de incidencia y prevalencia global de distrofia muscular de Duchenne.				
País	Periodo de estudio	Incidencia por 10 ⁵ Hombres	Prevalencia por 10 ⁵ Hombres	Referencia
UK	1968-1990	34.7	9.6	MacMillan&Harper, 1991
Suiza	1988	-	0.7	Ahlström, et al, 1993
Irlanda	1993-1994	-	4.2	Hughes et al, 2009
Inglaterra	2007	-	8.29	Norwood et al, 2009
Japón	1957-1985	15.41	7.13	Nakagawa et al, 1991
Países bajos	1961-1982	N/A	23.7	Van Essen et al, 1992
Italia	1965-1976	23.12	N/A	Siciliano et al, 1999
	1977-1994	10.71		
Dinamarca	1977-2001	2.0	3.1 (1977), 5.5 (2002)	Jeppesen et al, 2003

Tomada de: Bhatt, Jaydeep M. "The Epidemiology of Neuromuscular Diseases." *Neurologic clinics*, 2016: 999-1021.

La SMA tipo I tiene la mayor incidencia de los tipos de SMA, pero debido a la mortalidad temprana, los tipos II y III son más prevalentes. Se han notificado tasas de prevalencia más elevadas en poblaciones que experimentan un relativo aislamiento religioso y social⁽⁴⁸⁾ y por efecto fundador⁽⁴⁹⁾. Los estudios que examinan el diagnóstico prenatal de la SMA tipo 1 en regiones globales con altas tasas de consanguinidad, como Irán, demuestran tasas de riesgo que se corresponden con el aumento de la prevalencia en dichas poblaciones y el modo de herencia de la enfermedad (**Tabla 11**)⁽⁵⁰⁾.

Tabla 11 Tasas seleccionadas de incidencia y prevalencia global de atrofia muscular espinal.				
País	Periodo de estudio	Incidencia por 100,000	Prevalencia por 100,000	Referencia
Reino Unido	1968-1990	4.4 ^a	1.3	MacMillan&Harper, 1991
Suiza	1988	-	1.9	Ahlström, et al, 1993
Irlanda	1993-1994	-	1.4	Hughes et al, 1996
Islandia	1982-1996	13.7	-	Ludvigsson et al, 1999
Inglaterra	2007	-	1.87	Norwood et al, 2009
Alemania	1974-1987	9.8 ^a	0.17 ^a	Thieme et al, 1993
Polonia	1976-1985	10.26	1.26 ^b	Spiegier et al, 1990

^a Incluye solo SMA tipo I ^b incluye solo SMA tipo II y Tipo III
Tomada de: Bhatt, Jaydeep M. "The Epidemiology of Neuromuscular Diseases." *Neurologic clinics*, 2016: 999-1021.

Tabla 12 Tasas seleccionadas de incidencia y prevalencia global de distrofia muscular de Becker.				
País	Periodo de estudio	Incidencia por 10 ⁵ Hombres	Prevalencia por 10 ⁵ Hombres	Referencia
Reino Unido	1968-1990	-	5.0	MacMillan&Harper, 1991
Irlanda	1993-1994	-	4.2	Hughes et al, 1996
Inglaterra	2007	-	7.29	Norwood et al, 1991
Japón	1957-1985	3.21	1.82	Nakagawa et al, 1991
Italia	1965-1976 1977-1994	1.06 2.42	N/A	Siciliano et al, 1999
Reino Unido	1940-1965	5.43 (mínimo) /5.83 (probablemente incluyendo casos no confirmados)	2.38 (mínimo)/ 2.61(probable)	Bushy et al, 1991
Italia	1959-1968	7.2	2.01	Mostacciulo et al, 1993
Sudáfrica	1987-1992	N/A	0.0001 (mínimo)	Ballo et al, 1994
Eslovenia	1969-1984	5.7	1.2	Peterlin et al, 1997

Tomada de: Bhatt, Jaydeep M. "The Epidemiology of Neuromuscular Diseases." *Neurologic clinics*, 2016: 999-1021.

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones del mundo han demostrado que ciertas enfermedades neuromusculares han aumentado sus tasas de incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo. Comprender las diferencias en las

tendencias epidemiológicas mundiales ayudará a la investigación clínica y a las políticas centradas en la prevención de la enfermedad. Existe una necesidad crítica de comprender el impacto global de las enfermedades neuromusculares utilizando las métricas actualmente establecidas para las enfermedades transmisibles y no transmisibles.⁽²⁵⁾

Epidemiología en América y México

Una evaluación basada en la población de 4 estados de los Estados Unidos informó de un rango de prevalencia puntual combinada de DMD/BMD de 13 a 18 por cada 100.000 pacientes masculinos en 2007⁽⁵¹⁾. Un estudio realizado en Canadá entre 1969 y 2008, encuentra que la incidencia general estimada es de 1 en 4.700 nacidos vivos masculinos⁽⁵²⁾, otro estudio realizado en Chile por San Martín, P, entre 1993 y 2013 reporta una incidencia de DMD de 1 en 6.558 nacidos vivos varones⁽⁵³⁾.

Tabla 13 Tasas seleccionadas de incidencia y prevalencia en América de atrofia muscular espinal.				
País	Periodo de estudio	Incidencia por 100,000	Prevalencia por 100,000	Referencia
USA	1980-1987	14.9	11.5	Burd et al, 1991
Cuba	1996-2002	3.53 ^a	-	Zaldivar et al, 2005

^a Incluye solo SMA tipo I ^b incluye solo SMA tipo II y Tipo III
 Tomada de: Bhatt, Jaydeep M. "The Epidemiology of Neuromuscular Diseases." *Neurologic clinics*, 2016: 999-1021.

Hasta la fecha no existen reportes epidemiológicos que muestren la situación de las ENM en nuestro país, pero el Instituto Nacional de Rehabilitación es un centro de referencia para estas patologías a nivel nacional. En un estudio realizado por Luna y colaboradores en 2015 se encontró que los tipos de ENM más comunes son las distrofias musculares (DM). A pesar de su importancia en nuestro país se tienen pocos reportes; en el año 2012 Gómez y colaboradores⁽⁵⁴⁾ reportaron una cohorte de 290 individuos con diagnóstico clínico de DM, cuyas biopsias musculares fueron analizadas por inmunofluorescencia. Este reporte indica que se obtuvo un diagnóstico de confirmatorio en el 73.11% de los sujetos, seguidas por las distrofias musculares de cinturas (donde la ausencia o disminución de las disferlina fue la más frecuente (18-40%), mientras que el

resto de la población analizada no mostro deficiencias de las proteínas exploradas⁽⁵⁵⁾.

En México existe una gran limitante respecto a la práctica clínica de las ENM, principalmente desde la identificación del tipo de patología, ante este escenario en los últimos años se han conformado un grupo multidisciplinario de investigadores y médicos especialistas en el INR que se han dado a la tarea de estudiar estas enfermedades con la realización de líneas y proyectos de investigación que han generado nuevos conocimientos⁽¹⁶⁾.

De acuerdo con el número de pacientes clínicamente caracterizados se presentan con mayor frecuencia las distrofias musculares de Duchenne o de tipo Becker con un estimado de prevalencia en México de 6300 casos⁽⁵⁶⁾, así como un conjunto de enfermedades <<conocidas como distrofias de cinturas>> ⁽¹⁶⁾.

En un estudio realizado en México entre el 2012 y 2015 en el INR por Luna-Angulo y colaboradores con una muestra de 902 pacientes a quienes les realizaron estudios genéticos ante presencia de características clínicas de ENM, en los que se confirmó el diagnóstico en 70.51%, mientras que en sólo un 26.49% el resultado fue negativo. Siendo los pacientes con DM1 los de mayor frecuencia diagnosticados en esta población. Respecto a las distrofias musculares de cinturas se identificaron 157 pacientes con diagnóstico clínico de LGMD, electrofisiológico y de laboratorio. La detección de alteraciones en la expresión de la disferlina por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en músculo fue realizado en 50 pacientes (31.8%), sarcoglicanos en 45 (28.6%), calpaína-3 en tres (1.91%) y caveolina entre (1.91%). Para el caso de las LGD-M2A, tres casos fueron confirmados por Western Blot, los 50 diagnosticados como disferlinopatías por IFI, 29 fueron identificados por citometría de flujo⁽¹⁶⁾.

Respecto a pacientes con SMA se evaluaron 91 con diagnóstico clínico sugestivo, confirmándose el diagnóstico en 46 de ellos (50.5%) mediante procedimientos moleculares, patología relevante en la población infantil (**Tabla 13**). La mayoría de los individuos estudiados correspondieron a casos de SMA tipo II y algunos tipo III, mostrando asociación con el número de copias del gen SMN2, así como en todos los

sujetos analizados se detectaron tanto por MLPA como por PCR. detectándose como alteración más frecuente la delección del exón 7 del gen SMN1. En tanto a las SCA se diagnosticó en 22 pacientes con SCA2, seguidos de 18 enfermos con SCA3; dichos pacientes se concentraron geográficamente en la región central del país y aquellos con SCA7 pertenecen en su mayoría a una región geográfica del sureste del país, lo que sugiere que este fenómeno se presenta particularmente en la región central del estado de Veracruz. Por otro lado, las neuropatías periféricas fueron padecimientos muy comunes en este estudio, donde se detectó la duplicación del gen PMP22 en 116 sujetos (47.73%)⁽¹⁶⁾.

Respecto a DMD/BMD se realizó el diagnóstico en 22 pacientes con fenotipo DMD de los cuales por PCR multiplex, se obtuvo el diagnóstico positivo fue para ocho individuos, ya que la técnica de PCR multiplex analiza solo delecciones de 19 axones y a que la DMD/BMD puede no solo ser causada por delecciones, sino también por duplicaciones o mutaciones puntuales en cualquiera de los 79 exones el gen DMD, no se pudo descartar que el resto de los sujetos tenga alguna mutación por lo que es necesario complementar el diagnóstico con un análisis por MLPA, el cual ya ha sido implementado en el laboratorio en el INR⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico clínico

Las ENM son causa frecuente de morbilidad adulta y pediátrica. Estos trastornos son causa de discapacidad progresiva en la persona que lo padece por lo que el diagnóstico oportuno es fundamental. Hasta el momento no existen datos epidemiológicos en nuestra población; sin embargo, la necesidad de contar con servicios médicos especializados para su tratamiento se ha incrementado en los últimos años ⁽¹⁶⁾. El diagnóstico de las enfermedades neuromusculares implica la sospecha clínica al aparecer la debilidad muscular y los síntomas característicos, llevando a la realización de su corroboración con pruebas de laboratorio y/o moleculares para realizar diagnósticos de certeza.

Síntomas de las enfermedades musculares

En general, la sintomatología clínica es bastante homogénea caracterizándose por la pérdida progresiva de fuerza muscular y la degeneración del conjunto de músculos y de los nervios que los controlan. La degeneración muscular no es dolorosa, la debilidad resultante puede causar síntomas como: calambres, rigidez, deformidades de caja torácica y dolor crónico que dan como resultado afectación en la motricidad, la autonomía, mecánica de la respiración, función cardíaca y nutrición.

El síntoma principal y más característico es la debilidad muscular, esta suele ser progresiva o intermitente, además suele ser simétrica, puede afectar la musculatura distal o proximal de las extremidades o ser global, e incluso afectar a la musculatura facial y ocular. Aunque el lugar de la afectación y la gravedad de la enfermedad varían, el músculo más afectado y con más gravedad es el músculo respiratorio, que puede conducir a la insuficiencia respiratoria; siendo la principal causa de muerte en la ENM. Otros síntomas comunes son: la fatiga, la intolerancia al ejercicio, las mialgias o la miotonía que pueden ser de intensidad variable según los músculos y circunstancias externas. Siendo menos específicos que la debilidad muscular (**Tablas 14 y 15**) ⁽¹⁶⁾⁽²⁴⁾.

Tabla 14 Investigación en la Anamnesis

Historia	Motivo de consulta	Identificamos el motivo de consulta principal (debilidad, retraso motor, etc.) intentando establecer si traduce una alteración de la unidad motora.
	Edad de aparición	Definimos la edad de inicio de los síntomas, que permite orientarse hacia grupos de causas. La edad de adquisición de distintos hitos del desarrollo psicomotor (DSM) nos orienta a este respecto y acerca de etiología y evolución del cuadro. Definimos si es congénita, infantil, adulta
	Aguda/subaguda o crónica	Establecemos el perfil temporal del cuadro, que orientará hacia la etiología. Se consideran perfiles temporales <i>agudos</i> aquellos que alcanzan la máxima debilidad en días o semanas (< de 1 mes en las neuropatías inflamatorias), <i>subagudos</i> en pocas semanas a meses, y <i>crónicos</i> que evolucionan en años. Las miopatías hereditarias suelen ser crónicas con un inicio gradual, mientras que las adquiridas pueden aparecer de forma más aguda
	Progresiva o episódica	Las distrofias suelen ser progresivas; las congénitas, estáticas; las metabólicas/canalopatías, episódicas
	Factores desencadenantes	Ejercicio, alimentos, temperatura
	Miotonía	Retraso en la relajación del músculo: por ejemplo, dificultad para soltarse al estrechar las manos, abrir las manijas de las puertas, la miotonía también puede afectar los movimientos de la lengua (habla) y la masticación. La miotonía mejora con la repetición (fenómeno de calentamiento) y empeora con el frío.
	Antecedentes familiares	Puede ser útil elaborar un árbol genealógico para determinar el patrón de herencia, que puede ser dominante, recesivo o sin antecedentes familiares. Pueden ser útiles las preguntas sobre si los miembros de la familia necesitan dispositivos de asistencia para caminar o sillas de ruedas, y preguntar sobre las manifestaciones extramusculares de las distrofias musculares, específicamente porque las enfermedades pueden no haber sido reconocidas.
	Antecedentes del embarazo	La presencia de patología obstétrica, percepción de movimientos fetales tardíos o disminuidos, distocia de posición, polihidramnios, antecedentes de abortos repetidos o muerte neonatal precoz. Cualquiera de estos antecedentes puede sugerir morbilidad neuromuscular.
	Antecedentes del período neonatal	Presencia de hipotonía, dificultades respiratorias o deglutorias, aun leves o transitorias, pueden ser orientar a un trastorno neuromuscular en especial la Distrofia Miotónica, que en su forma congénita puede ser oligosintomática.
	Evaluar enfermedades asociadas:	a) Hipoacusia: Se asocia a algunas neuropatías hereditarias, miopatías mitocondriales, enfermedad de Refsum, etc. b) Cardiopatía: de relativa frecuencia en distrofinopatías, distrofias facio-escápulo-humeral, distrofia de Emery Dreyfus, laminopatías, miopatías metabólicas, mitocondriales y otras. c) Compromiso ocular: de cámaras (distrofias musculares congénitas con compromiso ocular), cataratas (asociadas a neuropatías específicas y distrofia miotónica entre otras), etc.

Tomado de: Kleinstauber K, Avaria MDLÁ. Enfermedades Neuromusculares en Pediatría. Rev Ped Elec. 2005;2(1):52-60.

Tabla 15 ¿Qué buscamos en el examen físico?

1.- Inspección

a) Aspecto facial y general: La debilidad facial es frecuente en la Distrofia Miotónica, Facio-escápulo-humeral y la miopatía nemalínica. Habitualmente confiere un aspecto especial con facies alargada, escasa mímica facial, boca entreabierta o en “V” invertida.

b) Trofismo: observamos la constitución y masa muscular en general, buscando hipo o hipertrofias, precisando su distribución y asimetrías que puedan dar cuenta de atrofiaciones monomiélicas (de una extremidad) o localizada en segmentos proximales, distales o de algunos segmentos específicos.

c) Alteraciones ortopédicas: El pie cavo, bot, plano y la escoliosis son frecuentes en cuadros neuromusculares. El pie cavo se observa en las polineuropatías hereditarias y si es asimétrico obliga a buscar una disrafia.

d) Fasciculaciones, descritas como movimiento “en bolsa de gusanos”, son signo de denervación. El poliminioclonus es un fino temblor distal de los dedos, frecuente en atrofiaciones espinales, secundario a fasciculaciones de los músculos intrínsecos de la mano.

e) Postura y marcha: La marcha anadina (de pato) o con bamboleo de la pelvis refleja debilidad de músculos proximales (abductores, extensores de cadera y cuádriceps) y orienta a miopatías. La marcha estepada (steppage en inglés) se caracteriza por la elevación y flexión exagerada del muslo sobre la pelvis para levantar la extremidad distal y “lanzarla” hacia delante a causa de la debilidad de los músculos distales como el tibial anterior y peroneos. Esta marcha es característica de las polineuropatías y de algunas miopatías distales menos frecuentes. El examen debe incluir marcha, en puntas de pie y en talones, carreras y la incorporación desde el suelo, ya que grados menores de debilidad pueden pasar desapercibidos sin estas maniobras.

2.- Evaluación de fuerza muscular: Se evalúan músculos proximales y distales de extremidades, considerando inervación y definiendo si la distribución de la debilidad apoya compromiso de motoneurona, de raíz, plexo, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo. Los grupos musculares habitualmente examinados en extremidades superiores incluyen deltoides, bíceps, tríceps, flexores y extensores de muñeca. En extremidades inferiores se evalúan glúteos mayores (extensores de cadera), glúteos medios (abductores de cadera), cuádriceps, tibiales anteriores, gemelos y peroneos.

3.- Escala de evaluación de fuerza muscular del Medical Research Council (MRC)

Puntuación	Escala MRC (Fuerza muscular)
0	Sin contracción muscular.
1	Esbozo de contracción apenas visible.
2	Movimiento activo sin gravedad.
3	Movimiento activo contra gravedad.
4	Movimiento activo contra gravedad y algo de resistencia.
5	Movimiento activo contra gravedad y resistencia completa.

4.-La palpación del músculo: Permite definir consistencia, movilidad articular, sensibilidad, calcificaciones y contracturas. En muchas distrofias musculares los músculos se palpan de consistencia gomosa (“como caucho”) en las zonas de hipertrofia muscular. Miopatías metabólicas o inflamatorias, pueden presentar sensibilidad dolorosa a la palpación de los músculos afectados.

5. La percusión del músculo permite evidenciar miotonía o dificultad del músculo para relajarse.

6. Examen de tono permite establecer la presencia de hipotonía, característica de la mayoría de los cuadros neuromusculares.

7. El examen de los reflejos osteotendinosos (ROT) permite definir la topografía de la afección.

Tomado de: Kleinstauber K, Avaria MDLÁ. Enfermedades Neuromusculares en Pediatría. Rev Ped Elec. 2005;2(1):52-60.

El diagnóstico de los niños afectados con DMD generalmente ocurre entre los tres y cinco años. Con la progresión de la enfermedad se pierde gradualmente la habilidad para caminar, lo que confina a los pacientes al uso de silla de ruedas entre los 13 y 15 años. Adicionalmente la debilidad muscular provoca complicaciones respiratorias y cardiomiopatía, lo que conduce finalmente a la muerte. La BMD es una presentación clínica de menos severidad comparada con la DMD; siendo que en este grupo de pacientes la marcha independiente se mantiene por tiempos más prolongados⁽⁵⁷⁾.

En las LGMD los pacientes afectados presentan dificultad para correr, subir escaleras y levantarse del suelo. Las caídas son frecuentes y las pantorrillas pueden presentar un mayor volumen en lugar de estar hipotróficos, este aumento se denomina como pseudohipertrofia y es ocasionada por el reemplazo del músculo por tejido graso, en especial en las sarcogliconopatías.

Fisiopatología de la disfunción respiratoria de las enfermedades neuromusculares

La afectación del sistema respiratorio es multifactorial y tiene estrecha relación con el funcionamiento de los músculos respiratorios. El fracaso respiratorio es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ENM progresiva. Las causas de este fracaso respiratorio se pueden categorizar en aquellas que resultan de enfermedad parenquimatosa pulmonar que condiciona una insuficiencia respiratoria hipoxémica y en las que se originan de la disfunción de la bomba respiratoria; esta última comprende la musculatura respiratoria, la pared torácica y el centro de control respiratorio (**Fig. 11**)⁽⁵⁸⁾. Aunque la enfermedad del parénquima pulmonar (neumonías, episodios recurrentes de aspiración.) puede provocar problemas respiratorios en estos niños, el fracaso de la bomba respiratoria suele ser el origen de su fracaso crónico.

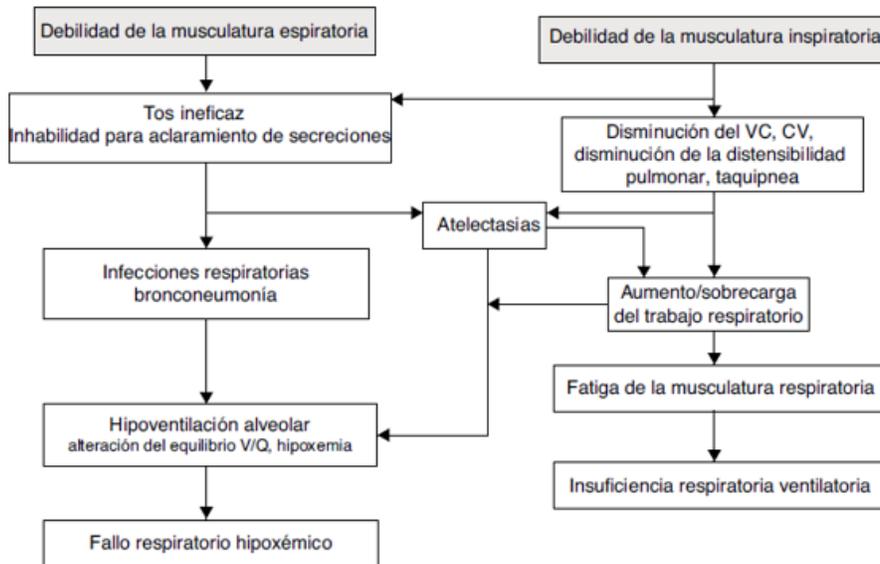


Figura 11 Fisiopatología respiratoria en el paciente con enfermedad neuromuscular. Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.

Disfunción de la bomba respiratoria

La afectación de la musculatura en los pacientes con ENM incluye tanto a los músculos inspiratorios como a los espiratorios. El diafragma es el músculo inspiratorio más importante, responsable aproximadamente del 70% de la ventilación en reposo. La musculatura inspiratoria accesoria incluye los músculos intercostales externos, el escaleno y la musculatura esternocleidomastoidea. Los músculos espiratorios incluyen los intercostales internos y los músculos de la pared abdominal; estos son importantes para generar una tos eficaz ⁽⁵⁹⁾.

El fracaso respiratorio suele ocurrir hasta que la musculatura respiratoria ha perdido un 70-75% de su fuerza. La afectación de la musculatura respiratoria puede verse enmascarada en estos niños por la disminución de su actividad física, como consecuencia de la debilidad de la musculatura de los miembros.

Inicialmente, esta disminución en la fuerza de la musculatura respiratoria se traduce en una tos ineficaz y en problemas para el manejo de las secreciones de la vía aérea, lo que predispone a que estos pacientes presenten atelectasias de repetición e infecciones respiratorias, siendo estas las principales causas que dan lugar a morbimortalidad.

Pasando desapercibida hasta que un episodio agudo, como una infección o una aspiración, ocasionen un fracaso respiratorio.

En condiciones normales los picos de flujo se alcanzan de forma espontánea con la tos que oscilan entre 6 y 17 l/s. En las ENM se observan valores muy inferiores, que pueden llegar a ser incompatibles con la expectoración⁽³⁵⁾.

La afectación de los músculos inspiratorios produce un patrón restrictivo, con disminución de la CV, la CPT y la CRF, con una relación FEV1/CVF relativamente normal. La caída de esta CRF en los pacientes con ENM está condicionada por la falta de tono de los músculos torácicos, que no ejercen una oposición significativa al retroceso elástico del pulmón; junto a esta debilidad hay disminución de la distensibilidad de la pared torácica. Estos cambios dependen fundamentalmente del aumento de la rigidez de la caja derivada de la disminución mantenida de su expansión y la subsiguiente rigidez de las articulaciones⁽³⁵⁾.

La reducción de la CRF aumenta el trabajo respiratorio dado que, a menores volúmenes pulmonares, la distensibilidad pulmonar disminuye. Además, la reducción en los volúmenes pulmonares por la disminución de la capacidad inspiratoria favorece el colapso alveolar y altera el equilibrio entre la ventilación y la perfusión, lo que ocasiona un intercambio gaseoso menos eficiente, con la consecuente hipoventilación, hipoxemia e hipercapnia⁽³⁵⁾.

Evaluación en consulta: clínica y exploración funcional respiratoria

Evaluación clínica

El objetivo de la evaluación por el neumólogo del paciente con ENM es determinar el grado de extensión y progresión de la debilidad muscular y su repercusión en la función pulmonar, así como identificar comorbilidades asociadas, mediante la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias⁽⁶⁰⁾.

Se deben identificar en cada visita síntomas y signos que hagan sospechar la presencia de debilidad muscular y la progresión de esta. Hay que preguntar sobre la existencia de cambios en la fuerza de la voz o de la tos, babeo, dificultad para el aclaramiento de las

secreciones, la existencia de atragantamiento con la comida o la bebida, dificultad para la masticación e intolerancia al decúbito. También se debe interrogar sobre la frecuencia y gravedad de las infecciones respiratorias, los síntomas de hipoventilación nocturna (**Tabla 16**) y la existencia de afección respiratoria durante el sueño⁽⁶⁰⁾.

Tabla 16 Síntomas que deben hacer sospechar la existencia de hipoventilación

Cefalea matutina o continua
Fatiga
Pesadillas
Falta de atención
Mal rendimiento escolar
Depresión
Dolores musculares
Pérdida de peso
Obesidad
Despertares con disnea o taquicardia
Somnolencia diurna
Síntomas y signos de fallo cardiaco derecho
Irritabilidad, ansiedad

Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.

La exploración física debe incluir una auscultación pulmonar en la que se valorará el grado de ventilación alveolar y la existencia de secreciones retenidas, que se van a manifestar en forma de roncus y crepitantes. La frecuencia respiratoria es un buen indicador de la función respiratoria general. Hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen una respiración más rápida y superficial, incluso en situación estable. La valoración del estado nutricional es esencial, pues tanto la desnutrición como el sobrepeso afectan de forma importante a la función respiratoria. La incoordinación toracoabdominal, especialmente con el paciente en decúbito supino, sugiere la presencia de debilidad diafragmática⁽⁹⁾.

Se debe valorar la presencia y gravedad de las alteraciones esqueléticas de forma secundaria a la debilidad muscular ocasiona ya que ocasionan un trastorno ventilatorio restrictivo añadido. El componente de cifosis y escoliosis que se suma en estos enfermos acelera la aparición de insuficiencia respiratoria.

La valoración clínica no es capaz de predecir la existencia de alteraciones en la función

pulmonar, o las alteraciones respiratorias durante el sueño, por lo que es imprescindible hacer un seguimiento reglado con pruebas específicas para estas condiciones⁽⁹⁾.

Evaluación de la función pulmonar

Los diversos consensos internacionales sobre el cuidado de pacientes con ENM⁽⁶¹⁾ ⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾ recomiendan evaluar al menos las siguientes pruebas:

Espirometría con curva flujo volumen forzada

La espirometría es la prueba más asequible y útil para valorar los volúmenes pulmonares y la función de las vías aéreas en estos pacientes. En niños con ENM y escoliosis la medida de la talla puede no ser real, en estos casos se puede utilizar la medida de la distancia entre las puntas de los dedos medios con los brazos del paciente extendidos en cruz.

La función pulmonar de los niños con ENM presenta típicamente un patrón restrictivo. La debilidad de los músculos inspiratorios provoca una disminución de la capacidad inspiratoria y la debilidad de los músculos espiratorios produce una disminución de la capacidad espiratoria, y la combinación de ambos produce una disminución progresiva de la CV con volumen residual normal o elevado (**Fig. 12**). La facilidad para la medición de la CV la hace ideal para realizar medidas repetidas en la monitorización de un paciente neuromuscular. En la curva flujo-volumen existe una reducción de los flujos inspiratorios y espiratorios dependientes del esfuerzo, mostrando una curva de aspecto redondeado, con un tiempo de flujo espiratorio pico retardado y una caída brusca del flujo forzado cerca de la CRF (**Fig. 13**). Generalmente los niños con DMD tienen un incremento de los valores absolutos de la CV con la edad hasta los 10-12 años, en que alcanzan una meseta y a partir de ahí comienza a descender. En condiciones normales la CV medida en decúbito.

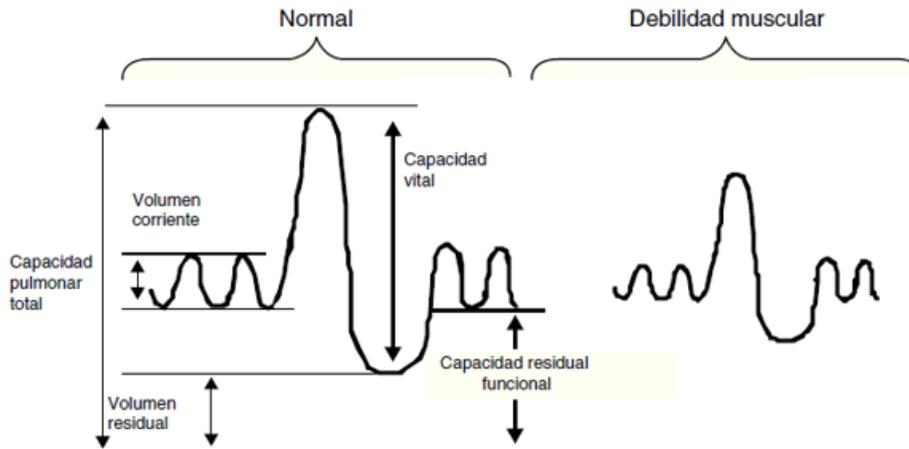


Fig. 12 Cambios en los volúmenes pulmonares en paciente con enfermedad neuromuscular. Se aprecia una disminución de la capacidad inspiratoria y espiratoria con disminución progresiva de la CV con volumen residual normal o elevado. Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.

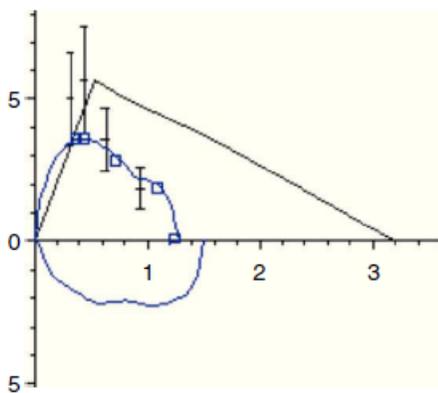


Fig. 13 Curva flujo-volumen en paciente con enfermedad de Duchenne. Se observa un tiempo de flujo espiratorio pico retardado y una caída brusca del flujo dando a la curva un aspecto redondeado. Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.

La afectación de la musculatura de la vía aérea superior puede evaluarse con la observación cuidadosa de la curva flujo-volumen. La presencia de un contorno anormal y particularmente la existencia de una meseta en el asa de flujo inspiratorio, así como oscilaciones en el flujo, puede demostrar una disfunción de la vía aérea superior⁽⁶⁴⁾ (**Fig. 14**). La CV puede también predecir la supervivencia en niños y adolescentes con DMD. En niños con CV < 1 L la supervivencia media fue de 3,1 años y a los 5 años fue de un 8%⁽⁶⁵⁾.

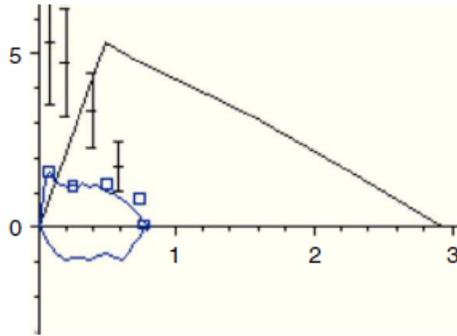


Fig. 14 Curva flujo-volumen con oscilaciones en el flujo espiratorio y meseta en el flujo inspiratorio que indica la pre-sencia de afectación de la vía aérea superior. Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.

El descenso de los volúmenes pulmonares es de un 6-10,7% por año a partir de los 10 años y el de la CV es de unos 200 ml al año⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾. La disminución de la fuerza inspiratoria, glótica y de la musculatura espiratoria provoca un decremento de los flujos máximos que condiciona la pérdida de la capacidad para toser y el mal manejo de las secreciones bronquiales.

La disminución del esfuerzo respiratorio y del tono de la musculatura de la vía aérea que se produce durante el sueño fisiológico, sobre todo en las fases REM, se ve acentuada en estos pacientes produciendo hipoventilación y SAOS. Aunque no existe un único parámetro de función pulmonar o gasométrico que pueda predecir con exactitud su aparición, el mejor predictor de hipoventilación nocturna es la FVC, por lo que se recomienda realizar estudios de sueño con valores de FVC < 60% (**Fig. 15**)⁽⁶⁷⁾. El SAOS suele aparecer durante el final de la primera década (edad media 8 años) y la hipoventilación nocturna a principios de la segunda (edad media 13 años). Estas alteraciones deben detectarse precozmente, ya que suelen preceder a la insuficiencia respiratoria diurna, y además una actuación precoz puede prevenir el deterioro neurocognitivo y las consecuencias cardíacas⁽⁶⁷⁾.

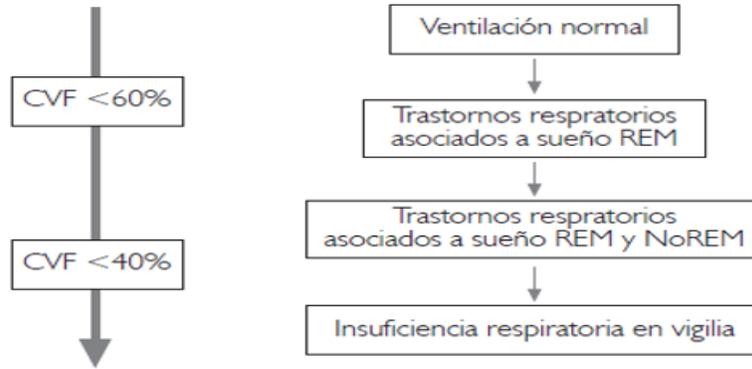


Fig. 15 evolución de la insuficiencia respiratoria en ENM.
 Tomado de: Tomado de Brockmann P. Estudio de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con enfermedades neuromusculares. Neumol Pediatr. 2008;3(1):18-24

Presiones inspiratorias y espiratorias máximas (PIM/PEM)

La valoración de la fuerza de los músculos respiratorios es una parte importante de la evaluación funcional de un enfermo neuromuscular. La técnica más empleada es la medida de las presiones estáticas máximas en la boca: presión inspiratoria máxima (PIM) y presión espiratoria máxima (PEM). Esta técnica valora la fuerza global o la presión que los músculos respiratorios pueden generar contra una oclusión en la boca. La PIM es un índice de la fuerza diafragmática y la PEM mide la fuerza de los músculos abdominales e intercostales. Los valores normales en niños mayores de 6 años son bastante similares a los de los adultos (entre 80 y 120 cm H₂O) siendo algo mayor en varones. Una PIM <-80 o una PEM > +80 excluyen la existencia de debilidad muscular respiratoria significativa⁽³⁵⁾.

Estas pruebas deben comenzar a realizarse en cuanto el paciente pueda colaborar (alrededor de los 4-6 años). Se recomienda realizar los estudios de función pulmonar (espirometría, PIM/PEM y FPT) cada año hasta que se comience a detectar una alteración de estas. Desde este momento hasta que el paciente tenga una CVF < 60%y/o PIM/PEM < 60 mm Hg, se recomienda realizar pruebas de función pulmonar cada 6 meses y un registro domiciliario de saturación de O₂ anualmente. Cuando el paciente tenga una caída de la CVF < del 60% o del PIM/PEM por < de 60 mmHg, entonces las pruebas de función pulmonar se realizarán trimestralmente, se hará un registro de saturación domiciliario cada 6 meses y una polisomnografía cada año según proponen

diversos autores ⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁵⁾.

Flujo pico de tos (FPT)

La capacidad para toser requiere el uso coordinado de músculos inspiratorios y espiratorios. La eficacia de la tos se puede evaluar determinando el FPT que se realiza con un medidor de flujo espiratorio máximo (FEM) utilizando una pieza bucal o una mascarilla facial. Se anima al paciente a realizar un esfuerzo máximo de tos (se elige el mejor de 4 a 7 intentos) y se mide el flujo máximo conseguido, reflejo de la eficacia de los músculos espiratorios. En adultos lo normal es tener un FPT superior a 350 l/min. Cifras inferiores a 270 l/min, tanto en situación aguda como crónica, indican deterioro en la capacidad para eliminar secreciones y establecen la necesidad de aplicar técnicas de tos asistida. En niños se ha comprobado que un FPT < 160 l/min predice la frecuencia de exacerbaciones pulmonares graves con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 79% ⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁵⁾.

Gases sanguíneos

La debilidad muscular progresiva provoca hipoxemia, generalmente en relación con una alteración de la relación ventilación/perfusión y posteriormente un fallo ventilatorio con hipoventilación global que provoca tanto hipoxemia como hipercapnia. Un incremento de la PaCO₂ diurna por encima de 45 mm Hg es indicativo de hipoventilación nocturna (sensibilidad 91% pero especificidad del 75%) y un aumento del exceso de bases igual o mayor a 4 mmol/l tiene una gran especificidad (100%), pero una baja sensibilidad (55%). La hipercapnia diurna es un signo de mal pronóstico e indica una progresión de la enfermedad. El grado de hipercapnia no está directamente relacionado con el grado de debilidad muscular, pues intervienen otros factores como: alteraciones de la mecánica del aparato respiratorio, el control de la ventilación, la fatiga muscular, los trastornos respiratorios del sueño y la disfunción de la vía aérea superior ⁽⁶⁹⁾⁽⁶⁸⁾.

Para evitar la realización de gasometría en la consulta podemos utilizar un pulsioxímetro y un capnógrafo, que nos darán una medida fidedigna de la Sa O₂ y de la PaCO₂ del paciente, en condiciones basales ⁽⁹⁾.

Afecciones extra-pulmonares con impacto respiratorio

Patología Espinal

La escoliosis es común a muchas ENM. Su incidencia refleja generalmente la gravedad de la debilidad asociada. En la SMA y la DMD la incidencia es muy alta (100% y 70%, respectivamente); es variable la edad de aparición según la patología siempre es progresiva en el momento en que el paciente pasa a una silla de ruedas (**Fig. 16**) ⁽⁷⁰⁾.

La capacidad pulmonar tiene una relación directa con el grado de deformidad, por lo que cada 10% en la progresión de la curva escoliótica se asocia a una disminución del 4% de la capacidad pulmonar. Los pacientes, a diferencia de las escoliosis idiopáticas, presentan una gran pérdida de la capacidad pulmonar con pocos grados de deformidad de la escoliosis, y aquellos que todavía caminan tienen menos progresión de la deformidad escoliótica, por tanto la rehabilitación con aparatos externos puede favorecer que persista la marcha, ayudar a que no progrese la deformidad y, a su vez, que la capacidad pulmonar no disminuya⁽³⁵⁾.

Compromiso cardíaco

Ocurre en asociación con muchas de las ENM en pediatría. **E**l tipo y extensión de las manifestaciones son específicos del tipo de desorden neuromuscular. La hipoxia crónica puede dar lugar a hipertensión pulmonar⁽⁷⁰⁾.

La DMD causa una miocardiopatía dilatada y anomalías en la conducción. Se produce una fibrosis de la pared posterobasal del ventrículo izquierdo, por lo que en el electrocardiograma pueden observarse ondas R altas en las derivaciones precordiales y Q profundas en las derivaciones de los miembros. La afectación cardíaca no suele ser sintomática hasta la adolescencia y/o en los estadios avanzados de la enfermedad, infecciones o intervenciones quirúrgicas donde pueden aparecer arritmias e incluso fallo cardíaco causando la muerte repentina⁽³⁵⁾.

Alteraciones de la deglución y reflujo gastroesofágico (RGE)

La disfagia aumenta el riesgo de aspiración pulmonar, generan déficit nutricional y morbimortalidad. La disfunción deglutoria tiende a aumentar a medida que progresa la debilidad muscular apareciendo en las fases avanzadas, comienzan con infecciones respiratorias de repetición y malnutrición ⁽⁷⁰⁾.

Con más frecuencia se traducen en un síndrome aspirativo crónico, al igual que en la insuficiencia respiratoria, la detección precoz permite prevenir daños pulmonares crónicos y mejora el pronóstico, así como la calidad de vida. El compromiso de la musculatura lisa también se puede manifestar como trastornos gastrointestinales, entre ellos dilatación gástrica aguda, retrasos en el vaciamiento gástrico y estreñimiento⁽³⁵⁾.

Nutrición

Los problemas nutricionales asociados a ENM impactan sobre el estado general y el sistema respiratorio. Existe riesgo de malnutrición por dificultades en la alimentación, disfagia, RGE, alto gasto metabólico; o exceso de peso, por la movilidad reducida y tratamiento esteroideo⁽⁷⁰⁾.

El 30% de los pacientes tiene afectación intelectual, con un promedio de pérdida de 20 puntos de IQ comparado con la población control ⁽³⁵⁾.

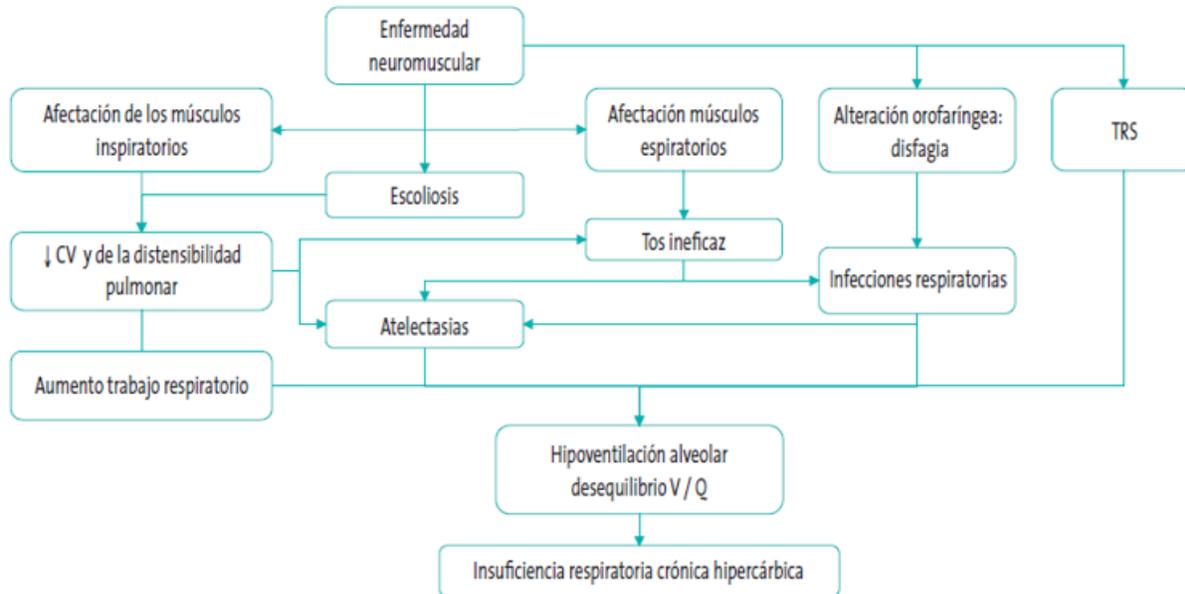


Fig. 16 Fisiopatología respiratoria en la enfermedad neuromuscular.

Tomado de: Cols-Roig M, Torrent-Vernetta A. Complicaciones respiratorias y seguimiento del paciente neuromuscular. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1(1):357-68

En los casos en los que la sospecha clínica, no está plenamente fundamentada es donde podemos valernos de pruebas diagnósticas adicionales⁽¹⁶⁾. Actualmente los avances de la genética molecular han brindado una mejor comprensión de los procesos relacionados con la presentación clínica; sin embargo, la heterogeneidad genética y clínica de las LGMD dificulta su diagnóstico. Para ello, con el objetivo de contar con un diagnóstico más certero, se han desarrollado técnicas inmunohistoquímicas de inmunodetección en fase sólida (WB), citometría de flujo, MLPA (del inglés multiplex ligación-dependent probe amplification), así como secuenciación⁽³¹⁾⁽⁷¹⁾.

Diagnóstico paraclínico

El establecimiento del diagnóstico de un paciente con ENM es una labor complicada, debido a la heterogeneidad clínica y genética que poseen implicando así, su corroboración con la implementación de estudios paraclínicos como las pruebas de laboratorio, electrofisiológicas, electromiografías y/o su estudio molecular como los que se en listan a continuación.

Laboratorio

En la DMD se observa un aumento de las enzimas musculares (CPK) que puede estar presente desde el nacimiento y que presenta un pico alrededor de los 2 años de vida, con valores entre 10 y 50 veces los normales, posteriormente descienden, aunque siempre manteniéndose por encima de la normalidad.

Electromiografía y estudios de conducción nerviosa

La electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa son herramientas diagnósticas útiles para localizar la lesión en un paciente con sospecha de enfermedad neuromuscular. La medición de la actividad eléctrica que surge de las fibras musculares se realiza insertando un electrodo de aguja por vía percutánea en un músculo.

El músculo normal es eléctricamente silencioso en reposo. La actividad espontánea durante la relajación completa se produce en los trastornos miotónicos, en las miopatías inflamatorias y en los músculos denervados. La actividad espontánea de una sola fibra muscular se denomina fibrilación, y dicha actividad de una parte o de toda una unidad motora se denomina fasciculación. En la miotonía, se produce una despolarización y contracción muscular repetida a pesar de la relajación voluntaria. Las anomalías en los potenciales de las unidades motoras se producen en el curso de la denervación; con el desarrollo de la reinervación, las unidades motoras restantes aumentan su amplitud y se vuelven de mayor duración y polifásicas (**Fig. 17**). Por el contrario, en las enfermedades musculares como las distrofias musculares y otras enfermedades que destruyen fibras dispersas dentro de una unidad motora, los potenciales de acción de la unidad motora son de menor amplitud y duración y son polifásicos. En la denervación se produce un patrón de reclutamiento (interferencia) reducido a partir del esfuerzo voluntario máximo. Por el contrario, en los pacientes con enfermedades musculares primarias, el esfuerzo voluntario submáximo produce un patrón de reclutamiento completo a pesar de la marcada debilidad.

Tabla 17. Electromiograma	
DMD	SMA
Revela cambios miopáticos que consisten en potenciales polifásicos pequeños.	Muestra signos de denervación, como potenciales de fibrilación espontánea y ondas positivas, así como potenciales de unidad motora de gran amplitud. La velocidad de conducción nerviosa está conservada.
Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.	

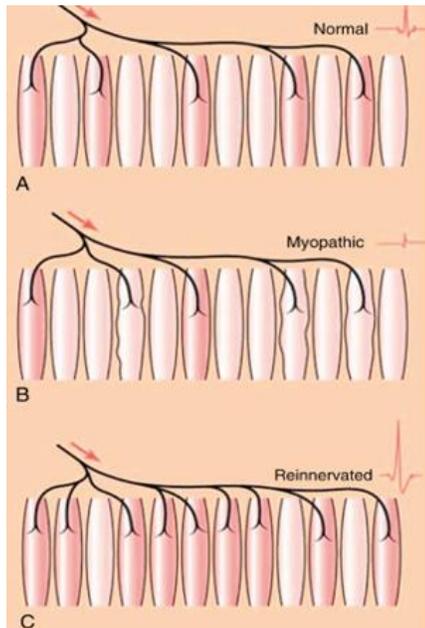


Fig. 17 Potenciales de la unidad motora. Las fibras musculares sombreadas son miembros funcionales de la unidad motora; el axón, que entra por la parte superior izquierda, se ramifica terminalmente para inervar las fibras musculares correspondientes. El potencial de acción de la unidad motora producido por cada unidad motora se ve en la parte superior derecha. **(A)** La situación normal. **(B)** En esta unidad miopática, sólo dos fibras permanecen activas; las otras tres han sido destruidas por una enfermedad muscular. **(C)** Cuatro fibras que pertenecían a otras unidades motoras y que habían sido denervadas han sido reinervadas por axones terminales que brotan de la unidad motora sana. Tanto la unidad motora como su potencial de acción son ahora más grandes de lo normal. Obsérvese que sólo en estas circunstancias anormales las fibras de la misma unidad se encuentran unas junto a otras.

Tomado de: Cecil, Essentials of Medicine. Tenth Edit. USA; 2022. p. 1111-1121.

Biopsia Muscular

Tabla 18 Biopsia Muscular	
DMD	SMA
Se encuentra necrosis segmentaria y regeneración posterior; cuando el proceso de necrosis-regeneración se agota el músculo es sustituido por grasa y tejido conectivo. Mediante inmunohistoquímica y utilizando anticuerpos antidistrofina se puede evaluar tanto la cantidad como la calidad de la distrofina y/o de las glucoproteínas asociadas a ella. La ausencia completa de la distrofina o cifras de menos de 3% son específicas y características del fenotipo grave de DMD. Sin embargo, la biopsia no suele ser necesaria para el diagnóstico, y suele reservarse para los casos dudosos en los que la clínica no está clara o no existe historia familiar.	Muestra un patrón neuropático característico, con fibras hipertrofiadas que normalmente muestran propiedades histoquímicas de fibras tipo I (lentas) y fibras pequeñas de forma redondeada. No suele ser necesaria excepto en los casos dudosos.
Tomado de: Martínez-Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr. 2014;81(4):258.e1-258.e17.	

Estudios Moleculares

La implementación de técnicas moleculares para la detección de mutaciones específicas es determinante en el establecimiento del diagnóstico de ENM. Actualmente en el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) se cuenta con métodos diagnósticos estandarizados y validados.

Estudios Moleculares para DMD/BMD

Para los diagnósticos moleculares el ADN genómico se extrajo a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando el sistema de purificación GentraPureGene (Qiagen, Hilden, Germany). Se realiza un escaneo inicial por PCR multiplex, el cual posteriormente se completa con el diagnóstico por MLPA (MRC Holland). La técnica de PCR fue descrita previamente por Chamberlein y por Beggs, la cual permite analizar deleciones de los exones 1,2,4,6,8,12,13,17,19, 43,44,45,46,47,48,50,51,5 y 60 del gen DMD. En el INR

se realizan en el ADN de los pacientes dos reacciones de PCR multiplex usando los oligonucleótidos descritos por Chamberlain (exones 4, 8,12,13,17,19, 44,45,46, 48, y 51) y Beggs (exones 1,3,6,13,43,47,50,52 y 60). Para la reacción utilizan el Kit Multiplex PCR de Qiagen, de acuerdo con las condiciones sugeridas por el proveedor. Los amplicones obtenidos son analizados en geles de poliacrilamida al 6%, usando como referencia los amplicones obtenidos a partir de la PCR multiplex de la muestra de un individuo sano. del gen DMD⁽¹⁶⁾.

Estudios diagnósticos para LGMD

El diagnóstico de LGMD consiste en el análisis de proteínas en biopsias musculares a través de técnicas como inmunofluorescencia indirecta (IFI) y Western blot (WB) y para el caso de disferlina por citometría de flujo en monocitos de sangre periférica.

Inmunofluorescencia indirecta

Para esta técnica se toman biopsias musculares del cuádriceps o del deltoides. Las muestras se congelan en isopentano enfriado con nitrógeno líquido para realizar cortes de 7-10 μm de espesor ⁽⁵⁴⁾, los cortes posteriormente son sometidos a tinciones histológicas como hematoxilina-eosina (HE) y tricrómico modificado por Engel y Cunningham para evaluar la integridad del tejido e identificar cambios distróficos⁽⁷²⁾. El inmunomarcaje de las criosecciones se realiza utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra 14 proteínas de músculo y posteriormente se emplea un segundo anticuerpo marcado con un fluorocromo para evidenciar la unión anticuerpo-proteína con la ayuda de un microscopio de fluorescencia Olypum BX60. El análisis semicuantitativo de la expresión de proteínas por IFI se reporta como expresión normal +++, disminución ++, disminución severa+ y ausencia⁻⁽⁵⁴⁾.

Western blot:

Para el análisis por WB se obtienen extractos proteicos a partir de 10 a 15 criosecciones de músculo homogeneizadas en solución de lisis. Posteriormente se someten a 50 μg de proteína total a electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) al 10%. Las proteínas separadas son transferidas a una membrana de nitrocelulosa sobre la cual se realizó la inmunodetección de las (s) proteínas(s) de interés con anticuerpos primarios

específicos a distrofina dislerlina y calpaína-3. Tras ello, el anticuerpo primario fue identificado por un anticuerpo secundario (acoplado a peroxidasa) y evidenciado por quimioluminiscencia. Las condiciones de electroforesis, transferencia e inmunomarcaje se realizó según lo reportado por Anderson y colaboradores⁽⁷³⁾. Los niveles de proteína en cada caso se normalizaron con la detección de proteínas constitutivas (β -actina, MHC o GAPHD) y la cuantificación relativa se realizó con el programa Chemilmager 4400.

Citometría de flujo

Se realizó la cuantificación de disferlina en monocitos CD14+ de sangre periférica en pacientes con diagnóstico clínico de disferlinopatías; se emplean muestras de sujetos sanos sin patologías asociadas a músculo como control. Se emplean 100 μ L de sangre fresca recolectada en tubos con EDTA. Los monocitos fueron doblemente marcados por IFI empleando dos anticuerpos primarios: anti-CD14-PerCP-Cy5.5 humana para seleccionar la población de monocitos y el anticuerpo anti-disferlina C-terminal (Clona HAM1/7B6, Vector Laboratories, Burlingame, CA). Las muestras son analizadas en un citómetro de flujo FACSS Calibur (Becton Dickinson, USA) y el cálculo de la cantidad relativa de disferlina, expresada como el índice medio de fluorescencia (IMF) se realiza con el Software FlowJo5.7.2 (Tree Star, Ashland, USA)⁽¹⁶⁾.

Estudio molecular para SMS

La determinación de la deleción en el exón 7 del gen SMN1 se realiza mediante la técnica Tetra primer PCR reportada por Baris y colaboradores⁽⁷⁴⁾. Mediante procedimiento es posible identificar la mutación homocigótica en el gen SMN1 responsable de aproximadamente el 95% de los casos de SMA. Utilizan primers capaces de reconocer la diferencia de bases en el exón 7 (posición 840 A/T) de los genes SMN1 y SMN2, así como un producto proveniente de ambos genes. Por otra parte, la determinación del número de copias del gen SMN2 se realiza mediante MLPA utilizando el Kit comercial de P060 de la marca MRC Holland, siguiendo las instrucciones del fabricante. Además de confirmar el estado homocigótico de la mutación SMN1, esta técnica permite determinar el número de copias del gen SMN2 mediante el cálculo de la intensidad de fluorescencia de los productos de amplificación una vez que estos se han

separado por electroforesis capilar⁽¹⁶⁾.

Estudios Moleculares para CMT1A

El análisis de duplicación del gen PMP22 se lleva a cabo mediante PCR, empleando ensayos TaqMan™ (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). La cinética de amplificación para el gen de albumina sérica humana (HSA), usado como control endógeno, con lo que es posible determinar la dosis génica de PMP22 en cada muestra analizada. Se utilizan oligonucleótidos y sondas marcadas fluorescentemente, dirigidos al exón 3 del gen PMP22, así como al exón 12 del gen HSA. Las condiciones de amplificación se realizan conforme a los reportado por Cortés y colaboradores⁽⁷⁵⁾. Las muestras se analizan por triplicado, en presencia de un control positivo y uno sano confirmados previamente (Kleberg Cytogenetics Laboratory, Baylor College Medicine, Houston, TX, USA). Para el análisis de método comparativo $2^{-\Delta\Delta CT}$ a través del programa Step One 2.2 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)⁽¹⁶⁾.

Un alto porcentaje de pacientes con ENM no cuenta con diagnóstico molecular, pero actualmente con su implementación es menester el establecimiento de programas de detección de portadores de padecimientos específicos, acompañados de prácticas de asesoramiento genético adecuado, la planificación familiar de forma segura y asistida, el apoyo psicológico, así como planes de reincorporación social y laboral. Para ello es importante corroborar la anamnesis y asociar el examen clínico con estudios moleculares y genéticos de manera integral⁽¹⁶⁾.

Generalidades de tratamiento

La enfermedad neuromuscular es una condición crónica, con múltiples comorbilidades, que puede transcurrir durante su evolución por distintas etapas, como el momento del diagnóstico, la aparición de trastornos deglutorios y nutricionales, la pérdida de la deambulación, desarrollo de deformidades esqueléticas, compromiso de la capacidad ventilatoria, etc. Actualmente no existe un tratamiento etiológico, el tratamiento está enfocado en el manejo integral de los diversos componentes en cada una de estas etapas requiriendo la participación de distintos especialistas que incluyen el manejo

multidisciplinario por: rehabilitación, ortopedia, neumología, cardiología y nutrición, etc. para la planificación de estrategias terapéuticas y el establecimiento de las prioridades y necesidades de cada momento⁽⁷⁰⁾.

El conocer el tipo específico de patología que un individuo presenta es fundamental para desarrollar un plan específico de tratamiento y prevención de complicaciones, ya que se puede brindar un tratamiento adecuado con grupos multidisciplinarios conformados por médicos de diversas especialidades. Con medidas encaminadas a evitar el avance drástico de la enfermedad así pudiendo mejorar la calidad de vida del paciente neuromuscular, así como la de sus cuidadores y familiares⁽¹⁶⁾.

Se recomienda como primer objetivo, una vez confirmado el diagnóstico, realizar un plan de tratamiento consensuado con la familia, determinar los objetivos y los límites, evitando las decisiones en los momentos críticos con el paciente en fallo respiratorio agudo. Idealmente el manejo del paciente con ENM debe ser multidisciplinario. Si la familia decide realizar un tratamiento activo el primer paso sería realizar un estudio del sueño para detectar la hipoventilación nocturna⁽³⁵⁾.

Manejo Ventilatorio

El inicio electivo del soporte ventilatorio durante el sueño cambia la evolución ya que permitirá a la musculatura descansar, normalizará la respuesta respiratoria a la hipercapnia, permitirá al paciente manejarse mejor durante el día sin ventilación y mejora el pronóstico de los pacientes, ya que ha demostrado mejorar los gases arteriales, estabilizar las manifestaciones clínicas respiratorias, reducir las necesidades de hospitalización, aumentar el bienestar e incrementar la supervivencia, mejorando sobre todo la calidad de vida como se comentará más adelante⁽⁷⁶⁾.

La supervivencia ha cambiado en los últimos años, sobre todo con la introducción de la ventilación no invasiva ha aumentado la expectativa de vida de los 15 años a los 40. Los pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica establecida fallecían antes de los 10 meses y actualmente 2/3 partes sobreviven al menos 5 años más ⁽⁷⁷⁾.

El sueño normal y sus efectos sobre el sistema respiratorio

Para entender por qué la debilidad muscular predispone al desarrollo de alteraciones respiratorias durante el sueño, es fundamental que primero identificar los cambios que ocurren durante el sueño normal en el sistema respiratorio.

Durante el sueño normal hay una caída en la ventilación minuto, que lleva a una discreta elevación de la concentración arterial de CO₂ y disminución en la oxemia; para ello, los mecanismos implicados se encuentran a diferentes niveles⁽⁷⁸⁾.

En principio, los estímulos del control voluntario de la respiración y la actividad neurológica estimulante propia de la vigilia están ausentes durante el sueño⁽⁸⁸⁾. Además, se modifican tres importantes elementos del sistema respiratorio: el control ventilatorio, la resistencia en la vía aérea y la actividad muscular respiratoria.

Control respiratorio durante el sueño

Las respuestas ventilatorias, hipercápnicas e hipóxicas están disminuidas durante el sueño en relación con la vigilia⁽⁸⁹⁾ ⁽⁹⁰⁾. El estadio de sueño influye, ya que la respuesta ventilatoria está particularmente disminuida durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) comparado con los estadios de sueño no MOR (NMOR)⁽⁹¹⁾.

También la respuesta ventilatoria a todo estímulo central o procedente de vías aferentes se encuentra disminuida durante el sueño, pero tal respuesta es todavía más afectada en sueño MOR. Etapa en la que el patrón respiratorio se vuelve más rápido, pero también más superficial e irregular, produciendo una caída del volumen minuto a expensas del volumen corriente⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾.

Resistencia de la vía aérea

La resistencia de la vía aérea superior se incrementa durante el sueño NMOR hasta en un 230% comparado con la vigilia⁽⁹⁴⁾, y es mucho mayor durante la respiración oral que con la nasal⁽⁹⁵⁾. Esta resistencia incrementada es producida por la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, que disminuye durante todos los estadios de sueño y se pronuncia aún más durante la etapa de sueño MOR. Se ha demostrado que por sí misma, la resistencia incrementada de la vía aérea hace su aportación en la

disminución de la ventilación durante el sueño⁽⁷⁸⁾.

Mecánica de la respiración

Durante la respiración en reposo de una persona en bipedestación, la caja torácica se expande pasivamente por la acción en «asa de cubo» del diafragma. Al adoptar la posición supina, este músculo se desplaza en dirección cefálica haciendo que su contracción sea menos eficaz, lo que reduce la CRF. Durante el sueño NMOR, los músculos intercostales son reclutados para mantener la expansión del tórax⁽⁹⁶⁾ y evitar grandes cambios en la reserva de oxígeno que representa la CRF. En contraste, durante el sueño MOR la actividad muscular intercostal es reducida por inhibición supraespinal de las motoneuronas alfa, dejando al diafragma como el principal músculo ventilatorio⁽⁹⁴⁾. La CRF declina aún más en el sueño MOR, ya que durante las ráfagas de MOR se instala un patrón respiratorio irregular, con volumen corriente muy pequeño y una alta frecuencia respiratoria a expensas de la reducción en el tiempo espiratorio.

Como consecuencia de los cambios descritos, el bióxido de carbono al final de la espiración (EtCO_2) aumenta de 2 a 3 mmHg durante el sueño NMOR respecto al valor en vigilia y 2 a 3 mmHg más durante sueño MOR, llegando a ser el incremento del CO_2 de 5 mmHg en promedio durante el sueño⁽⁸⁸⁾. La caída en el VEF1 progresa a través de los estadios de sueño hasta alcanzar su máximo durante el sueño MOR fásico. En la **Fig. 18**, se esquematizan los eventos que suceden durante el sueño.

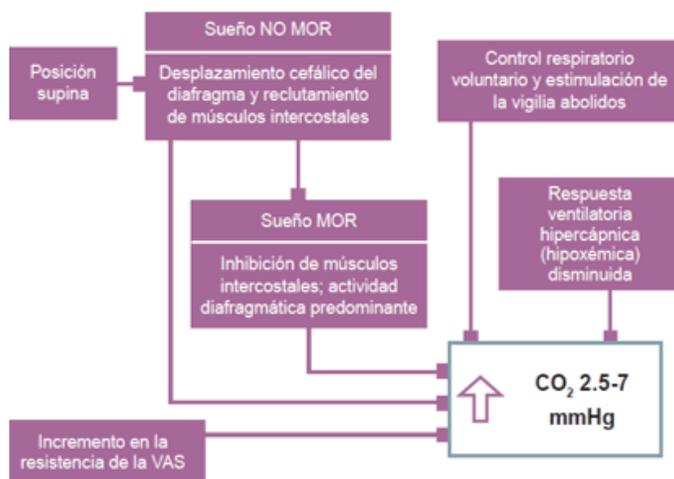


Fig. 18. Cambios respiratorios durante el sueño en condiciones de normalidad. MOR: Movimientos oculares rápidos; VAS: Vía aérea superior.

Tomado de Torres fraga MG, Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología. Neumol y Cir Tórax (Mexico). 2012;71(4):356-63.

Trastornos del dormir en enfermedades neuromusculares y calidad del sueño

Las enfermedades neuromusculares (ENM) en su etiología, manifestaciones clínicas y en su pronóstico comparten en etapas avanzadas el desarrollo de insuficiencia respiratoria que suele conducir a la muerte. Los trastornos respiratorios del dormir (TRD) hacen referencia a un grupo de enfermedades respiratorias que se presentan o agravan durante el sueño e incluyen: la apnea central, apnea obstructiva y síndromes de hipoventilación nocturna e hipoxemia, todas relacionadas con el sueño a un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hallazgos polisomnográficos que dan lugar a entidades específicas. Estos son frecuentes en este tipo de pacientes, pudiendo aparecer de forma independiente o estar relacionados a estas enfermedades. ⁽⁷⁸⁾.

En la **tabla 19** se describen algunas entidades relacionadas con los TRD en base a su nivel de afectación en la unidad motora. El deterioro respiratorio se inicia durante el dormir y las intervenciones tempranas pueden incidir en la evolución y supervivencia de estos pacientes, por lo que es importante entender, reconocer y tratar los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con ENM que, si bien son muy heterogéneos, al final de su evolución confluyen al llegar la insuficiencia respiratoria.

Tabla 19. Trastornos respiratorios del dormir observados en diversas ENM de acuerdo con la estructura afectada en la unidad motora.				
Enfermedades neuromusculares que se han relacionado a TRD				
Neurona motora superior	Médula espinal	Raíces y nervios periféricos	Unión neuromuscular	Fibra muscular
<ul style="list-style-type: none"> •Encefalopatía hipóxica perinatal •Parálisis cerebral infantil •Lesiones cerebrales traumáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliomielitis y síndrome postpolio •Atrofia muscular espinal •Esclerosis lateral amiotrófica •Malformación de Arnold Chiari: Siringomielia y siringobulbia 	<ul style="list-style-type: none"> •Síndrome de Guillain Barré •Enfermedad Charcot-Marie-Tooth •Varicela Zoster, beriberi, síndromes paraneoplásicos 	<ul style="list-style-type: none"> •Miastenia gravis •Síndrome de Lambert-Eaton •Síndromes miasténicos congénitos 	<ul style="list-style-type: none"> •Enfermedad de Pompe •Distrofia de Duchenne •Distrofia de Becker •Distrofia de cintura escapular •Miotonía congénita •Distrofia miotónica •Miopatías metabólicas •Miopatías congénitas •Miopatías inflamatorias

De Torres MG, Carrillo JL, Torre L, et al. *Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología. Neumol Cir tórax.* 2012.

La ocurrencia de algún TRD en pacientes con ENM depende de la entidad específica, la gravedad y la distribución con que los músculos respiratorios están involucrados.

Las alteraciones más importantes que contribuyen a la aparición de TRD son:

- Debilidad diafragmática.
- Debilidad del resto de los músculos respiratorios.
- Deformidades de la caja torácica y de la columna vertebral.
- Debilidad de los músculos dilatadores de la faringe.
- Obesidad.
- Alteraciones craneofaciales.

Los músculos espiratorios, inspiratorios o de las vías respiratorias superiores pueden estar comprometidos, lo que puede conducir a una insuficiencia respiratoria crónica. La disnea es la presentación más común, aunque la fisiopatología puede variar dependiendo de la localización de la lesión⁽⁹⁷⁾ ⁽⁹⁸⁾. Siendo la debilidad diafragmática el factor determinante en el compromiso respiratorio observado durante el sueño. El diafragma puede estar débil en forma aislada o como parte del deterioro muscular generalizado. Dependiendo de la gravedad de la debilidad muscular, las alteraciones pueden manifestarse desde que el paciente se coloca en posición supina o solamente durante el sueño MOR, como se representa en la **Fig. 19**.

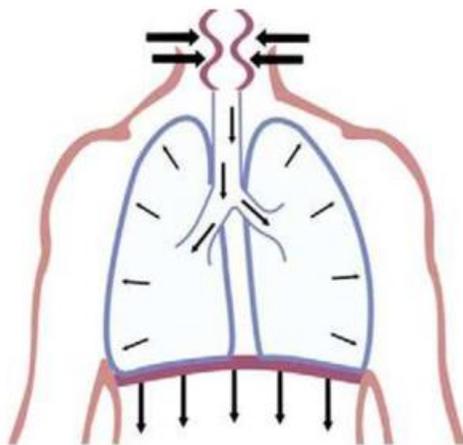


Fig. 19. El diafragma es crucial en el desarrollo de los TRD. Cuando mantiene su función en el entorno de debilidad muscular generalizada, especialmente bulbar, se producirán apneas obstructivas. En caso de encontrar debilidad diafragmática, el resultado será de hipoventilación, especialmente grave en MOR.

Tomado de Torres fraga MG, Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología. Neumol y Cir Tórax (Mexico). 2012;71(4):356-63.

Cuando la enfermedad progresa o cuando afecta principalmente al diafragma, la presión generada dentro del tórax no será suficiente para colapsar la vía aérea, pero los eventos respiratorios predominantes serán hipopneas e hipoventilación(99). Debido a las diversas presentaciones clínicas de las ENM, no es de sorprender que se observe un «espectro» de alteraciones respiratorias durante el dormir, que van desde la limitación al flujo y obstrucción de la vía aérea superior hasta apnea central e hipoventilación.

En niños con ENM estas manifestaciones suelen ser precoces, sin embargo, la gran mayoría de las veces no son detectadas a tiempo, en parte debido a la dificultad de realizar estudios del sueño. La clasificación utilizada con mayor frecuencia es la propuesta por Marcus et al (79), la cual clasifica a los trastornos respiratorios del sueño en 4 categorías (**Fig. 20**).

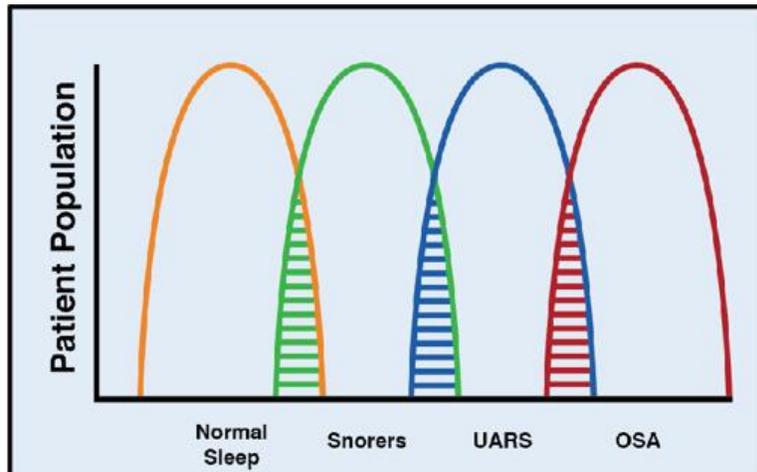


Fig. 20. Espectro diagnóstico de los trastornos respiratorios del sueño. Tomado de Brockmann P. Estudio de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con enfermedades neuromusculares. *Neumol Pediatr.* 2008;3(1):18-24

Ronquido primario

Los ronquidos son un ruido respiratorio producido durante el sueño como consecuencia de la obstrucción parcial y vibración de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. En los niños con ronquido primario se caracterizan por presencia de ronquido, pero sin apneas, alteraciones en el intercambio gaseoso, arquitectura del sueño o movimientos respiratorios(80).

Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea (SRA-VAS)

Se caracteriza por episodios breves y autolimitados de microdespertares, que no se asocian a trastornos ventilatorios. Mediante la medición de presión intraesofágica, es posible detectar aumento de la presión pleural negativa, pero no existe evidencia de alteraciones del intercambio gaseoso. Sin embargo, los pacientes presentan alteraciones cognitivas y conductuales⁽⁸¹⁾. En la **Fig. 21** están resumidos los principales mecanismos por los que se desarrollan los TRD en los pacientes con ENM.

Apnea del sueño

En el contexto de las ENM, la debilidad de los músculos dilatadores de la faringe juega un papel esencial, ya que mientras la función del diafragma se mantiene, la presión intratorácica subatmosférica generada favorecerá el cierre de la vía aérea superior, generando colapso⁽¹⁰⁰⁾.

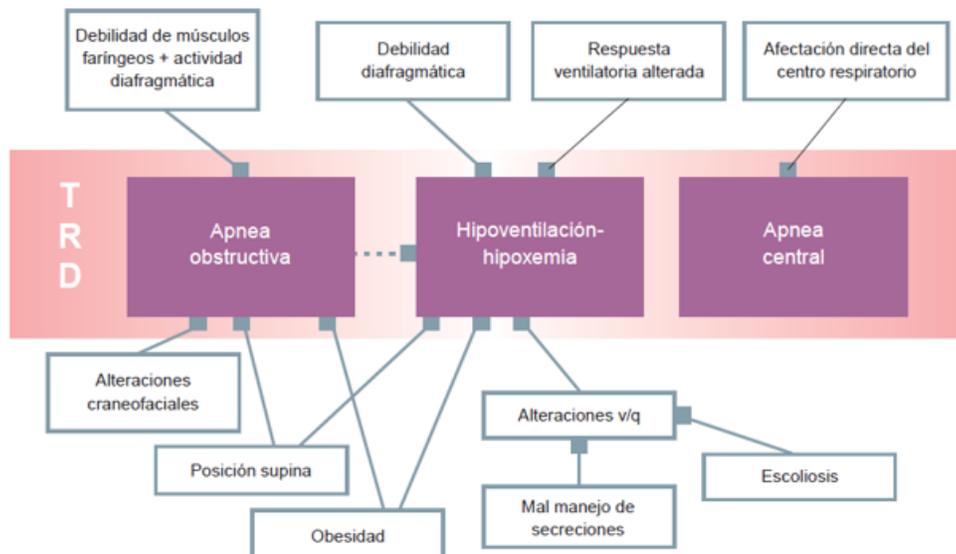


Fig. 21. Los tres patrones de trastornos respiratorios del dormir y los factores que concurren para el desarrollo de cada uno de ellos.

Tomado de Torres fraga MG, Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares . Definición y fisiopatología. Neumol y Cir Tórax (Mexico). 2012;71(4):356-63.

Otros factores que se correlacionan con la presencia y gravedad de la apnea obstructiva del sueño son la posición supina, la obesidad y la circunferencia del cuello. La edad del paciente se ha detectado como factor de riesgo ya que, a mayor edad, mayor progresión de ciertas ENM a nivel de la vía aérea superior. Como en otros grupos, la hipertrofia

amigdalina, macroglosia y las características de la vía aérea superior son factores que influyen en el desarrollo del trastorno obstructivo⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾.

En algunos pacientes con ENM, la apnea puede estar relacionada a neuropatía faríngea, ésta puede afectar la función estabilizadora de los músculos, así como los mecanismos reflejos locales que previenen el colapso de la faringe durante la inspiración⁽⁷⁸⁾.

Aunque las enfermedades con disfunción bulbar se han relacionado a la apnea obstructiva del sueño por debilidad de los músculos de la vía aérea superior, la evidencia ha demostrado que en ocasiones la debilidad diafragmática también está presente y es tan pronunciada que el resto de los músculos inspiratorios no son capaces de generar la presión negativa suficiente para colapsar la vía aérea superior⁽⁷⁸⁾.

En estas circunstancias, la clasificación de los eventos como centrales u obstructivos usando monitorización no invasiva es difícil de realizar en pacientes con ENM, pues las apneas obstructivas pueden ser erróneamente clasificadas como centrales cuando los músculos respiratorios son tan débiles que no pueden mover la pared torácica contra una faringe cerrada, por lo que Smith en 1988 acuñó el término de «apneas pseudocentrales». La opción más confiable para diferenciar con precisión el tipo de eventos respiratorios es colocar un catéter con un transductor de presión esofágica; sin embargo, en la práctica clínica esta técnica generalmente no se encuentra disponible. En los estudios que han empleado este recurso, el predominio de apneas centrales u obstructivas es resultado del tipo y estadio de la enfermedad, pero en términos generales predominan los eventos de origen central. La frecuencia de apneas centrales parece estar relacionada con el daño o lesión de los centros de control respiratorios medulares asociados a problemas bulbares⁽⁷⁸⁾.

En el grupo de pacientes con ENM, en general, la correlación entre el índice de apnea hipopnea y los síntomas relacionados con el sueño es débil⁽⁷⁸⁾ ⁽⁸⁵⁾.

Hipoventilación

Éste es el TRD más común en pacientes con ENM ya que durante el sueño MOR el tono muscular postural cae, lo que lleva al diafragma a ser el único generador de la presión

inspiratoria; por tanto, los individuos con debilidad diafragmática son especialmente vulnerables a presentar hipoventilación grave durante ese estadio de sueño. Esta alteración durante el sueño MOR es la génesis de la hipoventilación nocturna y eventualmente diurna, ya que la hipoventilación nocturna con hipoxemia si no es corregida, puede llevar a disfunción de las respuestas quimiorreceptoras centrales y periféricas, lo que determinará un estado crónico de hipoventilación alveolar⁽¹⁰²⁾. En la **Fig. 22** se resumen los eventos descritos, considerando la génesis de la hipoventilación crónica observada en los estadios finales de las ENM. Aunque en la clínica, el espectro no se manifiesta en una forma tan escalonada y predecible. Algunos autores consideran que esto se debe a las respuestas desencadenadas para limitar las alteraciones respiratorias, principalmente: alertamientos y despertares, cambios en la actividad muscular del sueño y restricción del sueño MOR.

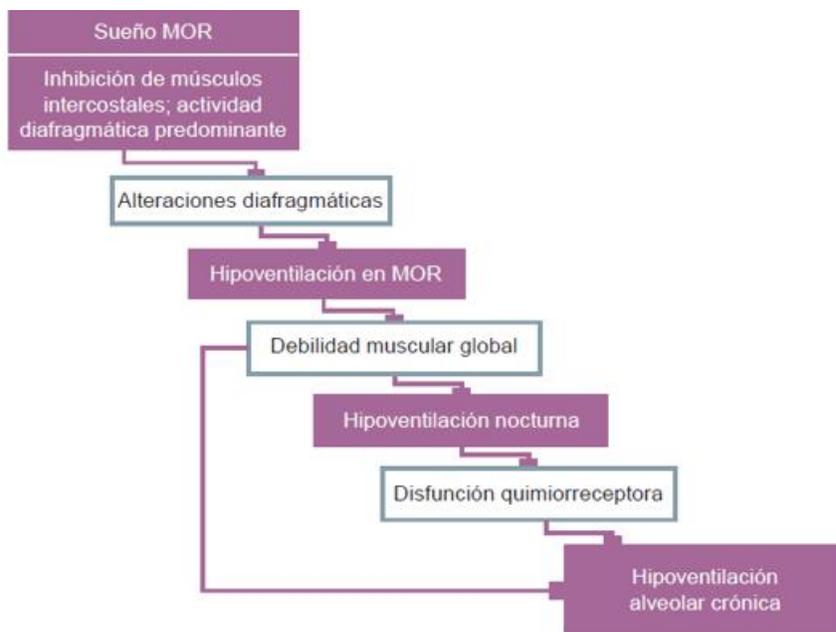


Fig. 22. Desarrollo de la hipoventilación alveolar crónica a partir de la hipoventilación inicialmente observada en sueño MOR.
Tomado de Torres fraga MG, Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología. Neumol y Cir Tórax (Mexico). 2012;71(4):356-63.

Los alertamientos asociados con eventos respiratorios durante el sueño son la respuesta que tiene el sistema nervioso central (SNC) para limitar las condiciones potencialmente riesgosas. En el grupo de pacientes con ENM, inicialmente el alertamiento limita la

magnitud de la caída en SpO₂ y el incremento de CO₂, pues con ello cambia el estado de sueño, incrementa el tono muscular postural, se recluta actividad muscular, y estos eventos contrarrestan las alteraciones en los gases asociadas a respiraciones anormales⁽⁷⁷⁾. Por otra parte, los frecuentes alertamientos deterioran la calidad del sueño ocasionando fragmentación, lo que puede originar síntomas como: disminución en la memoria, atención, concentración, tiempo de reacción, somnolencia, fatiga y alteraciones del estado del ánimo. La privación crónica del sueño por fragmentación alterará aún más la quimiosensibilidad respiratoria; y la presión de CO₂ necesaria para alcanzar un alertamiento se elevará con el fin de poder conseguir y mantener el sueño⁽⁷⁸⁾. Mayores umbrales de alertamiento llevarán a mayores caídas de SpO₂ y acumulación de CO₂ y, con ello, a retener bicarbonato y alterar la quimiosensibilidad de los receptores convirtiéndose en un círculo vicioso con mayor hipoventilación cada vez. De esta forma, las alteraciones iniciales vistas en MOR, pasarán a NMOR y a vigilia, produciendo un nivel de insuficiencia respiratoria que en ocasiones puede parecer desproporcionado al grado de debilidad muscular y disfunción respiratoria⁽⁷⁷⁾.

Los pacientes con debilidad diafragmática significativa compensan reclutando los músculos accesorios de la respiración para mantener la ventilación durante períodos de sueño NMOR. Durante la espiración, la contracción de los músculos abdominales empujará el diafragma en dirección cefálica con relajación muscular abdominal al inicio de la inspiración, asistiendo el descenso del diafragma y ayudando a generar un flujo inspiratorio⁽⁷⁸⁾. El reclutamiento de los músculos respiratorios accesorios durante sueño NMOR parece ser un mecanismo compensatorio importante para un diafragma paralizado o debilitado. Sin embargo, con debilidad muscular generalizada progresiva y exposición a episodios más prolongados de asfixia, los músculos accesorios pueden ser incapaces de mantener la ventilación incluso en sueño NMOR.

La persistencia de actividad inspiratoria extradiafragmática durante el sueño MOR puede ser vista como otro mecanismo compensatorio, llevando al SNC a mantener la ventilación adecuada durante el MOR a pesar de la parálisis diafragmática. En pacientes que no desarrollan este mecanismo compensatorio o se pierde con la progresión de la enfermedad, el sueño MOR puede estar reducido en duración y entonces puede

desaparecer completamente como otro mecanismo protector contra la hipoventilación⁽⁷⁸⁾.

La velocidad de progresión de la hipoventilación aislada en MOR a falla respiratoria diurna es muy variable y parece depender del patrón de afectación muscular respiratoria, la velocidad de progresión del mismo, edad, incremento en peso e infecciones respiratorias concurrentes⁽⁷⁸⁾, así como el desarrollo de los mecanismos respiratorios compensatorios contra la hipoventilación.

En el caso de los pacientes con ENM la hipoventilación e hipoxemia confinada al sueño están en riesgo de desarrollar complicaciones como: hipertensión arterial pulmonar, Cor pulmonale, disfunción neurocognoscitiva y deterioro en la calidad de vida^{(103) (104)}. Estos pacientes también reúnen condiciones para desarrollar insuficiencia respiratoria crónica, independientemente de los trastornos asociados con el sueño como la afectación restrictiva a consecuencia de debilidad de la pared torácica, escoliosis y microatelectasias, resultantes de episodios repetidos de aspiración y retención de secreciones, así como el desarrollo de obesidad. Estos cambios pueden llevar a alteraciones de la ventilación perfusión en forma de cortocircuitos, fenómeno que contribuye a la hipoxemia diurna que se agravará durante el sueño.

Corregir estas alteraciones por medio de ventilación mecánica no invasiva, mejorará la sobrevivencia, condiciones cardiovasculares y calidad de vida. Así, el conocimiento de su origen y fisiopatología es esencial para el médico que se enfrenta a la tarea de atender a estos pacientes^{(103) (105)}.

La polisomnografía (PSG) es el estándar de oro para el diagnóstico de SAOS en la edad pediátrica de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría, sin embargo, existen otros estudios disponibles en adultos aún no validados en población pediátrica, por ejemplo: poligrafía cardiorrespiratoria, oximetría nocturna y polisomnografía ambulatoria. La PSG permite no sólo evaluar los trastornos respiratorios durante el sueño, sino también su arquitectura respecto a etapas de sueño (N1, N2, N3 y sueño MOR) la cual frecuentemente se ve interrumpida debido a los alertamientos ocasionados por los eventos obstructivos y/o centrales, en la **tabla 20** y **Fig. 23** se describen las

principales variables a registrar en una PSG.

Tabla 20. Variables polisomnográficas por grupo de edad					
Variable	0-2 meses	5-6 meses	12 meses	3-5 años	10-17 años
Sueño NREM, % TST	40	65	70	77	75-85%
N1		NA		5-10%	
N2		NA		45-50 %	
N3		NA		20-25 %	
Sueño REM, %TST	60	35	30	23	20-25%
Índice de alertamientos, por hr/TST	13.1-19 ±4.4	6 ± 2.3	6-7 ±2.0	6-7 ±2-3	6-7 ±2-3
Apnea obstructiva, por hr/TST	0.6-2	0.4-1	<0.5	<0.1	<0.1

Tomado de: Muñoz-Perea C. Trastornos respiratorios durante el sueño y calidad de sueño en niños con malformaciones craneofaciales. 2019 p. 9-33.

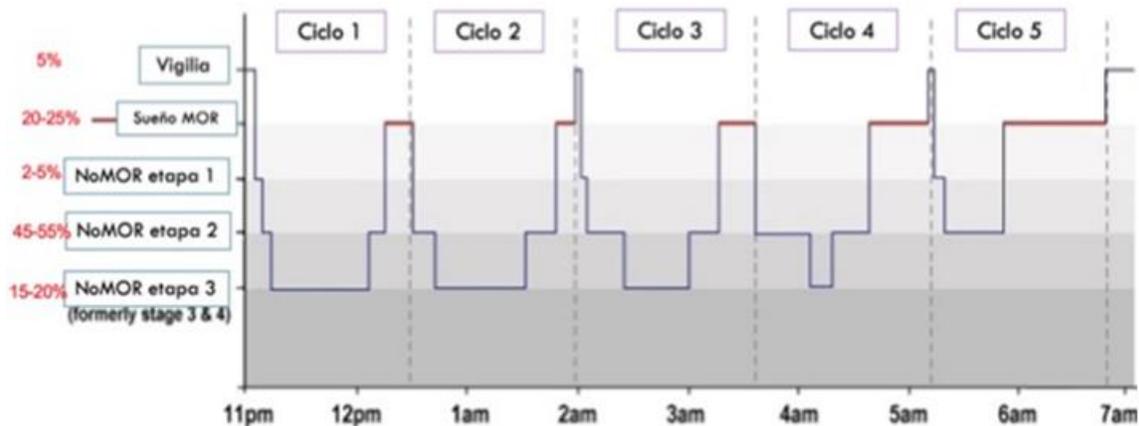


Fig. 23. Hipnograma de sueño nocturno monofásico.

Tomado de Wolfson A. Sleeping patterns of children and adolescents Developmental trends, disruptions and adaptations. Sleep Disord. 1996;5(3):549-68.

Respecto a los eventos respiratorios, deben ser cuantificados y clasificados de acuerdo con su origen como centrales, obstructivos o mixtos con el fin de otorgar un diagnóstico y graduar la gravedad. En la **tabla 21** se describe la definición de estos eventos de acuerdo a la Academia Americana de Sueño 2020⁽¹⁰⁶⁾.

Tabla 21. Definición de eventos respiratorios en pediatría	
Término	Definición
Apnea	Caída del pico máximo de la señal > 90% del pre-evento de la línea de base usando un sensor térmico nasal o un sensor de apnea alternativa (estudio diagnóstico)
Apnea obstructiva	Criterios de apnea con una duración de 2 respiraciones basales y se asocia con prolongación o aumento del esfuerzo inspiratorio durante todo el periodo de flujo de aire ausente.
Apnea central	Criterios de apnea y se asocia a con un esfuerzo inspiratorio ausente al largo de todo el periodo y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Duración del evento de >20 segundos. • Duración del evento de al menos 2 ciclos respiratorios y asociado a alertamiento o desaturación >3%. • Duración del evento de al menos 2 ciclos respiratorios y es asociado a disminución de FC de 50 lpm por lo menos 5 seg o menos de 60 lpm por 15 segundos (en niños < de 1 año).
Apnea mixta	Cumple con criterios de apnea durante 2 respiraciones y se asocia a ausencia de esfuerzo respiratorio durante una porción del evento y la presencia de esfuerzo respiratorio en la otra porción independientemente de qué parte sea primero.
Hipopnea	Cuando se cumplen los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la señal pico > 30% de la línea de base. • Duración del descenso en la señal durante al menos 2 respiraciones. • Desaturación >3% desde la línea base antes del evento o el evento se asocia a alertamiento.
Alertamientos relacionados al esfuerzo respiratorio (RERA)	Se califica como RERA a la secuencia de respiraciones después de 2 ciclos respiratorios que no cumplen con criterios de apnea o hipopnea y que conducen a un alertamiento durante el sueño. La secuencia de respiraciones es caracterizada por uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento el esfuerzo respiratorio • Aplanamiento de la porción inspiratoria de la presión nasal o la forma de onda del dispositivo de flujo en el CPAP. • Ronquido • Una elevación de ETCO₂ arriba de la línea de base pre-evento.
Hipoventilación durante el sueño	Existe una medición de pCO ₂ transcutáneo mayor o igual a 50 mmHg en el 25% o más del tiempo total de sueño. No existe información para ajustar la definición de hipoventilación durante el sueño en pacientes pediátricos residentes de altitud moderada, por consenso se adoptó la siguiente: que el niño pase al menos 25% del tiempo total de sueño con una PaCO ₂ > 45 mmHg, se acepta la medición sucedánea de EtCO ₂ (dióxido de carbono exhalado) o TCCO ₂ (dióxido de carbono transcutáneo) ⁽³⁾ .
Hipoxemia durante el sueño	Los descensos sostenidos de la SaO ₂ <90% para los niños durante ≥ 5 minutos, en ausencia de una elevación demostrada de la PCO ₂ , se diagnostican como trastorno de hipoxemia relacionado con el sueño.

Tomado de: Berry R, Brooks S, Quan A, Abreu M. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. version 2. Medicine AA of S, editor. USA; 2020. 33-50 p.

El síndrome de apnea obstructiva se define como un trastorno de la respiración durante el sueño caracterizado por obstrucción parcial o total de la vía aérea superior, alterando el intercambio gaseoso y modificando la arquitectura del sueño. Se deben cumplir los siguientes criterios diagnósticos (Criterios A+B) ⁽²⁾ ⁽¹⁰⁶⁾:

Tabla 22. Criterios diagnósticos de síndrome de apnea obstructiva del sueño	
Criterios A	Al menos la presencia de uno o más de los siguientes: 1. Ronquido 2. Respiración laboriosa, paradójica u obstructiva durante el sueño. 3. Somnolencia, hiperactividad, problemas del comportamiento o problemas de aprendizaje.
Criterios B	La PSG demuestra una o más de las siguientes: 1. Una o más apneas obstructivas, mixtas o hipopneas por hora de sueño. 2. Patrón de hipoventilación obstructiva: Al menos 25% del TST con hipercapnia (PaCO ₂ > 50 mmHg) en asociación con uno más de los siguientes: ◦ Ronquido ◦ Aplanamiento de la onda de presión nasal inspiratoria ◦ Movimientos toracoabdominales paradójicos.
Tomado de: Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.	

Su gravedad se clasifica con base al índice de apnea hipopnea, el cual resulta del número de eventos respiratorios/tiempo total de sueño, dividiéndose en ⁽²⁾:

Tabla 22. Gravedad de Síndrome a apnea obstructiva del sueño		
Severidad	Niños	Adultos
Leve	IAH 1-4 eventos/hora	IAH 5-15 eventos/hora
Moderado	IAH 5-9 eventos/hora	IAH 15-30 eventos/hora
Grave	IAH >10 eventos/hora	IAH >30 eventos/hora
A partir de los 12 años se califican como adultos		
Tomado de: Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.		

El síndrome de apnea central del sueño en la infancia (excluyendo aquella relacionada a la prematurez) se define con los siguientes criterios A-D deben estar presentes ⁽¹⁰⁷⁾:

Tabla 23. Criterios diagnósticos de síndrome de apnea central del sueño de la infancia	
Criterios A	Apnea o cianosis observada, o un episodio de sueño relacionado con apnea central, desaturación o bradicardia es detectado por monitoreo hospitalario en el periodo posnatal.
Criterios B	Edad gestacional \geq 37 semanas al momento de inicio de síntomas.
Criterios C	PSG o monitoreo alternativo como monitor hospitalario o domiciliario muestra: - Apnea central prolongada recurrente (mayor a 20 segundos) - Respiración periódica por \geq 5 % del TST
Criterios D	No se puede explicar por otro trastorno de sueño, medico, farmacológico o neurológico

No existe una clasificación de gravedad bien definido para el síndrome de apnea central, se asume que un IAH \geq 2 eventos/hora de eventos centrales, es clínicamente significativo

y se debe tratar. Para fines de catalogar gravedad, se utiliza la misma clasificación que para eventos obstructivos.

Como se ha mencionado existen estudios sobre la presencia de trastornos respiratorios del sueño en pacientes con ENM, lo cual es muy frecuente y pueden aparecer en las primeras fases de la enfermedad. A medida que la ENM progresa, la incidencia de las TRD aumenta y los síntomas empeoran progresivamente, lo que puede afectar gravemente a la calidad del sueño e incluso poner en peligro la vida del paciente. En estudios, como el realizado en México por Aguirre 2011 reportó una incidencia del 80%, en China por Yang y colaboradores se reportó del 89%, encontrando que la edad más joven de estos fue al año de vida, lo que sugiere que estos pueden aparecer tempranamente ⁽⁵⁾⁽⁴²⁾. Los síntomas de los TRD en los pacientes con ENM están causados principalmente por la hipoventilación del sueño y la SAOS. Cuando hay hipoventilación nocturna, puede haber somnolencia, cefalea matutina, inquietud diurna, falta de atención, somnolencia diurna y alteraciones del estado de ánimo. Si la SAOS está presente, puede haber ronquidos, disnea y despertares ⁽¹⁰⁸⁾. La incidencia y la presentación de los TRD varían según el tipo de ENM y la edad de inicio. Los estudios realizados en el extranjero ⁽⁶⁹⁾ han demostrado que el 64% de los niños con ENM presentan complicaciones de TRD. En un estudio realizado por Sadasivam en Australia el 89% de los niños tenían síntomas diurnos y nocturnos relacionados con los TRD, En otros estudios, como el realizado en México por Aguirre 2011 reportó una incidencia del 80%, en China por Yang y colaboradores se reportó del 89%. Aunque los síntomas diurnos y nocturnos de los SDB no son específicos, la presencia de síntomas diurnos y nocturnos de los SDB en la fase ambulatoria tardía de la DMD es una indicación para el uso de VMNI ⁽¹⁰⁹⁾. Por lo tanto, los clínicos deben enfocarse en la evaluación clínica de los niños con DMD para los TRD y tomar las medidas de manejo respiratorio apropiadas tan pronto como sea posible, tomando en cuenta la etapa de la enfermedad.

Los estudios han demostrado que la SAOS se produce sobre todo en la primera década de la NMD, tras la cual predomina la hipoventilación caracterizada por la retención de dióxido de carbono⁽¹¹⁰⁾. En un estudio realizado por Sadasivam encontró que la edad de referencia de estos pacientes a Unidades Hospitalarias de tercer nivel varió de 1 a 15

años (mediana 10 años) y la CVF% en el momento de la presentación del TRD osciló entre el 12 y el 107% (mediana:54%), sin haber una asociación significativa entre la presencia o ausencia de síntomas y el diagnóstico de TRD.

Como se ha comentado previamente la ENM es una condición crónica, con múltiples comorbilidades, que puede transcurrir durante su evolución por distintas etapas donde la hipotonía y la reducción de la actividad, aunado a malformaciones craneofaciales, escoliosis y/o obesidad, contribuyen al desarrollo de esta entidad, por lo que el manejo es multidisciplinario y se deberá tener en cuenta siempre cuál o cuáles son los factores involucrados en la génesis de la enfermedad para actuar en consecuencia.

El objetivo del tratamiento de los TRD es el control de los síntomas, mejoría de la calidad de vida y evitar complicaciones. Para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica la VMNI está indicada cuando exista hipoventilación nocturna asociada a síntomas o hipoventilación diurna.

Tratamiento

Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

Es una técnica de soporte respiratorio que administra presión positiva mediante una interfase y tiene como objetivo la disminución del trabajo respiratorio, la mejoría del intercambio gaseoso, mejorar los síntomas, disminuir el número de infecciones y hospitalizaciones. En los niños pequeños, el uso temprano podría disminuir la progresión de la deformidad de la caja torácica⁽⁷⁰⁾.

Existen 2 tipos básicos de VMNI: CPAP (presión continua positiva sobre la vía aérea) proporciona una presión positiva continua durante todo el ciclo respiratorio, mientras el paciente respira espontáneamente y el Binivel o ventilación con presión positiva en las vías respiratorias de dos niveles, donde el ventilador proporciona una presión positiva preestablecida en la inspiración, así como una presión espiratoria positiva ⁽³⁷⁾.

Un aspecto de gran interés es el momento de su inicio ya que es la base del tratamiento, mejorando el intercambio gaseoso y el reposo muscular. Lo cual sigue siendo controvertido ya que su inicio prematuro puede provocar atrofia diafragmática, suprimir

el impulso respiratorio central, prolongar la apnea y exacerbar el riesgo de retención de dióxido de carbono. El requisito mínimo para su inicio incluye la presencia de síntomas sugestivos de hipoventilación como: disnea, cefalea matutina, alucinaciones, irritabilidad, somnolencia, entre otras y cualquiera de los siguientes: niveles de $\text{CO}_2 \geq 45$ mmHg o una saturación de oxígeno de $\leq 88\%$ al menos 5 minutos de registro nocturno, $\text{PiMAX} \geq 60$ cmH₂O o FVC del 50% del predicho⁽⁵⁾ ⁽¹¹¹⁾. Su inicio oportuno impacta en la supervivencia y calidad de vida, por lo que se emplean dispositivos de asistencia respiratoria domiciliaria con el Binivel que suministran una presión positiva inspiratoria y otra espiratoria de aire. Elegido el tipo de dispositivo se determina como debe administrarse la respiración, existiendo las modalidades: Espontánea (S) con respiraciones desencadenadas por el paciente y espontánea/temporizada (ST) con respiraciones liberadas por el dispositivo cuando la frecuencia respiratoria (FR) cae por debajo de la frecuencia de respaldo. En el caso de los pacientes con ENM la modalidad de elección es la espontánea/temporizada debido a que la FR de respaldo proporciona reposo muscular e influye en el control respiratorio⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾.

Existen efectos secundarios a dicha terapia, los efectos que se reportan como inmediatos suelen ser: irritación o lesión local, conjuntivitis (por fuga de aire hacia la conjuntiva ocular), sequedad nasal o faríngea (en equipos sin humidificador del circuito), rinorrea, aerofagia y epistaxis. Una complicación frecuente en niños, que se suele observar a mediano plazo, es la hipoplasia de tercio medio de cara⁽¹¹⁴⁾.

Traqueostomía

Con el correr de los años, la realización de la traqueostomía (Tq) ha ido disminuyendo. La principal indicación es la imposibilidad de movilizar y eliminar adecuadamente secreciones con métodos no invasivos, sobre todo en pacientes con ENM avanzada y compromiso bulbar⁽⁷⁰⁾.

El uso de la Tq como interfaz para conexión al respirador ha disminuido con el desarrollo de las metodologías de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva.

Se sugiere considerar una ventilación por traqueostomía ante lo siguiente:

- **C**ompromiso bulbar.
- **F**alla en corregir la hipoventilación mediante VMNI.
- **A**lteraciones en la vía aérea superior que dificulten el uso de la VMNI.
- **P**roblemas de interfaz intratables.
- **N**ecesidad de ventilación continua, particularmente en edades tempranas.
- **F**racaso de VMNI en infecciones respiratorias agudas (IRA), solo en caso de preverse intubación prolongada (> 3 semanas).
- **F**racaso reiterado de extubación a VMNI.

La frecuencia de las complicaciones de la Tq es variable (20-60%). La complicación más grave es la decanulación accidental o desplazamiento del tubo con obstrucción de la vía aérea, que puede llevar a la muerte. Las hemorragias de diferente magnitud, en general asociadas a la aparición de tejido de granulación, y las infecciones broncopulmonares relacionadas con la colonización del tubo son relativamente frecuentes. A largo plazo, la granulación del estoma y zonas vecinas es la complicación más frecuente y puede culminar en una estenosis traqueal. Entre las más graves, se describen fístulas hacia la arteria innominada y el esófago⁽⁷⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta la fecha no existe información respecto a la práctica clínica en los pacientes con enfermedades neuromusculares pediátricos en México.

Los pacientes con enfermedades neuromusculares desarrollan una alteración ventilatoria restrictiva causando trastornos respiratorios durante el sueño, principalmente hipoventilación alveolar que progresará a insuficiencia respiratoria crónica, alterando la calidad de vida, aumentando las hospitalizaciones y mortalidad. La base del tratamiento es la asistencia ventilatoria (principalmente no invasiva) que mejora la calidad de vida, sobrevida, el intercambio gaseoso y disminuye el riesgo de hospitalizaciones. No se cuenta al momento con datos sobre los principales síntomas, tipo y apego al tratamiento de estos pacientes en México.

JUSTIFICACIÓN

Los trastornos del dormir son frecuentes en pacientes con enfermedades neuromusculares, repercutiendo en su calidad de vida e incrementando hospitalizaciones, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales.

La Unidad de Medicina del sueño del INER brinda atención a este tipo de pacientes desde el año 2022. Siendo importante el conocer los síntomas de sueño, hallazgos polisomnográficos, pruebas de función respiratoria y evolución con el uso de ventilación mecánica no invasiva en los pacientes atendidos en esta unida ya que nos ayudará a identificar más rápidamente las complicaciones y realizar una intervención temprana que impactará positivamente en su evolución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo son las alteraciones del sueño y qué efecto tiene su tratamiento con ventilación no invasiva crónica en niños con enfermedades neuromusculares?

HIPÓTESIS

Se encontrará que los pacientes con enfermedades neuromusculares tendrán un IAH de ≥ 7.9 eventos por hora en la polisomnografía.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir los trastornos del dormir y su evolución con el uso de ventilación mecánica no invasiva en pacientes con enfermedades neuromusculares atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de enero del 2015 a enero del 2020.

Objetivos secundarios

- Definir las características antropométricas de los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.
- Evaluar la calidad de sueño en pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.
- Determinar los hallazgos polisomnográficos de los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.
- Describir los valores de las pruebas de función respiratoria y valores gasométricos como factores predictivos para la evolución de los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.
- Explicar la evolución de los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.
- Evaluar la respuesta a la ventilación mecánica no invasiva y su impacto en la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.
- Especificar los trastornos respiratorios asociados al sueño en los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Investigación clínica, transversal, observacional, retrospectiva.

Sitio de realización del estudio:

El presente estudio se realizó en la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Descripción de la población de estudio:

Pacientes pediátricos (de 3 a 18 años) de sexo indistinto con enfermedades neuromusculares atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo de enero del 2015 a enero del 2020.

Criterios de inclusión:

- a. Diagnóstico de enfermedad neuromuscular (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular merosina negativa, atrofia muscular espinal tipo 2, distrofia miotónica tipo 1, distrofia muscular fascio escapulo humoral, distrofia muscular congénita asociada a la subunidad alfa 2 de la laminina).
- b. Atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño entre enero 2015 a enero 2020.
- c. Edad de 3 años a 18 años
- d. Sexo indistinto.

Criterios de exclusión:

- a. Para el presente estudio no se consideran criterios de exclusión por querer describirse a toda la población incluida en los criterios de inclusión.

Criterios de eliminación:

- a. Sujetos con expedientes incompletos

Tamaño de muestra:

Se incluirán pacientes pediátricos de 3 hasta 18 años con enfermedades neuromusculares atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias atendidos de enero 2015 a enero 2020. Se realizó un cálculo de tamaño de muestra en STATA 15.0 considerando una hipótesis nula de un IAH de 0.1 eventos por hora, lo reportado como normal según Marcus 1992, y como hipótesis alterna una IAH de ≥ 7.9 eventos por hora según lo descrito por Yang 2021, obteniéndose una muestra necesaria de 3 sujetos. Se considera que el número de sujetos atendido en la unidad será mayor a esta muestra calculada y por los objetivos del estudio se incluirá a todos quienes cumplan los criterios de selección.

Variables de desenlace y descripción de las otras variables de estudio.

Variables de desenlace:

- Índice de apnea hipopnea en la polisomnografía
- Tiempo hasta inicio de ventilación no invasiva
- Tiempo hasta última consulta registrada.

Otras variables:

- Datos antropométricos: Variables continuas y variables nominales.
- Condición médica previa: Variables dicotómicas y variables nominales.

Definición operacional de las variables

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Expediente	Cuantitativa discreta	Número de expediente del sujeto
Fecha Nacimiento	Cuantitativa discreta	Fecha de nacimiento
Fecha INER	Cuantitativa discreta	Fecha de primera atención en el INER
Fecha PSG	Cuantitativa discreta	Fecha de realización de polisomnografía
Fecha VMNI	Cuantitativa discreta	Fecha de inicio de ventilación mecánica no invasiva
FechaUlt	Cuantitativa discreta	Fecha de última consulta registrada
Edad	Cuantitativa continua	Edad a realización de PSG
Sexo	Cualitativa dicotómica	Género del sujeto 0 Femenino 1 Masculino
Patología	Cualitativa politómica	Diagnóstico del sujeto: 1. Distrofia muscular de Duchenne 2. Distrofia muscular merosina negativa 3. Atrofia muscular espinal tipo 2 4. Distrofia miotónica tipo 1 5. Distrofia muscular fascio escapulo humeral 6. Distrofia muscular congénita asociada a la subunidad alfa 2 7. Distrofia muscular en estudio 8. Patología mixta
Peso	Numérica continua	Peso en kilogramos del sujeto en su primera cita en la Unidad de Medicina del Sueño
Peso Z	Numérica continua	Score z del peso del sujeto según edad y tablas de la OMS
Talla	Numérica continua	Talla en cm del sujeto en su primera cita en la Unidad de Medicina del Sueño
Talla Z	Numérica continua	Score z de la talla del sujeto según edad y tablas de la OMS (2016)
IMC	Numérica continua	Calculado como $\text{Peso}/\text{Talla}^2$
IMCZ	Numérica continua	Score z del IMC del sujeto según edad y tablas de la OMS (2016)
Estado Nutricional	Cualitativa ordinal	Estado nutricional en base al IMCZ según la OMS (2016): 1. Desnutrición 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Edad gestacional	Numérica continua	Numero de semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha de nacimiento del sujeto.
Peso al nacimiento	Numérica continua	Peso en kilogramos del sujeto al nacimiento

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Tabaquismo materno durante el embarazo	Cualitativa dicotómica	1 = Si 2 = No
Necesidad de UCIN al nacimiento	Cualitativa dicotómica	1 = Si 2 = No
Necesidad de oxígeno a su alta hospitalaria	Cualitativa dicotómica	1 = Si 2 = No
Tabaquismo materno en casa	Cualitativa dicotómica	1 = Si 2 = No
Tabaquismo paterno en casa	Cualitativa dicotómica	1 = Si 2 = No
Tabaquismo por otros familiares en casa	Cualitativa dicotómica	1 = Si 2 = No
Años de estudio paterno	Cuantitativa continua	Número de años cursados en grados escolares y aprobados por el padre.
Años de estudio materno	Cuantitativa continua	Número de años cursados en grados escolares y aprobados por la madre.
Comorbilidades	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1) Enfermedad cardíaca 2) Enfermedad hepática 3) Enfermedad renal 4) Reflujo gastroesofágico 5) Disfagia 6) Problemas de conducta 7) Problemas neurológicos 8) Desnutrición 9) Sobrepeso u obesidad 10) Alergias 11) Asma 12) Infecciones de vías urinarias 13) Dolor estomacal 14) Cefalea 15) Rinitis alérgica
Necesidad de uso de antibiótico por infección de vía aérea superior	Cuantitativa continua	Número de veces que requirió antibiótico por procesos infecciosos de vía aérea superior durante un periodo de tiempo de un año.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Enfermedades crónicas	Cualitativa ordinal	Son aquellas enfermedades que presentan una larga duración (más de 6 meses) y una progresión lenta, no se transmiten de persona a persona y son consideradas, por lo tanto, como no transmisibles en base a la OMS.
Tratamiento para enfermedades crónicas	Cualitativa ordinal	Conjunto de medios o medicamentos que se emplean para curar o aliviar una enfermedad en base a la Real Academia del español (RAE).
Frecuencia con la que realiza actividad física	Cuantitativa discreta	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Nunca 2. Menos de 3 días a la semana 3. De 3 a 5 días a la semana 4. Más de 5 días a la semana
Horas de exposición a pantallas entre semana	Cuantitativa discreta	Número de horas al día entre semana que empleo el sujeto para ver televisión, usa Tablet, teléfono celular o videojuegos al momento de responder el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Horas de exposición a pantallas en fin de semana o vacaciones	Cuantitativa discreta	Número de horas al día en fin de semana que empleo el sujeto para ver televisión, usa Tablet, teléfono celular o videojuegos al momento de responder el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Hora de dormir entre semana	Cuantitativa continua	Hora del día entre semana en que con frecuencia va a dormir el sujeto. La cual fue indicada en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Hora de despertar entre semana	Cuantitativa continua	Hora del día entre semana en que con frecuencia se despierta el sujeto. La cual fue indicada en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Hora de dormir en fin de semana	Cuantitativa continua	Hora del día en fin de semana en que con frecuencia va a dormir el sujeto. La cual fue indicada en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Hora de despertar en fin de semana	Cuantitativa continua	Hora del día en fin de semana en que con frecuencia se despierta el sujeto. La cual fue indicada en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Número de horas que duerme entre semana	Cuantitativa continua	Número de horas a día en que duerme el sujeto entre semana por la noche. Lo cual fue indicado en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Número de horas que duerme en fin de semana	Cuantitativa continua	Número de horas a día en que duerme el sujeto en fin de semana por la noche. Lo cual fue indicado en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Realización de siestas	Cualitativa dicotómica	Costumbre consistente en dormir o descansar después de comer, entablando un corto sueño con el propósito de reunir energías para el resto del día en base a la RAE. Lo cual fue indicado en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño. 1 = Si 2 = No
Duración de las siestas	Cuantitativa continua	Número de horas empleadas en realizar siestas al día. Lo cual fue indicado en el Cuestionario de la unidad de medicina del sueño.
Dificultad para dormir	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Dificultad para reconciliar el sueño tras despertares	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Despertares nocturnos	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Duerme solo en su cama	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño se desplaza a dormir a la cama de otras personas.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño se resistir a dormir	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Miedo a dormir en la oscuridad	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Miedo a dormir solo	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Dificultad para dormir fuera de casa	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que ronca el niño	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia de pausas respiratorias al dormir	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia de respiración semejante a ahogo mientras duerme	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con la que ha cuidado al niño durante la noche para ver si respira bien.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Enuresis	Cualitativa politómica	Esta consiste en la incontinencia urinaria intermitente que se produce durante el sueño en base al diccionario Oxford. En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Presencia de sudoraciones nocturnas hasta mojar su ropa	Cualitativa politómica	Esta consiste en la incontinencia urinaria intermitente que se produce durante el sueño en base al diccionario Oxford. En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que se queda dormido en clase	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que se queda dormido haciendo tarea	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que se queda dormido en el auto o algún transporte	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que se siente cansado durante el día	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Frecuencia con que se presenta dificultad para levantarse en las mañanas	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Se despierta solo en las mañanas	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Regresa a la cama después de despertarse en las mañanas	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que se queda dormido mientras ve televisión.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño habla mientras duerme	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño esta inquieto y se mueve mucho mientras duerme	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño se despierta en la noche gritando, asustado y es difícil de consolar.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
El niño tiene pesadillas	Cualitativa politómica	Sueño o representación fantástica de quien duerme angustioso y tenaz según la RAE. En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño camina dormido	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
El niño dormido tiene movimientos como si actuara sus sueños.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Presencia de dolores de crecimiento	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Presencia de molestias raras en las piernas	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Estas molestias en las piernas se alivian temporalmente cuando las mueve, camina o le dan masaje	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.

Tabla 24 Variables demográficas y del cuestionario		
Variable	Tipo	Definición
Estas molestias las presenta más en la noche	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Frecuencia con que estas molestias le dificultan conciliar el sueño.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Presencia de temblores o brincoteo en las piernas mientras duerme	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Antecedentes en la familia de piernas inquietas o movimientos de las piernas al dormir.	Cualitativa politómica	En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.
Presencia de bruxismo.	Cualitativa politómica	Rechinamiento de dientes involuntario que se produce especialmente durante el sueño según la RAE. En base a las opciones del cuestionario de la unidad de Medicina del Sueño. 1. Siempre 7 veces/semana 2. Frecuentemente 5-6 veces/semana 3. Algunas veces 3-4 veces/semana 4. Rara vez 1-2 veces/semana 5. Nunca 0/semana.

Tabla 25 Variables polisomnográficas		
Tiempo de registro	Cuantitativa continua	Duración total del registro de la polisomnografía (PSG) expresado en minutos.
Tiempo total de sueño (TTS)	Cuantitativa continua	Duración del sueño registrado en la PSG mediante el EEG expresado en minutos.
WASO	Cuantitativa continua	Es el número total de minutos que una persona está despierta después de haberse dormido inicialmente. Obtenido de la PSG y expresado en minutos.
Eficiencia de sueño	Cuantitativa continua	Tiempo total de sueño/ tiempo total de registro expresado en porcentaje. Obtenido de la PSG.
Latencia	Cuantitativa discreta	Es el tiempo que tarda una persona en dormirse después de apagar las luces. Obtenido de la PSG.
Latencia MOR	Cuantitativa continua	Es el tiempo que tarda una persona en llegar a la fase de sueño MOR. Obtenido de la PSG.
N1	Cuantitativa continua	Fase del sueño no REM que es la más corta y abarca el sueño más superficial expresado en porcentaje. Obtenido de la PSG.
N2	Cuantitativa continua	Fase del sueño no REM determinada así, si la mayor parte cumple los criterios los criterios de N2 (complejos K y husos de sueño” expresado en porcentaje. Obtenido de la PSG.
N3	Cuantitativa continua	Fase del sueño no REM de sueño muy profundo y reparador expresado en porcentaje.
MOR	Cuantitativa continua	Fase del sueño llamado sueño paradójico o sueño de movimientos oculares rápidos. Obtenido de la PSG y expresado en porcentaje.
Numero de alertamientos	Cuantitativa discreta	El alertamiento es la fase del sueño con presencia de un cambio abrupto en el EEG, incluyendo ondas alfa, theta y/o frecuencias mayores de 16 Hz que dure > 3 segundos, pero <15 segundos con al menos 10 segundos de sueño estable precedido al cambio. Siendo este el número total de alertamientos durante el estudio de PSG.
índice de alertamientos	Cuantitativa continua	Es el número total de alertamientos por hora de sueño durante el estudio de PSG expresado en horas
índice de alertamientos espontáneos	Cuantitativa continua	Es el número total de alertamientos espontáneos por hora de sueño durante el estudio de PSG. Expresado en horas
Índice de alertamientos respiratorios	Cuantitativa continua	Es el número total de alertamientos respiratorios por hora de sueño durante el estudio de PSG. Expresado en horas
índice de RERAS	Cuantitativa continua	Es el número total de alertamientos relacionado con el esfuerzo respiratorio por hora de sueño q u e se obtiene de un promedio de eventos de alertamientos durante el tiempo total de sueño de la PSG realizada. Expresado en horas

Tabla 25 Variables polisomnográficas		
Movimiento periódico de extremidades	Cuantitativa continua	Es el movimiento y artefacto muscular que interfiere en el EEG durante más de la mitad de una época hasta el punto de que no pueda determinarse la fase del sueño durante el estudio de PSG. Expresado en horas
FC media en No MOR	Cuantitativa discreta	Es el valor promedio de las frecuencias cardiacas medidas durante el sueño no MOR en la PSG. Expresado en latidos por minuto.
FC media en MOR	Cuantitativa discreta	Es el valor promedio de las frecuencias cardiacas medidas durante el sueño MOR en la PSG. Expresado en latidos por minuto.
Saturación basal	Cuantitativa discreta	Es la media de las lecturas de saturaciones parciales de oxígeno (SpO ₂) que no están incluidas en ningún evento de desaturación durante la PSG. Expresado en porcentaje.
Saturación promedio	Cuantitativa discreta	Es el valor promedio de lecturas de SpO ₂ medidas que incluyen los eventos de desaturación en la PSG. Expresado en porcentaje.
Saturación mínima	Cuantitativa discreta	Es la SpO ₂ medida más baja alcanzada durante el sueño en una PSG. Expresado en porcentaje.
Tiempo de saturación <90%	Cuantitativa discreta	Es el porcentaje del tiempo de registro del sueño en que la SpO ₂ está por debajo del 90%. En la PSG realizada.
TCO₂ basal	Cuantitativa discreta	Es la medida de lecturas continua de CO ₂ por capnografía transcutánea (TCO ₂) que no incluye en ningún evento de hipoventilación durante la PSG. Expresado en mmHg.
TCO₂ promedio	Cuantitativa continua	Es el valor promedio de lecturas de TCO ₂ medidas que incluyen los eventos de hipoventilación en la PSG. Expresado en mmHg.
TCO₂ máximo	Cuantitativa continua	Es la TCO ₂ medida más alta alcanzada durante el sueño en una PSG. Expresado en mmHg.
%Tiempo de TCO₂>45mmHg	Cuantitativa continua	Es el porcentaje del tiempo de registro del sueño en que la TCO ₂ está por arriba del 45% en la PSG realizada.
Numero de Apneas obstructivas	Cuantitativa discreta	Es el número de eventos con caída del flujo aéreo \geq al 90% con una duración de 2 respiraciones basales y que se asocia con presencia de esfuerzo respiratorio durante todo el periodo de ausencia de flujo de aire durante el estudio de PSG.

Tabla 25 Variables polisomnográficas		
Número de Apneas Centrales	Cuantitativa discreta	Es el número de eventos con caída del flujo de aire \geq al 90% de la línea basal previa al evento que se asocia a con ausencia de esfuerzo respiratorio durante todo el evento y al menos uno de los siguientes: •Duración del evento de $>$ a 20 segundos. •Duración del evento \geq a 2 ciclos respiratorios y asociado a alertamiento o desaturación \geq 3%. •Duración del evento de \geq 2 ciclos respiratorios y es asociado a disminución de la FC de 50 LPM \leq 5 segundos o $<$ de 60 LPM $>$ 15 segundos (en niños $<$ de 1 año). Durante el estudio de PSG.
Número de Hipopneas	Cuantitativa discreta	Es el número de eventos con disminución del flujo aéreo \geq 30% de la línea basal previa. La duración de la caída \geq 30% en la excursión de la señal durante \geq 2 respiraciones acompañado de desaturación \geq 3% de la línea base antes del evento o el evento se asocia a alertamiento durante el estudio de PSG.
Índice de Apnea Hipopnea	Cuantitativa continua	Promedio de eventos apneas e hipopneas que se obtiene de un promedio de eventos respiratorios durante el tiempo total de sueño de la PSG realizada. Expresado en eventos por hora.

Procedimientos para la recolección de información

- Se revisó el registro de estudios de la Unidad de Medicina del Sueño entre enero 2015 y enero 2020 para identificar a los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión.
- Contando con la lista de sujetos se revisó el expediente interno de la Unidad de Medicina del Sueño para obtener los datos referidos en la lista de variables.
- Se verificaron los criterios de inclusión, contando los sujetos con enfermedad neuromuscular con diagnóstico clínico y/o molecular
- Los datos por obtener se extrajeron de los siguientes documentos del expediente interno: Cuestionario de Primera Vez para Niños, reporte de polisomnografía, reporte de pruebas de función respiratoria, reporte del uso de ventilación mecánica y nota de la última cita en la Unidad de Medicina del Sueño.

- Se solicitaron al Archivo Clínico los expedientes físicos de los sujetos para obtener la información que no se haya incluido en el expediente interno de la Unidad de Medicina del Sueño.
- Se recopiló la información en una base de datos en Microsoft Excel.

Plan de análisis de resultados.

- Todas las variables se expresaron de acuerdo con su tipo y distribución, las variables continuas con distribución similar a la normal con media y desviación estándar, las variables numéricas restantes con mediana y rango intercuartilar, y las variables cualitativas con porcentaje.
- Se realizó un análisis de sobrevida considerando como variable de desenlace el tiempo desde la primera consulta al inicio de la ventilación no invasiva y de la primera consulta hasta la última consulta registrada, y como variables independientes el tipo de enfermedad, el índice apnea hipopnea, los resultados de las pruebas de función respiratoria al momento de iniciar la ventilación, edad y género.
- La base de datos llenada se transformó al formato estadístico STATA 15.0 Todas las variables se expresaron de acuerdo con su tipo y distribución. Se utilizará estadística descriptiva.

Consideraciones éticas

La investigación se realizó siguiendo los principios de la declaración de Helsinki. Se considera, al ser solamente una revisión de expedientes que no implica riesgos para los pacientes ni modificación en su actual tratamiento como una investigación sin riesgo según el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Por tratarse de una revisión de expedientes y un estudio de naturaleza descriptiva con ausencia de alguna intervención hacia los pacientes y dada las circunstancias de la pandemia por SARS COV-2. no se solicitará la firma de consentimiento informado por lo que se realizó una dispensa de consentimiento

informado. Es necesario recabar datos de menores de edad por ser en ellos la presentación de los trastornos fisiopatológicamente diferente a la de sujetos adultos, por lo que no es posible extrapolar datos a la población.

RESULTADOS

Durante el periodo de investigación se revisaron un total de 97 expedientes de niños atendidos en la Unidad de Medicina del Sueño del INER en el periodo comprendido de enero del 2015 a enero del 2020, de los cuales 78 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

Los resultados se expresan en medianas y percentiles 25-75 por no tener una distribución similar a la normal.

Las características generales de la población se resumen en la **tabla 26**, donde la mediana de edad fue de 13 años (9-16), con predominio de sexo masculino (80.77%) debido al patrón de herencia de la ENM ya que predominó Distrofia Muscular de Duchenne. A la exploración física al valorar la escala de Mallampati predominó la clase 2, así como la hipertrofia amigdalina grado 2. Con presencia de una mediana de SpO₂ de 95% y respecto a la EtCO₂ encontramos una mediana de 32 lo cual se encuentra dentro de valores normales. Los signos vitales recabados se encuentran dentro de valores normales para el grupo de edad de la población en estudio. Se recabaron datos antropométricos y demográficos que de analizados conjuntamente pueden ayudarnos a valorar el riesgo de padecer SAOS por medio de escalas como la de Stop Bang.

Tabla 26. Características generales de la población	
Variable n=78	Mediana (p25-75)
Edad (años)	13 (9 - 16)
Género (% hombres)	80.77%
Peso (kg)	39 (26.15 - 51.5)
Talla (m)	1.39 (1.25 - 1.57)
IMC (kg/m ²)	18.97 (15.4 - 22.2)
Score z IMC	-0.17 (-1.91 - 1.04)
Percentil IMC	43.5 (2 - 84)
SpO ₂	95 (94 - 96)
EtCO ₂ (mmHg)	32 (29 - 34)
Frecuencia respiratoria (FR, respiraciones/minuto)	22 (18 - 24)
Frecuencia cardíaca (FC, latidos/minuto)	90 (80 - 104)
Presión arterial sistólica (mmHg)	95 (90 - 100)
Presión arterial diastólica (mmHg)	60 (60 - 70)
Perímetro de cuello (cm)	32 (29 - 36.5)
Mallampati	2 (2 - 3)
Amígdalas	2 (1 - 2)

En la **tabla 27** se muestran los diagnósticos nutricionales encontrados en la población, predominaron los niños eutróficos con un 44.59% y tras de ellos predominan los pacientes con desnutrición en un 28.38% y siendo el menos común la obesidad en un 6.76%. Debido a la heterogeneidad en número no es posible realizar un análisis comparativo con base en la progresión de la enfermedad y el diagnóstico nutricional.

Tabla 27 Estado nutricional	
Diagnóstico	Porcentaje
Desnutrido	28.38%
Normal	44.59%
Sobrepeso	20.27%
Obesidad	6.76%

En las **tablas 28.1 y 28.2** se muestran los principales diagnósticos encontrados en la población encontrándose una mayor incidencia de Distrofia Muscular de Duchenne en 51 pacientes (65.38%), siguiendo la atrofia espinal tipo II en 7 pacientes (8.97%) y enfermedad neuromuscular no especificada en 7 pacientes (8.97%) ya que aún se encuentran en protocolo de estudio. Respecto a su clasificación por el tipo de progresión predominó el grupo de progresión rápida con 51 pacientes (65.3%).

Tabla 28.1 Diagnósticos de las enfermedades neuromusculares		
Diagnóstico neuromuscular	Número=78	(%)
Distrofia muscular congénita merosina negativa	3	3.85%
Atrofia muscular espinal tipo II	7	8.97%
Distrofia muscular de Duchenne	51	65.38%
Distrofia miotónica tipo I	5	6.41%
Colagenopatía tipo 6	1	1,28%
Distrofia muscular escapulo humeral	1	1.28%
Enfermedad neuromuscular en estudio	7	8.97%
Distrofia muscular congénita asociada a la subunidad alfa	1	1.28%
Distrofia muscular de Becker	1	1.28%
Síndrome de Rett	1	1.28%

Tabla 28.2 Clasificación de las ENM con base en su tipo de progresión		
	N=78	%
Rápidamente progresiva	51	65.3%
Progresión variable	12	15.3%
Lentamente progresiva o no progresiva	15	19.2%

En la **tabla 29** se exponen las alteraciones de la caja torácica que se asocian con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades neuromusculares, encontrando predominantemente la escoliosis secundaria en 25 pacientes (32.05%).

Tabla 29 Diagnósticos de comorbilidad por alteración de caja torácica		
Diagnóstico de caja de tórax	Número=78	(%)
Pectus excavatum	2	2.56%
Cifoescoliosis	1	1.28%
Escoliosis secundaria	25	32.05%

En el **gráfico 1** se muestran alteraciones de caja torácica por tipo de enfermedad neuromuscular.

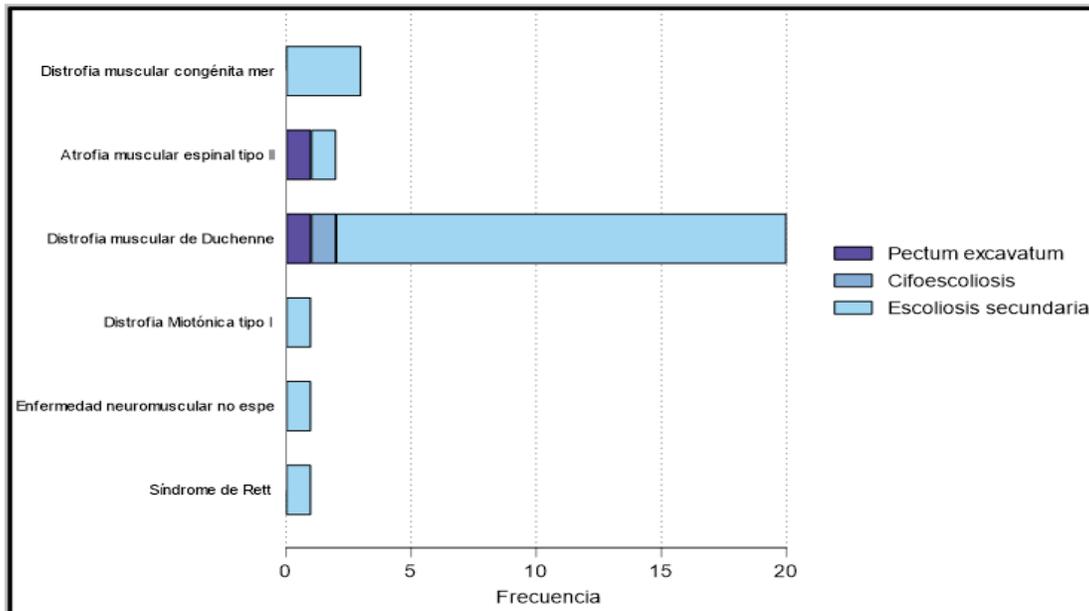


Gráfico 1. Comorbilidad por alteración de caja torácica por ENM

En la **tabla 30** se numeran las principales comorbilidades asociadas a este grupo de pacientes con ENM, predominando rinitis alérgica en 5 pacientes (6.41%) y retraso en el desarrollo psicomotor en 4 de ellos (5.13%).

Tabla 30 Diagnósticos de comorbilidades asociadas		
Comorbilidad	Número=78	(%)
Obesidad	6	7.69%
Rinitis alérgica	5	6.41%
Retraso en el desarrollo psicomotor	4	5.13%
Neumonía recurrente	3	3.85%
BCRDHH	3	3.85%
TDAH	3	3.85%
Asma	2	2.56%
Hipertrofia amigdalina	2	2.56%
Miocardopatía dilatada	2	2.56%
Disfagia	2	2.56%
Desnutrición crónica	2	2.56%
PO de amigdalectomía	2	2.56%
PO de instrumentación de columna	2	2.56%
Epilepsia	2	2.56%
Vejiga neurogénica	2	2.56%
Displasia de cadera	2	2.56%

En la **tabla 31** se muestran los horarios de sueño y duración de este que fue reportado por los padres y cuidadores de los pacientes con los siguientes resultados: Se tiene como media de hora de dormir las 22:32 hrs. y de despertar las 08:00 horas. Con una media de duración de horas de sueño de 9:83 hrs. encontrándose dentro de valores recomendados para la edad de los pacientes que están entre 9 y 16 años.

Tabla 31 Horarios de sueño		
Hora	Media	σ
Hora de dormir	22.32	1.07
Hora de despertar	8.08	1.59
Horas de sueño	9.83	1.45

En el **gráfico 2** se muestra la distribución de horario para ir a dormir por edad, observando que la mayoría va a dormir después de las 21:00 hrs.

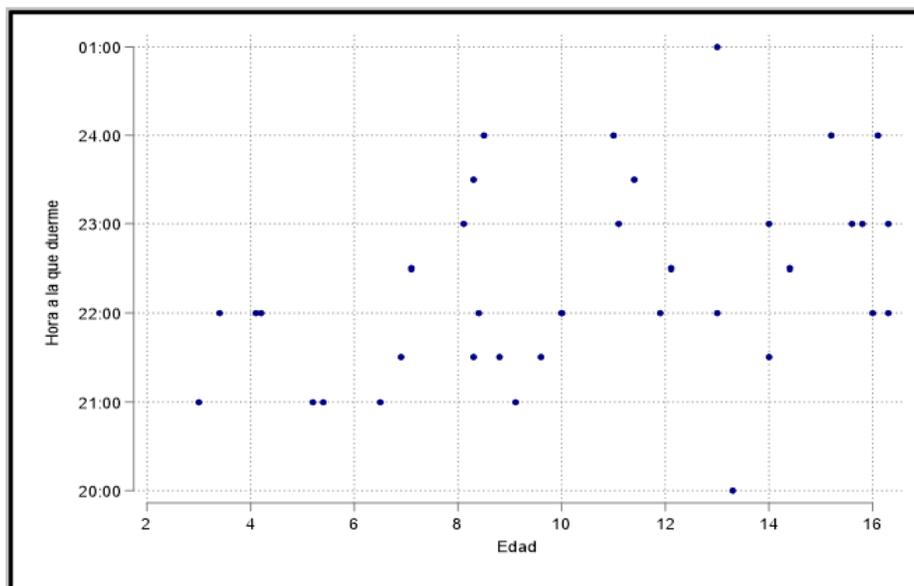


Gráfico 2. Hora de dormir

En el **gráfico 3** se desglosa la distribución de horas de sueño por noche por edad, haciendo evidente que más de la mitad de ellos duerme más de 10 horas incluyendo adolescentes.

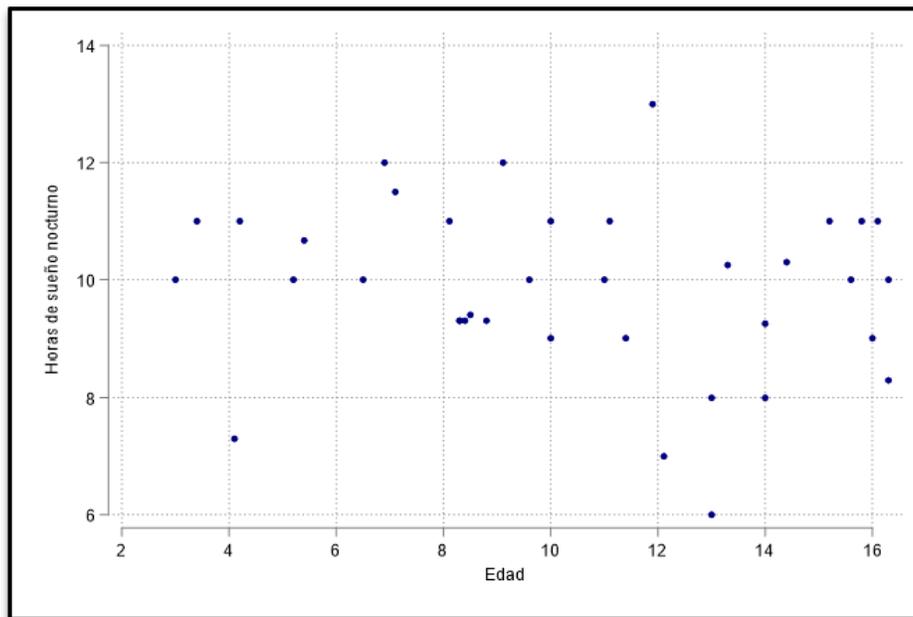


Gráfico 3. Horas de sueño nocturno

En la **tabla 32** observamos los diferentes síntomas conductuales medidos por una escala tipo Likert del cuestionario de primera vez para niños, el cual es contestado por los padres o cuidadores principales en su consulta de primera vez en la clínica de medicina del sueño. Este cuestionario es una herramienta que ayuda a evaluar una amplia gama de problemas del sueño, entre ellos problemas al acostarse e ir a la cama y respecto a los hábitos de sueño que poseen. Encontrando dificultad para dormir rara vez un 28.95% al igual que la usencia de dificultad para despertar (30.56%) y/o realización de siestas (33.33%).

Tabla 32 Rutinas para dormir y detección por los padres						
Variable	Frecuencia					
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Frecuentemente	Por lo general	Siempre
Dificultad para dormir	18.42%	28.95%	18.42%	10.53%	5.26%	18.42%
Dificultad para despertar	30.56%	27.78%	16.67%	8.33%	11.11%	5.56%
Frecuencia de siestas	33.33%	30.56%	19.44%	8.33%	2.78%	5.56%

Encontramos los síntomas conductuales del sueño referidos por los padres como lo son: dificultad para dormir, la dificultad para despertar y/o realización de siestas lo cuales se encuentran negados y/o rara vez presentes (**Gráfico 4**).

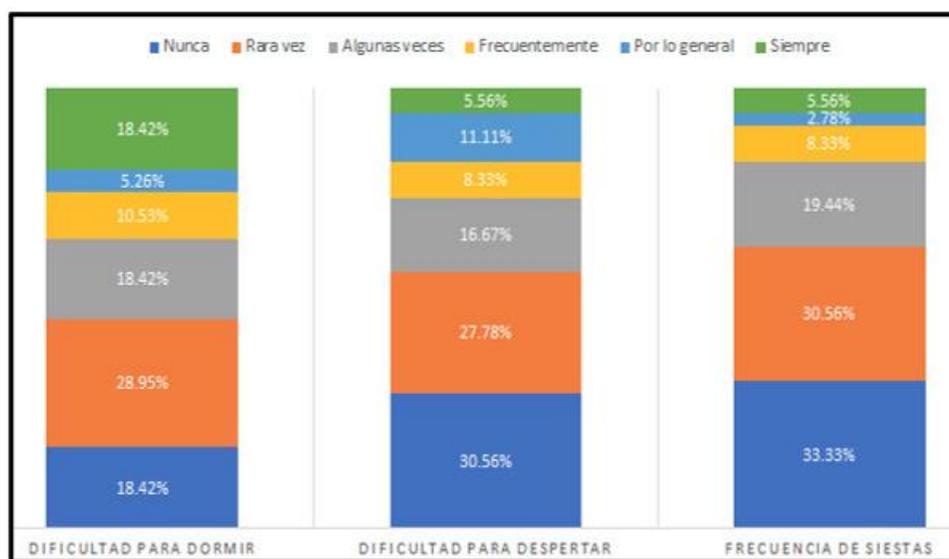


Gráfico 4. Síntomas respiratorios y sus repercusiones durante el sueño.

En la **tabla 33** observamos los diferentes síntomas respiratorios durante el sueño medidos por una escala tipo Likert del cuestionario de primera vez para niños. Con respecto a los síntomas de sueño los más reportados fueron: la respiración oral nocturna en 29.73%, el ronquido en 18.93% y la respiración oral diaria.

Tabla 33 Síntomas respiratorios y sus repercusiones durante el sueño nocturno						
Variable	Frecuencia					
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Frecuentemente	Por lo general	Siempre
Ronquido	10.81 %	21.62%	21.62%	21.62%	5.41%	18.93%
Apneas	43.24 %	18.92%	21.62%	5.41%	8.11%	2.70%
Respiraciones con ahogo	45.95 %	18.92%	13.51%	16.22%	0.00%	5.41%
Vigilancia en la noche	35.14 %	24.32%	10.81%	18.92%	2.70%	8.11%
Enuresis	61.11 %	16.67%	8.33%		2.78%	11.11%
Despierta irritable	18.42 %	44.74%	7.89%	18.42%	5.26%	5.26%
Tos o sibilancias	27.27 %	31.82%	36.36%	4.55%		
Obstrucción nasal	21.05 %	36.84%	28.95%	13.16%		
Respiración oral diaria	29.73 %	13.51%	16.22%	13.51%	8.11%	18.92%
Respiración oral nocturna	13.51 %	16.22%	16.22%	13.51%	10.81%	29.73%
Rinorrea	8.82%	52.94%	35.29%	2.94%		
Descarga retranasal	35.29 %	35.29%	17.65%	8.85%	2.94%	
Prurito nasal	23.68 %	31.58%	5.26%	21.05%	15.79%	2.63%

En la **tabla 34** se muestran las características entre polisomnografía basal y ventilatoria realizadas a los pacientes. Dentro de los resultados de las polisomnografías todos los pacientes contaron con PSG basal y solo 7 de ellos con PSG ventilatoria todas ellas con fines de titulación de VMNI. De los hallazgos de los resultados de la PSG Basal se encuentra que la eficiencia del sueño una eficiencia del sueño normal (mediana 86.5%) e interpretable, la arquitectura del sueño se encuentra alterada observándose prolongación de latencia a sueño MOR aumentado hasta 196 minutos (Normal <10 años 87-155 min y >10 años 136-156 min), las etapas de sueño no MOR: N1 se encuentra incrementado hasta un 13.5%, N2 conservado y N3 alto hasta en un 31.6% y el sueño MOR disminuido hasta 10.6%, respecto al tiempo de saturación <90% ocurrió

hasta en un 22% TTS, el CO₂ exhalado máximo fue de hasta 45.3 mmHg, el cual no se mantuvo por periodo prolongado del TTS para el desarrollo de manifestaciones clínicas, el evento respiratorio predominante en este estudio fueron las hipopneas con una mediana de 48, seguido de apneas obstructivas con una mediana de 6 y el IHA tiene una mediana de 11 eventos/hora, pero con media de 17.74 eventos/hora y σ de 23.78

Tabla 34 Características entre PSG basal y ventilatoria		
Tipo de PSG	Basal (n=77)	Ventilatoria (n=7)
Edad a la PSG	14.60 (10.91 - 16.67)	15.42 (7.78 - 17.11)
Tiempo total de registro (min)	502.7 (484 - 515.4)	279.9 (264.4 - 342)
Tiempo total de sueño (min)	431 (374.5 - 462.1)	263 (164.5 - 316)
TDDS (min)	48.5 (24 - 81.3)	25.5 (7.5 - 43.5)
Eficiencia de sueño (%)	86.5 (77.7 - 92.8)	88.1 (71.9 - 94)
Latencia a sueño (min)	14 (7.5 - 32)	7.5 (2.5 - 28.5)
Latencia a sueño MOR (min)	145.5 (90 - 196)	72.75 (66.5 - 122.5)
Tiempo en N1 (%)	9.8 (6.9 - 13.5)	6.7 (5.3 - 17.3)
Tiempo en N2 (%)	46.7 (41.4 - 54)	40.1 (31.8 - 52.2)
Tiempo en N3 (%)	27 (20.3 - 31.6)	26.9 (23.1 - 43.3)

Tabla 34 Características entre PSG basal y ventilatoria

Tiempo en MOR (%)	14 (10.6 - 18.6)	15.2 (10.5 - 17.3)
Alertamientos (número)	77 (52 - 103)	24 (19 - 38)
Índice de alertamientos (núm./hora)	11 (8.1 - 15.5)	5.1 (4.6 - 7.6)
IAE (núm./hora)	6.05 (2.85 - 9.25)	4.2 (2.4 - 6.3)
IAR (núm./hora)	2.4 (0.1 - 7.1)	0.4 (0 - 2.4)
MPE	0.1 (0 - 1.8)	0 (0 - 4.3)
FC no MOR	90 (78 - 99)	86.3 (82.9 - 87.8)
FC MOR	92 (78 - 100)	86.25 (82 - 90)
Saturación de oxígeno basal	94.5 (93 - 96)	96 (94 - 96)
Saturación de oxígeno promedio	92.7 (91.4 - 94)	94 (92.4 - 96)
Saturación de oxígeno mínimo	80 (69 - 85)	82 (74.7 - 87)
Tiempo con saturación < 90%	9.3 (0.8 - 22.1)	0 (0 - 0.4)
CO₂ exhalado basal	35 (32 - 38.1)	31 (29 - 40)
CO₂ exhalado promedio	36.2 (33.8 - 40.2)	34.25 (32.5 - 40.4)
CO₂ exhalado máximo	41.5 (38 - 45.3)	39 (34.2 - 44.9)
Tiempo con CO₂ exhalado > 45	0 (0 - 1)	0
Apneas obstructivas	6 (1 - 20)	3 (1.5 - 3.5)
Apneas mixtas	0 (0 - 1)	0 (0 - 14.5)
Apneas centrales	2 (0 - 5)	3 (1 - 38.5)
Hipopneas	48 (15 - 85)	4.5 (1 - 27)
IAH	11 (4.8 - 17.3)	2.6 (0.7 - 6.8)
IAH < 12 años	N=35	
IAH > 12 años	N=43	

MPE: Movimientos periódicos de extremidades
 IAH: Índice de apneas hipopneas
 IAR: Índice de alertamientos respiratorio.

FC: Frecuencia cardiaca
 IAE: índice de alertamientos espontáneos
 TDDS: Tiempo de despierto después del sueño

En el **gráfico 5** se muestra el comportamiento de la saturación parcial de oxígeno en la PSG basal la cual se observa entre 85-96% y en la PSG Ventilatoria entre el rango de 82- 96%, encontrándose algunos valores por debajo de $SaO_2 < 90\%$ en niños el cual de ser ≥ 5 minutos cumple criterios para hipoxemia, siendo más bajos de lo esperado en la PSG ventilatoria.

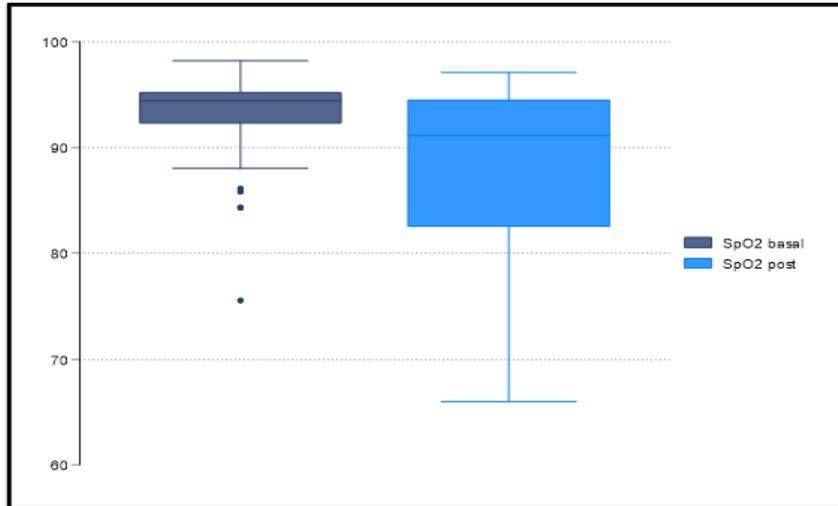


Gráfico 5. Saturación parcial de oxígeno en la PSG basal y ventilatoria

En el **gráfico 6** se visualiza el comportamiento del CO_2 exhalado máximo encontrándose en la PSG Basal entre 38-45.3 y en la PSG Ventilatoria de 34.2 -44.9), encontrándose en esta ultima un descenso del CO_2 exhalado, pero aun encontrándose dentro de valores normales.

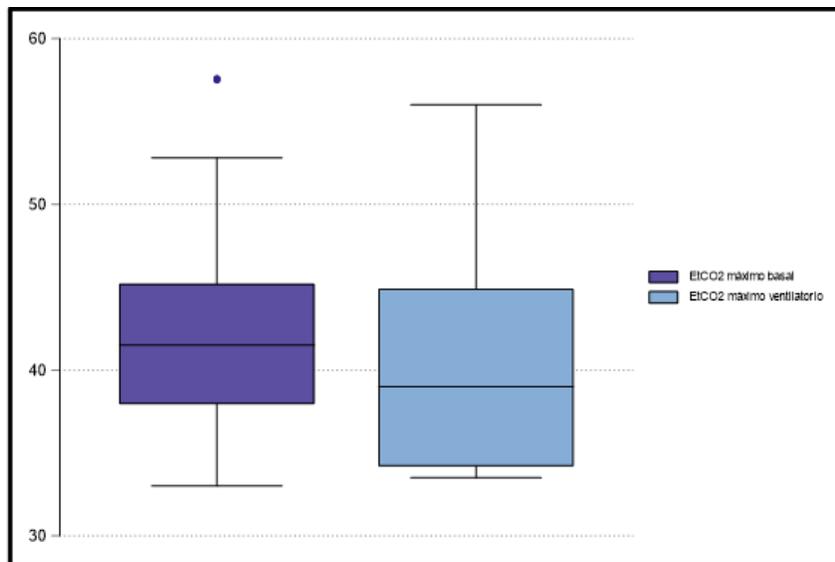


Gráfico 6. CO_2 exhalado máximo en la PSG Basal y Ventilatoria.

En el **gráfico 7** vemos como el IAH disminuye de forma considerable con la PSG ventilatoria, mostrando una mediana de 11 en la PSG basal y desciende a un IAH con mediana de 2.6 en la PSG ventilatoria.

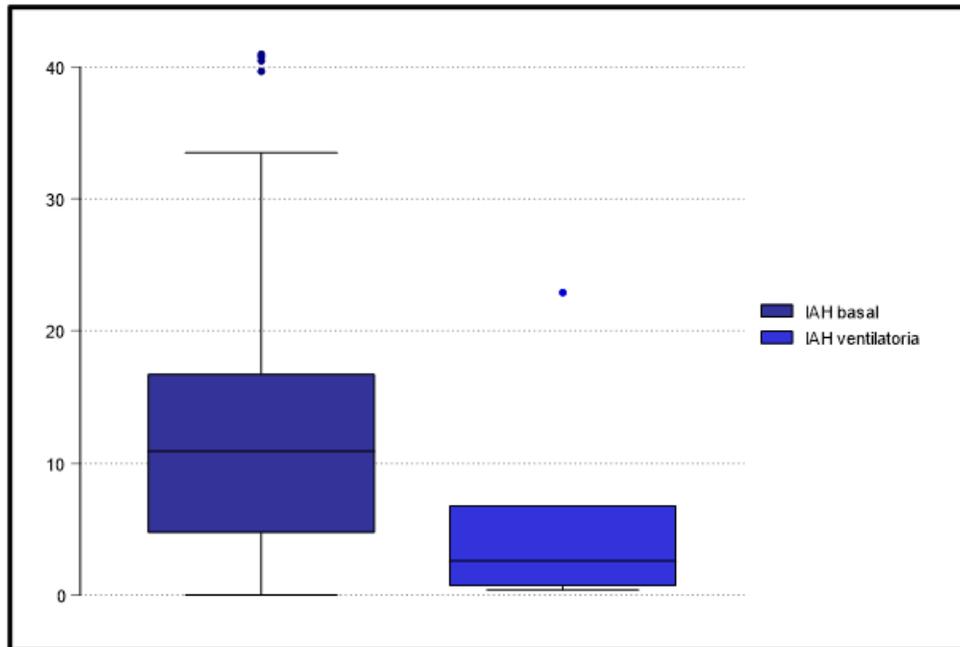


Gráfico 7. Índice de Apnea Hipopnea en las PSG basal y ventilatoria.

En la **tabla 35** se exponen los trastornos respiratorios que se encontraron en este estudio, con presencia de apnea obstructiva en 56 pacientes (72 %) y respecto a su gravedad predominó el SAOS de intensidad moderada en 21 de ellos (26.92%) y en 16 grave (20.51%).

Tabla 35 Diagnósticos de trastornos respiratorios del dormir		
Diagnóstico de sueño	Número=78	(%)
SAOS leve	19	24.36%
SAOS moderado	21	26.92%
SAOS grave	16	20.51%
Hipoxemia	15	19.23%
Bruxismo	1	1.28%
Apnea central secundaria	4	5.13%

En el **gráfico 8** se representa los trastornos respiratorios del dormir (TRD), siendo el predominante el SAOS 72% y se encuentra seguido de la hipoventilación con un 30.77% y apreciamos como es la distribución de estos TRD conforme a la edad siendo los pacientes de 16 años los más afectados.

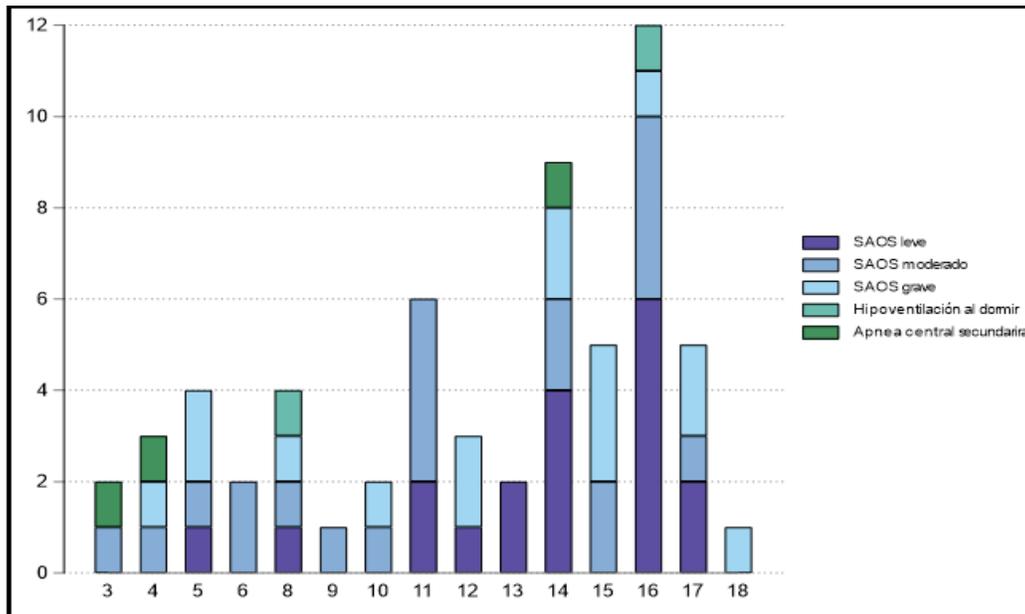


Gráfico 8. Trastornos respiratorios del dormir por grupo etario.

En la **tabla 36** se muestran los resultados de gasometrías realizadas previa y posteriormente al inicio de la VMNI. En la gasometría basal encontramos que el pH se encuentra en equilibrio acido-base, sin presencia de alteraciones en los valores de bicarbonato, lactato y saturación parcial de oxígeno, realizando una comparativa con las gasometrías post-ventilación no se encuentran cambios importantes en el pH, pO_2 , bicarbonato y lactato. Respecto a la pCO_2 incremento hasta 36.4% y un descenso del exceso de base, sin significancia estadística.

Tabla 36 Gasometrías Pre y Post VMNI			
Gasometría	Basal (n=55)	Post (n=21)	P
pH	7.44 (7.41 - 7.45)	7.42 (7.39 - 7.45)	0.46
pCO ₂	31.4 (27.7 - 34)	33 (29 - 36.4)	0.68
pO ₂	69.8 (61.1 - 75)	69.2 (55.2 - 75)	0.46
HCO ₃ ⁻	20.7 (18.9 - 22.2)	21.5 (19.7 - 23.3)	0.45
Exceso de base	-2.05 (- 3.4 - 0.9)	-1.3 (-3.3 - -0.3)	0.79
SpO ₂	94.2 (91 - 95.2)	90 (80.2 - 94.5)	0.29
Lactato	0.95 (0.7 - 1.4)	1 (0.6 - 1.25)	0.43

En la **tabla 37** se muestra que de los 43 pacientes con indicación de VMNI en pacientes con ENM y TRD solo 19 le emplearon, con edad de inicio con mediana de 16 años, con uso de tres tipos diferentes de dispositivos, siendo el más utilizado el Binivel ST el cual brinda presión soporte y frecuencias respiratorias de respaldo, lo que lo hace de elección para tratar este tipo de padecimientos. En este estudio se empleó preferentemente la interfaz oronasal en 17 de ellos (89.47%) en su mayoría de tamaño chico (57.89%) debido a la población a la que va dirigida. En este tratamiento se emplearon las siguientes medianas de presión: IPAP de 12.5, EPAP de 6 y presión soporte de 6, con una frecuencia de respaldo con media de 18 rpm. Al considerar el apego objetivo de los 19 pacientes quienes la emplean se encuentra una mediana de porcentaje de uso de 90.15% al mes, con uso > 4 hrs con una mediana de 85.85% debido al amplio rango de porcentaje entre 3-96.7% lo cual nos lleva a concluir considerando las variables previamente comentadas a que solo el 51.61% tiene un adecuado apego al uso de su dispositivo de VMNI.

En 2 de 4 pacientes con ENM (1 con DMD y otro con DM en estudio) y comorbilidad de hipertrofia de amígdalas y diagnóstico de SAOS moderado emplearon CPAP previo a la cirugía de amigdalectomía y tras la cual presentaron mejoría de los síntomas ya sin requerir más de VMNI.

Tabla 37. Empleo de la ventilación mecánica no invasiva

Edad inicio VMNI	16.1 (11.18 - 17.30)		
Variables de la VMNI		N=43	%
Tipo de VMNI	CPAP	4	9.3
	Binivel S	1	2.33
	Binivel ST	38	88.38
Tipo de interfaz	Nasal	2	10.53
	Oronasal	17	89.47
Tamaño interfaz	Extra-chico	6	31.58
	Chico	11	57.89
	Mediano	1	5.26
	Grande	1	5.26
IPAP	12.5 (11.5 - 14)		
EPAP	6 (5 - 8)		
Presión soporte	6 (5.5 - 7)		
Frecuencia respaldo	18 (18 -22)		
CO2 exhalado	34 (32 - 37)		
Porcentaje de uso	90.15 (30 - 100)		
% de días con uso > a 4hrs	85.85 (3 - 96.7)		
Apego	51.61%		

Respecto al empleo de los diferentes dispositivos para la administración de VMNI se encontró que el Binivel ST es el más empleado en los pacientes con ENM debido a la presión soporte y la frecuencia respiratoria de respaldo que brinda (**Gráfico 9**).

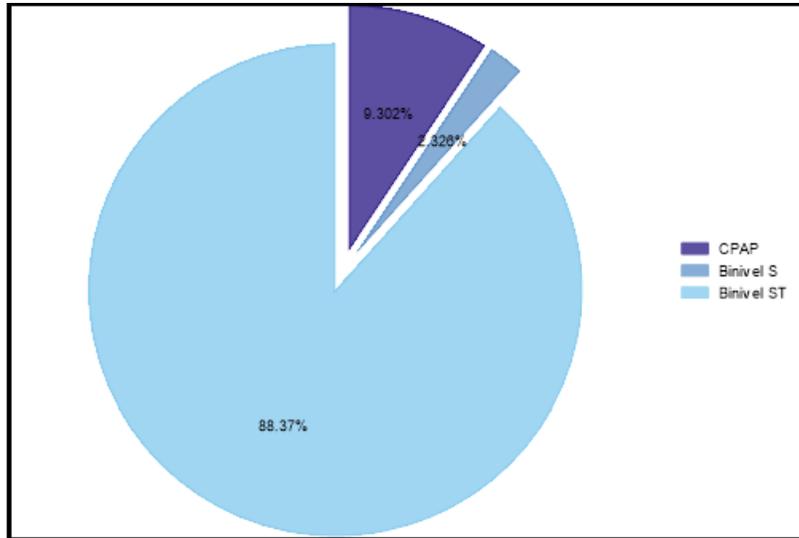


Gráfico 9. Dispositivos empleados de VMNI

En el **gráfico 10** se muestra el apego de los pacientes por grupo de edad, encontrando que los pacientes en adolescencia temprana (entre 10 -13 años) y tardía son quienes presentan peor apego al uso de VMNI.

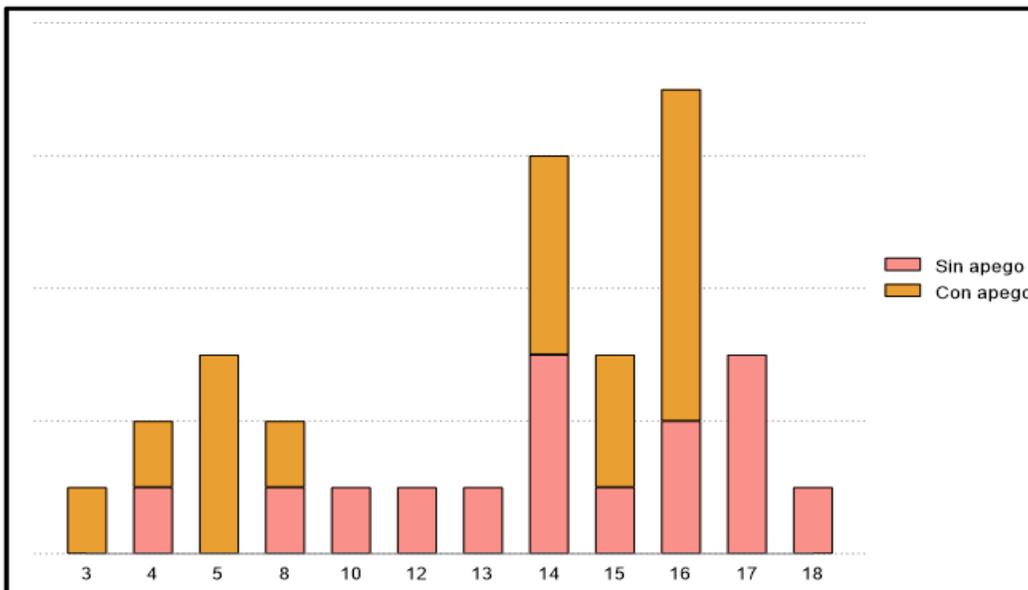


Gráfico 10. Apego a la VMNI por grupo etario

En la **tabla 38** se muestran las pruebas de función respiratoria previo a la VMNI encontrando presiones inspiratorias y espiratorias máximas previo al empleo de VMNI el PiMAX y PeMAX tenían medianas <80% del predicho, que comparando con las pruebas posteriores a inicio de la VMNI se ve el progreso de la pérdida de fuerza de los músculos respiratorios ya que el PeMAX se encuentra casi a la mitad de su valor basal y un descenso, pero menor en el PiMAX. Con respecto a la relación FEV1/FVC encontramos una mediana de 88.9 de forma basal con presencia de un patrón sugerente de restricción ya que la FVC era <al 80% de su predicho posteriormente la relación FEV1/FVC descendió a expensas de la FVC persistiendo el patrón sugerente de restricción.

Tabla 38. Pruebas de Función Respiratoria Previo y post VMNI					
Tiempo entre pruebas: 0.67 - 3.37					
	Pre VMNI n=61		Post VMNI n=12		
PFR	Mediana	Pc 25-75	Mediana	Pc 25-75	P
PiMAX	52.48	34.63 - 67.43	35.55	29.89 - 45.1	0.65
% del predicho	42	11.45 - 73.96	32.7	25.2 - 44.8	1
PeMAX	40.69	27.34 - 65.08	25.5	20.15 - 28	0.0125
% del predicho	18.7	10.75 - 37	10.45	7.86 - 17.9	0.89
FEV1	1.67	1.26 - 2.44	1.32	0.78 - 1.86	0.77
%del predicho	66.5	95.95 - 41	47.5	30 - 69	0.44
FVC	1.905	1.37 - 2.63	1.25	1.01 - 1.98	0.314
% del predicho	61	41 - 95	41	31 - 54	0.86
FEV1/FVC	88.9	84.475 - 94.7	74.2	51.64 - 94	0.68
%del predicho	102	76 - 109	99	89 - 112	0.35
PFR: prueba de función respiratoria. PiMAX: Presión inspiratoria máxima PeMAX: Presión espiratoria máxima FVC: Capacidad vital forzada FEV1: Volumen espiratorio forzado al primer segundo					

Observamos como es la evolución de las pruebas de presión inspiratoria y espiratoria desde pruebas basales y posteriormente al uso de VMNI encontrando un descenso importante de ambas presiones, pero siendo más significativo en la presión espiratoria y eso puede ser en parte por el mal apego a tratamiento en el 48.39% siendo casi la mitad de la muestra (**Gráfico 11**).

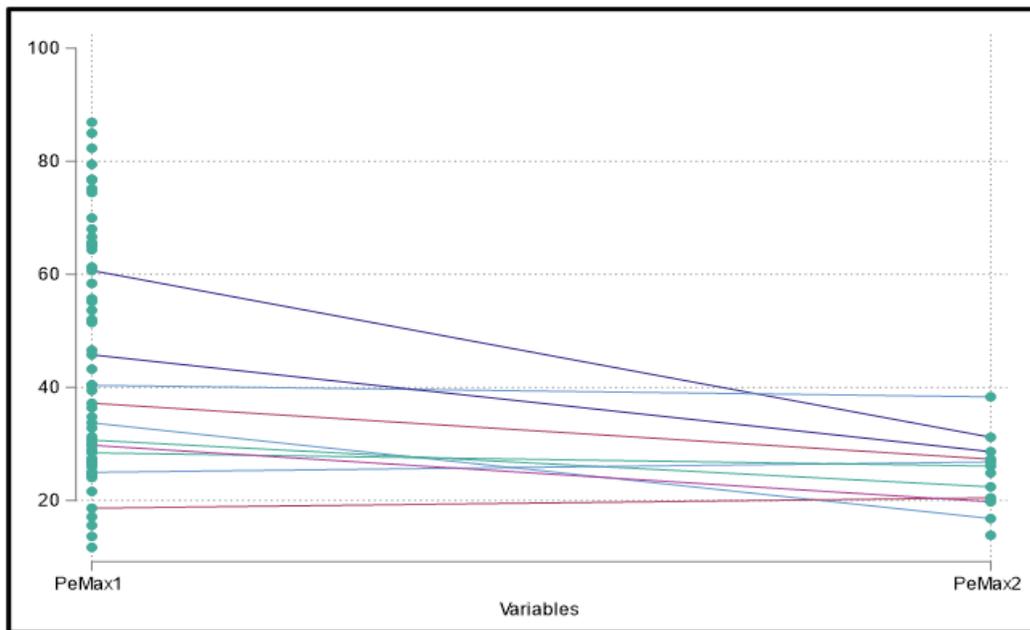


Gráfico 11. Presión espiratoria máxima previo y posteriormente al uso de VMNI.

En el **grafico 12** vemos en la mayoría de los pacientes la progresión de la enfermedad en pacientes neuromusculares en la prueba de espirometría con respecto a la capacidad vital forzada, observando que un descenso respecto a las pruebas basales, ello puede deberse a la misma progresión de la enfermedad ya que en este estudio predominó la DMD que es de rápida progresión además del mal apego a tratamiento de VMNI.

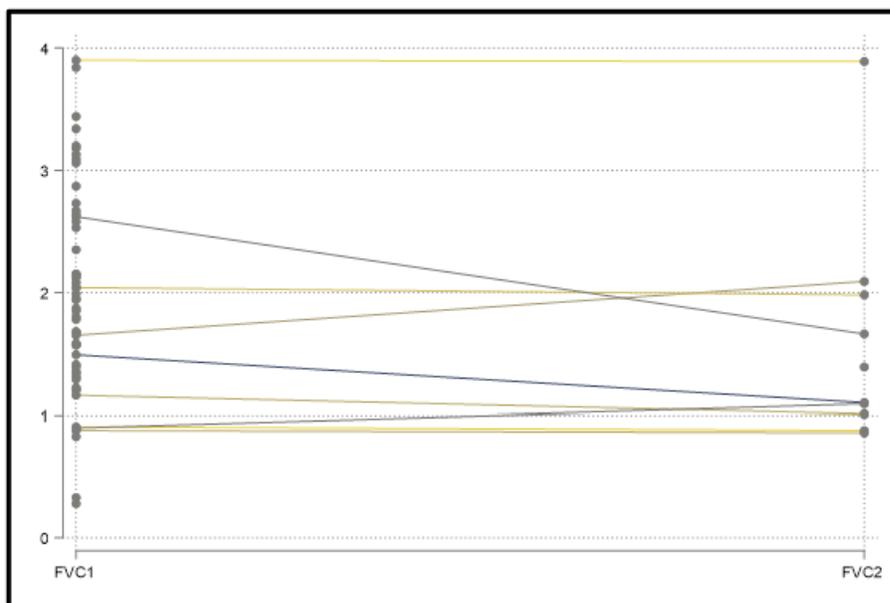


Gráfico 12. Capacidad Vital Forzada previa y posterior al uso de VMNI.

DISCUSIÓN

En los pacientes con ENM y por la progresión que poseen de la pérdida de la fuerza muscular y el impacto que tiene en la mecánica respiratoria se acompañan con frecuencia de trastornos respiratorios del sueño como lo son el SAOS, la hipoventilación e hipoxemia. Este grupo de enfermedades puede presentarse en la infancia o la adolescencia según el tipo de que se trate y del tipo de progresión que presente la misma, lo cual hace relevante su pronta identificación para si brindar la oportunidad de mejorar su calidad de vida y evitar dentro de lo posible sus complicaciones.

Estudiamos un grupo heterogéneo de 78 pacientes con enfermedades neuromusculares, los cuales fueron referidos para valoración por sospecha de trastornos

respiratorios del sueño. Más del 50% de los diagnósticos se explican por 3 principales patologías: distrofia muscular de Duchenne, atrofia muscular espinal tipo II y enfermedad neuromuscular no especificada lo que concuerda con lo reportado a nivel internacional como el estudio realizado en Canadá por Wei y colaboradores (2018) con 658 participantes pediátricos inscritos en el Registro Canadiense de Enfermedades Neuromusculares en el que 249 (37.8%) fueron distrofinopatías (229 con DMD) y 98 con atrofia muscular espinal (14.8%). Con predominio del sexo masculino (80.77%) lo cual concuerda con lo publicado en estudios realizados en Australia por Sadasivam, en China por Yang y en México por Aguirre (2011) donde en este último el 71% de los pacientes fueron del género masculino lo que se sustenta por la preponderancia de niños con DMD (herencia ligada al cromosoma X) en la población de estudio.

Los pacientes fueron agrupados según la progresión de la ENM en 3 grupos, de rápida progresión (n=51), variable (n=12) y de lenta progresión (n=15), que en comparación con el estudio de Aguirre (2011) que fue una muestra con mayor número de pacientes y con grupos más similares entre sí en número en 3 grupos, con ENM de progresión rápida (n=35), variable (n=34) y de lenta progresión (n=44), no los hace comparables entre sí.

En cuanto a los diagnósticos nutricionales en la literatura se comenta que los pacientes con ENM, principalmente aquellos con DMD que tienen un riesgo incrementado para padecer sobrepeso u obesidad, relacionado a un estilo de vida sedentario. Habiendo incluso relacionado la presencia de obesidad y la circunferencia del cuello como factores que favorecen la presencia de eventos obstructivos. En el estudio realizado por Aguirre (2011) encontró que dentro del grupo de progresión rápida (donde se encuentran los pacientes con DMD) hubo una prevalencia mayor de desnutrición >40% y sobrepeso/Obesidad en el grupo de progresión variable. En nuestro estudio no se pudo realizar una comparativa con base en el tipo de progresión de la enfermedad debido a la heterogeneidad existente entre los grupos no siendo comparable. Pero en su mayoría se encontró a niños eutróficos (44.59%) y con desnutrición (28.38%), únicamente 6 (6.76%) pacientes presentaron obesidad como comorbilidades asociadas. Siendo de relevancia considerar el diagnóstico nutricional y dar un tratamiento oportuno, ya que tanto la desnutrición como la obesidad aceleran la progresión de la ENM de base.

En cuanto a los síntomas respiratorios relacionado a TRD se encontró no se pudo establecer una correlación entre los síntomas reportados por los padres y la presencia de SAOS e hipoventilación durante el sueño, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura publicada anteriormente como los estudios de Polat en Turquía, Craig en Australia y en México Aguirre que reportaron grupos de pacientes con DMD y tampoco encontraron una correlación de los síntomas con los TRD, por lo que se podría sugerir que los síntomas son poco útiles para poder predecir la presencia de hipoventilación durante el sueño.

Con lo reportado en el párrafo previo y debido al hecho de que la disfunción respiratoria nocturna suele ser el primer signo de afectación respiratoria en los pacientes con ENM hace relevante el educar a los familiares para la detección temprana de los síntomas de los TRD, para guiar derivar de forma temprana al personal médico para el inicio de su protocolización diagnóstica, realización de estudios para clínicos para identificar el tipo de ENM a tratar lo cual es vital para poder realizar de forma más dirigida su manejo y tratamiento respiratorio en base a metas. Dentro de los estudios se encuentra realización de controles regulares de PFR y PSG en base a la existencia de síntomas sugerentes de hipoventilación alveolar y de los resultados de las PFR que sugieran una importante progresión de la debilidad de la musculatura respiratoria.

En todos los pacientes se demostró un patrón espirométrico sugestivo de restricción lo cual coincide con los estudios realizados por Craig (2000) y Aguirre (2001) donde en la mayor parte de los casos este patrón sugerente de restricción insinúa gravedad, ya que en su mayoría se encuentra por debajo del 50% del predicho pudiendo así requerir del inicio de VMNI.

La CVF en las PFR previo a la VMNI se encuentran con una mediana de 61% del predicho lo cual sugiere ya la realización de PFR trimestrales, la elaboración de un registro de saturación domiciliaria cada 6 meses y una PSG cada año en base a lo propuesto por diversos autores. Refiriéndose en la literatura que un incremento de la PaCO₂ diurna > de 45 mm Hg es indicativo de hipoventilación nocturna (sensibilidad 91% pero especificidad del 75%) y un aumento del exceso de base \geq a 4 mmol/l tiene

una gran especificidad (100%), pero una baja sensibilidad (55%), siendo este el punto donde se puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida con el inicio de la VMNI ya que esta tiene un impacto beneficioso de la VNI en los gases sanguíneos diurnos incluyen el descanso de los músculos respiratorios, el reclutamiento del volumen pulmonar, por lo tanto, la reversión de la atelectasia, el restablecimiento del impulso respiratorio a nivel de los quimiorreceptores y el retraso de la hipercapnia diurna. Por lo cual es indispensable conocer la adecuada evaluación y seguimiento de este tipo de pacientes, ya que dentro de su seguimiento no se encontró la realización de este tipo de seguimiento tomándole con reserva ya que se cruzó la pandemia de COVID 19 durante la realización de este estudio. Quedando como uno de los objetivos evaluar si hay una diferencia en el seguimiento de estos pacientes derivado de la realización de este protocolo.

La PSG Basal es el estudio estándar para el diagnóstico de TRD en esta población de pacientes, sin embargo, este es un estudio de difícil acceso debido a la existencia de pocas unidades de Medicina del sueño para su realización, es costoso y complejo de realizar. En el estudio realizado por Aguirre (2011) previamente en esta Unidad de Medicina del Sueño comenta la presencia de saturación de la lista de espera para la realización de este estudio y que en muchos de los casos se realizó protocolos divididos. En este estudio el cual se realizó durante la pandemia de COVID 19 donde hubo la necesidad de cerrar las puertas de esta unidad de medicina del sueño para la realización de polisomnografías y seguimiento de los pacientes. Se perdió el contacto y seguimiento con la mitad (n=19) de los pacientes en quienes ya se había indicado el inicio de la VMNI sin ser posible conocer si les fue posible adquirir dichos equipos y su apego a dicho tratamiento.

Los TRD son muy frecuentes en los pacientes con ENM pudiendo desarrollarse en las primeras fases de la enfermedad cuando los músculos dilatadores de la faringe aún conservan cierto grado de fuerza muscular que favorece el colapso de la vía aérea superior. Conforme las ENM progresan la incidencia de los TRD aumenta y al igual los síntomas empeoran progresivamente desarrollando hipoventilación alveolar crónica, lo que puede afectar gravemente a la calidad del sueño e incluso poner en peligro la vida

de los pacientes. Lo cual se sustenta con lo publicado a nivel internacional como lo son: estudios realizados en China donde se ha demostrado que la SAOS se produce sobre todo en la primera década de la ENM lo cual coincide con los resultados de nuestro estudio con presencia de SAOS moderado (26.92%) y en 16 SAOS grave (20.51%), tras la cual predomina la hipoventilación caracterizada por la retención de dióxido de carbono lo cual se encontró en 23 pacientes (29.49%). En este estudio, se diagnosticó SAOS en el 72% de los niños con ENM, cifra superior a la reportada en estudios como el realizado por Suresh en Australia donde se diagnosticó solo en el 31% e hipoventilación en un 32%, pero fue un estudio con solo 34 pacientes únicamente con diagnóstico de DMD.

En base a lo reportado por la bibliografía se conoce que la arquitectura del sueño se modifica al realizar un estudio de PSG basal o dividido y que ambas arquitecturas no son comparables entre sí, además de que el 100% de ellos conto con PSG basal y solo 7 con PSG ventilatoria dividida con fines de titulación de VMNI. Por lo que con lo comentado previamente en este estudio se han considerado solo los datos disponibles de PSG basales. Encontrando la arquitectura del sueño alterada con los siguientes hallazgos, latencia al sueño MOR prolongada hasta 196 minutos, en sueño no MOR N1 prolongado hasta un 13.5%, N2 y N3 conservados, en sueño MOR acortado con mediana de 14 (10.6-18.6). Podemos concluir que estas alteraciones de la arquitectura del sueño impactan el calidad objetiva de sueño en los pacientes lo que explica la alta frecuencia referida de sueño no reparador y mala calidad del mismo, lo que concuerda con lo reportado por Aguirre quien reporta la existencia de alteración de la arquitectura del sueño que se tradujo en mala calidad con tiempo total de sueño corto, eficiencia baja, latencias prolongadas, alta proporción de sueño ligero y de tiempo despierto después de inicio del sueño al igual que fragmentación del sueño con muchos cambios de etapas de sueño y alertamientos espontáneos como respiratorios.

En los eventos respiratorios que definen a los TRD, se analizaron en ambos abordajes de estudio tanto PSG basales como ventilatorias. Sin encontrar diferencias significativas en el CO₂ exhalado, SatO₂. Contrario a lo reportado por Aguirre donde comenta la presencia de diferencias significativas en las variables de intercambio gaseoso durante el sueño, por ejemplo, en el índice de desaturaciones. Considerando la edad del grupo

de pacientes del estudio de Aguirre (2011) que fue en pacientes adultos con edad promedio de 22.9 ± 15.7 el grupo de edad de nuestro estudio es de 9 a 16 años lo cual nos sugiere que los pacientes actualmente son referidos de forma más temprana, debido a la existencia de: el Sistema de Centros de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón (SCRIT) , la Clínica de Distrofias Musculares y un laboratorio de Enfermedades Neuromusculares en el INR, donde cuenta con pruebas de biología molecular para realizar diagnósticos más certeros ante duda del tipo de ENM.

En estos centros se cuentan con grupos multidisciplinarios conformados por médicos especialistas de diversas ramas (rehabilitación, ortopedia, neumología, cardiología y nutrición, etc.) para la planificación de estrategias terapéuticas, el establecimiento de las prioridades y necesidades de cada momento. Realizando por lo tanto diagnósticos a edades más tempranas, con un oportuno inicio del tratamiento médico y de la rehabilitación haciendo posible referir prontamente al INER ante la sospecha de TRD a la clínica de medicina del sueño y/o al servicio de Rehabilitación pulmonar. Tras lo previamente comentado ello podría ser la explicación del porque en nuestro estudio las PSG basales realizadas no cumplen con los criterios polisomnográficos para hipoventilación, pero si pasar SAOS e hipoxemia.

Un aspecto de gran interés al hablar de las ENM es saber en qué momento debe iniciarse el soporte ventilatorio, ya que en muchos estudios se ha intentado hacer correlaciones entre pruebas de función y el análisis de gases en sangre arterial para identificar de manera más temprana la presencia de hipoventilación en esta población de riesgo. Tratando así de dar una solución a la dificultad más primordial de la relación entre la función respiratoria diurna, la ventilación durante el sueño y el problema asociado del momento adecuado de la realización de una polisomnografía. Esto es importante, no solo por razones de economía sanitaria, sino también para racionalizar el uso de la polisomnografía en un grupo de pacientes para los que un estudio del sueño no es solo un inconveniente, sino un evento organizativo importante.

Además, la negación es común en estos pacientes, que pueden considerar la necesidad de ventilación nocturna como un evento preterminal. Como lo exponen en el estudio

realizado en Australia por Craig y colaboradores donde dos pacientes fueron excluidos de este estudio debido a la aparición de insuficiencia respiratoria aguda que requería VNI y habían rechazado inicialmente la evaluación porque consideraban que no tenían problemas respiratorios. La capacidad de identificar a los pacientes con riesgo de hipoventilación relacionada con el sueño sobre la base de la espirometría inicialmente puede permitir una derivación médica más adecuada por parte de las enfermeras o fisioterapeutas con los que estos pacientes tienen más contacto.

Como lo reporta en su estudio Suresh y colaboradores (2005) donde tres de los cinco pacientes del grupo de CPAP fueron cambiados a soporte Binivel tras la progresión de la enfermedad, donde el intervalo medio entre el inicio de CPAP y su conversión a soporte con Binivel fue de 12 meses. Con la realización de una comparación de los parámetros de la PSG, se mostró una mejora estadísticamente significativa en el IAH (diferencia media = 11,31; IC del 95% = 5,91-16,70; $p = 0,001$) y en el índice de eventos obstructivos (diferencia media = 6,92; IC del 95% = 2,20-11,64). Cuatro de los nueve pacientes informaron de la resolución completa de los síntomas. Lo que equipara con lo ocurrido en nuestro estudio 2 de 4 pacientes con ENM (1 con DMD y otro con DM en estudio) y comorbilidad de hipertrofia de amígdalas y diagnóstico de SAOS moderado emplearon CPAP previo a la cirugía de amigdalectomía y tras la cual presentaron mejoría de los síntomas ya sin requerir más de VMNI. Opuesto a lo informado por el estudio de Suresh y colaboradores (2005) en Australia donde 10 de 32 pacientes que presentaban SAOS del grupo de edad de entre 1 a 14 años (mediana: 8 años), fueron remitidos para una revisión otorrinolaringológica y 6 de los 10 pacientes fueron sometidos a una adenotonsilectomía sin complicaciones, tras lo cual realizaron una PSG. Los perfiles comparativos de la PSG, antes y después de la adenoamigdalectomía, pesar de la mejora en todos los índices de la PSG no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Teniendo en cuenta el corto tiempo de transición de CPAP al soporte Binivel es por lo que en este estudio predominó la indicación de VMNI con Binivel ST en 38 pacientes (88.38%) debido a las ventajas que este equipo proporciona como son una presión soporte y FR de respaldo con respecto a los demás dispositivos, de los cuales

únicamente pudieron adquirirle fueron 19 pacientes de los cuales 17 (89.4%) la mayoría no fue posible adquirirles por cuestiones de índole económica. Quienes emplearon la VMNI utilizaron principalmente la interfaz oronasal y vemos que únicamente el 51.61% tuvo adecuado apego utilizándole por >4 hrs y más del 70% del tiempo en un mes de uso, lo cual es importante para así mejorar la sintomatología, el intercambio gaseoso y por ende la calidad de vida de estos pacientes, por lo cual no observamos la mejoría esperada tras su inicio.

Siendo importante resaltar lo anteriormente comentado respecto a que los 97 pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de medicina de sueño del INER durante esos 5 años fueron referidos de otras unidades médicas o del propio servicio de Neumología Pediátrica por sospecha de TRD. Es importante sensibilizar a familiares y médicos de primer contacto sobre signos y síntomas de alarma para la identificación más temprana de pacientes con ENM para así referirles a centros capacitados para su seguimiento y manejo integral logrando así mejorar su calidad de vida y pronóstico.

CONCLUSIONES

Los trastornos respiratorios durante el sueño son frecuentes en el grupo de pacientes con enfermedades neuromusculares independientemente de la clase. El más frecuente es este estudio fue la apnea obstructiva del sueño hasta en el 72%, sin embargo, también se reportan otros trastornos como síndrome de apnea central, hipoxemia y bruxismo.

Es importante detectar a esta población con alto riesgo para la realización de PFR como son la espirometría junto con las pruebas de PiMAX y PeMAX que son estudios no invasivos y más accesibles para la valoración de la función respiratoria que mejor correlacionan con las alteraciones en el intercambio gaseoso diurno y nocturno. Además de una polisomnografía que es el estándar de oro en el diagnóstico de TRD en esos pacientes, lo cual nos servirá para el diagnóstico y tratamiento de forma temprana de los TRD y compaginadamente a la identificación oportuna de aquellos pacientes que ameriten ventilación no invasiva durante el sueño, ya sea previo a algún procedimiento quirúrgico o como tratamiento crónico.

La arquitectura de sueño se ve alterada por un incremento en sueño superficial y disminución de sueño de movimientos oculares rápidos, el cual es fundamental para consolidación de memoria entre otras funciones, impactando en el rendimiento diario del niño.

Con los datos obtenidos de este estudio comparado con las intervenciones realizadas podemos iniciar titulaciones en aquellos pacientes en que no ha sido posible la realización de polisomnografías, siendo posible el iniciar la ventilación mecánica no invasiva con estos valores (IPAP:12, EPAP: 6, Presión soporte:6 y FR de respaldo de 18) en sitios con altitud moderada como la de la Ciudad de México y en población mexicana para no postergar su inicio por falta de polisomnografía.

LIMITACIONES

De los pacientes 43 con necesidad de iniciar ventilación mecánica no invasiva, debido a la falta de recursos económicos, 6 de ellos no pudieron adquirir dichos equipos con presencia de progresión de la enfermedad y agravación de su sintomatología, 10 pacientes ya no continuaron su seguimiento debido a la pandemia de COVID 19 y 8 pacientes con notas incompletas sin contar con datos de somatometría, polisomnografía y gasometrías. Por lo cual no fue posible valorar de forma integral los beneficios de la VMNI en estos pacientes.

IMPLICACIONES FUTURAS

Es necesario realizar más estudios sobre la calidad de sueño en pacientes con enfermedades neuromusculares ya que nos permitirá obtener datos que puedan orientar acerca de los trastornos respiratorios del sueño asociados a la progresión de la debilidad muscular con afección a músculos respiratorios, su evolución, respuesta a tratamiento médico y/o quirúrgico y el impacto en su calidad de vida. Siendo líneas importantes de investigación futura en el impacto neurocognitivo y la respuesta al plan de tratamiento implementado por los médicos especialistas.

El desarrollo de estos estudios permitirá demostrar la importancia de la evaluación de los trastornos respiratorios durante el sueño y sus consecuencias en estos pacientes permitiendo así realizar recomendaciones al personal médico de primer contacto (médicos generales, familiares y /o cuidadores), fisioterapeutas, odontólogos, cirujanos maxilofaciales, pediatras, otorrinolaringólogos, neurólogos, rehabilitadores y neumólogos pediatras para así poder realizar tratamientos más integral y /o una referencia oportuna a centros especializados en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mansukhani MP, Kolla BP, Kent E, Louis S, Morgenthaler TI. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Elsevier, editor. Conn's Curr Ther 2019 [Internet]. American A. 2014;103(1):721-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59648-0.00174-7>
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. Chest [Internet]. 2014;146(5):1387-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>
3. Matheus Ramírez EP, Bello Carrera RS, Torres Fraga MG, Arias Arias AP, Anaya Ramírez SN, Bazurto Zapata MA, et al. Comentarios Clínicos a la 3ra Clasificación Internacional de los Trastornos Respiratorios del Dormir Trastornos de hipoventilación relacionados al sueño. Respirar. 2017;9(1):20-6.
4. Matheus EP, Carrera RB, Torres M, Arias A, Anaya S, Bazurto M, et al. Comentarios Clínicos a la 3 ra Clasificación Internacional de los Trastornos Respiratorios del Dormir: Síndromes de apnea osbtructiva del sueño. Respirar. 2017;9(1):4-10.
5. Yang Q, Min Bao Y, Guo Lu X, Jun Yun G, Liang Liu A, Jie Zheng Y, et al. Clinical features of sleep-disordered breathing in children with neuromuscular disease. Chinese J Contemp Pediatr. 2021;23(2):158-63.
6. Shieh PB. Advances in the Genetic Testing of Neuromuscular Diseases. Neurol Clin. 2020;38(3):519-28.
7. Carlayne E J, Bhavaraju-Sanka R. Neuromuscular Diseases: Disorders of the Motor Neuron and Plexus and Peripheral Nerve. En: Cecil Essentials of Medicine. 10 edition. USA: Elsevier Inc; 2022. p. 1101-10.
8. Prior T, Leach M, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. En: GeneReviews. 2020. p. 696-702.

9. Martínez-Carrasco C, Villa-Asensi JR, Luna-Paredes MC, Osona-Rodríguez De Torres FB, Peña-Zarza JA, Larramona-Carrera H, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *An Pediatr.* 2014;81(4):258.e1-258.e17.
10. Schmalbruch H, Haase G. Spinal muscular atrophy: present state. *Brain Pathol.* 2001;11(2):231-47.
11. Zerres K, Davies K. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(4):272-8.
12. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. En: Michael J. Aminoff, François Boller DFS, editor. *Handbook of Clinical Neurology.* 1.^a ed. USA: Elsevier B.V.; 2016. p. 263-82.
13. Palau-Martinez F, Cuesta-Peredo A, Pedrola-Vidal L. Avances en la genética molecular de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol.* 2002;35(3):246-53.
14. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol [Internet].* 2009;8(7):654-67. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70110-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70110-3)
15. Berciano J, Berciano M, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2003;28(2):251-3.
16. Luna-angulo A, Suárez-sánchez R, Cortés-callejas H, Ruano-calderón L, Escobar-cedillo RE, Tapia-guerrero IY, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades neuromusculares en el Instituto Nacional de Rehabilitación, situación actual y perspectivas. *Investig en Discapac.* 2016;5(1):9-26.
17. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, Volpini V, Martínez-Matos J. Charcot – marie – tooth disease with intermediate conduction velocities caused by a novel. *Muscle Nerve.* 2010;42(2):184-8.
18. Magaña J, Gómez R, Maldonado-Rodríguez, M Velázquez-Pérez L, Tapia-

- Guerrero Y, Cortés H, Leyva-García N, et al. Origin of the Spinocerebellar Ataxia Type 7 Gene Mutation in Mexican Population. *Cerebellum*. 2013;12(6):902-5.
19. Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: Clinical overview and update. *Muscle and Nerve*. 2013;48(4):604-22.
 20. Duong P, Svaren J. Charcot-Marie-Tooth disease. *Chromatin Signal Neurol Disord*. 2019;14(1):53-71.
 21. Pentao, L Wise, CA Chinault, AC Patel, PI Lupski J. Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication appears to arise from recombination at repeat sequences flanking the 1.5 Mb monomer unit. *Nat Genet*. 1992;2(4):291-300.
 22. Ciafaloni E. Neuromuscular Junction Disease. En: Elsevier, editor. *Cecil Essentials of Medicine*. Tenth Edit. USA; 2022. p. 1122-4.
 23. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology*. 2000;54(11):2176-8.
 24. Hamel J, Statland JM. Muscle Diseases. En: WING J E, Schffman J F, editores. *Cecil Essentials of Medicine*. Tenth Edit. USA; 2022. p. 1111-21.
 25. Bhatt JM. The Epidemiology of Neuromuscular Diseases. *Neurol Clin*. 2016;34(4):999-1021.
 26. Emery A. Muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol*. 2002;359(9307):687-95.
 27. Kaplan J, Hamroun D. The 2015 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2014;24(12):1123-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.11.001>
 28. Russman B. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(1):946-51.
 29. Worton R. Muscular Dystrophies: Diseases of the Dystrophin- Glycoprotein Complex Cracking the Neuronal Code. *Science* (80-). 1995;270(1):755-6.
 30. Kleinsteuber K, Castiglio C. Enfermedades Neuromusculares en Niños. *Clin las*

condes. 2003;14(2):1-10.

31. Sewry CA. Muscular dystrophies: An update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2010;120(3):343-58.
32. Kalman L, Leonard J, Gerry N, Tarleton J, Bridges C, Gastier-Foster J, et al. Quality assurance for Duchenne and Becker muscular dystrophy genetic testing: Development of a genomic DNA reference material panel. *J Mol Diagnostics.* 2011;27(1-2):11-5.
33. Rani AQ, Sasongko TH, Sulong S, Bunyan D, Salmi AR, Zilfalil BA, et al. Mutation spectrum of Dystrophin gene in Malaysian patients with duchenne/becker muscular dystrophy. *J Neurogenet.* 2013;27(1-2):11-5.
34. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve.* 2008;37(2):141-9.
35. Carrasco CM, Asensi JRV, Paredes MCL. Enfermedad neuromuscular : evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *An Pediatr.* 2014;81(4):258.e1-258.e17.
36. Mahmood O, Jiang X. Limb-girdle muscular dystrophies: Where next after six decades from the first proposal (Review). *Mol Med Rep.* 2014;9(5):1515-32.
37. Mendell J. Congenital muscular dystrophy Searching for a definition after 98 years. *Neural.* 2001;56(1):993-4.
38. Murillo-Melo N, Márquez-Quiróz L, Gómez R, Orozco L, Mendoza-Caamal E, Tapia-Guerrero YS, et al. Origin of the myotonic dystrophy type 1 mutation in Mexican population and influence of Amerindian ancestry on CTG repeat allelic distribution. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2017;27(12):1106-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.004>
39. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol.* 2013;32(3):154-65.
40. Magana J, Cisneros B. Perspectives on gene therapy in myotonic dystrophy type 1.

J Neurosci Res. 2011;89(3):275-85.

41. Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* [Internet]. 2014;32(3):705-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.011>
42. Aguirre Pérez T de J. Trastornos respiratorios del dormir en pacientes con enfermedades neuromusculares: descripción en un servicio de referencia de trastornos del sueño. México; 2011. p. 36.
43. Moreddu E, Lambert E, Kacmarynski D, Nicollas R, Triglia JM, Smith RJ. Risk factors for severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis at first endoscopy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2019;136(1):25-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.11.007>
44. American Thoracic Society. Hypoventilation Syndrome. "Idiopathic Congenit Cent hypoventilation Syndr diagnosis Manag [Internet]. 1999;160(1):368-73. Disponible en: [doi:10.1164/ajrccm.160.1.16010](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.16010)
45. Neuromusculares FE de E. Guía de las enfermedades neuromusculares Información y apoyo a las familias. España: Formación Alcalá; 2008. p. 11-5.
46. Emery AEH, Eh E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromuscul Disord*. 1991;1(1):19-29.
47. Wei Y, McCormick A, Mackenzie A, Ferrall EO, Venance S, Mah JK, et al. The Canadian Neuromuscular Disease Registry : Connecting patients to national and international research opportunities. *Paediatr Child Heal*. 2018;23(1):20-6.
48. Fried K, Mundel G. High incidence of spinal muscular atrophy type I (Werdnig - Hoffmann disease) in the Karaite community in Israel. *Clin Genet*. 1977;12(4):250-1.
49. T. S. Werdnig-Hoff mann disease on Reunion Island: a founder effect? *Clin Genet*. 1985;27(6):617-9.
50. Khaniani M, Derakhshan S, S A. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy : clinical experience and molecular genetics of SMN gene analysis in 36 cases. *J*

Prenat Med. 2013;7(3):32-4.

51. Alberta HR. Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007. Vol. 58, MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2009. p. 1119-22.
52. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, Macsween J. Duchenne Muscular Dystrophy : A 30-Year Population-Based Incidence Study. Clin Pediatr. 2010;49(1):177-9.
53. SAN MARTÍN P, SOLÍS F. Distrofia muscular de Duchenne: Incidencia , prevalencia , características sociodemográficas y clínicas de pacientes ingresados a Teletón Chile desde 1993 a. Rehabil Integr. 2015;10(2):83-90.
54. Gómez-Díaz B, Rosas-Vargas H, Roque-Ramirez B, Meza-Espinoza P, Ruano-Calderón L, Fernandez-Valverde F. Immunodetection analysis of muscular dystrophies in México. Muscle Nerve. 2012;45(3):338-45.
55. Kanagawa M, Toda T. The genetic and molecular basis of muscular dystrophy : roles of cell – matrix linkage in the pathogenesis. J Hum Genet. 2006;51(11):915-26.
56. Anaya-Segura MA. Potenciales biomarcadores para DMD en portadores. Guajalajara; 2015. p. 1-168.
57. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. J Neurol. 2011;258(9):1610-23.
58. Panitch H. The Pathophysiology of Respiratory Impairment in Pediatric Neuromuscular Diseases. Pediatrics. 2015;123(4):215-8.
59. Hutchinson D, Whyte K. Neuromuscular disease and respiratory failure. Pr Neurol. 2008;8(4):229-37.
60. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. Thorax. 2012;67(1):1-40.

61. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J, Battista V, et al. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Muscular Dystrophies. *J Child Neurol.* 2010;25(12):1559-81.
62. Pedreros Piccolis C, Longton B. C, Whittle V. S, Villegas C. J. Injuria inhalatoria en pacientes quemados: Revisión. *Rev Chil Enfermedades Respir.* 2007;23(2):117-24.
63. ATS. Consensus statement. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;70(1):456-465.
64. Vincken W, Elleker G, Cosio MG. Detection of upper airway muscle involvement in neuromuscular disorders using the flow-volume loop. *Chest* [Internet]. 1986;90(1):52-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.90.1.52>
65. Sharma GD. Pulmonary function testing in neuromuscular disorders. *Pediatrics.* 2009;123(4):219-22.
66. Angsrud SET, Etersen ILP, Carlsen KCLÒ, Arlsen KC. Lung function in children with Duchenne ' s muscular dystrophy. *Respir Med.* 2001;95(1):898-903.
67. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(1):123-8.
68. Gozal D. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Disease With Special Reference to Duchenne Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Pulmonol,.* 2000;150(1):141-50.
69. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris M, Cooper DGM. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: Disease spectrum in the paediatric population. *J Paediatr Child Heal.* 2005;41(1):500-3.
70. Aguerre V. Consenso de cuidados respiratorios en enfermedades neuromusculares en niños. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(5):476-7.
71. Nouri N, Najafabadi EF, Salehi M, Hosseinzadeh M, Behnam M. Evaluation of

- multiplex ligation - dependent probe amplification analysis versus multiplex polymerase chain reaction assays in the detection of dystrophin gene rearrangements in an Iranian population subset. *Adv Biomed Res.* 2014;27(3):1-4.
72. Dubowitz V, Frpcch F. *Muscle Disorders in Childhood.* 2nd editio. Saunders, editor. London; Philadephia; 1995. 540 p.
 73. Anderson LVB, Davison K. Multiplex Western Blotting System for the Analysis of Muscular Dystrophy Proteins. *Am J Pathol [Internet].* 1999;154(4):1017-22. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65354-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65354-0)
 74. Baris I, Etlik O, Koksall V, Arican-baris ST. Rapid diagnosis of spinal muscular atrophy using tetra-primer ARMS PCR assay : Simultaneous detection of SMN1 and SMN2 deletion q. *Mol Cell Probes [Internet].* 2010;24(3):138-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2009.12.001>
 75. Cortés H, Hernández-hernández Ó, Bautista-tirado T, Escobar-cedillo RE, Magaña JJ, Leyva-garcía N. Detección de la duplicación del gen PMP22 en pacientes con neuropatía periférica: estudio en la población mexicana. *Rev Neurol.* 2014;59(3):111-7.
 76. Maincent K, Aubertin G, Beydon N. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders ´. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1206-12.
 77. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax.* 1998;53(1):949-52.
 78. Torres fraga MG, Carrillo alduenda JL, Torre bouscoulet L, Reyes zúñiga MM, Castorena maldonado AR. Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares . Definición y fisiopatología. *Neumol y Cir Torax(Mexico).* 2012;71(4):356-63.
 79. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O, Carole L, Lutz J, et al. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1998;84(1):1926-36.

80. Urschitz MS, Guenther A, Eggebrecht E, Wolff J, Urschitz-duprat PM, Schlaud M, et al. Snoring , Intermittent Hypoxia and Academic Performance in Primary School Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):464-8.
81. Prado F, Brockmann P. Estudio de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con enfermedades neuromusculares. *Neumol Pediatr*. 2008;3(1):18-24.
82. Data RP. Standards and Indications for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children. *ATS*. 1996;153(9):866-78.
83. Elmallah M, Bailey E, Trivedi M, Kremer T, Rhein LM. Pediatric Obstructive Sleep Apnea in High-Risk Populations: Clinical Implications. *Pediatr Ann*. 2017;46(11):e336–339.
84. Oztura I, Guilleminault C. Neuromuscular Disorders and Sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5(1):147-152.
85. Labanowski M, Schmidt-nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: Frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology*. 1996;47(1):1173-80.
86. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Davis IN, Polkey MI, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive. *Neurology*. 2001;57(1):153-6.
87. Gherardi M, Ambrosino N, Carpenè N. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults `*. *Eur Respir J*. 2009;34(2):444-51.
88. Krimsky WR, Leiter JC. Physiology of Breathing and Respiratory Control during Sleep. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(1):5-12.
89. Douglas NJ, White DP, Weil J V, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(1):286-9.
90. Douglas NJ, White DP, Weil J V, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic Ventilatory Response in Sleeping Adults 1 - 3. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(1):758-62.

91. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil J V, Clifford W. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. 1982;37(1):840-4.
92. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. Breathing Pattern and Eye Movement Density during REM Sleep in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(1):874-7.
93. Millman R, Knight H, Kline L, Shore ET, Chung D, Pack A. Changes in compartmental ventilation in association with eye movements during REM sleep. *J Appl Physiol*. 1988;65(1):1196-1202.
94. Lopes J, Tabachnik E, Muller N, Levison H, Bryan A. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol*. 1983;54(1):773-7.
95. Fitzpatrick MF, Mclean H, Urton AM, Tan A, Donnell DO, Driver HS. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J*. 2003;22:827-32.
96. Tabachnik E, Muller N, Bryan A, Levison H. Changes in ventilation during sleep in normal and chest wall mechanics adolescents. *J Appl Physiol*. 1981;51(1):57-564.
97. Perrin C, Unterborn J, Ambrosio C, Hill N. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve*. 2004;29(1):5-27.
98. Garg N, Park SB, Vucic S, Yiannikas C, Spies J, Howells J, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;88(6):474-83.
99. White JES, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients muscle weakness. *Eur Respir J*. 1995;8(1):807-14.
100. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1994;49(1):157-61.
101. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47(1):101-5.

102. Gurbani N, Pascoe JE, Katz S, Sawnani H. Sleep disordered breathing: Assessment and therapy in the age of emerging neuromuscular therapies. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(4):700-9.
103. Han MK, McLaughlin V V., Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation.* 2007;116(25):2992-3005.
104. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle and Nerve.* 2012;46(1):9-25.
105. Domínguez Flores ME, Luna Padrón E, Peñalosa Ochoa L, Galicia Amor S, Toral Freyre S, Baños Mejía BO, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones respiratorias en las enfermedades neuromusculares. *Neumol y Cir Torax(Mexico).* 2011;70(1):5-6.
106. Berry R, Brooks S, Quan A, Abreu M. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. version 2. Medicine AA of S, editor. USA; 2020. 33-50 p.
107. Muñoz-Perea C. Trastornos respiratorios durante el sueño y calidad de sueño en niños con malformaciones craneofaciales. 2019 p. 9-33.
108. Aboussouan LS, Mireles-cabodevila E. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Chest [Internet].* 2017;152(4):880-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.023>
109. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Review Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy , part 2 : respiratory , cardiac , bone health , and orthopaedic management. *Lancet Glob Heal [Internet].* 2018;4422(18):1-15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
110. Polat M, Sakinci O, Ersoy B, Gonul R, Yilmaz H. Assessment of Sleep-Related Breathing Disorders in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. . *J Clin Med Res.* 2012;4(5):332-7.

111. Excellence. NI for H and C. Motor neurone disease : assessment and management. 2022. p. 1-43.
112. Berry R, Wagner MH. Advanced PAP Modes and NPPV Titration. En: saunders, editor. Sleep Medicine Pearls. 3ra ed. USA; 2015. p. 399-409.
113. Katz SL, Gaboury I, Keilty K, Banwell B, Vajsar J, Anderson P, et al. Nocturnal hypoventilation : predictors and outcomes in childhood progressive neuromuscular disease. Arch Dis Child. 2010;95(12):998-1003.
114. Estivill Sancho E, Miró NR. Tratamiento con presión positiva continua en los trastornos respiratorios del sueño en los niños. Acta Otorrinolaringol Esp [Internet]. 2010;61(1):74-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(10\)71250-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(10)71250-4)