



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

ESPECIALIDAD EN:  
NEUMOLOGÍA

EFFECTIVIDAD DE UN MÉTODO SIMPLIFICADO PARA LA TITULACIÓN DE VENTILACIÓN  
MECÁNICA NO INVASIVA EN SUJETOS CON ENFERMEDADES  
RESTRICTIVAS RESPIRATORIAS

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**NEUMOLOGÍA**

PRESENTA  
**DR. RAYMUNDO JOSÉ HERNÁNDEZ STERN**

**TUTOR Y ASESOR:**  
DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017

1





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.

---

---

**SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”  
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

---

**DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA**  
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA  
MÉDICO ADSCRITO A LA CLÍNICA DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL DORMIR  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:**

- A mi padres por permitir lograr mis sueños realidad fuera de mi país donde he podido aprender la Neumología a un máximo nivel.
- A la Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga por ayudarme, enseñarme y guiarme en el mundo de los trastornos respiratorios del dormir, por ser una gran ser humano y excelente Neumólogo.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias porque creyeron en mí y me permitieron ser parte de su historia, así mismo por las facilidades y el buen trato que he recibido en México, gracias por formar tantos médicos dominicanos que puedan tener la oportunidad de regresar a ser líderes en su país.

*¡Gracias!*

## ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Planteamiento del problema	13
3. Justificación	13
4. Pregunta de Investigación	14
5. Hipótesis	14
6. Objetivos	15
7. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	15
b. Población en estudio	16
c. Metodología	17
d. Procesamiento y análisis estadístico	21
8. Definición de variables	22
9. Implicaciones éticas	23
10. Resultados	24
11. Discusión	28
12. Conclusiones	29
13. Referencias Bibliográficas	30
14. Anexos	31

## 1. INTRODUCCIÓN

El compromiso funcional respiratorio en las enfermedades respiratorias restrictivas se manifiesta por hipoventilación alveolar (hipoxemia e hipercapnia) debido a una disminución de la actividad de la bomba muscular ventilatoria, con pulmones estructuralmente sanos. Los pacientes con este tipo de afección respiratoria presentan un patrón de función pulmonar de tipo restrictivo con compromiso de los volúmenes pulmonares<sup>1</sup>. Se produce una disminución progresiva de la distensibilidad pulmonar y de la pared torácica. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) debe ser considerada como la herramienta terapéutica más importante en el manejo de dicha hipoventilación alveolar, estando los parámetros utilizados directamente relacionados a las características fisiopatológicas de la enfermedad a tratar. Si bien existe consenso de iniciar la VMNI cuando se ha desarrollado hipercapnia diurna, actualmente se observa una tendencia a iniciar la VMNI en períodos más tempranos, como cuando se constata hipoventilación nocturna<sup>2,3,4</sup>. En este sentido, se han planteado distintas formas de poner en marcha la VMNI, siendo todas ellas efectivas en su objetivo de mejorar el intercambio gaseoso, la calidad de vida, la sobrevida y la tasa de hospitalizaciones asociadas a la enfermedad<sup>4</sup>.

La ventilación mecánica no invasiva (VNI) ha dado sobradas pruebas de eficacia en pacientes con fallo ventilatorio crónico. La VNI domiciliar busca corregir la hipoventilación nocturna y diurna, y los síntomas asociados, para asegurar una SpO<sub>2</sub> adecuada. Las recomendaciones acerca de cuándo y cómo iniciar el soporte ventilatorio toma en cuenta distintas medidas fisiológicas que permiten cuantificar de manera objetiva el deterioro de la función respiratoria, para así poder optimizar la misma a la vez que se busca mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad.

Desde hace varios años disponemos de información acerca de los resultados de la VNI domiciliar en pacientes con enfermedades pulmonares restrictivas. Dicha información se obtuvo de trabajos prospectivos y descriptivos, donde se comprueba la mejoría en los índices de calidad de vida, reversión de las alteraciones gasométricas y disminución en las tasas de admisión hospitalaria<sup>5,6,7</sup>.

La VNI puede ser iniciada en el domicilio, en el hospital o en el laboratorio de sueño<sup>8,9</sup>. Los respiradores volumétricos fueron muy utilizados en el manejo de este tipo de falla ventilatoria. En la actualidad, existe una tendencia a ventilar por presión, gatillado por flujo, con la posibilidad de agregar fácilmente presión positiva al final de la espiración, modificar el flujo inicial (rise time) y programar el tiempo inspiratorio (ti). Los modos de presión más usados son la presión de soporte (PS) y la presión controlada (PC). Por mucho tiempo y hasta la actualidad, hay quienes recomiendan que la VNI puede iniciarse y ajustarse de manera empírica de acuerdo a la patología (modo ventilatorio, presiones, etc.), con el objetivo inicial de lograr una adaptación al procedimiento durante algunos días<sup>8,9</sup>. Cuando el paciente está adaptado se realizarán los ajustes finales de acuerdo a los objetivos ventilatorios. Sin embargo, con su generalización hemos observado una proporción no despreciable de pacientes con resultados poco satisfactorios, inclusive fracasos ventilatorios y esto a pesar de una técnica correcta. El porcentaje de estos fallos es variable según las distintas aplicaciones de la VNI, pudiendo estimarse entre un 5 y un 40%<sup>10</sup>. La explicación a esto reside en que, a diferencia de la ventilación por intubación o cánula de traqueotomía, la VNI presenta dos características únicas: El carácter no hermético del sistema (que da lugar a fugas) y el hecho de que este tipo de ventilación no puede ser considerado como un modelo unicompartmental dada la existencia de una resistencia variable suplementaria representada por la vía aérea superior (VAS)<sup>11</sup>. Esta particularidad puede explicar en gran medida los fracasos de la VNI.

Es por ello que la Academia Americana de Medicina del Sueño publicó en el 2010 el Documento del grupo de trabajo en VNI, donde recomienda la titulación con polisomnografía (PSG) como método para determinar los niveles adecuados de soporte ventilatorio nocturno en la hipoventilación alveolar crónica, proponiendo como ventajas la documentación de los efectos de la presión positiva en la calidad y etapas del sueño, eventos obstructivos de la VAS, ventilación e intercambio gaseoso<sup>12</sup>. En concordancia, el grupo SomnoNIV<sup>13,14</sup> publicó una serie de recomendaciones adicionales para el manejo óptimo de los pacientes tratados con VNI domiciliaria, basadas en el control de asincronías paciente ventilador (de acuerdo al tipo y modo ventilatorio) y el control de fugas, apoyándose en la realización de poligrafía o polisomnografía ventilatoria. Sin embargo y como es sabido, la PSG es un método caro, complejo, poco disponible y que necesita personal altamente capacitado, lo que dificulta su uso como herramienta de primera mano en la titulación de la VNI de pacientes con hipoventilación alveolar crónica. Por tal motivo, necesitamos herramientas de titulación simplificada que nos resuelvan lo anteriormente expuesto.

## LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

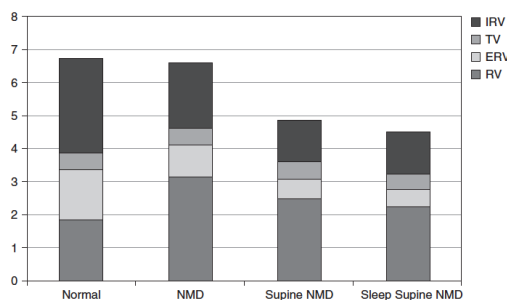
Las enfermedades neuromusculares (ENM) son aquellas que tienen daño en la unidad motora en cualquiera de sus niveles (Torres-Fraga, 2012), ya sea en la neurona motora, las raíces nerviosas, los nervios periféricos, la placa neuromuscular o los músculos como se muestra en la **Figura 1** (Cau, George, & Guilleminault, 2011). Se caracterizan por una disfunción muscular progresiva que conlleva a una pérdida de la deambulación, postración prolongada y trastornos de la deglución (Perrin, 2004). Debido a la disfunción antes descrita, los pacientes presentan debilidad de los músculos inspiratorios con la consecuente ventilación alveolar inefectiva, así como debilidad de los músculos espiratorios y la respectiva dificultad en el aclaramiento de las secreciones bronquiales. Ello a su vez desemboca en falla respiratoria, la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes (Ambrosino, 2009). Es por esto que estas enfermedades son conceptualizadas como aquellas que poseen un patrón de función pulmonar restrictivo con compromiso de los volúmenes pulmonares a consecuencia de la disminución progresiva de la distensibilidad pulmonar y la pared torácica (Fanburg, 1994).

Neurona motora superior	Médula espinal	Raíces y nervios periféricos	Unión neuromuscular	Fibra muscular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía hipóxica perinatal</li> <li>• Parálisis cerebral infantil</li> <li>• Lesiones cerebrales traumáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliomielitis y síndrome postpolio</li> <li>• Atrofia muscular espinal</li> <li>• Esclerosis lateral amiotrófica</li> <li>• Malformación de Arnold Chiari</li> <li>• Siringomielia y siringobulbia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain Barré</li> <li>• Enfermedad Charcot-Marie-Tooth</li> <li>• Varicela Zoster, beriberi, síndromes paraneoplásicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Miastenia gravis</i></li> <li>• Síndrome de Lambert-Eaton</li> <li>• Síndromes miasténicos congénitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Pompe</li> <li>• Distrofia de Duchenne</li> <li>• Distrofia de Becker</li> <li>• Distrofia de cintura escapular</li> <li>• Miotonía congénita</li> <li>• Distrofia miotónica</li> <li>• Miopatías metabólicas</li> <li>• Miopatías congénitas</li> <li>• Miopatías inflamatorias</li> </ul>

**FIGURA 1.** Enfermedades musculares clasificadas según el sitio de la placa motora afectada. Reproducido de (Torres-Fraga, 2012)

El mecanismo fisiopatológico para dichas alteraciones se muestra en la **Figura 2** y se sustenta en que la disminución de la fuerza inspiratoria secundaria a la debilidad diafragmática aumenta considerablemente el volumen residual disminuyendo importantemente el volumen de reserva espiratorio y con ello la capacidad vital. Estos cambios en los volúmenes pulmonares interfieren con la capacidad corporal de eliminar dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) generando hipoventilación (Aboussouan, 2014). Sin embargo, los pacientes con ENM presentan alteraciones anatómico-fisiológicas que favorecen el desarrollo de hipoventilación durante el dormir en mucho mayor grado, tal como lo son: (a) debilidad diafragmática y el resto de los músculos respiratorios; (b) deformidades de la caja torácica y la columna vertebral; (c) Debilidad de los músculos dilatadores de la faringe; (d) obesidad y (e) alteraciones craneofaciales (Piper, Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation, 2002). Es importante destacar la gran diferencia que existe en los niveles de hipoventilación entre las distintas enfermedades neuromusculares debido a que (a) los músculos no se afectan todos en el mismo grado; (b) el involucramiento de los músculos respiratorios pueden aparecer de manera temprana o tardía en el transcurso de la enfermedad; (c) la enfermedad puede ser

aguda o progresar lentamente como se observa en la **Figura 3** y (d) el daño muscular puede ser reversible o recurrente(Lisboa, 2003)



**FIGURA 2.** Cambios en los volúmenes pulmonares en las enfermedades neuromusculares comparando (de izquierda a derecha) pacientes normales, con ENM, ENM en posición supina y ENM en posición supina durante el sueño. Reproducido de (Aboussouan, 2014).

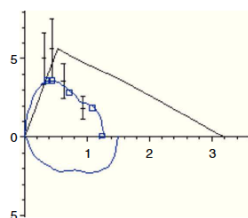
Rapidly progressive	Variable progression	Slowly progressive or nonprogressive
Motor neurone disease/ALS DMD (in teenage years)	Limb girdle MD Myopathies Nemaline Metabolic Merossin negative congenital muscular dystrophy	Previous poliomyelitis Facio scapulo humeral MD Type III SMA Central hypoventilation Spinal cord injury

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; DMD: Duchenne muscular dystrophy; SMA: spinal muscular atrophy; MD: muscular dystrophy.

**FIGURA 3.** Clasificación de las ENM según la velocidad de progresión. Traducido y reproducido de (Shneerson, 2002).

Pese a que son enfermedades poco prevalentes y en su mayoría consideradas “huérfanas” (Emery, 2002), los costos asociados a las enfermedades neuromusculares se han calculado en diez veces más que los gastos en salud de un paciente en el mismo rango de edad (Thayer, 2017). Así mismo, los costos asociados al tratamiento de la enfermedad son hasta cinco veces mayores comparando el inicio con etapas más avanzadas de la misma (Ryder, 2017). Por ello, el iniciar tratamiento de forma oportuna y en etapas clínicas tempranas, se vuelve de suma importancia. El objetivo de la valoración neumológica de todo paciente con ENM es determinar el grado de repercusión en la función pulmonar y la velocidad de progresión de la enfermedad (Hull, 2012). Las pruebas de función respiratoria recomendadas son: (a) espirometría; (b) Presión Inspiratoria y Espiratoria Máxima ( $PI_{MAX}$  y  $PE_{MAX}$ ) y (c) Flujo pico de tos (FPT) mismas que se sugiere se realicen con frecuencia anual mientras no se detecten alteraciones en las mismas (Martinez-Carrasco, 2014). Una vez que se detectan alteraciones y hasta que la Capacidad Vital Forzada (FVC) sea mayor al 60% o  $PI_{MAX}$  y/o  $PE_{MAX}$  caigan pero se mantengan por encima de 60mmHg se recomienda realizar dichas pruebas con frecuencia semestral, misma que se sugiere se cambie a trimestral cuando los valores obtenidos por el paciente caigan por debajo de los límites previamente mencionados(Sharma, 2009).

Como se muestra en la **Figura 5** a espirometría realizada por pacientes con ENM presenta un aspecto redondeado debido a la debilidad presentada por los músculos espiratorios durante el esfuerzo(Martinez-Carrasco, 2014). Dicha curva se ve modificada con la aparición de una meseta en la curva de flujo inspiratorio y oscilaciones en la misma cuando la ENM comienza a afectar la musculatura de la vía aérea superior (Vincken, 1986). Normalmente, el cambio en FVC entre la posición sedente y el decúbito supino no debe de variar más del 10%. Sin embargo, dada la debilidad diafragmática característica de este grupo de enfermedades permite generar un factor pronóstico de hipoventilación cuando la variación de FVC es mayor al 20%. Adicionalmente, la capacidad vital es utilizada hoy en día como un parámetro de susceptibilidad a infección cuando disminuye por debajo de un 1.11L e incluso como un factor pronóstico en los pacientes con ENM(Gozal, 2000). Desafortunadamente la capacidad vital es un marcador tardío de involucramiento muscular, ya que aparece hasta que esta es demasiado pronunciada, además de que sus valores pueden verse seriamente influenciados por la calidad de la maniobra y la cooperación del paciente(Martinez-Carrasco, 2014).





**FIGURA 5.** Curva flujo volumen clásica de un paciente con enfermedad neuromuscular e involucramiento de los músculos respiratorios. Reproducido de (Martinez-Carrasco, 2014)

Ante la limitante de la FVC para evaluar la fuerza muscular, Black desarrolló en la década de los setenta una técnica que permite medir la fuerza que ejercen los músculos inspiratorios y espiratorios contra un ocluidor situado en la boca. Al pedirle al paciente que realice inspiraciones y espiraciones máximas en menos de un segundo cada uno contra un ocluidor, se eligen las dos mejores maniobras de al menos 3 intentos (y un máximo de 8) para obtener los valores de  $PI_{MAX}$  y  $PE_{MAX}$ . Mientras que  $PI_{MAX}$  evalúa la fuerza diafragmática, la  $PE_{MAX}$  mide la fuerza de los músculos abdominales e intercostales (Black, 1971). Con valores de normalidad que varían según el sexo y la edad, se ha observado que la disminución de estos valores en las ENM se observa de manera similar en ambos parámetros por debajo de los -80mmHg y +80mmHg respectivamente(ATS/ERS, 2002).

Por último, el FPT es un parámetro sencillo de medir a través de un flujómetro que evalúa el flujo espiratorio máximo a través de una boquilla. Tras solicitarle al paciente que realiza un esfuerzo de tos forzado en un mínimo de 4 intentos (y un máximo de 8), se elige el máximo obtenido como método para valorar el movimiento coordinado de los músculos inspiratorios y espiratorios. Todo valor menor a 270ml/min en situaciones tanto agudas como crónicas permiten evaluar la capacidad del paciente para eliminar secreciones y determinar si requiere o no de técnicas de tos asistidas(Martinez-Carrasco, 2014).

## HIPOVENTILACIÓN EN PACIENTES NEUROMUSCULARES

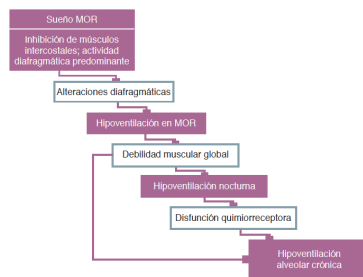
En individuos sanos el intercambio gaseoso se mantiene en equilibrio mediante el ajuste de la ventilación alveolar en relación a la tasa metabólica, la cual disminuye durante el sueño en sujetos sanos con una reducción concomitante en la ventilación minuto alrededor del 10-15%. Por ello, existe un aumento normal de  $PaCO_2$  de 4-7mmHg durante el sueño en sujetos sanos; al despertar, un paciente sano elimina dicho exceso de  $PaCO_2$ . (Piper, 2014).

Durante la vigilia, la hipoventilación se define como una  $PaCO_2$  mayor a 45 mmHg a nivel del mar y se desarrolla cuando la ventilación alveolar resulta insuficiente para alcanzar la demanda metabólica, obteniendo como resultado un desequilibrio entre la producción metabólica y la eliminación ventilatoria del dióxido de carbono ( $CO_2$ ). En general, la etiología de la hipoventilación alveolar puede atribuirse a dos causas principales: (a) Una mala distribución de la ventilación con respecto a la perfusión capilar pulmonar, es decir un aumento del espacio muerto anatómico y/o fisiológico independiente del nivel total de ventilación y puede ocurrir incluso en circunstancias en las que la ventilación total está a un nivel elevado (Berger, 2014); y (b) una caída en la ventilación alveolar por reducción de la ventilación, evaluado a través de la siguiente fórmula:  $V_A = (k * V_{CO_2})/PaCO_2$  Donde  $V_A$  es la ventilación alveolar;  $V_{CO_2}$  es la tasa de metabólica de producción de  $CO_2$ ;  $PaCO_2$  es la tensión arterial del dióxido de carbono y k es una constante(Piper, 2014).

Durante el sueño fisiológico, la posición supina condiciona un desplazamiento cefálico del diafragma disminuyendo la capacidad inspiratoria de este; asimismo, la inhibición de la musculatura de Carbono ( $PaCO_2$ ) (Torres-Fraga, 2012). Como se comentó previamente, la hipoventilación propia de las ENM se observen en mayor grado durante el sueño, generándose desaturación e hipercapnia nocturna, y cuya instauración aguda o crónica dependerá de la enfermedad neuromuscular en sí(Vazquez-Sandoval, 2009) tal y como se muestra en la **Figura 4**. Estos cambios generan un espectro de síntomas adicionales a los generados por la debilidad muscular per se, como se muestra en la **Figura 5**.

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

**FIGURA 4.** Mecanismo de hipoventilación en enfermedades neuromusculares. Reproducido de (Torres-Fraga, 2012)



**FIGURA 5.** Síntomas sugestivos de hipoventilación. Reproducido de (Martinez-Carrasco, 2014)

En general, los trastornos de hipoventilación asociados al sueño ocurren por una ventilación alveolar insuficiente resultando en una elevación del PaCO<sub>2</sub>, siendo en muchos casos la manifestación inicial de la hipoventilación alveolar antes del desarrollo de la hipercapnia crónica durante la vigilia. Estos eventos de hipoventilación relacionados con el sueño varían desde eventos transitorios cortos hasta eventos sostenidos más prolongados, independientemente de la etiología o duración del evento. Para definir este fenómeno de hipoventilación, la Academia Americana de Medicina del Dormir (AASM) establece los siguientes criterios (AASM, 2017): PCO<sub>2</sub> arterial mayor a 55mmHg por más de 10 min, medido por vía transcutánea o al final de espiración como subrogados. Asimismo puede ser un incremento de más de 10mmHg de PCO<sub>2</sub> arterial, del valor en supino y despierto, a un valor excedente de más de 50mmHg por más de 10 minutos. Es importante mencionar que aun cuando la desaturación arterial de oxígeno a menudo está presente, no es necesaria para integrar el diagnóstico.

La evaluación clínica de pacientes en riesgo de desarrollar hipoventilación se puede realizar mediante el análisis de gases en sangre arterial con el fin de determinar si la PaCO<sub>2</sub> está elevada y si se trata de una situación aguda o crónica, también podemos evaluar con ellos el pH, PaCO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub> que representan los valores medidos, así como el bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) y el exceso de base. Hasta la fecha, este método sigue siendo el estándar de referencia para evaluar la hipoventilación diurna. Sin embargo, las punciones arteriales nocturnas repetidas no son un método práctico ni apropiado para evaluar de forma rutinaria las alteraciones en dichos parámetros. Actualmente contamos con métodos no invasivos, más sencillos y aceptables como la medición de CO<sub>2</sub> al final de la espiración y el monitoreo transcutáneo del dióxido de carbono (Storre, 2007). Ambos son ampliamente utilizados en el diagnóstico de la hipoventilación del sueño y en la medición de la respuesta a la terapia de presión positiva.

La medición de dióxido de carbono de final de espiración expresa la relación entre PaCO<sub>2</sub> y P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> la cual depende del espacio muerto alveolar (V<sub>DA</sub>) y del volumen corriente (V<sub>T</sub>) del individuo, es decir:  $P_{ET}CO_2 = (1 - V_{DA}/V_T) \cdot PaCO_2$ . En individuos sanos despiertos, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> es equivalente a los valores de PaCO<sub>2</sub>, excepto durante el sueño donde debido a la disminución fisiológica en el volumen corriente se produce un aumento en el gradiente [PaCO<sub>2</sub>- P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>] debido a la mayor relación entre el V<sub>DA</sub> y el V<sub>T</sub>. Durante la ventilación no invasiva controlada por volumen, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> se considera poco confiable al ocurrir fugas, obstrucción de la vía aérea superior o asincronías entre el ventilador y el paciente. En ventilación no invasiva controlada por presión, los flujos elevados necesarios para alcanzar valores de presión preestablecidos interfieren con la viabilidad de las mediciones de P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>. La única excepción en la que la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> puede ser fiable es la ventilación invasiva en pacientes neuromusculares sin trastornos pulmonares subyacentes a través de traqueostomía y un manguito inflado (Piper, 2014). En cambio, la medición transcutánea de CO<sub>2</sub> (P<sub>TC</sub>CO<sub>2</sub>), el otro método descrito para la medición de CO<sub>2</sub>, se basa en la observación de que el CO<sub>2</sub> tiene una alta solubilidad en los tejidos y se difunde fácilmente a través de la piel. Existe una buena correlación entre los valores de P<sub>TC</sub>CO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>, ya que no se ve afectada por la edad, cambios en la estructura de la piel o IMC y puede ser utilizada en pacientes con VMNI (Sanders, 1994).

## VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

Hace casi 100 años, Drinker y Shaw pusieron en marcha el “pulmón de acero”, el primer sistema efectivo de ventilación mecánica, basados en proporcionar presión negativa a pacientes con dificultad respiratoria (Díaz, 2013). La epidemia de polio de la década de los treinta y cuarenta, dio pie a la generación de nuevos dispositivos más pequeños y prácticos que pudieran ser utilizados en domicilio ya fuera en forma de chalecos o ponchos (Barr, 2010). Y fue la diseminación de las campañas de vacunación de esta misma epidemia, en conjunto con el desarrollo de la ventilación mecánica por presión positiva, la que dio pie a la disminución en el uso de ventilación mecánica domiciliaria. No fue hasta 1983 que Roberts reportó la mejoría en las tasas de mortalidad y calidad de vida de una cohorte de 222 pacientes traqueostomizados seguidos a lo largo de 20 años en tratamiento con ventilación mecánica domiciliaria (Robert, 1983), que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) cobró relevancia e inició su desarrollo.

Definido como la ventilación mecánica entregada a los pulmones utilizando técnicas que no requieran la colocación de un tubo endotraqueal (Mehta, 2001), la VMNI recobró importancia con Sullivan quien colocó presión positiva intermitente por primera vez en pacientes con apnea obstructiva del sueño (Sullivan, 1981) y posteriormente en 1987 cuando Delaubier y Rideau introdujeron la técnica de ventilación con presión positiva intermitente a través de una interfaz de mascarilla nasal en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (Delaubier, 1987), la VMNI surgió como un abordaje terapéutico domiciliario útil y estrechamente ligado a los trastornos del dormir y las ENM. Tras diversas publicaciones en la década de los noventa que demostraban el aumento en la sobrevivencia de los pacientes con hipoventilación crónica que utilizaban VMNI en su domicilio, no fue hasta 1999 que el *American College of Chest Physicians* publicó las primeras guías estandarizadas sobre las indicaciones clínicas de la VMNI en la insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hipoventilación nocturna (ACCP, 1999). Dicho documento integra además el uso de mascarillas nasales y la pulsioximetría nocturna como herramientas de monitorización útiles en estos pacientes. Esta evolución en conjunto con el desarrollo de la ventilación con doble nivel de presión (BiPAP) dio pie a transicionar la VMNI del paciente respiratorio crónico al agudo y su posterior diseminación a terapias intermedias y hospitales de todo el mundo (Díaz, 2013).

El estudio Eurovent (Lloyd, 2005) generó una encuesta de uso de ventilación mecánica domiciliaria en 16 países Europeas donde se demostró que las ENM representan el 35% de los pacientes con ventilación crónica. De éstos, el 60% de ellos reciben ventilación por mascarilla nasal mientras que el 40% utilizan mascarilla facial y cerca de la mitad de los pacientes con VMNI utilizan BiPAP. La ventilación mecánica no invasiva ha mostrado que alivia los síntomas de somnolencia diurna y cefalea de las ENM (Simonds, 1995), así como mejorar la capacidad intelectual y mejorar el intercambio gaseoso incluso en estudios de seguimiento de más de 5 años (Leger, 1994). La cohorte más representativa hasta el momento, de 124 pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne mostró hace varios años que el uso de VMNI disminuye importantemente la mortalidad (Ishikawa, 2011). Mas aún, existen múltiples estudios que demuestran mejoras en la calidad de vida (Nauffal, 2002) y disminución en las tasas de admisión hospitalaria (Chevrolet, 2003). Como ejemplo, estudios recientes han demostrado los efectos positivos a largo plazo de la VMNI en niños con NMD. Mellies y colaboradores informaron que en 30 niños y adolescentes con NMD de diversas etiologías, la VMNI a largo plazo normalizó el intercambio gaseoso nocturno y diurno y el sueño y que los efectos persistieron durante  $25.3 \pm 12.7$  meses (Mellies, 2003). Otros estudios recientes han comprobado estos hallazgos como se resume en la **Figura 5**, aunque solo uno de ellos – Schonhofer et al. – cuenta con grupo control.

Authors	No. of patients	Disease	Type of ventilator	NIV duration	Effects
Kerby et al <sup>8</sup>	5	NM	Volume	3 months	↓ symptoms ↑ diurnal PaO <sub>2</sub> ↓ diurnal PaCO <sub>2</sub>
Ellis et al <sup>9</sup>	5	NM	Volume	3-12 months	↑ diurnal PaO <sub>2</sub> ↓ diurnal PaCO <sub>2</sub> ↑ nocturnal SaO <sub>2</sub>
Leger et al <sup>9</sup>	276	105 kyphoscoliosis 80 post-TB 16 NM 75 others	Volume	> 3 years	Improved sleep quality ↑ PaO <sub>2</sub> and ↓ PaCO <sub>2</sub> in kyphoscoliosis and TB ↓ days hospitalized Lower costs
Amrane et al <sup>12</sup>	14	8 NM 6 kyphoscoliosis	Volume	3 years	↑ diurnal PaO <sub>2</sub> ↓ diurnal PaCO <sub>2</sub> Nocturnal SaO <sub>2</sub>
Baydur et al <sup>14</sup>	79	75 NM 4 kyphoscoliosis	48 positive pressure 31 negative pressure	46 years	Improvement in symptoms in 67% of patients ventilated with positive pressure
Schonhofer et al <sup>11</sup>	20	Post-TB Kyphoscoliosis (10 controls)	Volume Positive pressure	3 months	↑ duration of exercise ↑ breathing with inspiratory threshold loading Improved PaO <sub>2</sub> and PaCO <sub>2</sub> No change in controls

NM: neuromuscular; TB: tuberculosis.

**FIGURA 5.** Efectos de la ventilación mecánica en enfermedades restrictivas. Adaptado y traducido de (Lisboa, 2003)

Los mecanismos por los cuales la VMNI produce efectos favorables en los pacientes con ENM son diversos pero pueden resumirse en cuatro: (a) el reposo de los músculos respiratorios; (b) la mejoría en la respuesta central al CO<sub>2</sub>; (c) los cambios en la mecánica respiratoria y (d) mejoría en la arquitectura del sueño (Turkington, 2005). El primer mecanismo parte del principio de que los músculos inspiratorios se encuentran en un estado de "fatiga crónica" misma que es revertida por la asistencia ventilatoria proporcionada (Hill, 1992). El segundo mecanismo se debe a la mejoría en la hipoventilación durante el sueño gracias a la VMNI, reinstaurando nuevamente el nivel basal de CO<sub>2</sub> de los pacientes (Annane, 1999). Adicionalmente, el apoyo ventilatorio permite reclutar áreas atelectasiadas y mejorar la distensibilidad pulmonar de los pacientes con ENM y explicando así el tercer mecanismo propuesto. Dado que ninguno de estos mecanismos explica por sí solo los beneficios encontrados en los pacientes que se apegan a la terapia ventilatoria, surge la teoría de que las principales ventajas de la VMNI se debe a que disminuye la fragmentación del sueño. Dicha teoría explica incluso la mejoría en los principales síntomas reportados por los pacientes incluyendo somnolencia diurna, fatiga, cefalea matutina y disfunción cognitiva (Lisboa, 2003).

## TITULACION DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

Como previamente se mencionó, la VMNI en pacientes neuromusculares es iniciada con la intención de normalizar la ventilación nocturna, el intercambio gaseoso diurno y mejorar los síntomas de fatiga y mejorar la sobrevivencia de los pacientes. Por ello, el consenso para indicaciones clínicas de VMNI en pacientes con falla respiratoria crónica sugiere el uso de la VMNI en la NMD si el paciente tiene síntomas como fatiga, cefalea matutina y uno de los siguientes: (a) PaCO<sub>2</sub> de 45 mm Hg o mayor; (b) saturación nocturna de oxígeno de 88% o menos durante 5 minutos consecutivos; (c) presiones inspiratorias máximas inferiores a 60cmH<sub>2</sub>O o FVC inferiores al 50% del predicho (ACCP, 1999).

El nivel de presión entregado por medio de NIV se establece en base a la comodidad, el intercambio gaseoso nocturno y al despertar del paciente. La mala programación de los parámetros ventilatorios puede generar una mala adaptación a la ventilación mecánica y con ello no presentar mejoría de los trastornos respiratorios, fragmentar el sueño y no tener impacto en de la calidad de vida. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que la ventilación nocturna puede fraccionar el sueño por tres mecanismos: (a) por sí misma; (b) cuando se producen fugas de aire; o (c) si ocurren asincronías del paciente con el ventilador. Desafortunadamente, la mayoría de las fugas son inevitables durante la VMNI, pero pueden compensarse parcialmente especialmente mediante ventiladores de presión.

Las asincronías paciente-ventilador no pueden ser reconocidas con una inspección clínica o evaluando el confort y sincronía del paciente despierto ya que, al contrario de la hipoventilación y otros trastornos respiratorios durante el sueño, pueden no estar asociadas con cambios significativos en la PCO<sub>2</sub> transcutánea o saturación de oxígeno. Por ello, la monitorización de la ventilación durante el sueño con una poligrafía ventilatoria o una polisomnografía, es esencial para identificar las asincronías paciente ventilador y obtener un ajuste adecuado del ventilador. En general, estas asincronías pueden ser causadas por (a) esfuerzos ineficaces, (b) ajustes realizados a los parámetros; o (c) por el modo de ventilación (Kennedy, 2009).

Si se llegan a detectar esfuerzos ineficaces, la presión se fija en el nivel óptimo entre asincronías y ventilación. Asimismo, se establece una frecuencia respiratoria de respaldo equivalente a dos respiraciones debajo de la frecuencia respiratoria espontánea (RR) del paciente. La sensibilidad de disparo se ajusta para mantener un equilibrio entre el esfuerzo y el disparo automático. El tiempo inspiratorio (Ti) se suele extrapolar de RR suponiendo una relación inspiratoria a espiratoria de 1: 2. Si se utiliza un modo de ciclo de flujo, se establece un tiempo inspiratorio máximo. Debido a esto, se ha observado que el modo ciclado por tiempo  $t_{i}$  se

asocia con menos asincronías paciente-ventilador, por lo que la ventilación controlada por presión, es la modalidad preferida de VMNI nocturna en nuestro Instituto, al haber demostrado ser uno de los modos mejor tolerados en pacientes con ENM. Sin embargo, es importante tener una selección adecuada de los parámetros en este modo con el fin de evitar un aumento de las fugas espiratorias o una activación de los músculos espiratorios con un aumento de las asincronías.

Dado que el uso de ventiladores en un ambiente no asistido puede estar asociado con un deterioro de la calidad de la ventilación, con un aumento en las fugas de aire. Por lo tanto, puede ser útil extender el control de los efectos de la NVI en el hogar donde las condiciones de ventilación y sueño pueden ser diferentes de las del hospital o laboratorio.

Actualmente, las ventajas que ofrece la VMNI en las ENM varían de manera importante dependiendo de la enfermedad en sí. Pese a que ha demostrado su efectividad, la instauración de este tratamiento – y los ajustes que requiere – varían con cada una de las enfermedades neuromusculares: desde las interacciones del paciente con el ventilador hasta los parámetros de seguimiento y éxito de la terapéutica (Shneerson, 2002). Y dado que la mayoría de los estudios clínicos aleatorizados requeridos para ello nunca lograrán aprobación por un comité de ética, la investigación en esta área es necesaria y relevante (Lisboa, 2003).

Pese a que existe un consenso en iniciar la VMNI cuando el paciente ha desarrollado hipercapnia diurna(ATS, 2004), hay estudios realizados hace más de 10 años en los que se mostró que iniciar la ventilación en periodos más tempranos mejora de manera significativa diversos parámetros clínicos (Ward, 2005). Por ello, las recomendaciones sugieren iniciar el tratamiento con VMNI desde la instauración de la hipoventilación nocturna (Windisch, 2010).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) es el estándar de tratamiento para la Hipoventilación Alveolar Crónica asociada a enfermedades restrictivas del sistema respiratorio y ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

Las recomendaciones para la instalación de la VMNI no son uniformes entre los grupos que atienden a estos enfermos en diferentes partes del mundo. En un extremo, la Academia Americana de Medicina del Sueño recomienda realizar una rigurosa monitorización por medio de polisomnografía supervisada con ajuste manual de la programación del ventilador y en el otro, los grupos Respiratorios Europeos recomiendan iniciar con una programación predefinida de acuerdo a la entidad patológica, monitorizado en forma simplificada y con los ajustes subsecuentes necesarios para cumplir con los objetivos de la VMNI, para ello, se ha calculado que se requiere un promedio de 3 monitorizaciones simplificadas, finalmente, grupos de rehabilitación no utilizan monitorización nocturna de la efectividad de la VMNI. A pesar de estas diferencias, la VMNI ha mostrado ser efectiva en todos los grupos.

En nuestro medio, la VMNI se ofrece a un número creciente de pacientes. En la mayor parte de los centros que tratan enfermedades restrictivas respiratorias no se dispone de un laboratorio con los recursos necesarios para la óptima titulación de VMNI en forma manual y supervisada. En nuestro servicio, la demanda ha saturado la capacidad de atención, por lo que métodos adecuados a nuestros recursos son pertinentes.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

La VMNI es un tratamiento aceptado para la hipoventilación relacionada a enfermedades respiratorias restrictivas (deformidades de la caja del tórax y enfermedades neuromusculares) que ha demostrado múltiples beneficios.

En nuestro servicio, la demanda de atención por esta causa ha crecido constantemente en los últimos 5 años. Los procedimientos que usan formas de titulación estrictas por medio de polisomnografía requieren recursos costosos, alto nivel de competencia técnica y tienen listas de espera considerable.

Ante la creciente demanda de atención en estos grupos, es necesaria la optimización de los recursos disponibles para otorgar un tratamiento oportuno.

Realizar esquemas simplificados y menos costosos que puedan ser implementados en sitios con recursos limitados y ser llevados a cabo por los médicos a cargo de estos servicios, podría beneficiar a los sujetos que no tienen el acceso a la atención en servicios de alta especialidad.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿ Es posible generar un método simplificado que sea útil para la titulación de ventilación mecánica no invasiva en sujetos con enfermedades restrictivas respiratorias?

¿Cuál es la efectividad de un método simplificado que sea útil para la titulación de ventilación mecánica no invasiva en sujetos con enfermedades restrictivas respiratorias?

#### **5. HIPÓTESIS**

En sujetos con hipoventilación asociada a enfermedad restrictiva respiratoria, un mes de tratamiento con VMNI titulada por medio de un procedimiento simplificado disminuirá la presión parcial de bióxido de carbono nocturno promedio en por lo menos 5 mmHg del valor basal.

## 6. OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

Evaluar la efectividad de un método simplificado para la titulación de VMNI en sujetos con enfermedades respiratorias restrictivas.

### **Objetivos secundarios:**

- Construir un montaje poligráfico simplificado para la titulación diurna de VMNI.
- Realizar titulación de VMNI en forma diurna usando un montaje poligráfico simplificado y los datos generados en un equipo de ventilación domiciliaria.
- Evaluar la presión parcial de Bióxido de Carbono diurna y nocturna tras un mes de tratamiento con VMNI domiciliaria nocturna y compararla con la presión parcial en condiciones basales.

### Objetivos secundarios:

- Comparar la calidad de vida relacionada a la salud antes y después de un mes de tratamiento con VMNI nocturna a través del SF-36.

Comparar los síntomas relacionados a hipoventilación antes y después de un mes de tratamiento con VMNI nocturna.

## 7. MATERIAL Y METODOS:

### a. DISEÑO DEL ESTUDIO

#### **DISEÑO EXPERIMENTAL**

#### **1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

FAVOR DE INDICAR EL TIPO DE ESTUDIO

**PRE-EXPERIMENTAL**

**LONGITUDINAL**

**PROSPECTIVO**



## **b. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **A) Lugar del estudio**

Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

### **B) Descripción de la población de estudio**

#### **Sujetos:**

Adultos (18 años o mayores), género indistinto.

Con hipoventilación diurna o nocturna asociada a enfermedades respiratorias restrictivas (deformidades de caja del tórax ó enfermedad neuromuscular) enviados a la clínica de trastornos respiratorios del dormir del INER.

#### **Criterios de inclusión y exclusión:**

##### **Criterios de inclusión:**

Se incluirán adultos enviados a la clínica de sueño por enfermedades restrictivas respiratorias.

Con indicación de VMNI nocturna: Insuficiencia Respiratoria Crónica Hipercápnica ó Hipoventilación nocturna.

##### **Criterios de exclusión:**

Sujetos referidos a través de la oficina de convenios.

Sujetos en condiciones de insuficiencia respiratoria aguda o descompensación de cor pulmonale crónico.

Uso de Ventilación Mecánica domiciliaria en cualquier modalidad

## **c. METODOLOGÍA**

### **1. 1ª FASE**

Durante la primera etapa del estudio se llevará a cabo la construcción de un sistema para la realización de un montaje de poligrafía simplificada que permita monitorizar las siguientes variables en tiempo real:

- Capnografía transcutánea.
- Curva de flujo respiratorio del equipo de VMNI y/o neumotacógrafo proximal a la mascarilla.
- Volumen corriente en mL.
- Fuga en litros por minuto.
- Presiones de mascarilla.
- Movimientos de tórax y abdomen por pletismografía por inductancia respiratoria.
- Oximetría de pulso.

Los objetivos de la titulación de VMNI por medio de este sistema se describen más adelante. Este sistema será construido y probado en un grupo de voluntarios sanos antes de iniciar el reclutamiento de los sujetos de estudio.

### **2. 2ª FASE**

Una vez que se construya y pruebe el método de titulación diurna de VMNI se procederá al reclutamiento.

A los sujetos que cumplan con los criterios de selección se les explicará detalladamente los objetivos y procedimientos del estudio y se les invitará a participar. Se procederá a realizar la firma del consentimiento informado (anexo 1), de acuerdo a buenas prácticas clínicas.

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

- Disnea, la cual se calificará a través de la escala de disnea modificada del MRC (Medical Research Council) que se describe adelante. (anexo 2)
- Cefalea matutina, considerando como síntoma relevante cuando se refiera por lo menos una vez a la semana.
- Ortopnea, considerando como síntoma relevante cuando se refiera por lo menos una vez a la semana.
- Apneas presenciadas, considerando como síntoma relevante cuando se refiera que han sido observadas en cualquier ocasión por su familiar.

- Somnolencia excesiva diurna (SED), a través de la escala de somnolencia diurna de Epworth, que se describe más adelante (anexo 2). Se considerará como SED a una calificación de 10 o más puntos en esta escala.
- Se realizará la valoración de funcionalidad en las actividades de la vida diaria a través del índice de Barthel en su versión validada al español que se describe más adelante (anexo 2).
- Se procederá entonces a realizar la antropometría colectando las siguientes variables: Peso, talla, brazada en caso de incapacidad para la bipedestación, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria. La valoración clínica de la fuerza en cada grupo muscular se hará por medio del Escala de fuerza muscular modificada del MRC (Medical Research Council) (11) para músculos proximales y distales de las cuatro extremidades. Esta escala se describe más adelante (anexo 2). Finalmente, se realizará la aplicación del cuestionario de calidad de vida relacionada a la salud, SF-36 (anexo 2). Se solicitará al laboratorio de fisiología espirometría simple, presiones respiratorias máximas y gasometría arterial en reposo, en caso de que hasta ese momento no se hayan realizado.

Al final de la primera consulta se agendará una cita para la realización de una capnografía trascutánea nocturna, en caso de no contar con ella (hipoventiladores crónicos) y a la mañana siguiente se realizará la **titulación de VMNI**. Ésta será programada dentro de las 2 semanas posteriores a la primera entrevista y se realizará de la siguiente manera:

- Se citará al paciente a las 08:30 a.m. con un familiar acompañante, con ropa cómoda y luego de haber tomado un desayuno ligero, por lo menos una hora antes de la cita. Se debe cumplir por lo menos, con una hora de ayuno antes de colocar presión positiva en la vía aérea.
- Se colocará en la cama de alguna habitación de la clínica de TRD del INER, en decúbito dorsal o semifowler de acuerdo a la tolerancia.
- Se realizará la medición para la adecuada selección de la mascarilla oronasal.
- Se instrumentarán señales para la monitorización respiratoria en forma espontánea, es decir, sin el uso del dispositivo de presión positiva.
- Tras media hora de registro en condiciones basales, se colocará el equipo de VMNI.
- Se ajustarán las variables de VMNI: Presión espiratoria, presión inspiratoria, frecuencia respiratoria, tiempo inspiratorio, disparo y ciclado de acuerdo a la tolerancia del paciente, hasta alcanzar los siguientes objetivos:
  - Disminuir el Bióxido de Carbono Transcutáneo en por lo menos 5% de su valor basal.
  - Alcanzar un volumen corriente de por lo menos 8 mL/kg de peso ideal.

- Observar sincronía entre las variables de fase de la VMNI y los movimientos respiratorios.
  - Eliminar o disminuir el uso de músculos accesorios de la VMNI (subjétivamente)
  - Minimizar las fugas a través de la mascarilla.
  - Tolerancia y comodidad del paciente a las variables programadas.
- Se registrará cuidadosamente la programación recomendada en la hoja de colección de datos del proyecto y con ello se concluirá el procedimiento de titulación diurna.

A continuación pasará el paciente al área de atención ambulatoria en la clínica de sueño del INER, en donde se le explicará acerca del uso y mantenimiento del equipo de VMNI y del sistema de humidificación. Se le proveerá de un equipo de VMNI marca ResMed®, Modelo Aircurve 10 ST, ajustado de acuerdo a la programación obtenida, la mascarilla seleccionada y el circuito para su uso. Adicionalmente, se emitirá una receta por el equipo que el paciente requerirá para su tratamiento a largo plazo.

Se programará una poligrafía ventilatoria de acuerdo a las recomendaciones del grupo SOMNONIV (González-Bermejo. Thorax 2012; 67: 546-552) al término del mes de tratamiento.

El apego objetivo y las señales no detalladas de VMNI se monitorizarán diariamente a través de la red proporcionada por ResMed Airview®, ligada en forma confidencial a la cuenta del investigador principal. En caso de problemas de apego, humidificación o calidad de la VMNI, se realizarán llamadas telefónicas para investigar problemas con la VMNI y si fuera necesario, se programará una visita a la clínica de sueño.

Al término de un mes de uso, se realizará la poligrafía ventilatoria referida durante una noche, en la clínica de sueño, con el equipo y mascarilla provistas. Por la mañana se realizará una gasometría arterial en reposo. Se recuperará el equipo provisto al sujeto. Se descargarán los datos detallados de VMNI a través de la tarjeta de almacenamiento de datos. Con ello, se darán por concluidos los procedimientos del estudio. Se continuará la atención clínica del paciente en la clínica de TRD del INER.

### **DESENLACE PINCIPAL:**

Disminución de la presión parcial de bióxido de carbono nocturno promedio, en por lo menos 5 mmHg, medido a través de monitor transcutáneo.

**Desenlaces secundarios:**

Disminución de la presión parcial de bióxido de carbono en la gasometría arterial diurna en reposo.

Diferencias en las puntuaciones de los dominios de la escala de calidad de vida relacionada a la salud SF-36.

#### d. PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

##### Número necesario de sujetos de investigación

De acuerdo a la fórmula para cálculo muestral por diferencia de medias, tomando en cuenta un valor Z de alfa de 0.05 a dos colas, y un poder estadístico b del 80%, con una diferencia mínima clínicamente significativa de 5 mmHg de Mercurio de CO2 transcutáneo nocturno promedio y tomando una SD del fenómeno de 7.5 mmHg de acuerdo al trabajo de Simmonds et al. (Thorax 1998; 53: 949–952) y considerando un 10% de pérdidas, se calculó una n de **33 pacientes**.

$$n = \frac{2 (7.5)^2 \times (1.96 + 0.84)^2}{5^2} = 30$$

##### Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información.

- Se ha realizado un cálculo de los sujetos necesarios para identificar el desenlace primario (Inciso D, número necesario de sujetos de investigación), requiriendo de 33 sujetos.
- Una vez registrada la información de los sujetos, se procederá a la calificación de los cuestionarios y el llenado de la hoja de trabajo del proyecto.
- Dicha hoja de trabajo se capturará en una base de datos electrónica en el programa Excel.
- Para el análisis estadístico se usará el paquete estadístico STATA versión 13.0.
- Las variables se expresaran de acuerdo a su tipo y distribución.
- La comparación entre variables cuantitativas se realizará con prueba de T pareada o suma de rangos señalados de Wilcoxon según corresponda.
- La comparación entre variables dicotómicas se llevará a cabo con prueba de X2 o Prueba Exacta de Fisher según sea apropiado.

## 8. DEFINICION DE VARIABLES

- Edad: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio. (Cuantitativa discreta).
- Sexo: rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en masculino y femenino de acuerdo a los gametos que producen. (Cualitativa dicotómica).
- Capnografía transcutánea : Es la medida transcutánea de CO<sub>2</sub>. Esta medición se basa en la observación que el CO<sub>2</sub> tiene una alta solubilidad y difunde fácilmente a través de la piel, dando un valor muy cercano al sanguíneo (PaCO<sub>2</sub>). El capnografo empleado fue de la marca SenTec (SenTec Digital Monitoring System) el cual emplea un electrodo de Severinghaus.
- Curva de flujo respiratorio del equipo de VMNI y/o neumotacógrafo proximal a la mascarilla: Se empleo la señal de flujo(L/s) que proporciona el dispositivo de presión positiva acoplada al software (Easy care Resmed®). Se empleo el ventilador Stellar 150 de la marca Resmed ®.
- Volumen corriente en mL : Medida de volumen en mL que se obtiene en cada respiración y luego por minuto (Volumen minuto). Puede ser obtenida de manera calculada y estimada por datos del ventilador o medida directamente mediante neumotacografo.
- Fuga en litros por minuto: Nivel de fuga no intencionada estimada por el software del ventilador mecánico no invasivo (Stellar 150).
- Presiones de mascarilla : Nivel de presión en cm H<sub>2</sub>O obtenidos en la interfaz acoplada al paciente, que refleja el nivel real de presurización del sistema.
- Movimientos de tórax y abdomen por pletismografía por inductancia respiratoria: El método se basa en la colocación de dos bandas elásticas de 10 cm de ancho a nivel de tórax y abdomen. Dentro del tejido de teflón de estas bandas, existe una malla de tejido metálico colocado de forma ondulante que acaba en dos transductores conectados a su vez a un osciloscopio. La expansión y deflación del tórax y abdomen, producen un cambio en el área de ambos compartimentos que es recogida por la

pletismografía de inductancia respiratoria. Previa calibración, la señal es transformada para dar un valor de volumen al grado de desplazamiento toracoabdominal similar al obtenido mediante un pneumotacógrafo o un espirómetro. De esta forma se pueden obtener por separado el registro gráfico correspondiente al desplazamiento del abdomen y tórax, y un registro suma de ambos, que será el volumen corriente.

- Oximetría de pulso: Se emplea un oxímetro de pulso para obtener el valor de saturación parcial de oxígeno en sangre arterial.

## 9. IMPLICACIONES ÉTICAS

El tipo de riesgo deberá ser considerado de acuerdo a lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

- **Investigación con riesgo mínimo.**

El estudio se realizará de conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, Las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos

Preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización mundial de la salud, Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y la legislación aplicable en los estudios clínicos en nuestro país.

El investigador realizará el estudio de conformidad con los reglamentos y directrices que rigen la práctica y la ética médica en el país del estudio y considerando los conocimientos y técnicas actualmente aceptables.

El presente estudio no representa riesgos a la integridad y salud de los involucrados ya que todos los procedimientos descritos son parte de la atención clínica estándar para este tipo de padecimientos. Con ello, el balance riesgo beneficio de los participantes no se ve comprometido.

Para el adecuado tratamiento de la información se llenará un consentimiento Informado, los investigadores participantes se asegurarán que cada paciente reciba plena y adecuada información oral y escrita sobre la naturaleza, finalidad y los posibles riesgos y beneficios existentes y potenciales del estudio. También se notificará a los pacientes que tienen la libertad, si así lo deciden, de abandonar el estudio en cualquier momento de su ejecución. El formulario de consentimiento informado firmado y fechado por el paciente se obtendrá antes de cualquier procedimiento específico y se entregará una copia del mismo a cada paciente, de acuerdo a BPC. El investigador principal de cada centro guardará los formularios de consentimiento informados firmados por un lapso de 5 años.

Se garantizará la confidencialidad de la información recabada por medio de codificación en las bases de datos y resguardo de la información por el investigador principal.





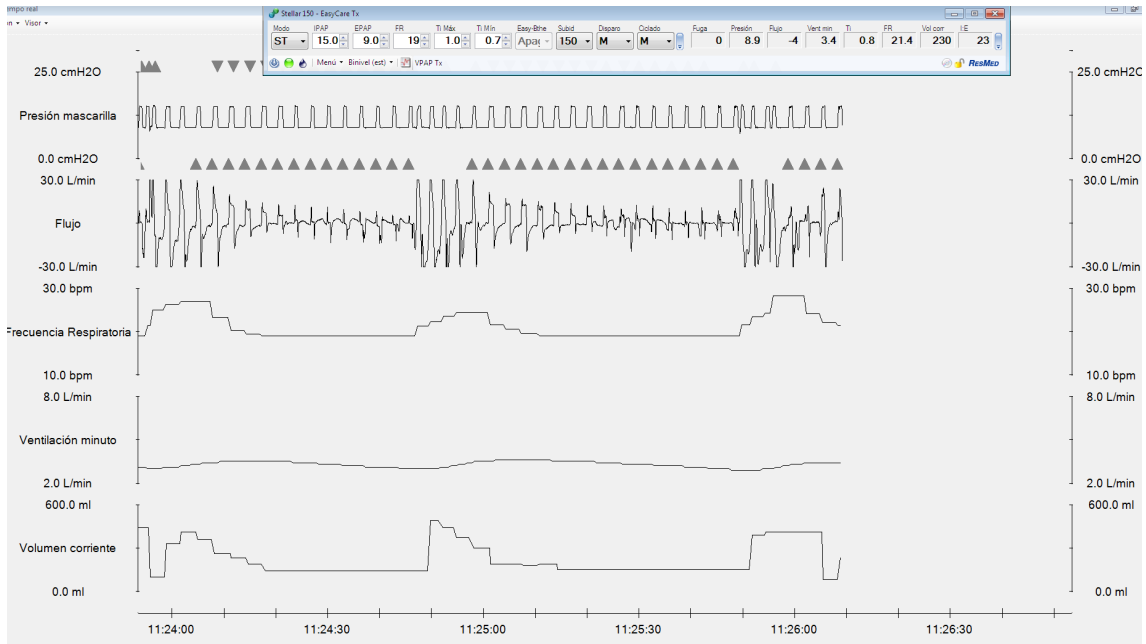


Figura 2. Gráfico obtenido del software Easy care Resmed que permite obtener las señales en tiempo real del ventilador Stellar 150.

#### VALIDACION DEL MONITOR

Para la validación del monitor se realizaron tres pruebas de titulación de la ventilación en pacientes con hipoventilación alveolar secundaria a enfermedad neuromuscular, los cuales acudieron a la clínica de sueño durante el día.

Se procedió a la conexión de las señales acopladas a los monitores según lo descrito anteriormente. En la tabla 1 se recogen las características basales de los sujetos evaluados.

<b>Características basales</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>
<b>Edad</b>	31	52	37
<b>Género</b>	Masculino	Femenino	Masculino
<b>Diagnóstico</b>	Sd. Charge	DM Steinert	DM Steinert
<b>Índice de Apneas-Hipopneas</b>	22	54	41
<b>PCO2 diurno</b>	54	40	37
<b>PCO2 nocturno promedio</b>	49	42	44
<b>% PCO2 por encima de 45 mmHg</b>	100%	5%	39%
<b>SpO2 basal</b>	90%	82%	90%
<b>TC90</b>	7,60%	100%	90%

Tabla1. Características basales de los sujetos en estudio.

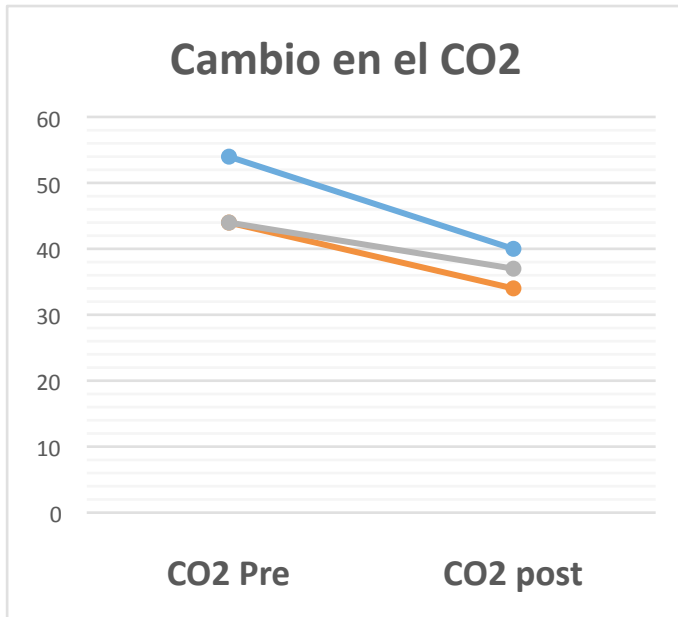
Todos los sujetos presentaban valores de PCO2 diurna elevada e IAH por encima de 15 eventos por hora. **Tabla2.**

	CO2 Pre	CO2 post	IAH pre	IAH post	SpO2 pre	SpO2 post
<b>Paciente 1</b>	54	40	22	0	90	94
<b>Paciente 2</b>	44	34	44	0	91	96
<b>Paciente 3</b>	44	37	41	0	89	96

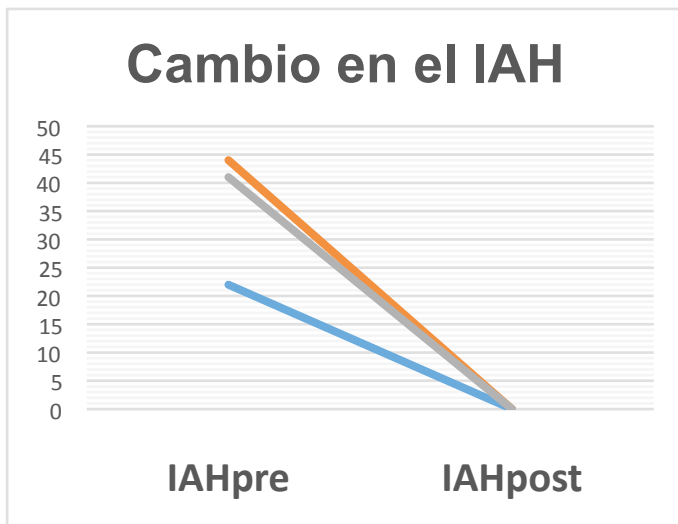
Tabla 2. Valores de PCO2, IAH y SpO2 basales y luego de la prueba de titulación con VMNI modo ST.

Para la titulación de la VMNI se empleo el equipo Stellar 150 Resmed en modo ST, programando la EPAP necesaria para corregir eventos obstructivos de vía aérea superior, y la PS en un nivel que permita optimizar el intercambio gaseoso sin generar eventos centrales (glóticos) y/o incrementar la fuga no intencionada.

El tiempo requerido para la titulación fue de aproximadamente 2 horas para cada paciente. En los tres sujetos se pudo revertir la hipoventilación, disminuir el IAH y mejorar la SpO2. **Tabla2 y Gráfica 1 y 2.**



Gráfica 1. Valores de PtcCO2 pre y post aplicación de la prueba de titulación con VMNI.



Gráfica 2. Valores de IAH pre y post aplicación de la prueba de titulación con VMNI.

## 11. DISCUSIÓN

En el presente estudio se llevo a cabo la validación de un método simplificado para poder iniciar la VMNI en pacientes con hipoventilación alveolar asociada a enfermedades respiratorias restrictivas.

Cuando se inicia la VMNI, los parámetros ventilatorios pueden ser determinados empíricamente teniendo en cuenta la patología de base, la tolerancia del paciente durante los períodos de adaptación con el paciente despierto y los resultados de los gases en sangre. Sin embargo, dado que la VMNI se aplica durante la noche, un período de profundas modificaciones fisiológicas, en particular en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, distintas escuelas como la norteamericana opinan que parametrar la VNI durante el día puede llevar a subestimar esas diferencias fisiológicas y desconocer la aparición de eventos capaces de reducir la eficacia de la VNI durante el sueño: Un parametraje (presión o volumen) inadecuado a las necesidades del paciente, la existencia de fugas en el circuito (bucales o, en su defecto, en la interfaz), una disminución de la permeabilidad de la VAS y una asincronía paciente-ventilador<sup>12</sup>.

Un volumen o una presión insuficientes a las necesidades del paciente comprometen la esencia misma del tratamiento y se manifestarán por la persistencia de una hipoventilación nocturna que se acompaña, en general, de una PCO<sub>2</sub> diurna elevada.

La presencia de fugas durante la ventilación va a alterar en diversos ámbitos su eficacia. La aparición potencial de fugas entre el respirador y el efector (el área de intercambio gaseoso) es un evento potencialmente frecuente durante la VNI como consecuencia de la existencia de una "solución de continuidad" entre el respirador y la VAS, dando como consecuencia una reducción de la ventilación eficaz, que en el caso de asistencia por presión la repercusión es menor dada la capacidad de compensar las fugas de estos sistemas. No obstante, en presencia de fugas mayores de 0,4 L/s, no sólo la presurización puede verse comprometida, sino que adicionalmente, la presencia de fuga excesiva generará asincronías paciente ventilador (autodisparo, doble disparo, esfuerzo ineficaz, tiempo inspiratorio prolongado)<sup>12</sup>.

Por otro lado la presencia de fugas pueden llevar a fracaso de la VMNI por los siguientes mecanismos<sup>11</sup>:

- Alteración de la calidad del sueño: Los episodios de fuga, en particular bucal, son seguidas habitualmente de microdespertares (*arousals*) que producen fragmentación del sueño.
- Intolerancia al tratamiento: Las fugas pueden generar odinofagia, sequedad de boca, irritación ocular, síntomas nasales y ruido, lo que disminuye la adherencia al tratamiento. Además aumentan la resistencia nasal, lo cual disminuye la eficacia de la ventilación.
- Dificultad para obtener una  $FiO_2$  adecuada: En la mayoría de los respiradores utilizados para la VNI domiciliaria, no hay puerto para la entrada de  $O_2$  y, por ende, no puede determinarse una  $FiO_2$ . Si el paciente requiere el agregado de  $O_2$ , este se hará en un puerto paralelo al circuito. En presencia de fugas, el sistema requerirá mayores flujos para presurizar el circuito, y ello puede, por efecto dilución, generar dificultades en obtener una  $FiO_2$  adecuada.

Todo lo expuesto dificulta dar recomendaciones generales para el inicio de la VMNI. Resultaría lógico pensar que la manera mas adecuada de iniciar la VMNI sería durante un estudio nocturno, donde además de la monitorización ventilatoria se puede valorar la calidad y estadíos de sueño. Sin embargo, esto último no ha demostrado ser más eficaz en relación a la titulación empírica con monitoreo posterior, siendo por el contrario un método mucho mas costoso y menos accesible.

Durante las pruebas de validación de nuestro monitor simplificado hemos podido valorar en tiempo real los cambios en relación al intercambio gaseoso durante el sueño, verificar la presencia de eventos asociados al paciente y a la ventilación, obteniendo los valores de presión necesarios para revertirlos con un nivel de fuga aceptable, evitando asincronías paciente ventilador.

## **12. CONCLUSIONES:**

- El método expuesto es útil como forma de titulación de la VMNI en sujetos con enfermedades restrictivas de caja torácica y neuromusculares.
- La aplicación de este método permitirá evitar la realización de una polisomnografía nocturna ventilatoria y posiblemente una poligrafía ventilatoria de control, reduciendo así los tiempos de espera y el costo material – humano que implica realizar estos estudio

### 13.REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. Respiratory Dysfunctions in Neuromuscular Disease. Edited by Fanburg B. and Sicilian L. Clinics in Chest Medicine 1994, Volume 15 number 4.
2. MASA J F, CELLI B R, RIESCO J A, SÁNCHEZ DE COS J, DISDIER C, SOJO A. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. Chest 1997; 112: 207-13.
3. BACH J R, ISHIKAWA Y, KIM H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. Chest 1997; 112: 1024-8.
4. W. Windisch<sup>1</sup>, S.Walterspacher, K. Siemon, J. Geiseler, H. Sitter. Guidelines for Non-Invasive and Invasive Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure\* Published by the German Society for Pneumology (DGP). Pneumologie 2010; 64: 640–652.
5. NAUFFAL D, DOMÉNECH R, MARTÍNEZ GARCÍA M A, COMPTE L, MACIÁN V, PERPIÑÁ M. Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on healthrelated quality of life. Respir Med 2002; 96: 777-83.
6. MELLIES U, RAGETTE R, DOHNA SCHWAKE C, BOEHM H, VOIT T, TESCHLER H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. Eur Respir J 2003; 22: 631-6.
7. JANSSENS J P, DERIVAZ S, BREITENSTEIN E, DE MURALT B, FITTING J W, CHEVROLET J C, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. Chest 2003; 123: 67-79.
8. Noninvasive ventilation: principles and applications, edited by Nicholas Hill. 2001. Published by Futura Publishing Company.
9. Consensus Conference. Clinical indications for NIV in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. Chest 1999; 116: 521-34.
10. Richard B. Berry, M.D.; Alejandro Chediak, M.D.; Lee K. Brown, M.D.; Jonathan Finder, M.D.; David Gozal, M.D.; Conrad Iber, M.D.; Clete A. Kushida, M.D., Ph.D.; Timothy Morgenthaler, M.D.; James A. Rowley, M.D.; Sally L. Davidson-Ward, M.D.
11. Best Clinical Practices for the Sleep Center Adjustment of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Stable Chronic Alveolar Hypoventilation Syndromes. NPPV Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 6, No. 5, 2010.
12. J Gonzalez-Bermejo, C Perrin, J P Janssens, J L Pepin, G Mroue, P Leger, B Langevin, S Rouault, C Rabec, D Rodenstein, on behalf of the SomnoNIV Group.

Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. Thorax 2012;67:546e552. doi:10.1136/thx.2010.14265.

13. Claudio Rabec, Daniel Rodenstein, Patrick Leger, Sylvie Rouault, Christophe Perrin, Jesus Gonzalez-Bermejo, on behalf of the SomnoNIV group.
14. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. Thorax 2011;66:170e178. doi:10.1136/thx.2010.142661.

## **14. ANEXOS**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO: Información general.**

Estimado paciente:

Lo estamos invitando a participar en este estudio de investigación porque usted requiere usar un equipo de Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI). Antes de que usted decida si quiere participar, queremos que esté enterado sobre todos los aspectos de este estudio.

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

#### **¿Porqué se está llevando a cabo este estudio?**

Existen distintas formas de iniciar la VMNI, todas efectivas, pero algunas son más costosas y tardadas que otras, nosotros queremos saber si un método más simple y menos costoso es tan efectivo como el procedimiento habitual.

#### **¿En qué consistirá su participación en el estudio?**

- Deberá acudir a la clínica de sueño del INER a las 08:30 a.m. con un familiar acompañante, con ropa cómoda y luego de haber tomado un desayuno ligero, por lo menos una hora antes de la cita. Se debe cumplir por lo menos con una hora de ayuno antes de colocar presión positiva en la vía aérea.
- Se le colocarán los siguientes sensores: uno de oxígeno en el dedo, uno de bióxido de carbono sobre la piel del brazo o del rostro y una banda en el tórax y el abdomen.
- Posteriormente se colocará un ventilador, que es un equipo que le dará aire a presión a través de una mascarilla que cubrirá nariz y boca.
- Luego pasará al consultorio de la clínica de sueño del INER, en donde se le explicará acerca del uso y mantenimiento del equipo de VMNI y del sistema de humidificación.
- Se le prestará un equipo de VMNI marca ResMed®, Modelo Aircurve 10 ST, ajustado a la programación recomendada por su médico, la mascarilla seleccionada y la



manguera para su uso POR UN MES. Adicionalmente, se le entregará una receta por el equipo para su tratamiento a largo plazo.

- Al término del mes, se programará un estudio durante el sueño la cual consiste en colocar el sistema de VMNI que se le prestó mientras se le mide el oxígeno, el bióxido de carbono y los movimientos respiratorios.
- Por la mañana se tomará una muestra de sangre arterial por medio de una punción en el antebrazo, se devolverá el equipo provisto y se darán por concluidos los procedimientos del estudio.
- Se continuará su atención clínica en la clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir del INER.

### **¿Existen reacciones secundarias a la realización de estos estudios?**

La VMNI suele ser una técnica segura y bien tolerada cuando se aplica correctamente y en pacientes seleccionados. Los efectos adversos y complicaciones más frecuentes suelen ser poco relevantes, normalmente relacionados con la mascarilla y el flujo o presión del respirador. Durante las pruebas puede sentir obstrucción nasal, sequedad de boca, incomodidad de la mascarilla estos síntomas son pasajeros y no dejan secuelas. La extracción de sangre de la arteria podría dejar un moretón que desaparecería en algunos días. El presente estudio no representa riesgos a su integridad y salud, ya que todos los procedimientos descritos son parte de la atención clínica para este tipo de padecimientos. Con ello, el balance riesgo beneficio del estudio no se ve comprometido.

### **Participación voluntaria:**

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

### **¿Qué costos debe cubrir?**

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

### **¿Va a recibir algún pago?**

No recibirá ningún pago por participar en el estudio.

### **¿Qué beneficios se obtendrán con este estudio?**

Este estudio generará nuevos conocimientos sobre el tratamiento de enfermedades como la que usted padece y nos permitirá implementar estrategias más sencillas en otros hospitales, además, usted recibirá sus estudios de titulación en forma gratuita y oportuna.

### **¿Cuáles son mis derechos como sujeto de investigación?**

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

### **CONFIDENCIALIDAD:**

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

Si usted tiene alguna duda sobre este estudio de investigación, se puede comunicar con la Dra. María del Rocío Chapela Mendoza, Presidente del Comité de Ética en Investigación al teléfono 54871700 ext 5254; y/o con la Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga al teléfono 54871700 ext 5242 o al teléfono directo 56668640.

### **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

He leído (o me han explicado) las hojas del consentimiento informado, todas mis preguntas han sido respondidas y acepto participar en el estudio. Entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Fecha y lugar: \_\_\_\_\_

He sido testigo de la lectura y comprensión del consentimiento para el potencial participante y el mismo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Testigo 1

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Testigo 2

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

### **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDADES DE LOS INVESTIGADORES.**

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

Firma: \_\_\_\_\_

Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga. Investigador Responsable

Teléfono: 56668640

Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"