



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

FUNDACIÓN TELETÓN A.C.
SISTEMA DE CENTROS DE REHABILITACIÓN INFANTIL TELETÓN
TLALNEPANTLA, ESTADO DE MÉXICO

EFFECTO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN
LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON Distrofia Muscular
DE DUCHENNE: REVISIÓN SISTEMÁTICA

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

PRESENTA
DRA. CLAUDIA ARRAZOLA HERRERA

ASESOR
DRA. MARIVI CERVERA GAVIRIA



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Marzo 2018



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por el apoyo infinito e incondicional, siempre atentos a mi desarrollo personal, sembrando en mi la curiosidad y el nunca rendirme pese a las circunstancias.

A la Maestra Cirina, mi abuelita, por ser parte importante en mi vida e influir en ella hasta este momento; siempre cuidándonos y siendo nuestra profesora.

A mis hermanos, por todos esos momentos de compañía y enseñanza mutua, por ser el motor que me impulsa a seguir en este camino interminable del conocimiento y ser punta de lanza para ustedes.

A Daniel, quien es mi compañero en alegrías y tristezas, quien siempre estuvo a mi lado a pesar de la distancia; siempre cuento contigo y sé que creceremos juntos.

Al azar; por permitirme estar junto a ustedes en esta situación.

Los amo.

TÍTULO

Efecto de la ventilación mecánica no invasiva en la sobrevida de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: revisión sistemática

Dra. Claudia Arrazola Herrera

Asesor de tesis:

Dra. Marivi Cervera Gaviria

Médico Especialista en Genética Humana. Céd. Profesional 4455565 Adscrito a la clínica de Genética del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón.

gcervera@teleton.org.mx

Investigador responsable

Dra. Claudia Arrazola Herrera.

Médico Residente de cuarto grado de Medicina de Rehabilitación.

Universidad Teletón

clausarrazola87@gmail.com

Tel. 5554728006

ÍNDICE

Introducción	4
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Objetivos	15
Hipótesis.	16
Definición de las variables.....	16
Criterios de selección.	16
Metodología	16
Estrategia de búsqueda.....	17
Resultados de la búsqueda:	17
Resultados	18
Discusión	24
Conclusión	25
Facultad y aspectos éticos factibilidad.....	26
Bibliografía	28
Anexos.....	32

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad que afecta al musculo esquelético, originada por un defecto genético en el cromosoma X el cual se vincula a la ausencia de la distrofina, generando alteraciones en la estabilidad y función de la fibra muscular. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la debilidad muscular progresiva, secundaria a la atrofia por sustitución del músculo por tejido fibro-adiposo.¹ La historia natural es tal, que en promedio, los niños afectados ameritan del uso de silla de ruedas, secundario a la perdida de la marcha a los 9 años, además del desarrollo de complicaciones cardiopulmonares las cuales merman la calidad de vida con una mortalidad a los 19 años.²

Su prevalencia a nivel mundial es de 4.78 por cada 100 mil recién nacidos vivos varones.³ No hay reportes epidemiológicos que muestren la prevalencia de enfermedades neuromusculares en México; sin embargo, se tiene una prevalencia estimada de 6300 varones en el país.^{4,5} En el departamento de rehabilitación pulmonar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, se reportó una incidencia de 79 casos atendidos en el 2011⁶ ; en el 2012 se hizo el reporte de 290 biopsias de personas con diagnóstico clínico de distrofia muscular, las cuales fueron analizadas por inmunohistoquímica cuya distribución fenotípica en la serie fue positiva para ausencia de distrofina en 85 pacientes, confirmando el diagnóstico de DMD (73% de la muestra).⁷

Fisiopatología

La distrofina, proteína estructural subsarcolémica, interactúa con una serie de proteínas llamadas proteínas asociadas a distrofina, las cuales tienen la función de formar el anclaje entre la matriz extracelular con el citoesqueleto. Se cree que su función principal es la protección de la célula muscular ante la fuerza generada por la contracción¹. Al estar ausente dicha proteína, la fuerza generada por la contracción muscular daña la sarcómera y produce de forma subsecuente necrosis de la fibra muscular.⁸

Historia⁹



Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se observan entre los 3 y 5 años de edad. A los 12 años es indispensable el uso de silla de ruedas.¹⁰ Las manifestaciones más frecuentes son los trastornos de la marcha, secundarios a la debilidad muscular progresiva, signo de Gowers, disfagia, infecciones respiratorias, trastornos del sueño y deformidades torácicas.¹¹ Lleva un curso evolutivo que se puede diferenciar en varios periodos: “presintomático”, “sintomático”, “progresión” y de “sedestación definitiva”. En el primero, suele haber ausencia de datos clínicos de la enfermedad y abarca los tres primeros años de edad. Durante el periodo sintomático comienza a manifestarse la debilidad muscular, con alteraciones posturales, tendencia a la hiperlordosis lumbar, alteraciones de la marcha, signo de Gowers; la fuerza muscular de la cintura escapular permanece conservada. La tercera etapa, “progresión”, de los 6 años hasta la pérdida de la marcha (12 años); debilidad en glúteos y cuádriceps generando marcha anadina. Cuarto periodo: complicaciones secundarias a la actitud postural adoptada, escoliosis que contribuye a un importante compromiso de la ventilación.¹² En la pubertad es frecuente la cardiomiopatía que con las alteraciones respiratorias conduce a insuficiencia cardiorrespiratoria, a consecuencia de las complicaciones cardíacas, respiratorias y ortopédicas; la edad media de fallecimiento es alrededor de los 19 años.^{13,14}

Genética

El gen responsable para la DMD se localiza en el brazo corto del cromosoma X en la banda p21.2; Constituido por 79 exones y 6 promotores con un transcrito de 14Kb que codifica a la distrofina para el músculo esquelético, cardíaco y liso. En los pacientes con esta condición se encuentra la siguiente proporción de mutaciones: 50-68% deleción de 1 o más exones las cuales son diferentes en extensión y posición, sin embargo, hay dos posiciones que tienen mayor riesgo de presentarlas, denominadas *hot spot* o puntos calientes, hot spot menor en los primeros 20 exones y el hot spot mayor en la zona intermedia del gen, entre el exón 44-55 en dirección 5' → 3'; 6-11% duplicaciones, el resto cualquier otro tipo de mutaciones, incluyendo las puntuales.^{6,15,10}

Diagnóstico

Sospecha clínica y/o elevación de CK, Estudio molecular confirmatorio (locus Xp21.2), análisis de deleciones mediante PCR múltiple (generalmente análisis de 22 exones), análisis de deleciones y duplicaciones pequeñas mediante MLPA, secuenciación completa del gen DMD en caso de que los estudios anteriores hayan sido negativos. Biopsia de músculo con análisis de inmuno-histoquímica con anticuerpos específicos monoclonales que confirman la ausencia de distrofina.

El diagnóstico promedio es a los 4.1 años de edad. Un diagnóstico adecuado influye en el pronóstico, el asesoramiento genético y la evaluación de la

elegibilidad de cada paciente para las terapias genéticas.^{13,16} Se requiere un seguimiento regular multidisciplinario que incluya la vigilancia de la función respiratoria; (una vez por año en el niño y dos veces por año en el adulto); así como estudio de alteraciones de la deglución, presencia de disfagia, broncoaspiración, reflujo, trastornos de la masticación que pudieran ser origen de algunas complicaciones.¹⁷

Complicaciones respiratorias en el niño con distrofia muscular de Duchenne

En las enfermedades neuromusculares (ENM) suele haber una afección del aparato muscular a diferentes niveles y esta en la mayoría de los casos se presenta antes de la afectación respiratoria por lo cual es común que se pase inadvertida en las fases iniciales¹⁸; es de importancia considerar el tiempo de evolución de cada una. En el caso de la distrofia muscular de Duchenne, el tiempo de evolución es más lento en comparación con otras, como la Esclerosis Lateral Amiotrófica¹⁹; por lo cual es de vital importancia el seguimiento por parte del servicio de neumología pediátrica, desde el nacimiento o los primeros meses de vida y en su caso, desde la confirmación diagnóstica²⁰; todas suponen una disminución significativa de la fuerza muscular, siendo la pérdida de la fuerza de los músculos respiratorios el factor fisiopatológico más importante⁶; esto compromete el intercambio gaseoso corporal, la función de bomba pulmonar, el mantenimiento del tono muscular de la vía aérea superior y por lo tanto la protección de la vía aérea que se mostrará deficiente por incompetencia orofaríngea, así como el aclaramiento mucociliar y el soporte espinal²¹.

En el niño se observan diferencias significativas, que en casos especiales, pueden generar diversas desventajas, como un pulmón menos elástico en comparación con la flexibilidad de la caja torácica, lo que impedirá el mantenimiento de volúmenes corrientes adecuados⁶; en los primeros 2 años de vida el sistema pulmonar sufre diversos cambios en cuanto al crecimiento y desarrollo funcional²².

En el caso de los pacientes con ENM estas desventajas aumentan por la presencia de debilidad muscular, lo que producirá un aumento de la complianza torácica, y alteraciones en la capacidad funcional residual, así como alteraciones en el tono muscular de la musculatura respiratoria, lo que favorecerá la aparición de atelectasias y colapso de la vía aérea durante el sueño, habrá desensibilización de los receptores centrales secundario a la hipoventilación alveolar e hipoxemia crónicas⁶. La insuficiencia respiratoria crónica es una frecuente causa de muerte en estos pacientes.²¹

Fisiología de la ventilación

Ventilación, movimiento de entrada y salida de aire producida con cada respiración, dada por el gradiente de presión entre el alveolo y la boca, el cual se da por la acción de la musculatura respiratoria y las condiciones elásticas del

pulmón; durante el reposo, en la caja torácica, las fuerzas elásticas generaran una fuerza centrífuga que expande al tórax, mientras las fuerzas elásticas del pulmón generaran una presión centrípeta con lo cual se favorecerá el colapso pulmonar; el equilibrio entre ambas presiones, representan la capacidad residual funcional con la que el tórax se mantiene en reposo. A la par, se genera una presión pleural negativa resultante de la fuerza que el pulmón ejerce sobre la cavidad pleural, la cual es útil al equilibrar la presión elástica pulmonar, permitiendo que los alveolos presenten una presión igual a la atmosférica y no se genere un flujo aéreo. Los músculos inspiratorios al contraerse generaran una presión igual a la presión elástica del tórax, haciendo a la presión intrapleural más negativa, con lo que se logra rebasar la presión elástica del pulmón y la transmite al alveolo haciendo a la presión alveolar sub-atmosférica generando un gradiente de presión alveolo-boca con lo cual se produce un flujo aéreo dando lugar a un cambio en el volumen alveolar, que corresponde al volumen corriente (V_t); con este aire nuevo se neutraliza el gradiente de presión, ya que ambas presiones se igualan, cuando la inspiración finaliza los músculos inspiratorios se relajan y la presión de resorte elástico pulmonar se trasmite al alveolo generando una presión positiva (supra atmosférica), dando lugar a un flujo espiratorio y la salida de un volumen similar al volumen corriente; al término de la espiración se alcanza de nuevo el equilibrio de la CRF.^{23,24}

Insuficiencia respiratoria

Esta entidad en el niño, tiene un carácter polimorfo, debido a la amplia variedad de patologías desencadenantes; no hay una definición consensuada, se interpreta como la dificultad del aparato respiratorio para realizar, de forma adecuada, el intercambio gaseoso²⁵; Esto puede deberse a la disfunción ventilatoria de los músculos respiratorios y sus complicaciones, asociado a hipercapnia e hipoxia, los cuales se benefician de la ventilación mecánica no invasiva²⁶. En niños con enfermedades neuromusculares, este fallo es consecuencia de la disminución en la fuerza de los músculos respiratorios; en ocasiones, las alteraciones a nivel central, se suman a la fisiopatología de dicha complicación, la cual se caracteriza por la presencia de hipercapnia e hipoxia, secundarias a la hipoventilación e insuficiencia respiratoria, causada por una tos inefectiva; estos pacientes se benefician de la ventilación mecánica no invasiva con presión positiva principalmente por las noches.

Evaluación respiratoria

Espirometría

Prueba básica para la evaluación de la función mecánica respiratoria. Existen dos tipos: Simple y forzada, siendo esta la que proporciona información más útil desde el punto de vista clínico²⁷; sus principales variables de medición son la capacidad vital forzada (FVC), la cual corresponde al volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, antecedido por una maniobra

inspiratoria máxima, esta se expresa en litros. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), que corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC y se expresa en litros²⁸.

Existe otra variable a utilizar en el caso de la evaluación del paciente pediátrico: la FEVt la cual corresponde al volumen máximo exhalado en un tiempo; y en el caso de niños en quienes no se puede medir la FEV1, hay variables equivalentes como lo son el FEV0.75 y FEV0.5.

Aceptabilidad de la prueba

Inicial

Volumen de extrapolación retrógrada, menor a 0.15L o al 15% de la FVC; en pacientes pediátricos 0.08L o 12.5% de la FVC; otro criterio adicional al inicio de la prueba, es el tiempo en alcanzar el flujo espiratorio máximo (120ms²). El transcurso de la maniobra espiratoria debe ser continuo; esto se verifica de forma objetiva en los gráficos volumen-tiempo o flujo-volumen. Al finalizar, los cambios de volumen no deben ser inferiores a 0.025l durante más de 1s, y esto se observa en la curva volumen-tiempo con final plano. La maniobra en su totalidad no debe durar más de 6s; en niños menores de 6 años no debe ser menor a 1s; en niños de 6-8 años $\geq 2s$, y de los 8-10 $> 3s$.²⁸

La aplicación de esta prueba en pacientes pediátricos se recomienda en pacientes cooperadores con las indicaciones de la prueba. Se puede iniciar a partir de los 4 años de edad²⁰. Sin embargo para una mayor validez, se debe iniciar a partir de los 6 años.^{20, 28} En pacientes con enfermedades neuromusculares el parámetro más relevante a vigilar es la FVC ya que esta se traduce a debilidad de los músculos respiratorios, siempre y cuando sea menor al 50% del valor predicho. En el caso de la FEV1, se ha observado que valores menores al 40% del predicho se traducen a hipoxemia durante el sueño.⁶

La función pulmonar en niños con ENM, presenta un patrón restrictivo, esto secundario a la debilidad de la musculatura inspiratoria, produciendo una disminución de la capacidad inspiratoria, la debilidad en músculos espiratorios provocará una disminución en la capacidad espiratoria; ambos producirán una disminución progresiva de la capacidad vital, con un volumen residual normal o alto. En los niños con diagnóstico de DMD, se observa, de forma característica, un incremento en los valores absolutos de la CV; hasta los 10-12 años de edad, posteriormente, se observa una meseta y, a partir de ahí, la CV comienza a descender.²⁰

Pletismografía

Método más preciso para la evaluación de volúmenes pulmonares absolutos; esta ayuda a determinar la gravedad de la restricción, volumen residual, capacidad

residual funcional y la capacidad pulmonar total y es imprescindible para establecer el diagnóstico de alteraciones ventilatorias restrictivas, las cuales corresponden a un TLC <80% del predicho, de igual forma mide la resistencia de las vías aéreas (Raw) o su inversa (Conductancia Gaw).^{27, 6}

Evaluación de los músculos respiratorios

La medición de las presiones de la musculatura respiratoria es el predictor más sensible para conocer la fuerza con la que se produce un flujo de tos, ésta es realizada mediante el uso de un manómetro de presiones respiratorias; es una forma no invasiva de conocer la P_{Imáx} y P_{Emáx}. Los valores obtenidos serán expresados en valores absolutos o porcentuales respecto a los predichos, siendo ideal obtener valores de P_{Imáx} ≥80cmH₂O, ya que esto excluirá compromiso muscular significativo; en caso de que dicho valor se encuentre debajo del 30cmH₂O; además de una FVC menor a 1.2l, será asociado a hipoventilación alveolar diurna y una P_{Emáx} menor a 60cmH₂O, se traduce a una incapacidad para remover secreciones en la vía aérea.⁶

Análisis de gases arteriales: La debilidad muscular produce hipoxemia, debido a una alteración en la relación ventilación/perfusión; posteriormente producirá fallo ventilatorio con hipoventilación global, a lo cual se agrega hipercapnia; La gasometría evalúa el nivel de oxigenación y la hipoxemia se define como la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial por debajo de la media hasta 2 DE; o <60mmHg ^{6,25}; Cuando se detecta una PaCO₂ >45mmHg hablamos de hipoventilación nocturna, así como un aumento en exceso de base >4mmol/L. Se puede evitar la realización de la misma con el uso del oxímetro de pulso y el capnógrafo.²⁰

Ventilación no invasiva (VNI):

Soporte ventilatorio externo que suple o ayuda a la función ventilatoria del paciente y no amerita un tubo endotraqueal, permitiendo que la vía aérea superior permanezca intacta^{23,24}. No es una técnica terapéutica reciente; sus orígenes se remontan hasta hace más de 100 años y se vinculan a la creación del pulmón de acero por Drinker en 1927, con auge durante la década de los 50`s, durante la epidemia de poliomielitis con la cual se logró mantener con vida al 10% de pacientes con polio que cursaban con insuficiencia respiratoria aguda; posteriormente, con el advenimiento de la vacuna contra la polio, el uso del pulmón de acero casi desaparece; posteriormente, Delaubier y Rideau introdujeron la técnica de ventilación positiva intermitente, mediante mascarilla nasal, en pacientes con Distrofia muscular de Duchenne donde comprobaron que era posible ventilarlos adecuadamente a través de la mascarilla nasal de Sullivan, en 1980 para la aplicación de presión continua a pacientes con apnea del sueño, lo que condujo al desarrollo del CPAP en 1987, marcado como un hito histórico en la evolución de la VMNI, rápidamente, se dio a conocer como el tratamiento de

elección en pacientes con insuficiencia respiratoria en pacientes con ENM quienes eran adaptados a respiradores volumétricos intrahospitalarios y posteriormente eran derivados a su domicilio; con el surgimiento de una nueva terapia: la ventilación mecánica domiciliaria por mascarilla, en 1992 se introduce al mercado el BiPAP, un respirador ideado para minimizar la presión durante la espiración y reducir de forma intermitente la presurización en el circuito; se publica la primer serie de pacientes manejados con VMNI domiciliaria en 1994; la VMD se popularizo en 1996, en 1999 se publica en la revista Chest las indicaciones clínicas para su implementación.²⁹

Ventilación mecánica

Es el cambio cíclico de volumen alveolar, producido en respuesta a un gradiente de presión generado por la acción de un ventilador mecánico externo.

Su objetivo es mantener un intercambio gaseoso adecuado, que supla los requerimientos metabólicos corporales, los cuales son imposibles de lograr con la ventilación fisiológica espontánea; existen dos tipos: Una, que aumenta la presión negativa alveolar durante la inspiración (Ventilación por presión negativa).²³ O generar una presión positiva supra atmosférica, que origina un gradiente de presión que da lugar al flujo inspiratorio con la posterior espiración pasiva, debido a la retracción elástica (Ventilación por presión positiva). En general, se debe tener en cuenta que para un gradiente de presión, el flujo generado dependerá de la resistencia de las vías aéreas y el cambio de volumen alveolar secundario, a dicho flujo y dependen de la elastancia o la resistencia elástica del pulmón.^{23,24} Esta es usada en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica, debido al incremento en la ventilación alveolar con disminución de la PaCO₂ e incremento de la PaO₂, la disminución del trabajo ventilatorio y la mejora en la función muscular ventilatoria, lo cual es fundamental en el manejo de pacientes con fallo respiratorio crónico.

Función pulmonar

Al aumentar el volumen de aire, disminuyen las zonas de colapso pulmonar, incrementando la CRF y la distensibilidad pulmonar.

Función muscular

Esta determina una disminución del trabajo ventilatorio ya que logra una sincronía del paciente con el ventilador, lo cual favorece el reposo de los músculos respiratorios, que se manifiesta con el aumento de la presión inspiratoria máxima; clínicamente se acompaña de una disminución de la sensación de disnea y mayor tolerancia al ejercicio.²³

Función en el intercambio gaseoso

Mejora la hipoxemia con lo que se disminuye la FiO_2 y secundariamente, la toxicidad pulmonar por O_2 ; este efecto se basa en el reclutamiento de unidades alveolares colapsadas, con lo que se mejora el desequilibrio V/Q y las áreas de shunt; al estar en sincronía con el ventilador se consigue el reposo muscular respiratorio que se manifiesta con la abolición de la contracción diafragmática favoreciendo así la recuperación funcional muscular.²⁴

Respiradores tipo BIPAP

Tienen una turbina de alto flujo, que brinda una presión positiva inspiratoria y una presión espiratoria positiva durante la espiración, tienen un flujo decelerado que permite generar un incremento rápido de la presión en la vía aérea de forma constante mientras dure la inspiración. La vía de acceso de elección es la mascarilla nasal y la naso-oral, siempre teniendo en cuenta la adaptación a la morfología del paciente.

Indicaciones

En caso de alteraciones en la bomba muscular, con cifras diurnas de $PaCO_2$ mayores a 45mmHg que es indicativo de insuficiencia respiratoria hipercápnic.^{23,30}

Contraindicaciones

Alteraciones en el estado de conciencia, inestabilidad hemodinámica, alteraciones en la deglución, cirugía maxilofacial y menores de 6 años de edad.^{23, 30}

Efectos adversos

Lesiones dérmicas asociadas a mascarilla, distensión gástrica, aspiración, neumonía y atelectasias.²³ Alteraciones en la relación V/Q, sobre distensión alveolar y atelectasias.²⁴

Planteamiento del problema

La distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad neuromuscular genética, que conlleva a una pérdida de la fuerza muscular de naturaleza progresiva, que compromete a la musculatura ventilatoria trayendo consigo un sinnúmero de complicaciones las cuales empeoran el pronóstico de la persona con dicha condición quienes tienen una edad media de fallecimiento alrededor de los 19 años, si no reciben tratamiento oportuno. Estos son candidatos a recibir un manejo multidisciplinario enfocado a prevenir y tratar las mismas, dicho manejo ha dado lugar a mejoras en cuanto a la función y funcionalidad, la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, la salud y longevidad.^{6, 23, 18}

Existen varios métodos de tratamiento conservador, dependiendo del nivel de compromiso respiratorio enfocado a la mejora de la mecánica ventilatoria, con parámetros respiratorios ya establecidos como indicativos de inicio de terapia pulmonar, para así prevenir las diferentes complicaciones esperadas; por lo que surge la siguiente interrogante:

¿Cuál es el efecto en la sobrevida en pacientes con distrofia muscular de Duchenne posterior al manejo con la ventilación mecánica no invasiva?

Elementos de la pregunta PICO

Paciente o problema de interés (P)	Intervención a analizar (I)	Comparación (C)	Resultados esperados (O)
Distrofia muscular de Duchenne	Sobrevida con uso de ventilación mecánica no invasiva.	Reportes sobre la sobrevida de pacientes sin manejo ventilatorio no invasivo.	Determinación de evidencia en cuanto al efecto en la sobrevida de los pacientes con DMD posterior al manejo con Ventilación no invasiva.

Justificación

Tomando en cuenta que la Distrofia muscular de Duchenne es una de las distrofinopatías más frecuentes de la infancia, con mal pronóstico, debido al daño localizado en uno de los principales componentes de la membrana muscular, implicando así la función de los mismos y que impacta de manera directa no sólo en la condición del paciente, sino también de la familia, es de suma importancia determinar o evaluar el grado de evidencia que se dispone en la actualidad en cuanto al manejo de la función respiratoria, por el impacto que tiene en el aumento en los años de sobrevida y por consiguiente, en la calidad de vida de los mismos.

Actualmente, no se cuenta con datos estadísticos a nivel nacional que nos permitan determinar con exactitud el curso de los mismos, así como la evolución posterior a intervenciones, dentro de la rama de la rehabilitación respiratoria, es por ello que se debe buscar información para valorar el impacto que tendrían, con la finalidad de prevenir complicaciones tempranas, así como la disminución de costos en cuanto a hospitalizaciones y programas institucionales prolongados.

Dependiendo de los resultados surgirá conocimiento y probablemente nuevas líneas de investigación, para que en un futuro no lejano, se puedan realizar algoritmos de abordaje, logrando una mejor inclusión en las áreas posibles que forman parte fundamental del individuo.

Objetivos

General

1. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el efecto en la sobrevida de pacientes con Duchenne, posterior al manejo con ventilación mecánica no invasiva.

Específicos

1. Conocer las intervenciones en el tratamiento de rehabilitación pulmonar para coadyuvar en el tratamiento de la Distrofia muscular de Duchenne, basados en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia científica disponible.
2. Identificar el nivel de evidencia, grado de recomendación y la calidad metodológica de los artículos acerca de las intervención con ventilación mecánica no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica y como afecta en la sobrevida del niño con distrofia muscular de Duchenne.
3. Identificar cuáles son los datos en las pruebas de función ventilatoria para la detección precoz en la insuficiencia respiratoria de niños con distrofia muscular de Duchenne aplicados con sustento en evidencia científica del tratamiento de rehabilitación pulmonar en la distrofia muscular de Duchenne.

Hipótesis.

Por ser una revisión sistemática no requiere hipótesis.

Definición de las variables.

Por ser una revisión sistemática, no se realiza definición de las variables.

Criterios de selección.

Inclusión

- Artículos relacionados con el soporte ventilatorio no invasivo y el impacto en la sobrevida con pacientes de DMD
- Artículos en cualquier idioma, con accesibilidad a su resumen y texto completo.
- Artículos de revisitas arbitradas, con límite de 10 años de publicación.
- Artículos con diseños transversales, de cohorte, ensayos clínicos y descriptivos.

Exclusión

- Artículos en los que se mencione el tratamiento con modalidad de ventilación invasiva, así como otro tipo de intervenciones, excluyendo a la ventilación no invasiva.
- Artículos que no cumplan con una adecuada metodología de investigación.

Eliminación:

- Aquellos artículos que no tengan resultados concluyentes sobre el tratamiento con ventilación no invasiva, u otro tipo de manejo médico.

Metodología

Tipo de diseño metodológico:

- Descriptivo.

Estrategia de búsqueda

Identificación de fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus y ScienceDirect.

Identificación de términos de búsqueda

Se realizó una traducción de la consulta a lenguaje documental, utilizando las siguientes palabras clave y se obtuvieron los siguientes descriptores en DeCs:

- Muscular Dystrophy, Duchenne (Distrofia muscular de Duchenne)
- Noninvasive Ventilation (Ventilación no invasiva)
- Survival (Sobrevivencia)
- Mortality (Mortalidad)

Se buscaron los documentos relacionados con el tema: efecto de la ventilación mecánica no invasiva en la supervivencia de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en los buscadores anteriormente enlistados.

La búsqueda fue limitada a artículos que cumplieran con los criterios de inclusión mediante los buscadores y ordenadores booleanos con términos MeSH introduciendo las palabras claves y las posibles combinaciones usando el álgebra booleana AND.

Resultados de la búsqueda:

Se realizó la búsqueda con las siguientes tercias de descriptores: Muscular Dystrophy, Duchenne AND Noninvasive Ventilation AND Survival. Muscular Dystrophy, Duchenne AND Noninvasive Ventilation AND Mortality (Anexo 1)

En total de la búsqueda se obtuvieron 52 artículos, de los cuales 12 se encontraron duplicados y 35 no cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que al final solo se incluyeron 5 artículos para la revisión. (Anexo 2)

Posterior a la búsqueda se realizó una lectura analítica de éstos para verificar su utilidad en el estudio verificando la calidad metodológica de los artículos, la cual se realizó en conjunto con un revisor y se acordó sobre la inclusión y/o exclusión de estos.

Una vez seleccionados se realizó el análisis de la información y posteriormente se procedió a la realización de cuadros descriptivos en un formato estandarizado.(Anexo 3)

Se realizó un análisis cualitativo de los estudios de acuerdo al nivel de evidencia y al grado de recomendación correspondiente apegándose a la guía metodológica del grupo de revisores Cochrane (COCHRANE HANDBOOK 2011), para la realización de un estudio de revisión sistemática (Anexo 4).

Resultados

En total de la búsqueda se obtuvieron 52 artículos, de los cuales 12 se encontraron duplicados y 35 no cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que al final solo se incluyeron 5 artículos para la revisión. (Anexo 2).

Autor	Intervención	Tipo de estudio y población	Desenlace de la intervención	NE AHRQ*	GR
<p>John R Bach MD et. al. 2011</p> <p>Duchenne Muscular Dystrophy: Continuous Noninvasive Ventilatory Support Prolongs Survival³¹</p>	<p>Efecto de la VNI continua y la asistencia mecánica necesaria para la supervivencia, traqueostomía y la incidencia de muerte por causas cardíacas, pulmonares y de otro tipo en pacientes con DMD e insuficiencia respiratoria terminal</p>	<p>Estudio de Cohorte</p> <p>Se ingresaron al estudio 126 usuarios de ventilador con dx de DMD</p> <p>Excluyendo a pacientes muy jóvenes y que no murieron durante el seguimiento.</p> <p>Control c/4-12 meses de la PETCO₂, SpO₂, VC, capacidad de insuflación máxima (Espirometria) y flujo máximo de tos A/NA (Flujometro)</p> <p>Intervención: **Inspiración sumada 10-15/3 día</p> <p>Debilidad glótica inspiración pasiva con reanimador manual (CoughAssist, Respironics, Murrysville, Pensilvania) modo de insuflación a 40-60 cm H₂O de 10-15/3 sesiones diarias</p> <p>VNI nocturna implementada con síntomas clínicos + PETCO₂ no elevada → PETCO₂ nocturna >50 mmHg y desaturaciones <95% prueba de VNI. (ventiladores portátiles asistencia controlada por volumen 800/1500ml- 10/12FR) En caso de Disnea matutina → VNI diurna. SpO₂ ▼95% modificación VNI → SpO₂ ▲ 95%. = 13-14hrs → >23 hrs.</p> <p>Prolongación de la vida → VNI > 23hr. Se midió VC inicio del estudio, inicio de la VNI nocturna y al requerir VNI >23 hrs. FPT <300l/min → TTA mecánica con insuflador/exuflador doméstico. (Infección, extubación o decanulación) → SpO₂ ▲ 95%. Se indicó acudir a valoración médica en caso de SpO₂ ▼ 95%.</p> <p>Muertes</p> <ul style="list-style-type: none"> Respiratoria ▲ secreciones, infecciones respiratorias, mal funcionamiento del ventilador o la interface antes de la muerte. Cardiaca: CO₂ y SpO₂ normales en la última evaluación mensual + FEVI < 20% Desconocida : Sueño 	<p>De los 126:</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 murieron por cardiopatía 14 presentaron ventilación + traqueostomía. <p>8 sin capacidad ventilatoria sin ventilador (Traqueostomía + ventilación) → VNI continua.</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 pacientes no se decanularon, 5 murieron por alteraciones en el tubo. <p>120 usuarios de VNI 115 ▲ capacidad máxima de insuflación en comparación con su CV (por lo que eran capaces de realizar la inspiración sumada)</p> <p>Los 120 pacientes SpO₂ basal ▲ 95%, = No candidatos a traqueotomía.</p> <p>PETCO₂ diurna de inicio de la VNI 44+/-3mmHg. Media PETCO₂ mejoró a 42+/-3mmHg.</p> <p>PETCO₂ Diurna ▲ 49+/-8mmHg → 3.2+/-2.9 años de la VNI parcial. Con un aumento gradual del uso de la VNI llegando a ser de tiempo completo con una PETCO₂ <40mmHg (Media 35+/-4mmHg).</p> <p>Todos con acceso a técnicas de Tos asistida y oximetría.</p> <p>26 pacientes VNI continua → 7 pacientes vivieron >40 años.</p> <p>Curva de supervivencia Kaplan-Meier mediana de supervivencia de 29.5 en 45 pacientes que murieron y de 30.6 en 56 pacientes vivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> VC alcanzó su máximo a los 13 años PFT disminuyó a <300 L / min a los 16 años Los síntomas de hipoventilación aparecieron a los 19 años, a una VC de aproximadamente 640 ml, cuando se inició la VNI nocturna La dependencia continua de la VNI comenzó a los 22 años de edad, a una VC de aproximadamente 320 ml 	<p>Ila</p>	<p>B</p>

Autor	Intervención	Tipo de estudio y población	Desenlace de la intervención	NE AHRQ*	GR
<p>Yuka Ishikawa Et al 2011 Duchenne muscular dystrophy: Survival by cardio-respiratory interventions³²</p>	<p>Comparar el curso natural de la enfermedad con el manejo respiratorio invasivo y no invasivo</p>	<p>Estudio descriptivo 227 pacientes (1964 a 2010) 187 se incluyeron</p> <p>G1 1964 a 1984 (56) no intervenciones cardio-respiratorias</p> <p>G2 1984-1991 (35) oxígeno suplementario, traqueotomía no medicamentos cardíacos G3 1991 (96)</p> <p>Monitoreo PetCO₂, CO₂ transcutáneo, VC, capacidad máxima de insuflación (MIC) y PFT</p> <p>*Reclutamiento pulmonar</p> <p>*VNI, tos asistida, cardioprotectores (FEVI) <= 45%.</p> <p>*VNI nocturna hipercapnia sintomática (respiradores portátiles Controlados por volumen 550-1000 ml)</p> <p>*MAC y un insuflador-exsuflador PFT < 270 l / m mantener o devolver SpO₂ >= 95 %</p> <p>*cardioprotectores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y diuréticos.</p> <p>MUERTE: *Respiratoria: Infección respiratoria, ▲ secreciones, ▼ SpO₂, alteraciones en las interfaces o el ventilador.</p> <p>*Cardíaca: (-) síntomas respiratorios, CO₂ y la SpO₂ normales, insuficiencia cardíaca congestiva FEVI <= 20%.</p> <p>*Desconocida: Cualquiera de los datos anteriores negativos. → Necropsia.</p> <p>***Probabilidad de supervivencia Kaplan-Meier calculada mediante log-rank. Un valor de probabilidad de <0.05 se consideró estadísticamente significativo.</p>	<p>G1: 56 murieron 18,6 ± 2,9 (rango 14,3-25,1) años de edad. 54 IR y 2 IC. La edad de supervivencia del 50% fue de 18.1 años.</p> <p>G2: 11 murieron por causas cardíacas antes de comenzar la VNI sin recibir medicamentos cardioprotectores 17.5 ± 3.0 (rango 13.9-23.9) años de edad. 24 vivieron 29.1 ± 8.5 (rango 15.9-42.0) años de edad; 3 aún vivos a 36.7 ± 2.4 (rango 36.7-38.9) años de edad. Su 50% de edad de supervivencia fue de 28,9 años.</p> <p>21 murieron a los 28.1 ± 8.3 (rango 15.9-42.0) años de edad, 12 por IC a pesar de que 9 de los 12 recibieron medicamentos cardioprotectores. 8 por causas respiratorias, 1 murió por razones desconocidas.</p> <p>G3: 8 murieron por causas cardíacas antes de la VNI a los 22.8 ± 3.6 (rango 18-25.9) años de edad.</p> <p>88 usuarios de la VNI vivieron a 27.4 ± 6.6 (rango 14.9-42.9) años de edad con 71 vivos (58 + cardioprotectores, 20 de 32 VNI a tiempo parcial y 38 de 56 usuarios de VNI a tiempo completo)</p> <p>7 → prednisona a 0,75 mg / kg 10 días al mes durante 6 a 18 meses (Marcha)</p> <p>17 de los 88 fallecieron (7 con VNI parcial/ 10 con VNI completa) (16 por causas respiratorias y 1 por cardíacas) a 27.1 ± 5.8 (rango 18.0-39.6) años de edad</p> <p>7/32 VNI parcial murieron a los 22.8 ± 3.6 (18.0-25.9) años de edad; 25 siguen vivos a los 21.5 ± 4.5 (rango 14.9-31.6) años de edad. 10/56 VNI completo murieron a los 30,2 ± 5,1 (rango 21,8-39,6) años de edad y 46 seguían vivos a los 30,7 ± 5,4 (rango 20,9-42,9) años de edad.</p> <p>88 usuarios de VNI comenzaron uso nocturno con un CV de 673 ± 320 ml a los 18,9 ± 3,3 años y lo utilizaron durante 5,4 ± 3,3 años</p> <p>56 VNI a tiempo completo una vez que sus CV fueran 328 ± 194 ml a 24,7 ± 4,6 años de edad. Por lo tanto, requieren una VNI continua durante 5,8 ± 3,4 años.</p>	<p>III</p>	<p>B</p>

Autor	Intervención	Tipo de estudio y población	Desenlace de la intervención	NE AHRQ*	GR
<p>Elia Gómez-Merino John R. Bach 2002</p> <p>Duchenne Muscular Dystrophy Prolongation of Life by Noninvasive Ventilation and Mechanically Assisted Coughing³³</p>	<p>Efecto sobre la supervivencia del uso de la ventilación con presión positiva intermitente no invasivo a tiempo completo con y sin acceso a este protocolo</p>	<p>Descriptivo retrospectivo 125 pacientes con distrofia muscular de Duchenne.</p> <p>91 se incluyeron para este estudio.</p> <p>Se excluyeron pacientes con marcha preservada más allá de los 12 años de edad.</p> <p>Ningún paciente recibió manejo con glucocorticoides.</p> <p>Sobrevida: Al requerir uso continuo de ventilador (16hrs/día) sin traqueostomía, poca tolerancia sin respirador, dificultad respiratoria y alteraciones gasométricas.</p> <p>Etiología de la muerte:</p> <p>Cardíaca: Repentina, sin evidencia o antecedentes de infección respiratoria alta, mal manejo de secreciones y FEVI <20%.</p> <p>Respiratoria: Infecciones respiratorias altas recurrentes, traqueotomía secundaria a insuficiencia respiratoria, ▼ SpO2 secundario a secreciones.</p> <p>***Entrega de Oxímetros domésticos, tos asistida, inhaladores y ventiladores controlados por volumen portátiles al contar con alto riesgo de insuficiencia respiratoria asociada a IRA y PFT < 270l/min.***</p> <p>***CV <1000ml → inspiración sumada mediante reanimador manual***</p> <p>*Monitoreo de SpO2 continua durante las IRA con uso de IPPV y Asistencia mecánica de la tos no invasivas → SpO2 >94%* análisis de supervivencia de Kaplan-Meier</p> <p>Se utilizó un valor P <0.05 para establecer la significación estadística.</p> <p>34 pacientes (promedio, 14.9 +/- 6.0 años) sin dificultad cardíaca o respiratoria y sin asistencia ventilatoria o ayudas espiratorias hasta el momento del estudio.</p> <p>91 → población de estudio. Inicio IPPV nocturna → 19.1 +/- 3.3 años de edad, CV media 411 +/- 252 ml → Uso IPPV no invasiva parcial por 1.9 +/- 1.3 años, seguidos por una media de 8.5 +/- 5.3 años (rango, 1-18 años).</p> <p>Edad promedio (última evaluación, traqueostomía, muerte) 26.5 +/- 7.0 años.</p>	<p>Muertes:</p> <p>11 Insuficiencia respiratoria sin traqueotomía.</p> <p>7 con autopsia → Causas no respiratorias ni cardíacas.</p> <p>Eliminación por falta de contacto 14 usuarios.</p> <p>40 murieron por IC antes de requerir IPPV a tiempo completo.</p> <p>51 usuarios → Supervivencia con IPPV a tiempo completo se prolongó 6.3 +/- 4.6 años (rango, 6 meses a 18 años). (17 pacientes aún con vida en el último contacto).</p> <p>10 murieron por insuficiencia cardíaca congestiva. (8 con FEVI <20%)</p> <p>7 pacientes con disnea a pesar del uso de ventilador.</p> <p>5 pacientes se recibieron intubados o con traqueotomía → Se extubaron o decanularon e iniciaron manejo con IPPV completo → tolerancia respiratoria y se disminuyó el tiempo de IPPV nocturno (1-3 años) antes de progresar a completa.</p> <p>57 sin acceso a oximetría y MAC (14 se sometieron a traqueotomía y sobrevivieron 4.1 +/- 4.5 años adicionales a 28.8 +/- 5.1 años de edad)</p> <p>34 pacientes con acceso a protocolo de oximetría, ninguno falleció o se perdió ni a merito traqueostomía durante 1.6 +/- 1.6 años de uso de VPPV parcial y, posteriormente, 5.4 +/- 4.0 años uso IPPV tiempo completo.</p> <p>Los 14 pacientes perdidos durante el seguimiento y 17 pacientes aún con vida tenían 25.7 +/- 4.5 años de edad.</p>	<p>III</p>	<p>B</p>

Autor	Intervención	Tipo de estudio y población	Desenlace de la intervención	NE AHRQ*	GR
<p>Tai-Heng Chen et al 2014 Combined Noninvasive Ventilation and Mechanical In-Exsufflator in the Treatment of Pediatric Acute Neuromuscular Respiratory Failure³⁴</p>	<p>Determinar viabilidad y eficacia combinada de la ventilación no invasiva/con técnicas de insuflación-exuflación mecánica en niños enfermedad neuromuscular más insuficiencia respiratoria aguda</p>	<p>Estudio descriptivo prospectivo</p> <p>15 sujetos elegibles (edad media: 8,1 años, rango: 3m/18a)</p> <p>16 casos insuficiencia respiratoria aguda</p> <p>6 AME, 2 DMD, 2 MC, 1 enfermedad de Leigh, 1 deficiencia proteína mitocondrial trifuncional (DPMT), 1 CMTD.</p> <p>IRA: <90%, (FiO2)> 0.6, PaO2) <60 mmHg, relación de PaO2 a FiO2 <300, PaCO2)> = 50 mmHg</p> <p>Neumonía: Fiebre o leucocitosis Signos clínicos, secreción Purulenta, nuevos infiltrados y/o consolidación en Rx</p> <p>Insuficiencia respiratoria aguda postextubación IRA dentro de las 24 horas posteriores.</p> <p>Administración VNI: (BiPAP Respironics, Murrysville, PA) IPAP 8-10 cmH2O EPAP 4-5 cmH2O, se ajustaron a 1hr, hasta obtener buen movimiento de la caja torácica sin respiración paradójica IPAP incremento de 2 cm H2O (máximo: 25 cm H2O)</p> <p>Volumen corriente espirado de 5-6 ml / kg → PaCO2 <55 mmHg y pH> 7.3 y EPAP ajustado en un rango de 4-12 cmH2O para mantener la saturación de oxihemoglobina> 94% con una FiO2 requerida <0.6.</p> <p>Respiración espontánea.</p> <p>MIE: facilitar la expectoración: Saturación <94%, IPAP aumentaba o las secreciones aumentaban presiones inspiratorias positivas 20 cmH2O-40 cmH2O</p> <p>Las presiones negativas 15 cmH2O-40 cm H2O Respiración con presión positiva 1 a 2 segundos</p> <p>Exuflación negativa 1 a 2 segundos con ritmos respiratorios propios del paciente de 3-5 respiraciones por un total de tres a cinco ciclos</p> <p>Riesgo Pediátrico de Mortalidad (PRISM) –III al ingreso de la UCIP, Durante, monitorización de la presión arterial, FC, FR y la saturación así como los gases arteriales después del uso de NIV / MIE.</p> <p>Éxito: mejoría de la IRA o traqueostomía en UCIP</p> <p>Fracaso: necesidad de ETI, dependencia persistente de la ventilación mecánica, traqueotomía, la UCIP</p>	<p>GE: 12 casos de IRA (75%)</p> <p>GF: 4 casos (25%)</p> <p>GE: hipercapnia, acidosis resolución 12 hr de inicio VNI y EMI , Relación PaO2 / FiO2 no cambió significativamente</p> <p>GF: Tiempo medio desde el inicio del uso de NIV / MIE hasta la intubación fue de 17,5 ± 6,6 h (rango: 10-26h). intubados asumiendo la falla de la VNI</p> <p>3 pacientes hipercapnia persistente y acidosis al inicio (pH: 7,21 +/- 0,21 vs. 7,27 +/- 0,08, P = 0,67; PaCO2: 75,1 +/- 26.7 mmHg vs. 67.2 +/- 8.0 mmHg, P = 0.65).</p> <p>Duración media de la intubación de 22.8 +/- 8.7 días.</p> <p>Factores asociados disminución del FR menor desde el FR inicial</p> <p>Éxito: 11,3 +/- 8,9 vs. fracaso: 5,7 +/- 7,6; P = 0.02 GF: FR y FC más altos a las 9 h Vs GE (FC: 139 +/- 5.0 vs. 126.5 +/- 10.8, P = 0.04; FR: 34.8 +/- 5.4 vs. 28.2 +/- 4.7, P = 0.03).</p> <p>8 px uso nocturno de VNI</p> <p>Todos sobrevivieron de este enfoque no invasivo</p>	<p>III</p>	<p>B</p>

Autor	Intervención	Tipo de estudio y población	Desenlace de la intervención	NE AHRQ*	GR
<p>Marcello Villanova, MD, PhD Et al 2014 Duchenne Muscular Dystrophy Life Prolongation by Noninvasive Ventilatory Support³⁵</p>	<p>Demostrar la prolongación de la supervivencia para DMD mediante el uso de CNVS y MIE, sin ninguna hospitalización por insuficiencia respiratoria</p>	<p>Descriptivo retrospectivo</p> <p>79 pacientes en total.</p> <p>*60 pacientes con NVS nocturna.</p> <p>**Se introdujeron 19 pacientes más con criterios clínicos para manejo con NVS.</p> <p>*Se tomaron los estudios previos para calcular VC al inicio de NVS nocturna. En cada visita se monitorizo ETCO2 y la SpO2; así como una espirometría para el cálculo de la CV.</p> <p>VC disminuida con respecto a los valores → Reclutamiento de volumen pulmonar 3/día.</p> <p>Pacientes con síntomas cuestionables se monitorizaron ETCO2 y SpO2 nocturnas para persuadir a aquellos con resultados anormales para que probaran la NVS nocturna.</p> <p>En caso de ETCO 40 mm Hg-50 mm Hg con o sin alteraciones en la SpO2. Se dio información sobre los beneficios de la NVS nocturna. Si el paciente no encontraba utilidad en la misma se le asignaba una nueva cita en 6 meses para revaloración.</p> <p>Ventiladores portátiles: Trilogy (Philips-Respironics, Murrysville, PA). Elyse'e 150 (Saima, Savigny le Temple, Francia). Asistencia controlada por volumen (800-1500 ml), tasas de respaldo fisiológicas.</p> <p>En caso de IRA → CNVS y MIE + retroalimentación con SpO2 → Aire ambiente al 95% o más.</p>	<p>79 usuarios de NVS → 20 se volvieron dependientes de CNVS con valores de ETCO2 menor de 40 y SpO2 normal en la última evaluación.</p> <p>Muertes:</p> <p>1 paciente dependiente de DMD CNVS (por 7 años) murió a los 35 años por miocardiopatía grave</p> <p>1 usuario de NVS 23 h/día murió a los 36 años,</p> <p>1 usuario de NVS nocturno a los 23 años.</p> <p>1 que no recibió intervención murió a los 20 años.</p> <p>1 → traqueotomía, IRA que se convirtió en neumonía, no pudo ser transferido a un centro para extubarlo a CNVS y MIE.</p> <p>78 pacientes no desarrollaron IRA o fueron hospitalizados por IRA antes o después de comenzar la NVS.</p> <p>El usuario más antiguo de DMD CNVS tiene 51 años. Inicialmente usó un pulmón de hierro para la asistencia nocturna a los 25 años, pero se cambió a NVS nasal nocturno y a los 41 años se volvió dependiente de la CNVS.</p>	<p>III</p>	<p>B</p>

Discusión

En este trabajo, se revisó la literatura disponible acerca de la importancia del uso combinado de la Ventilación no invasiva, con técnicas de tos asistida en la sobrevida de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne; al final se incluyeron 5 estudios publicados a nivel mundial, entre ellos, estudios de cohorte así como descriptivos.

Dentro del curso clínico que tienen los pacientes con esta entidad, se ha descrito que tendrán principalmente alteraciones en la función ventilatoria, aunado al mal manejo de secreciones, lo que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad hasta del 90% en aquellos pacientes sin detección y manejo oportuno, asociado al uso de VNI. Los hallazgos mostrados en los estudios de esta revisión muestran cómo la mayoría de los pacientes inician manejo con uso de presiones positivas cuando tienen clínica de hipercapnia; principalmente pesadillas, cefalea matutina, somnolencia, etc, los cuales, por mucho, pueden ser exacerbados por infecciones respiratorias altas; lo anterior siempre corroborado con pruebas de función pulmonar, entre las más importantes: la concentración de CO₂ espirado (PETCO₂), saturación de O₂ (SpO₂), capacidad vital (CV) y finalmente pero no menos importante la capacidad de tos, todo lo anterior apoyado por lo descrito por M. Toussaint et al.³⁶

Por otro lado en el estudio de Bach et al³⁷, se comenta que hay riesgo mínimo de desarrollar falla respiratoria cuando el flujo pico de tos se encuentra en 300L/min, encontrando en su causística sobrevida con uso de la ventilación no invasiva, sin tomar el tiempo de uso en horas a los 27.4 ± 6.6 años de edad, similar a los resultados de Eagle et al³⁸, quienes describieron sobrevida de 25.3 años, comparado a pacientes que no utilizaron la VNI, los cuales la presentaron a 19.29 años.

En el estudio de Yuka Ishikawa et. al³², se comenta que con el uso de la VNI parcial se observó una sobrevida a los 22.8 ± 3.6 (rango de 18.0-25.9), a diferencia del uso de VNI de tiempo completo, la cual mostró una supervivencia a los $30,2 \pm 5,1$ años (rango 21,8-39,6), datos que coinciden con lo que reportó Toussaint et al³⁶ donde refieren una sobrevida con VNI a 31 años de edad al 50%.

Conclusión

La Distrofia Muscular de Duchenne es una condición de salud que cobra real importancia en la edad pediátrica, tanto para su diagnóstico temprano así como también para la propuesta de un tratamiento oportuno que favorezca el atraso en la presentación de las principales complicaciones inherentes al mismo padecimiento.

Por todo lo anterior diversos estudios han evaluado el impacto que tienen todas las intervenciones conservadoras para mejorar no sólo la sobrevida sino también la calidad de vida incluyendo a sus principales redes de apoyo.

En la actualidad se conoce que la rehabilitación pulmonar es de las pocas estrategias que cuentan con evidencia de estudios descriptivos, dentro de ellas, la ventilación no invasiva, las cuales refieren su utilización e indicación con el objetivo de coadyuvar a la par de otros tratamientos, la detención de la caída rápida de la función pulmonar, asociado también a técnicas de higiene bronquial y tos asistida.

Los diferentes estudios evaluados no describen la calidad de vida asociada al uso de las estrategias antes mencionadas, por tal motivo, es de vital importancia, continuar con la realización de investigación de calidad con adecuada metodología y ética en referencia al diagnóstico mencionado, de tal manera que podamos conocer de manera más específica el beneficio no sólo de las intervenciones en la rama de la rehabilitación pulmonar, sino también el efecto que tienen todas las injerencias de los demás especialistas y el modo en que repercuten directa o indirectamente en la mejora no sólo de la calidad de vida del mismo y de su familia, sino también, en la disposición como especialistas de herramientas que nos permitan ofrecer estrategias para lograr una completa inclusión de nuestros pacientes.

Facultad y aspectos éticos factibilidad

El presente estudio es posible porque se contará con la estructura tecnológica, recursos humanos, materiales, tiempo necesario y no representa ninguna amenaza para la Institución.

Consideraciones éticas

Se analizará sin trasgredir lo 4 principios básicos bioéticos: autonomía, ya que se respetó la evaluación de las observaciones de los investigadores en relación a calidad del artículo; justicia, ya que se procedió respetando la verdad; no maleficencia, al no causar daño con intención a los demás al no modificar la historia natural de los pacientes, beneficencia; ya que en virtud de hacer el bien el reporte se hizo sin modificación de los datos obtenidos.

En este estudio al no modificar la historia natural de ningún paciente y al optimizar los recursos provistos, como las bases de datos gestionados, cumple con las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud de SSA; ya que se analiza la información sin transgredir los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki del 2008, en el cual se rige el código de conducta del profesional de la salud, así como la **NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012**, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, mencionando como puntos relevantes para este protocolo de investigación:

5.8 En todo proyecto o protocolo de investigación, se deberá estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo.

5.9 Las condiciones descritas en el proyecto o protocolo de investigación, incluyendo las fechas estimadas de inicio y término, así como el número necesario de sujetos de investigación, serán considerados requisitos indispensables para la autorización de una investigación para la salud en seres humanos.

5.11 El investigador principal, así como los demás profesionales y técnicos de la salud que intervengan en una investigación, deberán cumplir en forma ética y profesional las obligaciones que les impongan la Ley General de Salud y el Reglamento, así como esta norma.

10.1 La conducción de toda investigación de conformidad con esta norma, estará a cargo del investigador principal, quien deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

10.2 El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

10.4 Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso,

solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.

10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).

12.1 La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando se trate de Investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.2 Los integrantes de los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, especialmente cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

Así como en **Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, en el Capítulo I se menciona lo siguiente:

ARTÍCULO 17 Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se apega a los lineamientos establecidos por el Comité Científico Académico de la Universidad Teletón.

Bibliografía

1. Vázquez C, Mauricio R, Hernández L, Berenice L, Calderón R, Ángel L, et al. Distrofias musculares en México: un enfoque clínico, bioquímico y Molecular. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 2010;15(3):152-160. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47316054009>. 2010;
2. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Paediatr*. 2005;15(4):292–300.
3. Mah Jean K. Kornut Lawrence, et. al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Feberero. Science direct*. 2014. 482–491
4. Luna-Angulo AB, Suárez-Sánchez R, Cortés-Callejas H, Ruano-Calderón L, Escobar-Cedillo RE, Tapia-Guerrero Y, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades neuromusculares en el Instituto Nacional de Rehabilitación, situación actual y perspectivas. *Investig en Discapac [Internet]*. 2016;5(1):9–26.
5. Vázquez-Cárdenas NA, Ibarra-Hernández F, López-Hernández LB, Escobar-Cedillo RE, Ruano-Calderón LA, Gómez-Díaz B, et al. Diagnóstico y tratamiento con esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: Experiencia y recomendaciones para México. *Rev Neurol*. 2013;57(10):455–62.
6. Cruz-Anleu ID, Baños-Mejía BO, Ovando-Fonseca JE. Aspectos básicos de la evaluación de la función pulmonar en el paciente con enfermedades neuromusculares. *Rehabilitación*. 2013;47(2):113–9.
7. Gómez-Díaz B, Rosas-Vargas H, Roque-Ramírez B, Meza-Espinoza P, Ruano-Calderón LA, Fernández-Valverde F, et al. Immunodetection analysis of muscular dystrophies in Mexico. *Muscle and Nerve*. 2012;45(3):338–45.
8. Campbell KP. Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell*. 1995;80(5):675–9.
9. Tyler KL. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy *Muscle Nerve [Internet]*. 2003;28(4):402–22.
10. Norma Celia González-Huerta,* Edgar Hernández-Zamora,* María de la Luz Arenas-Sordo,* Rosa Elena Escobar-Cedillo,** Antonio Miranda-Duarte NL-

- G. Identificación de deleciones en el gen DMD mediante PCR múltiple en pacientes mexicanos con distrofia muscular de Duchenne/Becker. 2004;67. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2004/hg044d.pdf>
11. Castiglioni Claudia, Bevilacqua Jorge, et. al. Enfermedades neuromusculares en el adolescente. Síntomas y signos clínicos orientadores al diagnóstico. Rev. Med. Condes. 2015. 26 (1) 66- 73.
 12. Bushby Katharine, Richard Finkel. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010; 9: 77–93
 13. Feber Rotger A. Rehabilitación de las enfermedades neuromusculares en la infancia. Madrid, España; 2015. 3p.
 14. Shulman Lee P. Sherman Elias. Emery and Rimoin's Essential Medical Genetics. Elsevier LTD. 1 – 28 p.
 15. Antonello M, Cottureau G, Selleron B, Delplanque D. Técnicas kinesiterapéuticas en rehabilitación respiratoria. EMC - Kinesiterapia - Med Física [Internet]. 2016;37(3):1–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1293296516774639>
 16. Annemieke Aartsma-Rus, Ieke B Ginjaar. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. Diciembre, 2016. 10.1136/jmedgenet-2015-103387
 17. Martin E., Renouil M. et. al. Enfermedades neuromusculares en el niño y el adolescente: detección, evaluaciones específicas, prioridades, tratamientos de rehabilitación y quirúrgicos. Elsevier Masson SAS. 2015. E- 26- 475 – A 10.
 18. Echave J.M., Tomé S.M., García R.L., Neumología Clínica, 1ª ed. España: Elsevier; 2010.
 19. Farrero E, Antón A, Egea CJ, Almaraz MJ, Masa JF, Utrabo I, et al. Normativa sobre el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedad neuromuscular. Arch Bronconeumol [Internet]. 2013;49(7):306–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289612003377>
 20. 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.

21. Martínez Carrasco C, Cols Roig M, Salcedo Posadas A, Sardon Prado O, Asensio De La Cruz O, Torrent Vernetta A. Tratamientos respiratorios en la enfermedad neuromuscular. *An Pediatr [Internet]*. 2014;81(4):259.e1-259.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.008>
22. González Pérez-Yarza E, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aranburu J, Sardo Prado O. La Función Pulmonar en el Niño [Internet]. Sociedad Español de Neumología Pediátrica. 2007. 1-144 p. Available from: http://www.neumoped.org/docs/funcionpulmonar_libro.pdf
23. De Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, Ojeda Castillejo E, López Martín S. Indicaciones y manejo clínico de la ventilación mecánica no invasiva. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]*. 2008;10(23):1557–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211344908754286>
24. Gallardo R.J., Gómez G.T, Sancho C.J, et al. Ventilación no invasiva. *Arch Bronconeumol.* 2005;39(12):48–61.
25. Savy N, Labbé A. Insuficiencia respiratoria crónica en el lactante y el niño. *EMC - Pediatría [Internet]*. 2014;49(3):1–10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178914681038>
26. Bach JR and, Bravo- Quiroga L. Soporte respiratorio muscular para evitar el fallo respiratorio y la traqueotomía: ventilación no invasiva y técnicas de tos asistida. *Rev Am Med Resp.* 2013;2:71–83.
27. De Miguel Díez, J., Jara Chinarro, B., Abad Fernández, A., & Ivarez-Sala Walther, J. L. (2006). Indicaciones de las pruebas de función respiratoria. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada; Acreditado*, 2006;9(68):4401–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211344906744447>
28. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2013;49(9):388–401. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289613001178>
29. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. La ventilación mecánica no invasiva moderna cumple 25 años. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(11):475–9.

30. Lobato SD, Terreros FJG De, Tejero MTG, Corral J, Vázquez C, Redondo MA. Programa de detección precoz de insuficiencia respiratoria en la enfermedad de Duchenne : resultados preliminares *. 1995;267–70.
31. Bach R. J; Martínez D. Duchenne Muscular Dystrophy: Continuous Noninvasive Ventilatory Support Prolongs Survival, *Respir Care* 2011;56(6):744–750. DOI: 10.4187/respcare.00831
32. Yuka Ishikawa et al. Duchenne muscular dystrophy: Survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscular Disorders* 21 (2011) 47–51.
33. Gomez Merino E., Bach J.R. Duchenne Muscular Dystrophy Prolongation of Life by Noninvasive Ventilation and Mechanically Assisted Coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:411–415.
34. Tai-Heng Chen et al. Combined Noninvasive Ventilation and Mechanical In-Exsufflator in the Treatment of Pediatric Acute Neuromuscular Respiratory Failure. *Pediatric Pulmonology* 49:589–596 (2014).
35. Villanova M. et al. Duchenne Muscular Dystrophy. Life Prolongation by Noninvasive Ventilatory Support. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:595 Y 599.
36. M. Toussaint, M. Steens, G. Wasteels and P. Soudon. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 549–555.
37. John R. Bach, Prevention of Pulmonary Morbidity for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *CHEST* | 112 | 4 | OCTOBER , 1997
38. Michelle Eagle, et al Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscular Disorders* 12 (2002) 926–929.

Anexos

Anexo 1

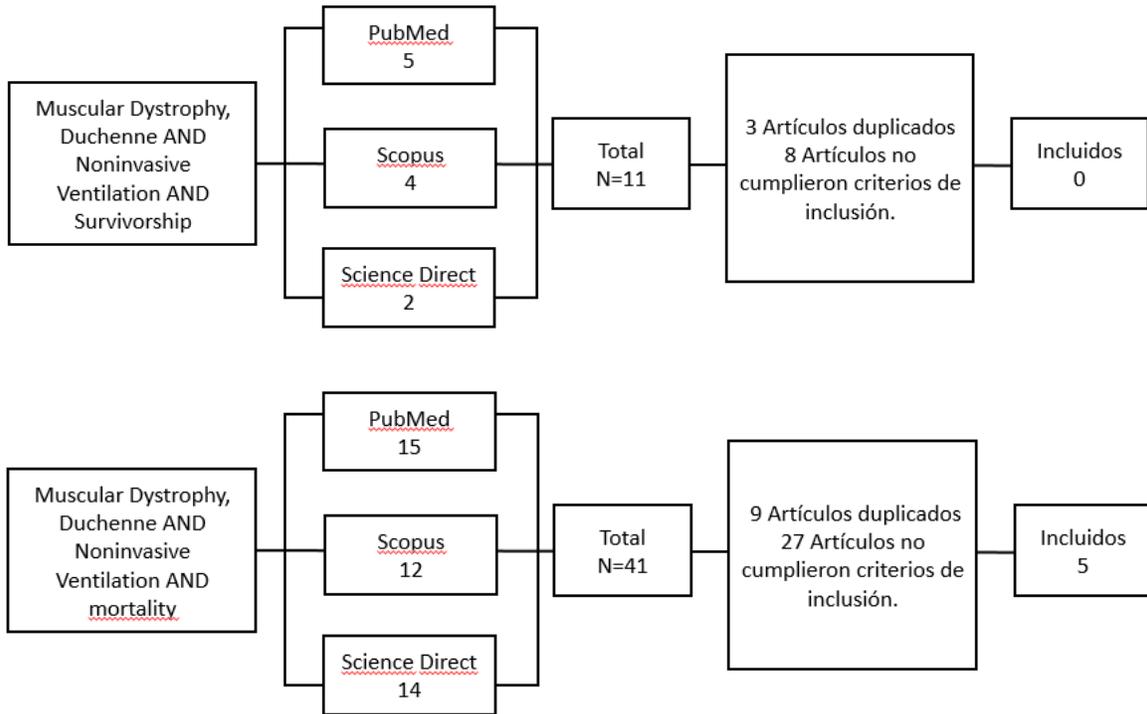
Resultados de la búsqueda

- ("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "muscular dystrophy, duchenne"[All Fields]) AND ("noninvasive ventilation"[MeSH Terms] OR ("noninvasive"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "noninvasive ventilation"[All Fields]) AND ("survival"[MeSH Terms] OR "survival"[All Fields] OR "survivorship"[All Fields] OR "survival rate"[MeSH Terms] OR ("survival"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "survival rate"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "2008/02/23"[PDat] : "2018/02/19"[PDat]) (("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "muscular dystrophy, duchenne"[All Fields]) AND ("noninvasive ventilation"[MeSH Terms] OR ("noninvasive"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "noninvasive ventilation"[All Fields])) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms])
- pub-date > 2007 and pub-date < 2018 and Muscular Dystrophy, Duchenne AND Noninvasive Ventilation AND Survivorship
- muscular AND dystrophy, AND duchenne AND noninvasive AND ventilation AND survivorship
- (("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "muscular dystrophy, duchenne"[All Fields]) AND ("noninvasive ventilation"[MeSH Terms] OR ("noninvasive"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "noninvasive ventilation"[All Fields])) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms])
- Muscular Dystrophy, Duchenne AND Noninvasive Ventilation AND mortality AND LIMIT-TO(yearnav, "2018,2017,2016,2015,2014") AND LIMIT-TO(topics, "respiratory,muscular dystrophy,duchenne muscular,respiratory

failure,cpap,neuromuscular") AND LIMIT-TO(contenttype,
"JL,BS","Journal")

- *muscular* AND *dystrophy*, AND *duchenne* AND *noninvasive* AND *ventilati
on* ND *mortality* AND (LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "Respiratory
Care") OR LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "Pediatric
Pulmonology") OR LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "Chest") OR LIMIT
TO (EXACTSRCTITLE , "Pneumologie") OR LIMITTO (EXACTSRCTITL
E , "American Journal Of Physical Medicine And
Rehabilitation")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT
TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMITTO (PUBYEAR , 2016) OR LIMITTO
(PUBYEAR , 2015) OR LIMITTO (PUBYEAR , 2014)) AND (LIMITT
O (DOCTYPE , "ar")) AND (LIM-
TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMITTO (LANGUAGE , "English")
OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT
TO (SRCTYPE , "j"))

Anexo 2



Anexo 3

Cuadro de recolección de datos

Autor	Intervención	Tipo de estudio y Población	Desenlace de la intervención	Nivel de evidencia AHRQ *	Grado de recomendación

*AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality

Anexo 4

Cuadros de grado de recomendación y niveles de evidencia.

Tabla 1. Grados de recomendación	
A	Existe <i>buena</i> evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe <i>moderada</i> evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Tabla 2. Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
Ila	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
Ilb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
A	Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib
B	Recoge los niveles de evidencia científica Ila, Ilb y IIII
C	Recoge el nivel de evidencia IV