

# Función de los músculos respiratorios en las enfermedades neuromusculares

M.J. Masdeu y A. Ferrer

Servei de Pneumologia. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona). España.

## Introducción

Las enfermedades neuromusculares (ENM) se caracterizan por la disfunción de alguna de las estructuras que forman la unidad motora (sistema nervioso periférico y músculo esquelético). Además, en el curso evolutivo de estas enfermedades son muy frecuentes las complicaciones neumológicas<sup>1-4</sup>, hasta el punto de que un 70% de los pacientes fallece exclusivamente por causas respiratorias. La mayoría de las ENM cursan con afectación de los músculos respiratorios<sup>5-8</sup>, fundamentalmente del diafragma, y cuando existe fracaso funcional y fatiga se produce hipoventilación alveolar, la principal causa de la insuficiencia respiratoria en estos enfermos<sup>9</sup>. Por otro lado, el grado de hipercapnia no se correlaciona siempre con el de debilidad muscular, lo que indica que en el fracaso ventilatorio participan otros mecanismos, como las alteraciones de la mecánica del sistema respiratorio<sup>10</sup> y del control de la ventilación<sup>11,12</sup>, la fatiga muscular<sup>13-18</sup>, los trastornos respiratorios del sueño<sup>19-24</sup> y la disfunción de la vía aérea superior<sup>25</sup>. El resultado final será la aparición de insuficiencia respiratoria, ya sea de forma aguda (como en el síndrome de Guillain-Barré y en las crisis miasténicas) o de forma progresiva (como en la distrofia muscular de Duchenne y en la esclerosis lateral amiotrófica).

Las pruebas de función pulmonar permiten cuantificar el grado de alteración funcional y la evolución de la enfermedad, aunque existe cierta controversia sobre cuáles son las técnicas de mayor aplicabilidad clínica para el diagnóstico temprano y el control evolutivo del fracaso respiratorio. Además, para algunos enfermos es difícil llevar a cabo las técnicas a causa de la propia enfermedad. A pesar de estas dificultades, la elevada morbimortalidad respiratoria de las ENM hace imprescindible la evaluación de la función pulmonar para detectar su deterioro y así poder planificar futuras actitudes terapéuticas.

## Clasificación de las enfermedades neuromusculares

Las ENM son trastornos de la unidad motora, cuyos principales síntomas son la debilidad muscular, la fatiga, los calambres, el dolor y la rigidez. Su distribución suele ser simétrica, a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC). La debilidad de los músculos respiratorios es la causa básica que conduce al fracaso de la bomba ventilatoria, y que se traduce en hipoxemia e hipercapnia. Sin embargo, el compromiso del sistema respiratorio no es igual en todas las entidades sino que está determinado por el grado de afectación muscular y por la progresión de la enfermedad. En la tabla I se exponen las principales enfermedades en que se observan trastornos respiratorios (según la localización de la lesión) y se indica la forma de presentación de la insuficiencia respiratoria<sup>26</sup>.

## Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria en las enfermedades neuromusculares

La insuficiencia respiratoria es la expresión del fracaso ventilatorio que se establece en el curso evolutivo de algunas ENM. Por un lado, puede presentarse de forma aguda al inicio de la enfermedad; en estos casos la debilidad de los músculos respiratorios condicionará una rápida y progresiva disminución de la capacidad vital y la aparición de hipoventilación alveolar. Estos episodios agudos pueden remitir de forma completa o incompleta, lo que conducirá a una insuficiencia respiratoria crónica. Por otro lado, la insuficiencia respiratoria puede establecerse de forma progresiva, con la evolución de la enfermedad; entonces, además de la debilidad de los músculos respiratorios, también participarán las alteraciones de la mecánica pulmonar y de la caja torácica, la disfunción del control ventilatorio central, los trastornos respiratorios durante el sueño y la ineficacia de la tos para el drenaje de secreciones. El 90% de los episodios de insuficiencia respiratoria en estas enfermedades ocurren en el transcurso de una infección benigna del tracto respiratorio más que como consecuencia de hipercapnia progresiva<sup>27</sup>, casi siempre con un parénquima pulmonar subyacente sano.

Correspondencia: Dr. A. Ferrer.  
Servei de Pneumologia. Hospital de Sabadell.  
Corporació Sanitària Parc Taulí.  
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell (Barcelona). España.  
Correo electrónico: aferrer@cspt.es

Recibido: 10-2-2003; aceptado para su publicación: 18-2-2003.

**TABLA I**  
**Enfermedades del sistema nervioso periférico que pueden afectar a la función respiratoria**

Lugar de la lesión	Enfermedad
Médula espinal	
Traumatismo <sup>a</sup>	
Lesiones ocupantes de espacio	Tumor <sup>b</sup> Siringomielia <sup>b</sup> Esclerosis múltiple <sup>b</sup>
Lesiones del asta anterior	Poliomielitis <sup>a,b</sup> Esclerosis lateral amiotrófica <sup>b</sup> Bloqueo de las neuronas inhibitorias Tétanos <sup>a</sup>
Nervios motores	
Traumatismo	Parálisis difrágmatica <sup>a,b</sup>
Neuropatía periférica	Síndrome de Guillain-Barré <sup>a,b</sup> Difteria <sup>a</sup> Polineuropatía nutricional <sup>b</sup> (beriberi) Polineuropatía del enfermo crítico <sup>b</sup> Enfermedad de Lyme <sup>a,b</sup>
Unión neuromuscular	
	Miastenia grave <sup>b</sup> Botulismo <sup>a</sup> Toxicidad por organofosforados <sup>a</sup> Síndrome de Eaton-Lambert <sup>a</sup>
Músculo	
Distrofias progresivas	Distrofia muscular <sup>b</sup> Distrofia miotónica <sup>b</sup>
Miopatía	Polimiositis/dermatomiositis <sup>b</sup> Enfermedades del colágeno <sup>b</sup> Malnutrición <sup>b</sup> Endocrinas <sup>b</sup> (corticoterapia, hipo o hiperactividad del tiroides, glándulas adrenales y pituitaria) Metabólicas <sup>b</sup> (alteraciones electrolíticas)

<sup>a</sup>Insuficiencia respiratoria aguda. <sup>b</sup>Insuficiencia respiratoria crónica con exacerbaciones. (Adaptada de DeLisser<sup>26</sup>.)

Con independencia de la forma de presentación clínica, la insuficiencia respiratoria en las ENM tiene su origen en la debilidad de los músculos respiratorios, causada por la afección intrínseca de los mismos y por la fatiga muscular como consecuencia del aumento del trabajo respiratorio y la distorsión mecánica que tienen que soportar. A continuación se describen brevemente los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el fracaso funcional de los músculos respiratorios, de los que existen diversas revisiones más extensas<sup>6-8,13</sup>.

*Control ventilatorio central*

Las alteraciones del control central de la ventilación se detectan en aquellas enfermedades en que existe lesión directa de los centros respiratorios, como la distrofia miotónica, la poliomiélitis bulbar y el déficit de mal-tasa ácida, pero también en las que no se observa daño neuronal directo. Así, los pacientes con ENM presentan cambios en el control central de la ventilación que se pueden considerar adaptativos y que reflejan, fundamentalmente, la respuesta del organismo a un sistema

muscular ineficaz. La debilidad de los músculos respiratorios conduce a desarrollar hipoventilación alveolar a través de un patrón ventilatorio rápido y superficial<sup>28</sup>. La hipoventilación central se instaura para evitar o disminuir la fatiga muscular derivada de la sobrecarga de trabajo a que están sometidos los músculos respiratorios, ya que éstos llevan a cabo su actividad frente a un pulmón menos distensible y una caja torácica con deformidades. No se sabe con exactitud cuáles son los circuitos que permiten que el centro respiratorio detecte la debilidad muscular y establezca como respuesta el aumento del impulso respiratorio central, pero se apuntan dos posibles explicaciones: en primer lugar, los músculos debilitados generan una menor tensión, lo que estimularía a las motoneuronas respiratorias a través de los husos neuromusculares y los órganos tendinosos de Golgi<sup>29</sup>, y en segundo lugar, la debilidad muscular produciría una disminución del volumen corriente, lo que generaría reflejos vagales que podrían estimular los centros respiratorios<sup>29</sup>.

Los cambios en el control ventilatorio central que conducen a la insuficiencia respiratoria diurna son, en gran medida, consecuencia de los repetidos episodios de hipoxemia e hipercapnia que se producen durante el sueño. A pesar de que los mecanismos por los que la hipoventilación nocturna predispone al fracaso ventilatorio durante el día no son del todo bien conocidos, hay evidencias de que existe una clara relación<sup>1</sup>. En primer lugar, la hipoventilación nocturna existe antes de que se establezca la hipoventilación diurna; en segundo lugar, la hipercapnia diurna es infrecuente en los pacientes que tienen unos valores gasométricos normales durante el sueño; en tercer lugar, en los pacientes con enfermedades neuromusculares crónicas hay una correlación entre la mínima saturación de oxígeno en la fase REM del sueño y la PaCO<sub>2</sub> durante el día, de modo que a mayor desaturación nocturna más hipercapnia diurna, y por último, la corrección de la hipoventilación nocturna produce una mejoría de los gases arteriales diurnos que se mantiene durante años a pesar de la progresión de la debilidad muscular. La hipoventilación nocturna se produce como consecuencia de la debilidad de los músculos respiratorios (fundamentalmente del diafragma), que potencia los cambios fisiológicos del sueño normal, especialmente en la fase REM, con mayor hipotonía muscular y un patrón ventilatorio rápido y superficial, que se traducen en hipoventilación alveolar. La hipotonía afecta también a los músculos de la vía aérea superior, lo que dará lugar a apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño. Todo ello producirá hipercapnia nocturna, que disminuirá el estímulo respiratorio central (fatiga central) al CO<sub>2</sub><sup>11,20</sup>. Esta disminución de la quimiosensibilidad de los receptores centrales y periféricos contribuirá a la hipoventilación diurna y, por tanto, a la hipercapnia.

En resumen, como consecuencia tanto de la hipoventilación nocturna como de un patrón ventilatorio diurno alterado, la debilidad muscular provoca hipercapnia diurna, que acostumbra a ser un dato importante en la evolución de estos pacientes y está en relación con la gravedad de la debilidad muscular, de manera que será

un dato frecuente en aquellos enfermos con valores de la presión inspiratoria máxima inferior al 30-40% del valor de referencia o una capacidad vital inferior al 55% del valor de referencia<sup>8</sup>.

#### *Mecánica del sistema respiratorio*

Los cambios que se producen en la mecánica del sistema respiratorio de los pacientes con ENM son la disminución de la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica, y los movimientos paradójicos del tórax. La debilidad muscular crónica conduce a una disminución de la distensibilidad tanto del pulmón como de la caja torácica<sup>30-33</sup>. La menor distensibilidad pulmonar puede deberse a microatelectasias (en relación con la imposibilidad de insuflar de forma adecuada los pulmones); a un aumento de la tensión superficial alveolar (por respirar a un volumen corriente bajo); a una alteración de las propiedades elásticas del tejido pulmonar (en relación con una actividad física persistentemente limitada), y por último, al incremento del fluido peribronquial e intersticial. La alteración de las propiedades mecánicas de la caja torácica está en relación con la anquilosis de las articulaciones costovertebrales y costoesternales, como consecuencia de la disminución de las excursiones respiratorias a causa de la propia debilidad muscular y por el hecho de que estos pacientes tienen menos requerimientos ventilatorios, debido a su inactividad física así como al desarrollo de cifoscoliosis en el curso evolutivo de algunas enfermedades. Otro cambio en la mecánica de la caja torácica son los movimientos paradójicos de ésta que presentan los enfermos con lesiones en la médula cervical<sup>34</sup>. Así, en los enfermos con lesión cervical baja y función diafragmática preservada se observa una retracción paradójica de la parte superior del tórax durante la inspiración; por otro lado, en los pacientes tetrapléjicos o con parálisis diafragmática bilateral se aprecia un movimiento paradójico del abdomen, que es succionado hacia el tórax durante la inspiración.

#### *Volúmenes pulmonares*

Los volúmenes pulmonares estáticos son un reflejo de la fuerza de los músculos respiratorios, ya que son el resultado del balance entre las fuerzas elásticas del pulmón y las de la caja torácica. Las ENM habitualmente presentan un patrón restrictivo, y el efecto característico de la debilidad crónica de los músculos respiratorios sobre los volúmenes pulmonares estáticos es la disminución de la capacidad vital, que disminuirá paralelamente a la progresión clínica de la enfermedad. Inicialmente esto se atribuyó únicamente al efecto directo de la debilidad de los músculos respiratorios, pero en algunos enfermos se observó que la disminución de la capacidad vital era desproporcionada respecto al grado de debilidad muscular, lo que podría explicarse por factores coadyuvantes, como la presencia de escoliosis, neumonía, insuficiencia cardíaca o alteraciones en la mecánica pulmonar y la caja torácica<sup>1</sup>. Estos pacientes presentan también una disminución de la capacidad pulmonar total debida a una menor capacidad inspiratoria, por la debilidad de los músculos inspiratorios, aunque mantienen

normal o elevado el volumen residual como reflejo del fracaso de los músculos espiratorios<sup>10</sup>. Estos cambios en los volúmenes pulmonares, secundarios principalmente a la debilidad muscular, hacen que los músculos respiratorios no tengan una disposición anatómica con una relación fuerza/longitud óptima, lo que agrava el fracaso funcional.

#### *Fatiga de los músculos respiratorios*

Los músculos respiratorios tienen la capacidad de expresar una gran variedad de cambios adaptativos<sup>35</sup> ante la sobrecarga crónica, pero son también susceptibles de trastornos degenerativos, fenotípicos y funcionales cuando existen factores sistémicos inductores de miopatías de diversa índole. La debilidad de los músculos respiratorios es la principal causa del fracaso respiratorio en las ENM y está en relación con diversos factores: lesión de la unidad motora por la propia enfermedad; cambios en las condiciones físicas de las fibras musculares; alteraciones de la mecánica del sistema respiratorio; variaciones de las condiciones metabólicas del músculo por la hipoxemia, y un menor aporte de nutrientes muy frecuente en estos enfermos<sup>36</sup>. Todos estos factores hacen que los músculos respiratorios sean incapaces de generar la fuerza óptima para mantener la ventilación; así, la progresión de dicha debilidad muscular conducirá inevitablemente a la fatiga<sup>13,14,16,37</sup>.

#### *Disfunción de las vías aéreas*

A pesar de que las propiedades intrínsecas de la vía aérea inferior son normales, su función está alterada a causa de la debilidad de los músculos espiratorios, de manera que las presiones pleurales generadas en el esfuerzo de la tos están disminuidas, lo que hace que el aclaramiento de secreciones bronquiales sea defectuoso. Por otro lado, el compromiso de los músculos de la vía aérea superior produce un incremento de la resistencia en la propia vía, lo que favorece la aparición de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño.

#### *Trastornos respiratorios durante el sueño*

Estos trastornos tienen relevancia clínica en un 42% de los pacientes con ENM; a pesar de ello, únicamente un 5% se diagnostica y trata por problemas respiratorios, y un 1,7%, por trastornos específicos de la respiración durante el sueño<sup>21</sup>. Además, en estos enfermos se produce la interacción de los cambios fisiológicos normales durante el sueño y los de un sistema neuromuscular comprometido, lo que lleva al fracaso ventilatorio con repetidos episodios de hipoxemia durante el sueño y su fragmentación<sup>22-24</sup>.

### **Características diferenciales de las enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio**

#### *Enfermedades de la médula espinal*

El *síndrome pospolio* es un cuadro clínico que pueden presentar algunos pacientes décadas después de un

episodio agudo de poliomielitis<sup>38</sup>, y sus síntomas son la debilidad, la fatiga y el dolor muscular, lo que conduce a la pérdida progresiva de la capacidad funcional del individuo. A pesar de que el mecanismo patogénico del síndrome es desconocido, hay diversas teorías que intentan explicarlo: degeneración de las unidades motoras reinervadas; reactivación del virus de la polio acantonado en el tejido neural, y mecanismos de autoinmunidad<sup>39</sup>. Se establece una debilidad muscular progresiva que compromete fundamentalmente a los músculos afectados en el primer episodio de la enfermedad. La insuficiencia respiratoria es consecuencia del compromiso de los músculos respiratorios, aunque también puede haber hipoventilación central en casos de daño residual por poliomielitis bulbar. El fracaso ventilatorio acostumbra a presentarse en aquellos pacientes que han requerido soporte respiratorio en el primer episodio y en los que han contraído la enfermedad después de los 10 años de edad. Por otro lado, los pacientes con síndrome pospolio e insuficiencia respiratoria crónica pierden un 1,9% de capacidad vital por año y, aunque inicialmente requieren solamente soporte ventilatorio nocturno, la progresión de la enfermedad conducirá a la total dependencia de la ventilación mecánica<sup>40</sup>.

La *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA) tiene una incidencia anual de 1-2 casos/100.000 habitantes y su sustrato patológico es la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal, el tronco cerebral y el córtex motor. Clínicamente se caracteriza por espasticidad e hiperreflexia al inicio de la enfermedad, pero a medida que progresa se establecen otras síntomas, como amiotrofia asimétrica, debilidad muscular, fasciculaciones y síndrome bulbar. La debilidad de los músculos respiratorios, fundamentalmente de los intercostales y del diafragma, es la causa de la hipoventilación<sup>41</sup>, y los síntomas respiratorios aparecen cuando la enfermedad está muy evolucionada<sup>42</sup>, a pesar de que numerosos estudios han comprobado que puede haber alteración de la función ventilatoria incluso cuando la debilidad muscular periférica es ligera<sup>43</sup>. A pesar de ello, lo más frecuente es que la insuficiencia respiratoria se presente en casos de ELA claramente establecida como consecuencia de la progresión natural de la enfermedad o de forma aguda, precipitada por una infección de tracto respiratorio. De forma ocasional, la insuficiencia respiratoria puede ser la primera manifestación de la ELA; en estos casos la lesión afecta fundamentalmente a las motoneuronas del nervio frénico localizadas en la médula cervical, y la afección bulbar implicará un grave compromiso de la vía aérea superior.

La *esclerosis múltiple* (EM) es una enfermedad desmielinizante del SNC, y se considera una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Como posibles etiologías se han descubierto datos que hacen referencia a factores genéticos y ambientales. Los síntomas comunes de la enfermedad son debilidad muscular, espasticidad, incoordinación motora y pérdida de agudeza visual. Habitualmente esta enfermedad tiene dos formas de presentación clínica: en forma de brotes, en los que puede haber una remisión completa o parcial de los síntomas, o como una enfer-

medad lentamente progresiva<sup>44</sup>. En este sentido, el compromiso del sistema respiratorio en la EM<sup>45</sup> está en relación con la forma de presentación clínica de la enfermedad, con el grado de debilidad muscular y con las estructuras del SNC que se ven afectadas por la desmielinización. En la mayor serie de pacientes con EM y disfunción respiratoria<sup>46</sup>, las complicaciones respiratorias de los 19 pacientes estudiados aparecieron a los 9,5 años de las manifestaciones neurológicas y se atribuyeron a debilidad muscular, disfunción bulbar, trastornos del control respiratorio, hiperventilación paroxística y apneas obstructivas.

En las *lesiones agudas de la médula espinal*, las complicaciones respiratorias dependen de la extensión y la localización de la lesión y se deben a la interrupción de la inervación<sup>47</sup>. Se consideran lesiones altas las que afectan a C1 y C2, y bajas las que se producen entre C3 y C8. Las motoneuronas que inervan al diafragma se originan entre C3 y C5, por lo que las lesiones medulares situadas por encima de C3 implican una parálisis total de la musculatura respiratoria, mientras que en las lesiones entre C3 y C5 la parálisis muscular es parcial.

#### *Enfermedades de la unión neuromuscular*

La *miastenia grave*<sup>48-49</sup> está mediada por autoanticuerpos contra el receptor de la acetilcolina, y su síntoma cardinal es la debilidad muscular tras una activación repetida o una contracción prolongada, con tendencia a recuperarse con el reposo. El patrón de afección muscular de la enfermedad es variable, y por suerte el compromiso del diafragma y de los músculos intercostales es raro en las fases tempranas de la enfermedad (1-4%). A pesar de ello, en un 50-60% de los casos el compromiso de los músculos respiratorios será clínicamente significativo. La insuficiencia respiratoria es consecuencia de la debilidad de los músculos respiratorios, pero en ella también puede participar la inestabilidad de la vía aérea superior secundaria a la debilidad de la musculatura bulbar, y se presenta en forma de exacerbaciones en el contexto de las crisis miasténicas.

Otros procesos que comprometen la unión neuromuscular, y en los que puede haber fracaso respiratorio, son el botulismo y el síndrome de Eaton-Lambert.

#### *Enfermedades del músculo*

La *distrofia muscular progresiva*, o enfermedad de Duchenne, es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen de una proteína del citoesqueleto: la distrofina. Es una miopatía proximal que comienza en la infancia y en la que, inicialmente, se afectan los músculos de las extremidades inferiores (cintura pelviana), de modo que el paciente refiere dificultad para correr o saltar y, a medida que progresa, afecta a los músculos de las extremidades superiores y del tronco; así, los enfermos a los 12 años de edad son dependientes por completo. También es característico de la enfermedad la miocardiopatía primaria, que cursa de forma asintomática o con trastornos del ritmo cardíaco. La mayoría de estos enfermos pre-

sentan un cierto déficit intelectual, y los pacientes suelen fallecer alrededor de los 20 años por complicaciones respiratorias o cardíacas. La insuficiencia respiratoria se establece como consecuencia del fracaso funcional de los músculos respiratorios por la miopatía, y de los trastornos de la mecánica respiratoria por la grave lordosis lumbar a causa de la debilidad muscular<sup>50,51</sup>.

La *distrofia miotónica de Steinert* es una miopatía difusa, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por miotonía, atrofia muscular, debilidad muscular progresiva y cambios distróficos de tejidos no musculares, como el cristalino, los testículos, las glándulas endocrinas, la piel y el encéfalo. La sintomatología muscular se inicia en la tercera década de la vida y la miotonía (contracción sostenida y prolongada de los músculos por retraso de la relajación) precede a la debilidad muscular. Así, en estos enfermos, por ejemplo, es característico que no puedan soltar la mano de otra persona después de estrecharla. Se trata de la forma más frecuente de distrofia muscular del adulto, y en ella no se conoce la incidencia exacta de la insuficiencia respiratoria, pero puede aparecer incluso en casos con ligera debilidad de las extremidades, como consecuencia fundamentalmente de la debilidad y la miotonía de los músculos respiratorios<sup>50</sup>.

Otras enfermedades del músculo que en su evolución pueden presentar insuficiencia respiratoria son la distrofia facioescapulohumeral, la distrofia de Becker, la distrofia muscular congénita, las miopatías congénitas, el déficit de maltasa ácida, las miopatías mitocondriales y la parálisis periódica<sup>50</sup>.

#### *Enfermedades de los nervios motores*

El *síndrome de Guillain-Barré*<sup>52</sup> es una polineuropatía inflamatoria desmielinizante, idiopática y posiblemente mediada por mecanismos inmunológicos, que se presenta de forma aguda en forma de debilidad muscular simétrica progresiva con arreflexia, que suele resolverse de forma espontánea. Dos tercios de los pacientes desarrollan los síntomas neurológicos entre 2 y 4 semanas después de una infección benigna del tracto respiratorio o gastrointestinal. En esta entidad la debilidad muscular es proximal, se inicia en las extremidades inferiores y puede ser ascendente, progresando hasta los músculos respiratorios en un tercio de los casos, lo que puede conducir a la aparición de la insuficiencia respiratoria. Así, en estos pacientes la fuerza de los músculos periféricos no se correlaciona con la fuerza de los respiratorios, pero en cambio sí que hay una buena correlación entre la debilidad diafragmática y el grado de gravedad de la insuficiencia respiratoria.

La *parálisis diafragmática*<sup>53</sup> se puede observar en el contexto de la debilidad generalizada de los músculos respiratorios de las ENM, pero también puede presentarse de forma aislada y como única causa de la insuficiencia respiratoria. Ésta puede ser unilateral o bilateral, y suele ser secundaria a la lesión de los nervios frénicos durante la cirugía cardíaca, un traumatismo o un tumor. Es característica de estos pacientes la contracción de la musculatura abdominal durante la espiración y en posi-

ción erecta, así como una disminución superior al 25% en la capacidad vital, al pasar de la posición sentada a la supina. Hay otras enfermedades que pueden afectar al nervio frénico, como la infección por varicela zoster, la difteria, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la neuropatía diabética y alcohólica o los síndromes paraneoplásicos, entre otras.

La *miopatía del enfermo crítico*<sup>54,55</sup> se presenta como un cuadro de debilidad muscular generalizada, con diversos grados de gravedad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, y contribuye a la mortalidad así como a la prolongación de las necesidades de soporte ventilatorio. A principios de los años ochenta se consideró que era debida a atrofia muscular por desuso, pero estudios posteriores han permitido diferenciar tres posibles etiologías de la debilidad muscular del enfermo crítico. Por un lado, la polineuropatía sensitivomotora que se establece a partir de los 7 días del proceso agudo se ha relacionado con la sepsis y se considera una respuesta a un proceso inflamatorio sistémico, posiblemente por microangiopatía de los nervios periféricos, con la consiguiente isquemia y degeneración axonal. Por otro lado, una segunda etiología de debilidad muscular es la utilización de fármacos curarizantes para conseguir una correcta relajación durante la ventilación mecánica, con valores plasmáticos que pueden persistir elevados en caso de deterioro de la función renal, lo que conduce a un bloqueo neuromuscular sostenido. La situación es reversible con agentes anticolinérgicos, como la piridostigmina. Por último, el tercer mecanismo es la miopatía aguda por daño muscular (atrofia, necrosis), que podría estar en relación con mediadores inflamatorios en el contexto del proceso agudo o bien con fármacos como los corticoides o curarizantes.

#### **Evaluación de la función de los músculos respiratorios**

Las complicaciones respiratorias de las enfermedades neuromusculares dependerán del grado de afección muscular, así como de la progresión de la enfermedad. A pesar de esto, la sintomatología respiratoria a menudo no se correlaciona con el grado de compromiso respiratorio ni con la gravedad de la enfermedad, de modo que será necesario incluir pruebas de función pulmonar en las evaluaciones sistemáticas de estos pacientes con el fin de disponer de datos objetivos que permitan detectar de forma temprana el fallo ventilatorio. Disponer de datos del estado funcional del aparato respiratorio de estos enfermos no siempre será sencillo, ya que la mayoría de las técnicas requieren colaboración por parte del paciente y resultan difíciles de realizar por la debilidad de los músculos faciales. Las diferentes pruebas de función pulmonar utilizadas para evaluación y seguimiento de estos pacientes<sup>56-58</sup> se exponen en la tabla II, y ya han sido tratadas de forma amplia en otro artículo de la presente serie<sup>59</sup>. Además, de forma reciente se ha publicado un extenso documento de consenso de la American Thoracic Society sobre las diferentes pruebas que permiten la evaluación funcional de los músculos respira-

TABLA II  
**Pruebas de función pulmonar utilizadas en el diagnóstico  
 y tratamiento de los pacientes con enfermedades  
 neuromusculares**

Uso común	Uso ocasional
Volúmenes pulmonares estáticos	Presión transdiafragmática
Capacidad pulmonar total	Presión transefágica con maniobra de esnifado
Capacidad funcional residual	Presión nasal con maniobra de esnifado
Volumen residual	Capacidad vital sentado y en decúbito supino
Capacidad inspiratoria	Fluoroscopia
Volumen de reserva espiratorio	Respuesta a la anticolinesterasa
Capacidad vital	
Espirometría	
Capacidad vital forzada	
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo	
Curvas flujo-volumen	
Presiones estáticas en boca	
Presión máxima espiratoria	
Presión máxima inspiratoria	
Otras	
Ventilación voluntaria máxima	

Adaptada de Rochester y Esau<sup>56</sup>.

torios<sup>60</sup>.

### *Espirometría forzada*

El parámetro espirométrico más importante que se debe tener en cuenta en estas enfermedades es la capacidad vital, ya que refleja la capacidad de los músculos inspiratorios y espiratorios. A pesar de esto, la espirometría no es un marcador sensible de la debilidad muscular, ya que la capacidad vital no caerá por debajo de los valores normales hasta que la fuerza muscular esté gravemente comprometida y las presiones máximas en la boca sean iguales o inferiores al 50% del valor de referencia. Por el contrario, la maniobra de la capacidad vital es muy reproducible, por lo que será un parámetro útil en el seguimiento evolutivo cuando la debilidad muscular establecida sea ya muy grave, de modo que la hipoventilación alveolar será evidente cuando la capacidad vital sea inferior a 1,5 l o a un 50% del valor de referencia. También es útil la comparación de la capacidad vital en sedestación y en decúbito supino, de modo que una disminución del 25% de ésta en supino es indicativa de debilidad del diafragma<sup>61</sup>.

### *Curvas flujo-volumen*

Vinken et al<sup>62</sup> identificaron cuatro patrones característicos de los pacientes con debilidad de los músculos respiratorios: disminución del flujo pico espiratorio; disminución de la pendiente ascendente de la curva espiratoria máxima; caída brusca del flujo espiratorio forzado cerca del volumen residual, y disminución del flujo inspiratorio al 50% de la capacidad vital. A cada uno de ellos se le asignó un valor numérico para calcular una puntuación que permitió predecir la debilidad mus-

cular, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%. Este método puede ser útil para evaluar el compromiso de los músculos de la vía aérea superior<sup>63</sup>.

### *Volúmenes pulmonares*

Permiten evaluar el balance entre la distensibilidad del pulmón, la caja torácica y los músculos que los movilizan. Las ENM muestran un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad pulmonar total secundaria a la de la capacidad inspiratoria debido a la debilidad de los músculos inspiratorios. Por otro lado, la debilidad de los músculos espiratorios conduce a la disminución del volumen de reserva espiratoria y al incremento del volumen residual. Existe una correlación inversa entre el volumen residual y la presión espiratoria máxima en boca ( $PE_{máx}$ ), y Fallat et al<sup>64</sup> han demostrado que el incremento del volumen residual es uno de los primeros indicadores de debilidad muscular en las ENM.

### *Ventilación voluntaria máxima (VVM)*

Evalúa la resistencia de los músculos respiratorios y puede detectar fatiga de forma más temprana que otras pruebas de esfuerzo más complejas. No es una prueba pura de resistencia, ya que está influida por otros factores como la resistencia de la vía aérea, la distensibilidad del sistema respiratorio y el esfuerzo del individuo. A pesar de estas limitaciones, en un grupo de pacientes que presentaba fundamentalmente esclerosis lateral amiotrófica se comprobó que la disminución de la VVM es un indicador temprano de debilidad muscular, que se correlaciona con la progresión de la enfermedad<sup>64</sup>.

### *Fuerza de los músculos respiratorios*

La debilidad de los músculos respiratorios es la principal causa del fracaso ventilatorio en las ENM, de ahí la necesidad de disponer de pruebas que permitan evaluar su estado. Aunque, a pesar de que la determinación de la *presión estática máxima en boca* ( $PI_{máx}$ ,  $PE_{máx}$ )<sup>65,66</sup> es la técnica más utilizada para evaluar la fuerza de los músculos respiratorios en el control evolutivo de las ENM, la fiabilidad de esta prueba en esos enfermos es objeto de controversia, ya que existen diversos factores que influyen en los resultados, como las diferencias en el modo de llevar a cabo la técnica; la motivación y la colaboración del paciente; la variabilidad interindividual; el patrón de reclutamiento de los músculos respiratorios; la debilidad de los músculos faciales, y el volumen pulmonar al que se inicia la maniobra<sup>67</sup>. A pesar de estas limitaciones, diversos estudios han corroborado el hecho que en las ENM la debilidad de los músculos respiratorios se traduce en una disminución de la  $PI_{máx}$  y  $PE_{máx}$  como consecuencia del efecto directo de la propia debilidad muscular y de los cambios que ésta condiciona en los volúmenes pulmonares (disminución de la capacidad pulmonar total e incremento del volumen residual), lo que situará a los músculos respiratorios lejos de su longitud óptima para realizar su actividad. De todos modos, en la práctica clínica debe tenerse presente

que no existe correlación entre la  $PI_{m\acute{a}x}$  o la  $PE_{m\acute{a}x}$  y la fuerza muscular periférica; que cuando las presiones máximas son inferiores al 50% del valor de referencia hay retención de  $CO_2$ ; que para generar una tos efectiva es necesaria una  $PE_{m\acute{a}x}$  superior a 40  $cmH_2O$ , y que el fallo ventilatorio tiene lugar cuando la fuerza muscular es inferior al 30% de los valores de referencia.

La determinación de la *presión transdiafragmática* (Pdi)<sup>67</sup> se considera un fiel reflejo de la fuerza del diafragma, ya que evita factores externos, como la participación de los músculos faciales, pero no se utiliza de forma sistemática en la práctica clínica por su carácter invasivo. Fitting et al<sup>68</sup> comprobaron que la determinación de la *presión nasal tras la maniobra de esnifado* (SNIP) era útil para la medida y seguimiento de la fuerza muscular en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, ya que es menos invasiva, se correlaciona con la presión intratorácica, es altamente reproducible y, además, es más fácil de llevar a cabo por los pacientes con enfermedad avanzada, lo que la convierte en un buen parámetro de medida de la fuerza de los músculos respiratorios en diversas patologías.

### Prevalencia de las enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio

El estudio llevado a cabo por De Lucas et al<sup>69</sup> con el fin de conocer el estado de la ventilación mecánica domiciliaria en España puso de manifiesto que, hasta el año 2000, un 25% de los pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica estaban afectados de una ENM. Por otro lado, en la serie de enfermos con ventilación mecánica domiciliaria de Escarrabill et al<sup>70</sup>, en un 34% de los casos el fracaso ventilatorio fue secundario a una ENM (el 11% del total presentaba esclerosis lateral amiotrófica y el 6% padecía distrofia muscular de Duchenne).

### Tratamiento del fracaso ventilatorio en las enfermedades neuromusculares

El objetivo terapéutico en el fallo ventilatorio de las ENM es corregir la hipoventilación alveolar crónica y sus consecuencias, a corto y largo plazo, mediante la ventilación mecánica no invasiva (VMNI)<sup>71-76</sup>. El mecanismo por el que la VMNI ejerce un efecto positivo en los síntomas nocturnos y diurnos no está completamente establecido, pero se consideran tres posibles causas. En primer lugar, se produce un incremento de la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica debido a la reducción de la rigidez de ambas estructuras, ya que la VMNI permite insuflar mayores volúmenes corrientes y, en consecuencia, disminuirá el trabajo respiratorio. En segundo lugar, se considera que la VMNI restablece parcialmente la función de los músculos respiratorios al disminuir la fatiga. Sin embargo, los resultados de diferentes trabajos al respecto son dispares: unos evidencian un incremento de la fuerza de los músculos inspiratorios, mientras que en otros no hay variaciones significativas. Por último, se considera que la corrección de los gases arteriales nocturnos con la VMNI restablece la sensibilidad de los quimiorreceptores, y con ello el control de la ventilación. A pesar de que no se conocen con exactitud los efectos concretos

de la VMNI sobre parámetros como la capacidad vital o la fuerza de los músculos respiratorios, diversos estudios han permitido establecer los beneficios de la VMNI en las ENM: mejoría de los síntomas secundarios a la hipoventilación nocturna; mejora de la calidad de vida; aumento de la eficacia de la tos con la consiguiente disminución del número y días de hospitalización, y mejoría de la estructura y la calidad del sueño, así como de las alteraciones gasométricas. El momento idóneo para el inicio del soporte ventilatorio dependerá de la evolución de la enfermedad, y es preferible iniciarlo antes de que se establezca hipertensión pulmonar. Por otro lado, tienen mejor pronóstico las enfermedades de lenta evolución, como el síndrome pospolio, y peor pronóstico las progresivas, como la enfermedad de Duchenne. En estas últimas es adecuado el inicio temprano a modo profiláctico del soporte ventilatorio.

En un próximo artículo de la presente serie<sup>77</sup> se abordarán, de forma mucho más extensa, los diferentes aspectos logísticos y de toma de decisiones en relación con la ventilación mecánica en estos pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. De Troyer A, Estenne M. The respiratory system in neuromuscular disorders. In: Macklem PT, Roussos C, editors. The thorax. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 2177-212.
2. Lieberman SL. Neurological disorders affecting respiration. In: Macklem PT, Roussos C, editors. The thorax. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 2135-75.
3. Papiiris SA, Dalakas MC, Moutsopoulos HM. Respiratory muscle involvement in systemic autoimmune diseases. In: Macklem PT, Roussos C, editors. The thorax. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 2245-58.
4. Izquierdo Alonso JL. El pulmón en las enfermedades neuromusculares. Arch Bronconeumol 1997;33:369-71.
5. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. N Engl J Med 1982;307:786-97.
6. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. Clin Chest Med 1994;15:619-39.
7. Roussos C, Zakyntinos S. Ventilatory failure and respiratory muscles. In: Macklem PT, Roussos C, editors. The thorax. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 2071-99.
8. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Pediatr Pulmonol 2000;29:141-50.
9. Díaz-Lobato S, Ruiz-Cobos A, García-Río FJ, Villamor-León J. Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular. Rev Neurol 2001;32:91-5.
10. Gibson GJ, Pride NB, Davis JN, Loh LC. Pulmonary mechanics in patients with respiratory muscle weakness. Am Rev Respir Dis 1977;115:389-95.
11. Douglas NJ. Respiratory physiology: Control of ventilation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p. 221-8.
12. Sauleda J, Maimó A. Músculos respiratorios. Control de la ventilación. En: Agustí AGN, editor. Función pulmonar aplicada. Barcelona: Doyma, 1995; p. 95-106.
13. Roussos C, Macklem PT. Clinical implications of respiratory muscle fatigue. In: Fishman AP, editor. Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1988; p. 2275-86.
14. Grassino E, Clanton T. Mechanisms of muscle fatigue. Monaldi Arch Chest Dis 1993;48:94-8.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the respiratory muscle fatigue workshop group. Am Rev Resp Dis 1990;142:474-80.
16. Dugan SA, Frontera WR. Muscle fatigue and muscle injury. Phys Med Rehabil Clin N Am 2000;11:385-403.
17. Williams JH, Klug GA. Calcium exchange hypothesis of skeletal muscle fatigue: a brief review. Muscle Nerve 1995;18:421-34.
18. Allen DG, Lannergren J, Westerblad H. Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue. Exp Physiol 1995;80:497-

- 527.
19. Bye PT, Ellis ER, Issa FG, Donnelly PM, Sullivan CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. *Thorax* 1990;45: 241-7.
  20. Piper AJ, Sullivan CE. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and breathing*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994; p. 761-86.
  21. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996;47:1173-80.
  22. Culebras A. Sleep and neuromuscular disorders. *Neurol Clin* 1996;14:791-805.
  23. Attarian H. Sleep and neuromuscular disorders. *Sleep Medicine* 2000;1:3-9.
  24. Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J* 2002;19:1194-201.
  25. Vincken WG, Gauthier SG, Dolfuss RE, Hanson RE, Daraauy CM, Cosio MG. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. A cause of airflow limitation. *N Engl J Med* 1984;311:438-42.
  26. DeLisser HM. Respiratory failure from peripheral neuromuscular disease. In: Rose BD, editor. *Wellesley: UpToDate*, 2002. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
  27. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Green M. Respiratory muscle weakness during upper respiratory tract infections. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:5-7.
  28. Grinman S, Whitelaw WA. Pattern of breathing in a case of generalized respiratory muscle weakness. *Chest* 1983;84:770-2.
  29. Nochomovitz ML, Goldman M, Mitra J, Cherniack NS. Respiratory responses in reversible diaphragm paralysis. *J Appl Physiol* 1981;51:1150-6.
  30. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980;35:603-10.
  31. Loveridge BM, Dubo HI. Breathing pattern in chronic quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:495-9.
  32. McCool FD, Brown R, Mayewski RJ, Hyde RW. Effects of posture on stimulated ventilation in quadriplegia. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:101-5.
  33. Estenne M. Physiopathologie de l'insuffisance ventilatoire d'origine neuromusculaire. *J Readap Med* 1991;11:101-5.
  34. Estenne M, De Troyer A. Relationship between respiratory muscle electromyogram and rib cage motion in tetraplegia. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:53-9.
  35. Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev* 1991;71:541-85.
  36. Hu F, Comtois A, Grassino AE. Optimal diaphragmatic blood perfusion. *J Appl Physiol* 1992;72:149-57.
  37. Gáldiz Iturri JB. Función de los músculos respiratorios en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2000;36:275-85.
  38. Kidd D, Howard RS, Williams AJ, Heatley FW, Panayiotopoulos CP, Spencer GT. Late functional deterioration following paralytic poliomyelitis. *QJM* 1997;90:189-96.
  39. Colbere-Garapin F, Duncan G, Pavo N, Pelletier I, Petit I. An approach to understanding the mechanisms of poliovirus persistence in infected cells of neural or non-neural origin. *Clin Diagn Virol* 1998;9:107-13.
  40. Bach JR. Management of post-polio respiratory sequelae. *Ann N Y Acad Sci* 1995;753:96-102.
  41. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 1993;103:508-13.
  42. Kaplan LM, Hollander D. Respiratory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Chest Med* 1994;15:675-81.
  43. Kreitzer SM, Saunders NA, Tyler HN, Ingram RH. Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:437-47.
  44. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study (I). Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
  45. Carter JL, Noseworthy JH. Ventilatory dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Chest Med* 1994;15:693-703.
  46. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newsom-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain* 1992;115:479-94.
  47. Slack RS, Shucart W. Respiratory dysfunction associated with traumatic injury to the central nervous system. *Clin Chest Med* 1994;15:739-49.
  48. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-8.
  49. Zulueta JJ, Fanburg BL. Respiratory dysfunction in myasthenia gravis. *Clin Chest Med* 1994;15:683-91.
  50. Lynn J, Woda RP, Mendell JR. Respiratory dysfunction in muscular dystrophy and others myopathies. *Clin Chest Med* 1994;15: 661-74.
  51. Dupont G, Gayet E, Pries P, Thirault C, Renardel-Irani A, Fons N, et al. Spinal deformities and wheelchair seating in Duchenne muscular dystrophy: twenty years of research and clinical experience. *Semin Neurol* 1995;15:29-37.
  52. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635-41.
  53. Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung* 1989;167:323-41.
  54. Anzueto A. Muscle dysfunction in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999;20:435-52.
  55. Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Martínez Abad Y. Función de los músculos respiratorios en la desnutrición y en el enfermo crítico. *Arch Bronconeumol* 2002;38:131-6.
  56. Rochester DF, Esau SA. Assessment of ventilatory function in patients with neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 1994;15:751-63.
  57. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2001;22:769-81.
  58. Flaminiano LE, Celli BR. Respiratory muscle testing. *Clin Chest Med* 2001;22:661-77.
  59. Fíiz JA, Morera J. Exploración funcional de los músculos respiratorios. *Arch Bronconeumol* 2000;36:391-410.
  60. ATS/ERS. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518-624.
  61. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121:436-42.
  62. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. *Am J Med* 1987;83:673-80.
  63. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Detection of upper airway muscle involvement in neuromuscular disorders using the flow-volume loop. *Chest* 1986;90:52-7.
  64. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M, Kamm B, Norris FH Jr. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1979;36:74-80.
  65. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1971;103: 641-50.
  66. Casan P, Mayos M, Gáldiz J, Giner J, Fiz JA, Montserrat JM. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990;26:223-8.
  67. De Troyer A, Estenne M. Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax* 1981;36:169-74.
  68. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schlupe M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:887-93.
  69. De Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, Paz González L, Santa-Cruz Siminiani A, Cubillo Marcos JM. Estado actual de la ventilación mecánica domiciliar en España: resultados de una encuesta de ámbito nacional. *Arch Bronconeumol* 2000;36:545-50.
  70. Escarrabill J, Díaz S, Masa JF, De Lucas Ramos P, Servera E, Barrot E, et al. Hospital based long-term home respiratory care in Spain. *Chest* 1999;166(Suppl 2):S318.
  71. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med* 1997;337:1746-52.
  72. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – A Consensus Conference Report. *Chest* 1999;116:521-34.
  73. Turkington PM, Elliott MW. Rationale for the use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax* 2000;55:417-23.
  74. Mehta S, Hill NS. Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
  75. Estopa Miró R, Villasante Fernández-Montes C, De Lucas Ramos P, Ponce de León Martínez L, Mosterio Añón M, Masa Jiménez JF, et al. Normativa sobre la ventilación mecánica a domicilio. *Arch Bronconeumol* 2001;37:142-50.
  76. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480-7.
  77. Escarrabill J, et al. Toma de decisiones en el manejo de pacientes con enfermedades neuromusculares. *Arch Bronconeumol*. 4.ª serie de enfermedades respiratorias, músculo y rehabilitación [en prensa].