

Relación entre función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud en la miastenia *gravis* generalizada

G.A. de Freitas Fregonezi*, V. Regiane-Resqueti, J. Pradas, L. Vigil, y P. Casan**

Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

OBJETIVO: Estudiar las alteraciones de la función pulmonar y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), así como las relaciones entre ambas áreas, en un grupo de pacientes diagnosticados de miastenia *gravis* generalizada.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha realizado un estudio prospectivo en 20 pacientes diagnosticados de miastenia *gravis* generalizada. Se evaluaron la espirometría, los volúmenes pulmonares estáticos, el patrón respiratorio, las presiones respiratorias máximas y la ventilación voluntaria máxima. La CVRS se valoró con el cuestionario general de salud SF-36.

RESULTADOS: La edad media (\pm desviación estándar) de los pacientes fue de 64 ± 11 años. Se clasificaron en IIa (12 pacientes) y IIb (8 pacientes). Se observaron una leve disminución de la capacidad pulmonar total (86%) y una ligera reducción de la presión inspiratoria máxima (88%) y de la ventilación voluntaria máxima (un 63% en el grupo IIb). Los dominios más afectados de la CVRS fueron los relacionados con la actividad física y la percepción general de la salud en todos los grupos, pero con mayor intensidad en el sexo femenino. Se observaron relaciones estadísticamente significativas entre las áreas de vitalidad y actividad física, la capacidad vital forzada y los volúmenes pulmonares. También se encontraron relaciones entre la presión inspiratoria máxima, la presión espiratoria máxima, la ventilación voluntaria máxima, la capacidad inspiratoria con volumen circulante y el índice volumen circulante.

CONCLUSIONES: Se observaron un patrón restrictivo muy ligero y reducción de la fuerza muscular inspiratoria. Los ámbitos de la CVRS más afectados fueron los relacionados con la actividad física y la percepción general de la salud. La afectación muscular respiratoria contribuye a una alteración en las variables de la función pulmonar y al deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud.

Palabras clave: Función pulmonar. Presiones respiratorias máximas. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Miastenia *gravis*.

The Relationship Between Lung Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Generalized Myasthenia Gravis

OBJECTIVE: To study lung function abnormalities and health-related quality of life (HRQL) in a group of patients diagnosed with generalized myasthenia gravis, and to analyze the relationship between these 2 sets of variables.

PATIENTS AND METHODS: In a prospective study of 20 patients diagnosed with generalized myasthenia gravis, the following parameters were measured: spirometry, static lung volumes, breathing pattern, maximal respiratory pressures, and maximum voluntary ventilation. HRQL was assessed using the 36-item short form general health questionnaire (SF-36).

RESULTS: The mean (SD) age of the patients was 64 (11) years. Patients were classified into 2 groups depending on whether they had IIa (12 patients) or IIb (8 patients) type disease. A small decrease in total lung capacity (86%) and slight reductions in maximal inspiratory pressure (88%) and maximum voluntary ventilation (63% in group IIb) were observed. The HRQL domains most affected were those related to physical activity and self-perceived health status in all groups, although women were more affected. The scores relating to vitality and physical activity were found to be significantly associated with forced vital capacity and lung volumes. Tidal volume was associated with maximal inspiratory and expiratory pressures, inspiratory capacity, and maximum voluntary ventilation. The respiratory rate to tidal volume ratio was inversely associated with the first three of these variables.

CONCLUSIONS: A very slight restrictive pattern and a reduction in inspiratory muscle strength were observed. The HRQL domains most affected were those related to physical activity and the patients' self-perceived health status. The weakness of the respiratory muscles contributes to the abnormalities observed in lung function and to the deterioration of health-related quality of life.

Key words: Lung function. Maximal respiratory pressures. Health-related quality of life (HRQL). Myasthenia gravis.

*Beca de doctorado CNPq, Brasil (exp.: 200005/01-4).

**RedRespira. SEPAR-Instituto de Salud Carlos III. España.

Los resultados preliminares de este estudio se presentaron en el European Respiratory Society Annual Congress, celebrado en Glasgow (Escocia) del 4 al 8 de septiembre de 2004.

Correspondencia: Dr. P.Casan.

Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Sant Antoni M.ª Claret, 167. 08025 Barcelona. España. Correo electrónico: pcasan@hsp.santpau.es

Recibido: 17-5-2005; aceptado para su publicación: 25-10-2005.

Introducción

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad autoinmunitaria de etiología desconocida, aunque atribuible a una alteración en la transmisión neuromuscular, que se caracteriza por la debilidad y la fatiga muscular, especialmente tras el ejercicio repetitivo¹⁻³. Esta debilidad y fatiga muscular están presentes en una gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de MG, especialmente en la de grado de enfermedad generalizada^{4,5}.

De acuerdo con la clasificación de Osserman y Genkins⁶, la MG se divide en I, IIa y IIb, III y IV, en relación con la rapidez de la instauración de los síntomas, la gravedad y su distribución en los grupos musculares. Los pacientes de los subgrupos IIa y IIb representan aproximadamente un 70% de los enfermos con MG y este grupo se clasifica como MG generalizada. Aunque en las fases tempranas de la enfermedad la afección de los músculos respiratorios se observa en el 1 al 4% de los pacientes, en fases más avanzadas un 60-80% presenta compromiso clínico de los músculos respiratorios. Del total de pacientes con MG generalizada, entre un 30 y un 40% van a desarrollar algún tipo de complicación respiratoria en el curso de la enfermedad; por eso nuestro trabajo se restringe a los pacientes con MG generalizada y excluye a los del subgrupo I, sin afección respiratoria, y a los de los subgrupos III y IV con posibles afecciones bulbares⁷.

La continua debilidad y fatiga de los músculos respiratorios produce una alteración ventilatoria, inicialmente de carácter "restrictivo", con caída en insuficiencia respiratoria por hipoventilación y con modificaciones claras en el patrón ventilatorio de estos pacientes. Las características propias de la enfermedad, especialmente su cronicidad y progresión, producen alteraciones psicológicas y familiares muy conocidas y, en su conjunto, las alteraciones musculares en general y la respiratorias en particular modifican la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)⁸.

En los últimos años varios autores han analizado la función pulmonar en pacientes con MG generalizada⁹⁻¹¹. Por otra parte, la CVRS también se ha evaluado recientemente en este tipo de pacientes^{8,12}. Sin embargo, la relación entre estos 2 ámbitos, que *a priori* empeorarán progresivamente en la MG, no se ha investigado.

Nuestro objetivo ha sido estudiar las alteraciones en la función pulmonar (especialmente en los aspectos musculares) y en la CVRS, así como las relaciones entre ambas, en una muestra de pacientes diagnosticados de MG generalizada.

Pacientes y métodos

Se ha estudiado consecutivamente a un total de 20 pacientes sin insuficiencia respiratoria ni alteraciones polisomnográficas que llevaban como mínimo 6 meses en situación clínica estable (ausencia de crisis miasténica) confirmada por el neurólogo responsable. Procedían de la consulta especializada que sobre este proceso existe en el Departamento de Neurología de nuestro centro. Se les había diagnosticado previamente de MG generalizada a partir de los datos de la historia clínica, pruebas farmacológicas (tensilón/prostigmina), estudio electrofisiológico y anticuerpos anti-AchR. Todos aceptaron participar voluntariamente en el estudio y el Comité de Ética del hospital había aceptado el protocolo de investigación.

Las determinaciones de la función pulmonar, función muscular respiratoria, volúmenes pulmonares, patrón respiratorio y CVRS se realizaron en condiciones basales, en el mismo período del día y fuera del margen horario de influencia de los fármacos.

Estudios de función pulmonar

El estudio de función pulmonar estaba constituido por espirometría forzada –capacidad vital forzada (FVC), volumen expiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y FEV₁/FVC–

y ventilación voluntaria máxima (VVM), realizadas con un equipo Dataspir-92 (SibelMed, Barcelona, España) y según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹³. Para la espirometría forzada se utilizaron los valores de referencia obtenidos en un estudio ampliamente validado para la población española¹⁴. Se determinaron también los volúmenes pulmonares estáticos –capacidad residual funcional (FRC), volumen residual respiratorio, volumen de reserva espiratorio y capacidad pulmonar total (TLC)– y la capacidad inspiratoria, a partir de la técnica de dilución con helio por el método de respiraciones múltiples. Este procedimiento se realizó con un equipo PFL-2450 (Sensor Medics, California, EE.UU.) y según el manual SEPAR de procedimiento, con 2 exploraciones por paciente, o 3 si la diferencia entre las 2 primeras medidas de FRC era mayor de 200 ml¹⁵. Como resultados de los volúmenes pulmonares se utilizó la media de 2 medidas, o de las 2 más próximas cuando se realizaron 3 determinaciones. Para los volúmenes pulmonares se emplearon los valores de referencia para población española¹⁶. Con el mismo equipo PFL-2450, y en respiración espontánea al aire, se determinaron las variables del patrón ventilatorio –volumen minuto, volumen circulante (V_I), frecuencia respiratoria (f_R) y tiempo total del ciclo respiratorio; se calculó además el índice f_R/V_I–. La valoración del patrón respiratorio se efectuó después de 20 min de reposo, con el paciente cómodamente sentado. Se utilizaron los valores promedios de 10 ciclos respiratorios obtenidos en la secuencia del tiempo de reposo para el análisis de los resultados del patrón respiratorio. Asimismo se obtuvieron las presiones respiratorias máximas –inspiratoria (PI_{máx}) y espiratoria (PE_{máx})– en condiciones estáticas, para lo que se empleó un manómetro-163 (SibelMed, Barcelona, España) y se siguió el procedimiento previamente descrito¹⁷. Los gases arteriales se midieron en reposo (pH, presión arterial de oxígeno y de anhídrido carbónico) con el equipo ABL 500 (Radiometer, Copenhague, Dinamarca) según normativa SEPAR¹⁸. Se consideraron valores normales: para el pH, 7,35-7,45; para la presión arterial de oxígeno, 80-100 mmHg, y para la presión arterial de anhídrido carbónico, 35-45 mmHg.

Calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS se evaluó mediante un cuestionario genérico del tipo SF-36, en su versión traducida y validada en español¹⁹. El cuestionario evalúa 36 aspectos, divididos en 8 dominios, y una media general de todos ellos. Cada pregunta tiene 4 posibles respuestas. El primer dominio (10 preguntas) valora aspectos del estado físico; el segundo tiene 2 preguntas para valorar aspectos sociales; el tercer dominio evalúa limitaciones físicas (4 preguntas); el cuarto tiene 3 preguntas relacionadas con limitaciones emocionales; el quinto dominio (4 preguntas) examina aspectos de vitalidad (fatiga); el sexto, mediante 2 preguntas, valora el dolor; el séptimo (5 preguntas) cuantifica la percepción general de salud, y finalmente, el octavo dominio utiliza una pregunta para valorar los cambios de salud. El cuestionario general de CVRS SF-36 es una herramienta eficiente para distinguir a pacientes con diferentes enfermedades y cuantificar las divergencias patológicas entre varios grupos de enfermedades y poblaciones sanas. Para todas las determinaciones, las puntuaciones se transformaron en porcentuales, indicando el 0 la máxima alteración y el 100 la ausencia de alteración. Los resultados se describen en valores absolutos y en porcentaje del valor de referencia publicado previamente para la población sana²⁰.

Análisis estadístico

Los resultados de las características antropométricas, función pulmonar, función muscular respiratoria, volúmenes pul-

monares, patrón respiratorio y CVRS se expresan como promedios \pm desviación estándar. Todas las variables se analizaron globalmente y según el grado de alteración de la MG (IIa y IIb). Los valores de la CVRS se estudiaron globalmente, según el grado de alteración de la MG (IIa y IIb) y también según el sexo. A fin de determinar las diferencias entre los pacientes de los subgrupos IIa y IIb en relación con las variables cuantitativas (función pulmonar, función muscular respiratoria, volúmenes pulmonares, patrón respiratorio) y los dominios de la CVRS con los valores de referencia para población sana, se utilizó la prueba de la t de Student para muestras independientes. Para el estudio de correlación se utilizó la prueba de correlación no paramétrica de Spearman (r). Debido al número reducido de enfermos estudiados no se efectuaron correlaciones de los subgrupos IIa y IIb y sus variables. El programa estadístico utilizado para el análisis fue SPSS® para Windows® versión 11.0 (Chicago, IL, EE.UU.). Se consideró un nivel de significación estadística con una probabilidad menor de 0,05 ($p < 0,05$).

Resultados

Pacientes estudiados

De los 20 pacientes estudiados con diagnóstico de MG generalizada, 12 se hallaban en estadio IIa de la enfermedad (5 varones y 7 mujeres, con una edad media de 67 ± 12 años y un índice de masa corporal de $28,2 \pm 3$ kg/m²) y otros 8 en estadio IIb (3 varones y 5 mujeres, con una edad media de 61 ± 15 años e índice de masa corporal de $30,2 \pm 4$ kg/m²). Todos ellos estaban en si-

tuación clínica de estabilidad, sin síntomas respiratorios y con gases arteriales dentro de los valores de normalidad. A 4 de los 20 pacientes (20%) se les había practicado una timectomía entre el primer y segundo años después del diagnóstico de la enfermedad. El tiempo promedio del diagnóstico de la enfermedad fue de $6 \pm 2,5$ años. Quince pacientes (75%) recibían tratamiento con prednisona, 14 (70%) con piridostigmina y 7 (35%) con azatioprina. En 5 casos (25%) se utilizaban los 3 fármacos conjuntamente y en los restantes se usaba una combinación de 2 fármacos. La edad y las características antropométricas de todos los pacientes y por grupos se detallan en la tabla I.

Estudios de la función pulmonar

En 10 de los 20 pacientes estudiados (50%) se observaron valores de FVC ($2,2 \pm 0,4$ l; un 66% del valor de referencia) por debajo del 80% del valor de referencia y en 9 (45%) el FEV₁ ($1,5 \pm 0,3$ l; un 61% del valor de referencia). En 9 pacientes (45%) la capacidad inspiratoria también presentó valores por debajo del 80% del valor de referencia ($1,6 \pm 0,1$ l; un 69% del valor de referencia). En 5 casos (25%) la TLC tenía valores inferiores al 80% del valor de referencia ($3,4 \pm 0,8$ l; un 69% del valor de referencia). Nueve pacientes (45%) mostraron una FRC por debajo del 80% de los valores de referencia ($1,9 \pm 0,3$ l; un 72% del valor de referencia). La PI_{máx} y PE_{máx}, así como la VVM, estaban ligera-

TABLA I
Características generales y de los grupos IIa y IIb: espirometría, volúmenes pulmonares, presiones respiratorias máximas, ventilación voluntaria máxima y patrón respiratorio

	Todos los pacientes		IIa	IIb
N.º de pacientes	20		12	8
Sexo (V/M)	8/12		5/7	3/5
Edad (años)	64 \pm 11		67 \pm 12	61 \pm 15
IMC (kg/m ²)	29 \pm 3		28,2 \pm 3	30,2 \pm 4
FVC (l)	2,7 \pm 0,7 (79%)		2,94 \pm 0,9 (86%)	2,5 \pm 0,8 (68%)*
FEV ₁ (l/s)	2 \pm 0,6 (79,8%)		2,1 \pm 0,7 (87%)	1,8 \pm 0,7 (67%)*
FEV ₁ /FVC	74%		71%	72%
CI (l)	2,2 \pm 0,6 (88%)		2,2 \pm 0,7 (91%)	2,1 \pm 0,5 (82%)*
FRC (l)	2,2 \pm 0,3 (82%)		2,2 \pm 0,4 (82%)	2,16 \pm 0,4 (82%)*
TLC (l)	4,33 \pm 0,76 (86%)		4,52 \pm 1 (91%)	4,0 \pm 1(79%)*
RV (l)	1,6 \pm 0,25 (85%)		1,6 \pm 0,36 (85%)	1,6 \pm 0,22 (86%)
pH	7,42 \pm 0,01		7,43 \pm 0,02	7,41 \pm 0,01
PaO ₂ (mmHg)	84,4 \pm 9		84,4 \pm 11	84,5 \pm 10
PaCO ₂ (mmHg)	41,3 \pm 4		41,3 \pm 5,2	41,3 \pm 5,7
ERV (l)	0,61 \pm 0,22		0,62 \pm 0,22	0,58 \pm 0,35
PI _{máx} (cmH ₂ O)	62 \pm 22 (88%)		71 \pm 38 (98%)	56 \pm 16 (73%)*
PE _{máx} (cmH ₂ O)	112 \pm 33 (109%)		123 \pm 51 (118%)	96 \pm 23 (95%)*
VVM (l/min)	109 \pm 30 (74%)		82 \pm 32 (87%)	63 \pm 32 (70%)*
VE (l)	10,8 \pm 3		10,7 \pm 3,7	10,7 \pm 2,2
V _i (l)	0,6 \pm 0,2		0,66 \pm 0,2	0,52 \pm 0,1
f _R (ciclos/min)	19,5 \pm 77	18 \pm 7 21 \pm 7		
T _{tot} (s)	3,6 \pm 1,5		3,9 \pm 1,6	3,1 \pm 1,3
f _R /V _i (ciclo/l · min)	39,5 \pm 12,4	39 \pm 10	46 \pm 25	

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Porcentajes de los valores de referencia (v. ref.) descritos en población sana. V: varón; M: mujer; IMC: índice de masa corporal; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CI: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual respiratorio; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; ERV: volumen de reserva espiratorio; PI_{máx}: presión inspiratoria máxima; PE_{máx}: presión espiratoria máxima; VVM: ventilación voluntaria máxima; VE: volumen minuto; V_i: volumen circulante; f_R: frecuencia respiratoria; T_{tot}: tiempo total del ciclo respiratorio. *p < 0,05.

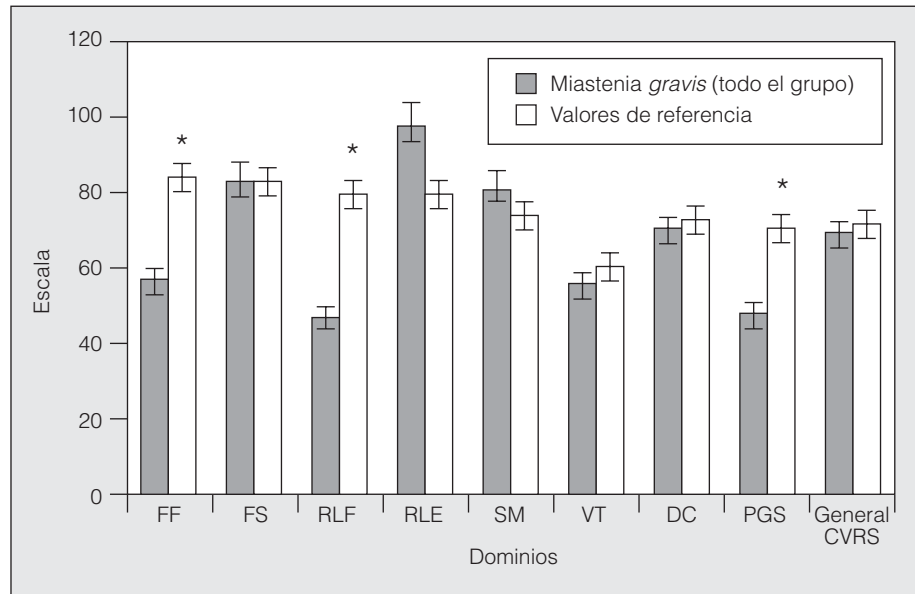


Fig. 1. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida con el cuestionario SF-36. FF: función física; FS: función social; RLF: rol de limitaciones debido a problemas físicos; RLE: rol de limitaciones debido a problemas emocionales; SM: salud mental; VT: vitalidad; DC: dolor corporal; PGS: percepción general de la salud. * $p < 0,01$.

mente reducidas en un grupo significativo de pacientes, de tal forma que en 9 (45%) la $PI_{m\acute{a}x}$ tenía valores por debajo del 80% del valor de referencia (46 ± 9 cmH₂O; un 62% de valor de referencia), en 5 casos (25%) la $PE_{m\acute{a}x}$ (67 ± 17 cmH₂O; un 68% del valor de referencia) y en 9 pacientes (45%) la VVM (50 ± 9 l; un 57% del valor de referencia).

En función del estadio de la enfermedad, los pacientes del grupo IIb mostraron una FVC, un FEV₁, una capacidad inspiratoria, una TLC, presiones respiratorias máximas y VVM significativamente inferiores a los pacientes del estadio IIa ($p < 0,05$). Las variables del patrón respiratorio mostraron valores en el margen de referencia en su conjunto, aunque en los pacientes del grupo IIb, que también estaban ligeramente más alterados que los del grupo IIa, no se apreció diferencia estadísticamente significativa. Destacó fundamentalmente la diferencia estadísticamente significativa observada entre los 2 grupos para las variables FVC, FEV₁, capacidad inspiratoria, TLC, $PI_{m\acute{a}x}$, $PE_{m\acute{a}x}$ y VVM. Los valores medios de todo el conjunto y para cada uno de los 2 grupos estudiados se resumen en la tabla I.

Calidad de vida relacionada con la salud

Los valores promedio de la CVRS para todos los pacientes y para cada uno de los 2 subgrupos estudiados, así como divididos por sexos, se resumen en la tabla II. Todos los grupos estudiados mostraron datos inferiores al valor de referencia para los dominios de función física, rol de limitaciones físicas y percepción general del estado de salud, como se expresa en la tabla II. Se encontraron diferencias significativas entre los valores del grupo total de pacientes y los de referencia en los dominios de función física ($84,5 \pm 22,9$ frente a 57 ± 22 ; $p < 0,01$), rol de limitaciones físicas ($81,2 \pm 33,8$ frente a 47 ± 40 ; $p < 0,01$) y percepción general de la salud ($72,2 \pm 20,2$ frente a 49 ± 11 ; $p < 0,01$) (tabla II; fig. 1). El grupo de pacientes de sexo femenino y el subgrupo IIb mostraron valores inferiores a los de referencia para los dominios de vitalidad. En todos los grupos los resultados expresados en relación con la percepción de la salud eran inferiores a los valores de referencia. En el resto de grupos y dominios, los valores estaban por encima o eran ligeramente inferiores a los considerados de referencia para la población sana²⁰.

TABLA II
Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes estudiados, divididos en varones, mujeres, grados IIa y IIb, y comparación con los valores de referencia

Dominios	Todos los pacientes	Varones (% v. ref.)	Mujeres (% v. ref.)	IIa (% v. ref.)	IIb (% v. ref.)
N.º de pacientes	20	8	12	12	8
Función física	57 ± 22* (67)	67 ± 17 (79)	50 ± 23 (59)	59 ± 25 (70)	53 ± 28 (64)
Función social	84 ± 15 (100)	83 ± 17 (99)	84 ± 13 (100)	85 ± 17 (102)	81 ± 16 (97)
Rol limitaciones físicas	47 ± 40* (58)	66 ± 28 (80)	35 ± 28 (43)	48 ± 44 (57)	65 ± 44 (56)
Rol limitaciones emocionales	100 (123)	100 (123)	100 (123)	100 (123)	100 (123)
Salud mental	82 ± 12 (110)	82 ± 15 (109)	82 ± 9 (110)	84 ± 18 (112)	80 ± 11 (108)
Vitalidad	55 ± 23 (91)	70 ± 17 (114)	46 ± 22 (75)	67 ± 23 (109)	38 ± 28 (63)
Dolor corporal	72 ± 21 (96)	82 ± 21 (109)	66 ± 18 (87)	71 ± 26 (101)	74 ± 25 (106)
Percepción de salud	49 ± 11* (67)	46 ± 7 (63)	50 ± 12 (69)	52 ± 13 (73)	42 ± 14 (59)
General CVRS	72 ± 16 (97)	64 ± 3 (88)	64 ± 11 (88)	70 ± 13 (97)	67 ± 16 (92)

Valores absolutos y en porcentaje de los valores de referencia (v. ref.) descritos en población sana²⁰. *Significativo en relación con los valores de referencia; $p < 0,01$.

TABLA III
Correlación entre función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud

	Función física	Vitalidad	Rol limitaciones físicas
FVC	0,465 ^a	0,481 ^a	0,288
TLC	0,525 ^a	0,655 ^b	0,488 ^a
FEV ₁	0,387	0,401	0,384
FRC	0,630 ^a	0,687 ^a	0,570 ^a
ERV	0,591 ^b	0,234	0,230
IC	0,265	0,492 ^a	0,563 ^b
RV	0,211	0,570 ^b	0,441

FVC: capacidad vital forzada; TLC: capacidad pulmonar total; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FRC: capacidad residual funcional; ERV: volumen de reserva espiratorio; CI: capacidad inspiratoria; RV: volumen residual respiratorio.

^ap < 0,05; ^bp < 0,01.

TABLA IV
Correlación entre función muscular, capacidad inspiratoria (CI) y patrón respiratorio

	V _t (l)	f _R /V _t (ciclo/l × min)
PI _{máx}	0,603 ^b	-0,554 ^a
PE _{máx}	0,694 ^b	-0,581 ^b
VVM _{máx}	0,519 ^a	-0,403
CI	0,594 ^b	-0,460 ^a

Correlaciones de todo el grupo (muestra de 20 enfermos); se indica el valor de r. PI_{máx}: presión inspiratoria máxima; PE_{máx}: presión espiratoria máxima; VVM: ventilación voluntaria máxima.

^ap < 0,01; ^bp < 0,05.

Relaciones entre función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud

En las tablas III y IV se muestran las relaciones estadísticamente significativas encontradas entre ambos grupos de variables. No se hallaron relaciones significativas entre la función muscular respiratoria (PI_{máx}, PE_{máx} y VVM) y la CVRS. En cambio, sí se encontraron relaciones significativas entre el dominio de función física y FVC (r = 0,465; p < 0,05), TLC (r = 0,525; p < 0,05), FRC (r = 0,630; p < 0,01) y volumen de reserva espiratorio (r = 0,591; p < 0,01); el dominio de vitalidad y FVC (r = 0,481; p < 0,05), TLC (r = 0,655; p < 0,01), FRC (r = 0,687; p < 0,01), capacidad inspiratoria (r = 0,492; p < 0,05) y volumen residual respiratorio (r = 0,570; p < 0,01), y en el dominio rol de limitaciones físicas y TLC (r = 0,488; p < 0,05), FRC (r = 0,570; p < 0,05) y capacidad inspiratoria (r = 0,563; p < 0,01). Otras relaciones significativas se observaron entre el V_t y la PI_{máx} (r = 0,603; p < 0,01), PE_{máx} (r = 0,694; p < 0,01), VVM (r = 0,519; p < 0,05) y capacidad inspiratoria (r = 0,594; p < 0,01). Se observaron relaciones inversas entre el índice f_R/V_t con PI_{máx} (r = -0,554; p < 0,05), PE_{máx} (r = -0,581; p < 0,01) y capacidad inspiratoria (r = -0,460; p < 0,05).

Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio confirman que los músculos respiratorios participan de la debilidad general observada en la MG generalizada y que estos pacientes (estadios IIa y IIb de la enfermedad)

presentan una ligera alteración ventilatoria de carácter restrictivo. Al mismo tiempo, los dominios más alterados de la CVRS son los que están relacionados con la situación física en general y muscular en particular. De entre las principales relaciones halladas destacan la existente entre los dominios que valoran el estado físico y las variables de función pulmonar y volúmenes pulmonares, que en cierta forma también se relacionan con la fuerza física y la situación muscular respiratoria.

La MG es una enfermedad neuromuscular crónica que afecta a grupos musculares diversos. En su forma generalizada suele afectar en mayor o menor grado a los músculos respiratorios, y en estadios finales puede producir insuficiencia respiratoria por incapacidad de la bomba ventilatoria^{1,2}. En nuestro estudio, que analiza los estadios IIa y IIb de la enfermedad, sólo pudimos encontrar una leve afectación de la fuerza de los músculos respiratorios (presiones respiratorias máximas) y del aguante muscular (VVM), de acuerdo con otros autores y publicaciones anteriores^{4,5,9-11,21-24}. En cualquier caso, el análisis de un número reducido de pacientes (20 en nuestro estudio) está muy influido por los valores extremos. En nuestro caso, en 4 pacientes de la serie los valores de función pulmonar estaban muy por encima de lo habitual en enfermedades neuromusculares, lo que probablemente cabe atribuir a la introducción temprana de la medicación.

En un estudio reciente García Ríó et al¹⁰, en un grupo de 24 pacientes divididos en los subgrupos IIa y IIb, como en nuestro trabajo, evaluaron las presiones respiratorias, la espirometría forzada y el patrón respiratorio. En comparación con nuestros resultados, dichos autores encontraron una espirometría más preservada, un patrón respiratorio similar al de nuestro grupo de pacientes y presiones respiratorias más alteradas. Los resultados de nuestro grupo son similares a los del García Ríó et al¹⁰ en cuanto a la PI_{máx}, pero superiores en relación con los valores de la PE_{máx} en ambos grupos de pacientes. De la misma forma, Díez Tejedor et al⁹, en una serie de 23 pacientes (12 del grupo IIa, 6 del grupo IIb y 5 del grado I), analizaron las presiones respiratorias máximas. En relación con sus resultados, de manera global, nuestros pacientes presentan una fuerza de los músculos respiratorios más preservada en ambos grupos, aunque en el grupo IIb la PI_{máx} descrita por dichos autores es muy similar a la hallada por nosotros. Muñoz-Fernández et al⁴ y Radwan et al²⁴ encuentran en sus series una mínima afectación de la fuerza muscular respiratoria. Por otra parte, Spinelli et al¹¹ y Keenan et al²³ encontraron un grado de afectación muy similar a nuestro estudio, especialmente en el estadio IIb. Todas estas discrepancias entre los diversos estudios pueden atribuirse fundamentalmente a los momentos diferentes de diagnóstico de la enfermedad, al tiempo de tratamiento y a la dificultad que entraña clasificar a los pacientes de forma ordenada y similar. De hecho, en el estudio de Keenan et al²³ apenas se describía el tiempo medio del diagnóstico y tratamiento.

El patrón respiratorio de nuestros pacientes es muy similar al descrito por otros autores^{8,9} y discutido en una reciente revisión bibliográfica²⁵. Se caracteriza por una respiración rápida y superficial, globalmente objetivable

por una f_R y un V_t prácticamente normales. En el subgrupo IIb, el patrón es algo más ineficiente, como se observa por el alto índice de f_R/V_t encontrado. En estos pacientes se observa un ligero aumento de la f_R y una disminución del V_t .

En el ámbito de la CVRS, nuestros resultados demuestran una mayor afectación de las áreas más directamente relacionadas con la actividad física en general y de la percepción general del estado de salud. Los resultados son muy similares a los descritos por Paul et al¹², aunque su estudio incluía a pacientes diagnosticados recientemente que no habían recibido aún medicación adecuada. En otro trabajo realizado en población italiana, Padua et al⁸ comunican valores de calidad de vida bastante disminuidos en relación con los encontrados por nosotros y por Paul et al¹². La única explicación que encontramos para esta discordancia es que en la gran mayoría de los pacientes del estudio de Padua et al⁸ la CVRS se evaluó cuando los pacientes eran admitidos por el empeoramiento del cuadro clínico de la enfermedad miasténica.

De las relaciones entre las alteraciones funcionales respiratorias y la CVRS puede deducirse una mayor alteración de las áreas que implican actividad muscular en general y respiratoria en particular en los ámbitos que expresan estado de salud. De esta forma, los pacientes deben afrontar las limitaciones físicas originadas por la alteración neuromuscular y perciben la fatiga característica de estas situaciones. Por otra parte, la pérdida de volumen pulmonar puede contribuir también a la mayor incidencia de la percepción de fatiga previamente descrita. La relación positiva entre FRC y los dominios función física, vitalidad y rol de limitaciones física nos hace presumir que, cuanto mejores sean los valores de estos dominios, mayor será la FRC. Al contrario, los pacientes con mayores alteraciones en la FRC presentan una valoración inferior de estos dominios. Lo mismo podríamos concluir sobre la relación entre estos mismos dominios de la CVRS, la TLC y la capacidad inspiratoria, que hipotéticamente podrían estar relacionados con la presencia o el desarrollo de la fatiga muscular respiratoria. El hecho de que no hayamos encontrado relaciones significativas entre los dominios de la CVRS, las presiones respiratorias y la VVM puede atribuirse a la variabilidad entre los sujetos del grupo por lo que se refiere a la función muscular. Posiblemente en una muestra más amplia de pacientes estas relaciones podrían consolidarse. Aunque sea una mera conjetura, los resultados encontrados en las relaciones entre la CVRS y la función pulmonar nos permiten suponer los mecanismos por los cuales la función pulmonar repercute en la CVRS. La debilidad de los músculos respiratorios podría llevar a una pérdida de volúmenes pulmonares y a una depreciación de la eficiencia ventilatoria momentánea, que se concreta en la disminución de los valores del patrón respiratorio. Se presume que, aunque las alteraciones en el patrón respiratorio no sean tan significativas, los músculos respiratorios, principalmente el diafragma, necesitan en los pacientes con MG un mayor tiempo de reposo para su recuperación fisiológica después de una contracción muscular²⁶. De hecho las relaciones entre la fuerza muscular respiratoria ($PI_{máx}$ y

$PE_{máx}$) y la VVM con las variables del patrón respiratorio V_t y el índice f_R/V_t nos llevan a concretar la hipótesis de que la debilidad muscular es el factor desencadenante de todas las alteraciones en la función pulmonar. La debilidad muscular respiratoria determina una disminución de la eficiencia ventilatoria en el ciclo respiratorio, representada por un menor V_t , un mayor índice f_R/V_t y una mayor f_R . Pero a su vez, a largo plazo, las alteraciones del patrón respiratorio comportan modificaciones de los volúmenes pulmonares y más tardíamente, a través de la disfunción diafragmática y las modificaciones en los gases arteriales, la aparición de la insuficiencia hipercápnica^{27,28}.

El pequeño tamaño de la muestra quizá sea la mayor limitación de nuestro estudio, aunque los pacientes con MG generalizada representan, según un reciente estudio epidemiológico español, el 69% de todos los pacientes afectados por MG²⁹. También cabría preguntarse si los posibles cambios en la función pulmonar están o no asociados con las alteraciones funcionales en relación con la capacidad de esfuerzo. En una reciente publicación de nuestro grupo³⁰, con una muestra de pacientes con MG generalizada muy semejante a la del estudio actual, pudimos demostrar que la capacidad submáxima del ejercicio, medida por la prueba de la marcha de los 6 min, se encuentra en los límites de la normalidad³⁰. Desde nuestro punto de vista, deberían realizarse nuevos estudios, con un número mayor de pacientes, para averiguar la evolución de la función pulmonar, de la función muscular respiratoria y de la CVRS desde el diagnóstico, para poder así determinar linealmente la magnitud de las alteraciones respiratorias.

En resumen, nuestros resultados coinciden con los de trabajos previamente publicados en relación con el tipo y grado de alteración de la función pulmonar y especialmente de los músculos respiratorios. Este deterioro está asimismo relacionado con el grado y la magnitud de la progresión de la enfermedad. La CVRS está ligera y especialmente deteriorada en los ámbitos relativos a la actividad física, la percepción de disponer de energía para realizarla y la percepción general de la salud. Los estudios de función pulmonar permiten evaluar la progresión de la función respiratoria y, en parte, la progresión de la enfermedad, visto que las complicaciones respiratorias son importantes en la MG generalizada. La valoración de la función pulmonar contribuye asimismo a conocer la magnitud del problema, especialmente en cuanto al deterioro de la función de los músculos respiratorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001;357:2122-8.
2. Neewsom-Davis J. Autoantibody-mediated channelopathies at the neuromuscular junction. *Neuroscientist*. 1997;3:337-46.
3. Grob D. Natural history of myasthenia gravis. En: Engel AG, editor. *Myasthenia gravis and myasthenic disorder*. Oxford: Oxford University Press. Contemporary Neurological Series; 1999. p. 131-45.
4. Muñoz-Fernández C, Díez-Tejedor E, Frank A, Pino JM, Barreiro P. Maximal respiratory pressure in myasthenia gravis. Relation to single fiber electromyography. *Acta Neurol Scand*. 2001;103:392-5.
5. Mier-Jedrzejowicz AK, Brophy C, Green M. Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138: 867-73.

6. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of twenty-year experience in over 1,200 patients. *Mt Sinai J Med.* 1971;38:497-537.
7. Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. En: Engel AG, Franzini-Amstrong C, editors. *Myology.* New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1769-97.
8. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, Mazza S, Padua R, et al. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patients-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol Sci.* 2001;22:363-9.
9. Díez Tejedor E, Pinto JM, Frank A, Blanco C, Cruz Martínez A. Valoración de la función muscular respiratoria (presiones respiratorias máximas) en la miastenia *gravis*. *Neurología.* 1990;5:310-4.
10. García Río F, Prados C, Díez Tejedor E, Díaz Lobato S, Álvarez-Sala R, Villamor J, et al. Breathing pattern and central ventilatory drive in mild and moderate generalised myasthenia gravis. *Thorax.* 1994;49:703-6.
11. Spinelli A, Marconi G, Gorini M, Pizzi A, Scano G. Control of breathing in patients with myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1359-66.
12. Paul RH, Nash JM, Cohen RA, Gilchrist JM, Goldstein JM. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23:1402-6.
13. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol.* 1989;25:132-42.
14. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22:217-24.
15. Compte L, Macián V, Blanco M, Rodríguez M. Volúmenes pulmonares. En: *Manual SEPAR de procedimientos. Modulo 3.* Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2002. p. 37-66.
16. Cordero PJ, Morales P, Benlloch E, Miravet L, Cebrián J. Static lung volumes: reference values from Latin population of Spanish descent. *Respiration.* 1999;66:242-50.
17. Casan P, Mayos M, Galdiz J, Giner J, Fiz JA, Montserrat JM, et al. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol.* 1990;26:223-8.
18. Rodríguez-Roisin R, Agustí A, Casan P, Perpiñá M, Sánchez L, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la gasometría arterial. Gasometría arterial. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:142-53.
19. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión del SF-36 Health Survey (Cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc).* 1995;104:771-6.
20. Cohen RA, Moser DJ, Clark MM, Aloia MS, Cargill BR, Stefanik S, et al. Neurocognitive functioning and improvement in quality of life following participation in cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 1999;83:1374-8.
21. Estenne M, Heiporn A, Delhez L, Yernault J, De Troyer A. Chest wall stiffness in patients with chronic respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:1002-7.
22. Neewson-Davis J, Goldman M, Loh L, Casson M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med.* 1976;45:87-100.
23. Keenan SP, Alexander D, Road JD, Ryan CF, Oger J, Wilcox PG. Ventilatory muscle strength and endurance in myasthenia gravis. *Eur Respir J.* 1995;8:1130-5.
24. Radwan L, Strugalska M, Koziorowski A. Changes in respiratory muscle function after neostigmine injection in patients with myasthenia gravis. *Eur Respir J.* 1998;1:119-21.
25. García Río F. Control de la respiración. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:14-20.
26. Lunteren EV, Moyer M, Kaminski HJ. Adverse effects of myasthenia gravis on rat phrenic diaphragm contractile performance. *J Appl Physiol.* 2004;97:895-901.
27. Avendaño A, Güell R. Rehabilitación en pacientes con enfermedades neuromusculares y con deformidades de la caja torácica. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:559-65.
28. Masdeu MJ, Ferrer A. Función de los músculos respiratorios en las enfermedades neuromusculares. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:176-83.
29. Aragonés JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummány A, Alonso F, et al. A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003;60:1024-6.
30. Fregonezi GAF, Resqueti VR, Güell R, Pradas J, Casan P. Sensation of dyspnea, fatigue and respiratory effort does not influence 6MWD in myasthenia gravis. *Eur Respir J.* 2004;24 Suppl 48:405.