

## TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO Y FALLOS RESPIRATORIOS EN LA ENFERMEDAD DE POMPE

Ruhrlandklinik-Essen (1)

Departamento de Medicina Pulmonar y del Sueño, Essen, Alemania y Universidad de Essen (2)

Departamento de Pediatría, División de Neuropediatría, Essen, Alemania

Dr. Uwe Mellies (1) y Dra. Regine Ragette (1) en cooperación con

Dr. Christian Schwake (1), Dr. Thomas Voit (2) y Dr. Helmut Teschler (1)

Adaptado por Thomas Schaller (cf. Publicación científica en NEUROLOGÍA)

Veintisiete pacientes con la enfermedad de Pompe fueron estudiados en el Ruhrlandklinik-Essen, Essen, Alemania. El objetivo de este estudio es el de describir los problemas respiratorios de los pacientes con la enfermedad de Pompe a través de la función pulmonar, la fuerza muscular respiratoria, el sueño, y las mediciones de la respiración durante el sueño. Dada la rara incidencia de esta enfermedad, el número de los participantes en este estudio tiene una importancia digna de mención, además de no tener precedentes en la literatura relacionada con la enfermedad de Pompe. El estudio ha aportado ideas importantes en la progresión de la enfermedad y en la interacción entre la respiración y la ventilación mecánica domiciliaria (HMV), además de haber logrado un avance importante, ya que proporciona a los profesionales de la salud, pacientes y familiares un "sistema de alerta roja". De hecho, ahora es posible evaluar la función respiratoria residual, identificar la debilidad incipiente de los músculos encargados de la respiración, y predecir el curso probable que tomará la enfermedad antes de que se produzca un fallo respiratorio diurno. Por otra parte, ahora existen criterios objetivos sobre los cuales decidir cuando es más adecuado comenzar con la ventilación mecánica. Esta medida es impopular dado que marca un cambio importante en la vida del paciente con Pompe, pero por el contrario puede mejorar significativamente su calidad de vida, y quizás hacer más fácil el optar por la HMV.

Utilizando un lenguaje fácilmente comprensible por el lector general interesado en literatura médica y evitando en lo posible la jerga médica, este informe resume los resultados clave y los puntos relevantes en lo que afecta a las vidas de los pacientes y de sus familiares. Me gustaría agradecer al Dr. Mellies por su amable ayuda y apoyo. Los resultados científicos de este estudio serán publicados próximamente por el Dr. Mellies y sus colegas en la revista médica *Neurology*.

Este informe se redactó lo más sencillo y corto posible para facilitar su lectura y beneficiar a los lectores. Pulse sobre los términos resaltados para obtener las definiciones o información adicional, en la parte derecha de la pantalla.

Thomas Schaller

### INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD DE POMPE Y RESPIRACIÓN

La enfermedad de Pompe se caracteriza por la implicación de los músculos cardíacos, corporales y respiratorios. El fallo de los músculos respiratorios es una causa frecuente de mortalidad, tanto en la forma juvenil como en la forma adulta de la enfermedad. Dado que la enfermedad de Pompe es una enfermedad rara (muestra una incidencia de 1 entre 40.000, hasta 1 entre 100.000), poco se conoce sobre la progresión de la debilidad de los músculos respiratorios, el papel que juega la debilidad del diafragma, y los trastornos respiratorios del sueño (SDB). Todos los informes sobre el proceso clínico de las formas juvenil y adulta, mencionan parálisis del diafragma, fallo respiratorio súbito, y/o SDB severo. El SDB se presenta en el 40-70% de los pacientes con enfermedades neuromusculares. Tampoco se ha establecido una relación clara entre el SDB y el fallo respiratorio durante el día para otras enfermedades musculares, y no ha sido posible predecir el SDB o el tiempo del fallo respiratorio diurno. Ya que la ventilación mecánica no invasiva (NIV) se encuentra ahora disponible para la HMV, es especialmente importante identificar la hipoventilación nocturna. Un comienzo oportuno de la NIV puede mejorar significativamente los síntomas, la calidad de vida, y la esperanza de vida.

### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El impulso respiratorio y la fuerza de los músculos encargados de la respiración se ven reducidos durante el sueño, incluso en personas saludables. Por lo tanto, no puede mantenerse una respiración normal en casos de trastorno neuromuscular con implicación de los músculos respiratorios (como en la enfermedad de Pompe). Los trastornos respiratorios del sueño preceden al fallo respiratorio diurno y es signo de una implicación incipiente de los músculos respiratorios. Poco se conoce sobre las causas y su evolución en el tiempo, y no existen datos sobre SDB en la enfermedad de Pompe.

### Objetivos del estudio:

1. Tipificar la progresión de la enfermedad de Pompe utilizando el formato de un estudio cruzado;
2. Identificar y describir la relación entre la respiración en estado de vigilia y la respiración en estado de sueño;
3. Examinar la progresión de la debilidad de los músculos respiratorios, típica de la enfermedad de Pompe;
4. Identificar los factores predictivos que permiten anticipar un SDB inminente a partir de estos datos.

### DETALLES DEL ESTUDIO

#### Participantes

En el estudio participaron 7 pacientes jóvenes y 20 adultos, con edades comprendidas entre los 3-27 años y los 23-63 años, respectivamente. Tomando como base su capacidad para caminar, se agruparon en cinco clases de discapacidad (DC):

<b>DC-1</b>	Puede caminar y subir escaleras sin ayuda
<b>DC-2</b>	Puede caminar pero necesita ayuda para subir escaleras
<b>DC-3</b>	Sólo puede caminar con ayuda (ayuda para caminar)
<b>DC-4</b>	No puede caminar pero no necesita ayuda para trasladarse (esto es, de la cama a la silla de ruedas)
<b>DC-5</b>	No puede caminar y necesita ayuda para trasladarse.

#### Medición de la Capacidad Respiratoria

Mediciones incluidas:

- Capacidad Inspiratoria Vital (IVC);
- Presión Inspiratoria Pico (PIP).

Las mediciones se realizaron encontrándose los pacientes sentados o en posición supina, en la medida de lo posible. Los resultados supinos se utilizaron para compararlos con los datos de la respiración nocturna.

El trastorno respiratorio restrictivo se definió como una IVC de menos del 80% de lo previsto. Se establecieron los grados de trastorno respiratorio restrictivo, según las siguientes clases de IVC:

60-79%	Medio
40-59%	Moderado
20-39%	Severo
<20%	Muy severo

La debilidad del diafragma se definió como mayor del 20% de descenso en la IVC en posición supina frente a la IVC del paciente sentado [línea de base].

Se evaluó la fuerza de los músculos respiratorios mediante la medición de la PIP y de otras variables.

## Polisomnografía

La polisomnografía nocturna (PSG) comprendió la grabación de las siguientes mediciones durante el sueño nocturno:

- Fases del sueño;
- EEG (electroencefalograma, es decir, una grabación de la actividad eléctrica cerebral);
- EOG (electro-oculograma, es decir, un rastreo de los movimientos del globo ocular);
- EMG, submental (electromiograma, es decir, un rastreo de la medición indirecta del tono muscular);
- ECG, unipolar (electrocardiograma, es decir, una grabación de la actividad eléctrica del corazón);
- Flujo oronasal (es decir, el flujo de aire que pasa a través de la nariz y la boca);
- Movimientos respiratorios del tórax y del diafragma;
- Saturación de oxígeno;
- Presión parcial transcutánea de dióxido de carbono.

No se administró terapia de oxígeno alguna.

Basándose en los criterios generalmente aceptados, los datos registrados se utilizaron para identificar apneas (suspensiones breves del flujo de aire), hipoapneas (reducciones cortas del flujo de aire o del esfuerzo respiratorio), e hipoventilación (reducción continua de la cantidad de aire que entra en los pequeños sacos de aire que forman los pulmones).

Se definió un SDB significativo en al menos 10 apneas y/o hipoapneas por hora de sueño, asociadas con una desaturación de oxígeno del 4% o más y/o evidencias de despertar en el EEG.

Se definió la hipoventilación como un aumento continuo de la presión de dióxido de carbono a más de 50 mmHg, tanto durante la fase de sueño REM únicamente como durante más del 50% del tiempo de sueño total.

## Ventilación Mecánica

Se utilizó la Ventilación Mecánica No Invasiva (NIV) en pacientes con fallo respiratorio diurno y/o con SDB avanzado, si tenían síntomas que podían suprimirse mediante la NIV. La ventilación se dispuso de manera individual con el fin de obtener un mejor intercambio de gases y una máxima asistencia a los músculos respiratorios.

## Análisis Estadísticos

La correlación estadística y los análisis de regresión se llevaron a cabo para identificar y confirmar las correlaciones entre la capacidad respiratoria, la función de los músculos respiratorios, las variables de la PSG, y el intercambio de gases.

## RESULTADOS

### Características de los Pacientes

Todos los pacientes mostraron diversos grados de debilidad de los músculos de piernas y cadera, típica de la enfermedad de Pompe. La distribución por clases de discapacidad fue la siguiente:

11	DC-1
7	DC-2
8	DC-3
1	DC-4

El grado de debilidad muscular de las extremidades mostró una correlación con la insuficiencia respiratoria, estadísticamente muy elevada. En otras palabras, mientras mayor sea la debilidad muscular y menor sea la distancia a recorrer, menor es la energía de los músculos respiratorios, menor es la IVC, y el SDB es más pronunciado.

### Datos Estadísticos sobre la Progresión de la Enfermedad:

	Forma Juvenil	Forma Adulta
Edad a la que aparecieron los primeros síntomas de debilidad muscular	5.1 ± 6.0 años	36,3 ± 9,5 años
Tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y el diagnóstico	0,2 ± 4,0 años	5,1 ± 5,2 años
Tiempo transcurrido desde los primeros síntomas a la disnea de esfuerzo	14,0 ± 1,7 años	9,3 ± 6,1 años
Tiempo transcurrido desde la disnea de esfuerzo hasta el comienzo de la ventilación mecánica	1 año	2,0 ± 0,5 años

Sólo tres pacientes con la forma adulta de la enfermedad de Pompe mostraron una progresión más rápida, el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta la disnea de esfuerzo fueron de 2, 3 y 4 años, respectivamente. Catorce pacientes no tuvieron síntomas que pudieran hacer pensar en un trastorno respiratorio del sueño, y no mostraron falta de respiración.

### Función Pulmonar y Función de los Músculos Respiratorios

La IVC mostró correlaciones significativas entre la PIP y el intercambio de gases diurno (presiones de oxígeno y dióxido de carbono en sangre). La IVC fue un poco más baja en pacientes con la forma juvenil (53.2% ± 31.2%), que en aquellos con la forma adulta (68.9% ± 25.7%).

### Debilidad del Diafragma

La debilidad del diafragma apareció en 13 pacientes, especialmente en aquellos que sufren la enfermedad desde hace mucho tiempo (14.1 ± 6.8 años frente a 9.4 ± 3.8 años en pacientes sin debilidad del diafragma). Los pacientes con debilidad del diafragma poseen una PIP y una IVC más bajas.

### Trastornos Respiratorios del Sueño

Los SDB, manifestándose como desaturaciones breves ocurridas durante la fase REM del sueño o como hipoventilación, aparecieron en 13 pacientes. Once pacientes tenían debilidad del diafragma. A partir de datos de salud, una IVC (supina) y una debilidad del diafragma podrían identificarse como indicadores significativos de una SDB. También se asoció una IVC de menos del 40% de lo previsto, con un 80% de probabilidades de hipoventilación nocturna.

### Ventilación Mecánica

Dos pacientes con la forma juvenil de la enfermedad de Pompe y cinco con la forma adulta recibieron ventilación mecánica no invasiva (NIV). Dos pacientes ventilados de manera mecánica recibieron NIV para la hipoventilación nocturna y cinco, para fallos respiratorios diurnos. La NIV normalizó la respiración durante el sueño y los gases arteriales diurnos.

Ejemplo de PSG con y sin ventilación mecánica

Paciente con una IVC del 26% y debilidad del diafragma. En la primera mitad de la noche, sin ventilación mecánica, el paciente experimentó hipoventilación con una saturación de oxígeno (azul) de aproximadamente el 90% y, durante la fase de sueño REM, desaturaciones profundas relacionadas con la debilidad del diafragma de sólo el 70%. Tras comenzar con la ventilación mecánica, el intercambio de gases volvió a ser normal incluso durante la fase de sueño REM.

## CONCLUSIONES

### Relación entre la Debilidad Muscular General y la Debilidad de los Músculos Respiratorios

Aunque existía una estrecha correlación estadística entre la IVC y la distancia recorrida o la clase de discapacidad, estos datos no eran capaces de predecir la existencia de problemas respiratorios. Esto se debe a que la debilidad de los músculos respiratorios no aparece necesariamente al mismo tiempo que la debilidad de los músculos del tronco y de las extremidades. Algunos de los pacientes de este estudio sólo podían caminar con ayuda pero aún tenían una función pulmonar casi normal, mientras que un joven necesitó ventilación mecánica de emergencia debido a que sufrió un fallo respiratorio agudo, a pesar de que había montado en bicicleta poco antes de que sucediera.

### Relación entre la capacidad vital inspiratoria y la distancia recorrida

Correlación estadísticamente significativa entre la capacidad vital inspiratoria (IVC, en % del valor previsto para la edad [= "Soll"]) y distancia recorrida [= "Gehstrecke"] cubierta sin ayuda para caminar (autoayuda): Mientras disminuye la distancia a recorrer disminuyendo la IVC, algunos pacientes con una función pulmonar normal (>80% de lo previsto) o con una insuficiencia respiratoria menor (60-80% de lo previsto) no pueden caminar o sólo pueden hacerlo un par de metros, mientras que otros recorren fácilmente varios metros. Estos datos se basan en 25 pacientes.

En relación con este asunto, la enfermedad de Pompe se diferencia claramente de otros trastornos musculares más comunes. En la distrofia muscular de Duchenne, por ejemplo, los problemas respiratorios nunca se presentan mientras el paciente pueda caminar. Lo mismo sucede con otras enfermedades neuromusculares. Por esta razón, muchos médicos tienden a pensar que los problemas respiratorios sólo se presentan en pacientes atados a una silla de ruedas, lo que provoca con frecuencia un diagnóstico tardío de insuficiencia respiratoria en pacientes con Pompe.

### Relación entre los Músculos Respiratorios y la Función Pulmonar

En la enfermedad de Pompe, existe una estrecha correlación entre la energía residual de los músculos respiratorios, la IVC, y el intercambio de gases, tanto en estados de vigilia como en estados de sueño. Esta relación lógica no se establece de forma tan clara para otros trastornos neuromusculares.

La implicación del diafragma tiene una gran influencia sobre las consecuencias de la enfermedad de Pompe. Tanto en la forma juvenil como en la adulta de la enfermedad, el tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas de debilidad muscular hasta la aparición de la dificultad respiratoria como prueba de la debilidad del diafragma fue de 12 años como media.

En tres pacientes cuya debilidad muscular en general también mostró una rápida progresión, el tiempo transcurrido hasta la debilitación del diafragma fue de tan sólo 3-5 años, mientras que el periodo más largo en estado latente fue de 20 años. Los pacientes que no experimentan debilidad del diafragma tuvieron un desarrollo de la enfermedad significativamente más corto. Debido a que el estudio es cruzado, no deben interpretarse los resultados de forma que sugieran que la enfermedad de Pompe implicará invariablemente un debilitamiento del diafragma. En el modelo de Pompe en ratones, sin embargo, la debilidad del diafragma se desarrollaba invariablemente después de un periodo variable en estado latente. Es más, dos pacientes del estudio desarrollaron una debilidad en el diafragma en los dos últimos años con un periodo en estado latente de 10 y 12 años, respectivamente.

Por lo tanto, los pacientes deberían someterse a un test de función pulmonar en posición supina o sentados, al menos una o dos veces al año para lograr una detección temprana del desarrollo de la debilidad del diafragma. La debilidad incipiente del diafragma se caracteriza por un descenso de la capacidad vital inspiratoria supina de un 20% aproximadamente, frente a una IVC sentado [línea de base]. Unos años más tarde, cuando el paciente haya desarrollado una parálisis completa del diafragma, la IVC supina cae casi al 50%. La detección de la debilidad del diafragma debería sugerir siempre al médico la petición de realización de una PSG, ya que la debilidad del diafragma va acompañada invariablemente de SDB (que pueden necesitar tratamiento).

### Trastorno Respiratorio del Sueño

El alcance del SDB está directamente relacionado con la energía residual de los músculos respiratorios y con la capacidad vital inspiratoria (IVC). Su progresión se caracteriza por una disminución continua de la energía de los músculos respiratorios y de la IVC. Una vez que la IVC baja por debajo del 60%, aproximadamente, del valor previsto para su edad, los pacientes tienden a experimentar desaturaciones breves, principalmente durante el sueño REM. Aunque no son peligrosas, estas desaturaciones pueden poner en peligro la calidad del sueño, provocando somnolencia o cansancio durante el día, y/o incapacidad para mantener el sueño por la noche. Las desaturaciones medias no producirán síntomas.

Una vez que existe implicación del diafragma, sin embargo, los pacientes comienzan a experimentar hipoventilación, inicialmente sólo durante la fase REM del sueño debido a que el sueño REM se acompaña de una pérdida general del tono muscular (excepto en el diafragma), incluso en estados de salud. Ya que la respiración depende del diafragma de una manera crucial durante el sueño REM, en este momento es cuando se descubrirá la debilidad del diafragma. La detección de la PSG de desaturaciones continuas de oxígeno durante el sueño REM diagnostica la implicación del diafragma. Una vez que la IVC caiga por debajo del 40%, aproximadamente, del valor previsto para su edad, la saturación de oxígeno disminuirá durante todo el sueño (ver dibujo). Los síntomas típicos incluyen: disnea supina, alteraciones pronunciadas del sueño, y cefalea matutina (el elevado valor de dióxido de carbono durante el sueño provoca la vasodilatación y, por lo tanto, se aumenta el flujo sanguíneo en el cerebro). Los pacientes también suelen experimentar la disnea de esfuerzo diurna.

Relación entre la capacidad vital inspiratoria y la presión de dióxido de carbono  
(Pulse sobre el gráfico para verlo de forma ampliada)

La correlación entre la capacidad vital inspiratoria (IVC, en % del valor previsto para su edad [= "Soll"]) y presión media de dióxido de carbono en sangre durante el sueño. La presión de CO<sub>2</sub> es una medida cuantitativa de la respiración e incrementa en caso de hipoventilación. Hay que observar que una disminución (diurna) de la IVC viene acompañada de un aumento de la presión de CO<sub>2</sub> durante el sueño (la actividad respiratoria disminuye durante el sueño). Datos obtenidos de 22 pacientes.

Los síntomas de los trastornos respiratorios del sueño no son específicos, es decir, suelen aparecer también en muchas otras condiciones (tales como bajo rendimiento y somnolencia diurna debido a una baja actividad de la glándula tiroidea), o son malinterpretados y se toman por enfermedades generales o psicósomáticas. Esto puede provocar largos retrasos en su diagnóstico. El cansancio matutino, la cefalea matutina, la somnolencia diurna, la tendencia a quedarse dormido durante el día, la pérdida de rendimiento, la progresión rápida de la debilidad muscular, la dificultad para quedarse dormido o para conservar el sueño, pesadillas frecuentes, disnea al despertar, y síntomas similares en un paciente de Pompe, deberían alertar al médico sobre la posibilidad de que existe un SDB. Especialmente cuando la IVC del paciente es menor del 60%, debería llevarse a cabo una PSG en un laboratorio del sueño familiarizado con los aspectos únicos de los trastornos musculares.

Una vez que la IVC cae por debajo del 20%, aproximadamente, del valor previsto para su edad, no se puede mantener ya una respiración adecuada incluso durante el día, y el paciente experimenta un fallo respiratorio crónico. Sin ventilación mecánica, el pronóstico del paciente es grave, y una infección respiratoria suele ser fatal.

Los síntomas incluyen: aumento de la dificultad respiratoria incluso en situaciones de esfuerzo medio, tales como comer o hablar; aumento de la debilidad, y pérdida de peso.

## Ventilación Mecánica

En pacientes con SDB, la ventilación no invasiva nocturna (NIV) normalizó la respiración y el intercambio de gases durante el sueño, y mejoró la calidad del sueño y los síntomas diurnos. En pacientes con fallo respiratorio diurno, la NIV nocturna devolvió a los gases sanguíneos diurnos a unos valores casi normales. Cuatro pacientes que comenzaron la NIV por fallo respiratorio han estado sin mayores complicaciones respiratorias durante 4-10 años, y un paciente ha estado usando también la NIV durante varias horas al día. Todos los pacientes con NIV han presentado una mejora significativa de la disnea. Probablemente, la NIV también mejora el pronóstico de los enfermos de Pompe. Estos resultados confirman las respuestas a la ventilación mecánica no invasiva presentadas para otras enfermedades neuromusculares, donde la NIV ha alcanzado una estabilización durante años incluso en casos en los que la enfermedad estaba muy avanzada. Sin embargo, los pacientes con NIV todavía corren un enormemente elevado riesgo, especialmente cuando sufren infecciones respiratorias y, por lo tanto, necesitan un tratamiento inmediato en un centro especializado, en caso de que esto sucediera.

Impacto de la ventilación no invasiva nocturna (NIV) sobre los gases sanguíneos  
(Pulse sobre el gráfico para verlo de forma ampliada)

La NIV nocturna posee un efecto sobre los gases sanguíneos diurnos. Se utilizó la ventilación mecánica [= "Beatmung"] durante toda la noche. Los gráficos muestran las presiones de oxígeno (PO<sub>2</sub>) y de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) en sangre antes y después de comenzar con la NIV. Se determinaron los gases sanguíneos en la noche posterior y al menos 8 horas después de terminar con el ventilador. Hay que observar que la NIV nocturna logró una normalización de los gases sanguíneos. Los datos se han obtenido a partir de 5 pacientes con (diversos grados de) fallo respiratorio diurno.

## RESUMEN

Relación entre la Debilidad Muscular General y la Debilidad de los Músculos Respiratorios:

- Contrariamente a lo que ocurre con los pacientes con otras enfermedades neuromusculares, los enfermos de Pompe que aún pueden caminar (con o sin ayuda) , pueden tener ya implicación de los músculos respiratorios.
- La monitorización regular de la función pulmonar es, por lo tanto, un elemento esencial para el control de los enfermos de Pompe.

Relación entre los Músculos Respiratorios y la Función Pulmonar:

- La debilidad progresiva de los músculos respiratorios (un aspecto invariable en la progresión de la enfermedad de Pompe), produce un declive concurrente de la función pulmonar (reducción del volumen del pulmón y empeoramiento del intercambio de gases).
- La media de tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas de debilidad muscular general y la debilidad del músculo del diafragma, es de 12 años (rango, 3-20 años).
- Una vez que existe una progresión desde la debilidad del diafragma hasta la parálisis del diafragma después de un par de años, el paciente experimentará un fallo respiratorio diurno.

Incidencia y Naturaleza de los Trastornos Respiratorios del Sueño:

- Un trastorno respiratorio del sueño es un descubrimiento común y precede invariablemente a un fallo respiratorio diurno, típicamente durante varios años.
- El alcance del trastorno respiratorio del sueño depende de la fuerza residual de los músculos respiratorios / función pulmonar.

Factores predictivos de los Trastornos Respiratorios del Sueño:

- Los descubrimientos obtenidos de los test de función pulmonar diurna, pueden pronosticar un SDB.
- La debilidad del diafragma conduce invariablemente a un SDB.
- Una capacidad vital inspiratoria de menos del 60% de lo previsto, está asociada con probabilidad a desaturaciones de oxígeno transitorias o medias durante el sueño.
- Una capacidad vital inspiratoria de menos del 40% de lo previsto, está asociada con probabilidad a desaturaciones de oxígeno continuas o severas durante el sueño.