FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Dra. Maureen Morales M.¹, Dra. Dolores Pavón T.²

¹ Pediatra, Residente Enfermedades Respiratorias Pediátricas, Universidad de Chile, Hospital Exequiel González Cortés.

² Pediatra, Unidad Broncopulmonar, Hospital Exequiel González Cortés.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a neuromuscular disease characterized by progressive respiratory impairment, so early assessment of lung function is important to prevent complications, establish the advance of the disease and decide which therapeutic interventions should be made. In this review, the following pulmonary function tests are mentioned: spirometry, lung volumes, maximum mouth pressure, peak cough flow, maximum voluntary ventilation and impulse oscillometry.

Keywords: lung function, muscular dystrophy, Duchenne.

RESUMEN

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular (ENM) con compromiso respiratorio progresivo, por lo que la evaluación precoz de la función pulmonar es importante tanto para prevenir complicaciones, definir la progresión de la enfermedad y decidir la implementación de intervenciones terapéuticas. En esta revisión se mencionan las siguientes pruebas de función de pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares, presiones máximas en boca, *peak flow* de tos, ventilación voluntaria máxima y oscilometría de impulso.

Palabras clave: función pulmonar, distrofia muscular, Duchenne.

INTRODUCCIÓN

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular (ENM) genéticamente determinada, con compromiso respiratorio progresivo usualmente manifestado en sus etapas más avanzadas. La progresión de la debilidad muscular es extremadamente variable, evolucionando con pérdida de la marcha entre los 7 y 12 años de vida (1). Posteriormente se manifiestan trastornos respiratorios del sueño, hipoventilación nocturna, deformidades esqueléticas, escoliosis e insuficiencia respiratoria. El deterioro progresivo de la función respiratoria contribuye a elevar la morbilidad, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de mortalidad, mayoritariamente entre la segunda y tercera década de vida (2). La evaluación respiratoria debe ser precoz en la evolución de la enfermedad, idealmente previo a alcanzar la fase meseta del compromiso muscular y a acelerarse la declinación en la función motora y ventilatoria (3,4).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Las pruebas de función pulmonar más frecuentemente utilizadas en el estudio de los pacientes con DMD se resumen en

Correspondencia:

Dra. Maureen Morales
Hospital Dr. Exequiel González Cortés
Gran Avenida José Miguel Carrera 3300 – San Miguel
Santiago
Correo electrónico: molindra@hotmail.com

la Tabla 1. Estas pruebas deben comenzar a realizarse en cuanto el paciente pueda colaborar (alrededor de los 4 a 6 años de edad). Se recomienda realizar las pruebas de función pulmonar cada año hasta que se comience a detectar una alteración de las mismas, y luego según la progresión de la enfermedad, semestral o trimestralmente (4).

Tabla 1. Pruebas de función pulmonar en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne.

Espirometría

Capacidad vital forzada (CVF)
Volumen espiratorio forzado 1 seg (VEF1)
Relación VEF1/CVF
Curva flujo / volumen

Volúmenes pulmonares

Capacidad pulmonar total (CPT)
Capacidad residual funcional (CRF)
Volumen residual (VR)
Capacidad vital (CV)

Presiones máximas en boca

Presión espiratoria máxima (PEM)
Presión inspiratoria máxima (PIM)

Peak Flow de tos (PFT)

Ventilación voluntaria máxima (VVM)

Oscilometría de impulso (IOS)

ESPIROMETRÍA

La espirometría es una de las pruebas más disponibles para la valoración de la función pulmonar en estos pacientes. La utilidad de este examen se basa en la interpretación de la forma de la curva flujo/volumen y los valores de las variables espirométricas. Debe tenerse en cuenta que, en niños con escoliosis, la medida de la talla puede no ser real, por lo que se recomienda utilizar la medida de la envergadura en lugar de la talla para predecir los valores teóricos.

Con la espirometría evaluamos la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la relación VEF1/CVF. Los hallazgos característicos de estos pacientes son la presencia de alteración ventilatoria restrictiva en grado variable (5,6). La CVF está disminuida, el VEF1 está disminuido (proporcional a la CVF) y la relación VEF1/CVF es normal. El parámetro más importante a vigilar en los pacientes con ENM es la CVF, sin embargo, no es un parámetro muy sensible ya que no disminuye hasta que la fuerza muscular esté bastante comprometida. La disminución de la CVF no es linealmente proporcional a la disminución de la fuerza espiratoria, debido al efecto mecánico de la retracción elástica del sistema que mantiene una CVF superior a la esperada. Su mayor utilidad radica en el seguimiento de los pacientes, como marcador de

riesgo de insuficiencia respiratoria y riesgo de mortalidad, pues una CVF menor a 1 litro pronostica una sobrevida de 8% a 5 años en pacientes con DMD (7).

Los valores en % del predicho para VEF1 y CVF se correlacionan inversamente con la edad en estos pacientes (a diferencia de lo que ocurre en niños sanos). Tansgrud y cols. reportaron una disminución anual de 5,6% y 4,2% del predicho respectivamente (8).

La valoración de las curvas flujo/volumen pueden ser de particular valor en el seguimiento clínico de los pacientes con DMD y puede ayudar en la evaluación tanto de la función muscular como del estado del tracto respiratorio. En esta existe una reducción de los flujos inspiratorios y espiratorios dependientes del esfuerzo (9,10), pudiendo observar una curva de aspecto redondeado, con una disminución en la pendiente de la fase ascendente de la curva espiratoria, un flujo espiratorio máximo reducido y una caída brusca del flujo espiratorio forzado cerca del VR (Figura 1). Esto último se atribuye a la debilidad de los músculos espiratorios, incapaces de lograr mantener la contracción antes de alcanzar el VR.

El compromiso de la musculatura de la vía aérea superior puede observarse en la curva flujo/volumen como oscilaciones del flujo (inspiratorio y espiratorio) o como la presencia de un contorno anormal (Figura 2).

Figura 1. Curva flujo/volumen en paciente con distrofia muscular de Duchenne.

- A. Pendiente disminuida.
- B. Flujo espiratorio máximo reducido.
- C. Final abrupto.

Figura 2. Curva flujo/volumen con oscilaciones en el flujo por afectación de la vía aérea superior.

VOLÚMENES PULMONARES

La pletismografía permite la medición de la capacidad pulmonar total (CPT), capacidad residual funcional (CRF) y volumen residual (VR).

En las ENM, la CPT está disminuida, la CRF es normal y en etapas avanzadas el VR está aumentado (11). La debilidad de los músculos inspiratorios provoca una disminución de la capacidad inspiratoria y la debilidad de los músculos espiratorios produce una disminución de la capacidad espiratoria, lo que combinado produce una disminución de la capacidad vital con volumen residual (VR) normal o elevado. A pesar de la reducción en los volúmenes pulmonares se observa con

frecuencia un incremento en el VR, que probablemente refleje una alteración más importante en los músculos espiratorios que en los inspiratorios en estos pacientes. La relación VR/CPT está aumentada en forma proporcional a la disminución de la fuerza de los músculos espiratorios. Por lo tanto, un marcador de debilidad muscular temprana por pletismografía en niños con ENM es la elevación del VR (12,13). La medición de la CPT es la que ayuda a definir y determinar la gravedad de la restricción (CPT > 80% predicho: normal; CPT 70-79% predicho: leve, CPT 60-69% predicho: moderado y CPT < 60% predicho: severo).

La disminución en la CPT y capacidad vital (CV) también están íntimamente relacionados al grado de debilidad muscular, de modo que el descenso de la CV ocurrirá en el

tiempo en la medida que progrese la enfermedad (correlación negativa con la edad). El componente restrictivo agregado por el desarrollo de escoliosis contribuirá en la disminución de la CV.

PRESIONES MÁXIMAS EN BOCA

La valoración de la fuerza de los músculos respiratorios es un componente importante de la evaluación funcional de un paciente con DMD (14-16). Su medición ha demostrado utilidad en predecir infecciones respiratorias severas en pacientes con ENM (17). La técnica más utilizada es la medición de las presiones estáticas máximas en boca, es decir, la medición de la presión inspiratoria máxima (PIM) y presión espiratoria máxima (PEM). Con estas se valora la fuerza o la presión que los músculos respiratorios pueden generar contra una oclusión en la vía aérea a nivel de la boca, expresados en cm H₂O. La PIM refleja la fuerza diafragmática y de músculos intercostales externos, se mide desde VR y su valor es negativo. La PEM refleja la fuerza de los músculos abdominales e intercostales internos, se mide desde CPT y su valor es positivo. Dado que estas mediciones son esfuerzo dependiente, el técnico debe ser capaz de motivar al paciente para que realice la mejor maniobra posible. Los valores de PIM y PEM se expresan en valores absolutos o en porcentaje del valor normal según el predicho. Una PIM > a 80 cm H₂O o una PEM > de 80 cm H₂O excluyen la existencia de debilidad muscular respiratoria significativa (18). Una PIM < a 60 cm H₂O es signo de debilidad de los músculos respiratorios.

La relación entre PIM-PEM y los parámetros espirométricos pueden no ser siempre evidentes, sobretodo en las etapas más precoces de la enfermedad. Gayraud y cols. demostraron que la PIM es un índice más fiable de compromiso respiratorio que los parámetros de la espirometría en etapas precoces de la enfermedad (19), con disminución hasta el 67% del valor predicho a los 12 años mientras los otros parámetros se mantenían aún normales. Por otro lado, el seguimiento de los parámetros de la espirometría cuando éstos ya han comenzado a disminuir es un mejor indicador de progresión de la enfermedad, y en etapas más avanzadas, hay alta correlación pues ambos proveen la misma información acerca del impacto funcional de la enfermedad.

VENTILACIÓN VOLUNTARIA MÁXIMA (VVM)

La VVM es una prueba que mide la resistencia y fatigabilidad de los músculos respiratorios y tiene un rol importante en la evaluación de pacientes con patología neuromuscular, dado que es un indicador sensible y precoz de compromiso respiratorio (20). Su alteración demuestra la existencia de músculos respiratorios débiles y fatigables. Corresponde al volumen máximo de aire (L/min) que puede ser inspirado y espirado, a frecuencia respiratoria máxima, en un intervalo de 12 a 15 segundos, pudiendo predecirse su valor a través de la espirometría por medio de la ecuación: VEF1 x 35.

La VVM es una prueba que se ve influenciada por factores como la resistencia de la vía aérea, la compliance o distensibilidad del sistema respiratorio y el esfuerzo del paciente, por lo que debe tenerse en cuenta al decidir a qué paciente se

le realizará la maniobra y la interpretación de su resultado. Su uso no es frecuente en la evaluación funcional respiratoria. A nivel nacional, Contreras y cols. describieron valores normales de VVM en población pediátrica chilena (21).

PEAK FLOW DE TOS (PFT)

La reducción en la fuerza de los músculos espiratorios resultará en una disminución de la eficiencia de la tos, dado la incapacidad de generar la fuerza y la velocidad necesarias para un óptimo *clearance* de secreciones. El PFT es el flujo espiratorio máximo que puede generar un paciente desde CPT, a partir de una maniobra de tos voluntaria y/o asistida. Por lo tanto, el PFT determina la eficacia que tiene el paciente para eliminar las secreciones por medio de la tos. Los valores de PFT < a 270 L/min se asocian a tos débil y un estudio concluyó que el riesgo relativo de alcanzar este valor se asocia con las variables espirométricas CVF < 2,1 l (RR de 4,8 [1.72-13.40]) y VEF1 < 2,1 l/seg (RR de 3,94 [1.43-10.85]) en pacientes con DMD (22). Los valores de PFT < 160 l/min son críticos, aumentando el riesgo de morbilidad de causa respiratoria (neumonía, atelectasia, insuficiencia respiratoria) (23). Es por este motivo que un PFT bajo los 160 L/min es indicativo de protocolos de tos asistida.

OSCILOMETRÍA DE IMPULSO (IOS)

La oscilometría de impulso (IOS) junto con la técnica de oscilación forzada constituyen una alternativa útil a considerar en la evaluación de la función pulmonar de los pacientes con DMD. Dentro de sus ventajas destaca que es un método que se realiza en forma rápida, no invasiva y que requiere mínima cooperación por parte del paciente (24,25), motivo por el cual es de gran utilidad en niños pequeños, niños incapaces de realizar maniobras respiratorias complejas o en situaciones en que otras pruebas de función pulmonar podrían no ser factibles de realizar, como en el caso de los pacientes con ENM. A pesar de sus ventajas, este método aún no es ampliamente utilizado en la práctica clínica dado que el significado de los parámetros medidos no es del todo claro y su interpretación requiere tanto entrenamiento como experiencia (26).

Este método se basa en la aplicación de una señal oscilatoria externa en la vía aérea, a diferentes frecuencias de oscilación, respirando a volumen corriente, con el fin de determinar las propiedades mecánicas del sistema respiratorio en términos de cambios de presión y flujo. En forma resumida, nos permite medir la impedancia respiratoria (Zrs), que incluye la resistencia respiratoria (Rrs) y la reactancia respiratoria (Xrs), y ésta última a su vez, compuesta por la inercia y la capacitancia del sistema respiratorio. La capacitancia puede entenderse como reflejo de la elasticidad del pulmón (vía aérea y parénquima pulmonar) mientras que la inercia como expresión de las fuerzas inerciales del sistema respiratorio (movimiento de la columna de gas y tejidos expansibles). Otros parámetros evaluados incluyen la frecuencia de resonancia (Fres) y el área de reactancia (Ax). Esta técnica es ampliamente utilizada en el estudio complementario en patologías obstructivas como asma

bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y daño pulmonar crónico del prematuro. Sin embargo, existen escasos estudios para caracterizar la función pulmonar o evaluar la impedancia respiratoria en ENM (27,28).

Un estudio reciente realizado por Gochicoa y cols (29), en 31 pacientes (niños y adolescentes) con DMD y 69 controles, mostró que los pacientes con DMD tienen mayores valores de resistencia (más significativo a R20Hz) comparados con los sujetos sanos, lo cual podría ser indicativo de compromiso de la vía aérea proximal. Por otro lado, se observaron menores valores de reactancia (a X5 y X15Hz) comparados con los sujetos sanos, existiendo además una pobre correlación entre los parámetros de la IOS y las variables espirométricas, a excepción de X20Hz, la cual presentó una correlación inversa con VEF1 y CVF. Es decir, tener una mejor CVF se asoció con menor valor de reactancia con respecto al predicho, mientras que tener una peor CVF se asoció a valores más normales de X15 y X20Hz.

CONCLUSIONES

Los pacientes con DMD tienen un alto riesgo de presentar complicaciones respiratorias como neumonía, atelectasias e insuficiencia respiratoria. El patrón restrictivo es lo más comúnmente observado en las pruebas de función pulmonar, así como también la debilidad de los músculos respiratorios en las pruebas de fuerza muscular. Una adecuada evaluación de la función pulmonar en los pacientes con DMD es de vital importancia tanto para la valoración de la progresión de la enfermedad como para la decisión del inicio de intervenciones terapéuticas como la rehabilitación pulmonar, los protocolos de tos asistida y el inicio de ventilación mecánica no invasiva.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Yang ML, Finkel RS. Overview of paediatric neuromuscular disorders and related pulmonary issues: diagnostic and therapeutic considerations. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(1): 9-17.
2. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 141-150.
3. Prado F, Salinas P, Zenteno D, Vera R, Flores E, García C, Lin P, Leroy C, Siebert A. Recomendaciones para los cuidados respiratorios del niño y adolescente con enfermedades neuromusculares. *Neumol Pediatr* 2010; 5:74-89.
4. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri JM, Sterni L. Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: ATS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 456-465.
5. Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, Benton MJ, Glanzman AM, Flickinger J, Lindström BM, Meier T. Characterization of Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(5): 487-494.
6. Meier T, Rummey C, Leinonen M, Spagnolo P, Mayer OH, Buyse GM. Characterization of pulmonary function in 10-18 year old patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27(4): 307-314.
7. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(12): 2191-2194.
8. Tangsrud S, Petersen IL, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. *Respir Med* 2001; 95: 898-903.
9. 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.
10. Pavón D, Caussade S. Evaluación de flujos y volúmenes dinámicos en pacientes con compromiso muscular respiratorio. *Neumol Pediatr* 2015; 10(3): 134-136.
11. Sharma GD. Pulmonary Function Testing in Neuromuscular Disorders. *Pediatr* 2009;123 (Suppl 4): S219-S221.
12. Cruz Anleu ID, Baños Mejía B0, Ovando Fonseca JE. Aspectos básicos de la evaluación de la función pulmonar en el paciente con enfermedades neuromusculares. *Rehabilitación (Madr)* 2013; 47(2): 113-119.
13. Cruz Anleu ID, Baños Mejía B0, Galicia Amor S. Descripción de las características de la capacidad funcional en niños con distrofia muscular de Duchenne. *Bol Pediatr* 2012; 52: 23-28.
14. Nicot F, Hart N, Forin V, Boule M, Clement A, Polkey MI, Lofaso F, Fauroux B. Respiratory muscle testing: a valuable tool for children with neuromuscular disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:67-74.
15. Chiang J, Mehta K, Amin R. Respiratory Diagnostic Tools in Neuromuscular Disease. *Children (Basel)*. 2018; 5(6). doi: 10.3390/children5060078.
16. Fauroux B, Quijano-Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. *Chest* 2015; 147(2): 552-559.
17. Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscular Dis* 2006; 16:325-328.
18. Fauroux B. Respiratory muscle testing in children. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4(3):243-249.
19. Gayraud J, Ramonaxto M, Rivier F, Humberclaude V, Petrof F, Matecki S. Ventilatory parameters and maximal respiratory pressure changes with age in Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 552-559.
20. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2001; 22(4): 769-781.
21. Contreras I, Caussade S, Sánchez I, Pineda N, Montalvo D, Villarroel L, Bertrand P, Holmgren N. Valores normales de ventilación voluntaria máxima en niños y adolescentes chilenos. *Neumol Pediatr* 2008; 3(1): 81.
22. Gauld LM, Boynton A. Relationship Between Peak Cough Flow and Spirometry in Duchenne Muscular Dystrophy.

- Pediatr Pulmonol 2005; 39:457-460.
23. Martínez C, Villa JR, Luna MC, Osona FB, Peña JA, Larramona H, Costa J. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(4): 258.e1-258.e17.
 24. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11(1): 57-65.
 25. Meyer R. Oscilometría de impulso (IOS) en niños. *Neumol Pediatr*. 2010; 5: 89-95.
 26. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J* 2001; 18: 564-570.
 27. Wesseling G, Quaedvlieg FCM, Wouters EFM. Oscillatory Mechanics of the Respiratory System in Neuromuscular Disease. *Chest* 1992; 102: 1752-1757.
 28. Gauld LM, Keeling LA, Shackleton CE, Sly PD. Forced Oscillation Technique in Spinal Muscular Atrophy. *Chest* 2014; 146(3):795-803.
 29. Gochicoa-Rangel L, Vargas M.H, Alonso-Gómez J, Rodríguez-Moreno L, Martínez-Briseño D, Baños-Mejía O, Torre-Bouscoulet L. Respiratory Impedance in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(10): 1072-1079.