

Trastornos respiratorios del dormir en enfermedades neuromusculares. Definición y fisiopatología

Martha Guadalupe Torres-Fraga,* José Luis Carrillo-Alduenda,* Luis Torre-Bouscoulet,[‡]
Martha Margarita Reyes-Zúñiga,* Armando Roberto Castorena-Maldonado* ✉

*Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER);

[‡]Departamento de Fisiología Respiratoria, INER.

Trabajo recibido: 11-VII-2012; aceptado: 17-VII-2012

RESUMEN. Las enfermedades neuromusculares (ENM) y de la caja torácica difieren en su etiología, en sus manifestaciones clínicas y en pronóstico; sin embargo, comparten en etapas avanzadas el desarrollo de insuficiencia respiratoria que suele conducir a la muerte. Los trastornos respiratorios del dormir son frecuentes en pacientes con ENM. Éstos pueden aparecer de forma independiente o estar relacionados *per se* a las ENM e incluyen a la apnea obstructiva, apnea central e hipoventilación alveolar. Este documento tiene como objetivo describir la fisiopatología de los trastornos respiratorios del dormir en pacientes con ENM con énfasis en el más común y deletéreo, que es el síndrome de hipoventilación-hipoxemia asociado al dormir. Consideramos que esta información podría ser de utilidad al clínico para un mejor entendimiento de las complicaciones respiratorias de los pacientes con ENM; y con ello, sensibilizar a los especialistas en la importancia de la ventilación mecánica no invasiva.

Palabras clave: Enfermedad neuromuscular, trastorno respiratorio del dormir, hipoventilación..

ABSTRACT. Though neuromuscular diseases (NMD) and thoracic cage disorders differ among them in terms of etiology, clinical manifestations and prognoses, in advanced stages those conditions are characterized by the development of respiratory insufficiency that often results in death. Sleep-disordered breathing (SDB) is frequent in patients with NMD, where they may appear independently or in association with an NMD *per se*. These conditions include obstructive apnea, central apnea, and alveolar hypoventilation. The purpose of this document is to describe the physiopathology of SDB in NMD patients, emphasizing the most common and deleterious of them, which is the sleep-related hypoventilation-hypoxemia syndrome. We believe that this information will be useful to clinical physicians by providing a better understanding of the respiratory complications that NMD patients suffer, and thereby sensitizing specialists to the importance of non-invasive mechanical ventilation.

Key words: Neuromuscular disease, sleep-disordered breathing, hypoventilation.

Los trastornos respiratorios del dormir (TRD) hacen referencia a un grupo de enfermedades respiratorias que se presentan o agravan durante el sueño. Incluyen: apnea central, apnea obstructiva y síndromes de hipoventilación nocturna e hipoxemia, todas relacionadas con el sueño (figura 1).¹ Por otro lado, bajo la designación de enfermedades neuromusculares (ENM), se agrupan diferentes trastornos causados por el daño primario a la unidad motora, la cual está compuesta de la neurona motora, la raíz nerviosa, los nervios periféricos, la placa neuromuscular y músculos.² Estas enfermedades cursan con debilidad progresiva de los músculos, y cuando los respiratorios se encuentran afectados pueden ocasionar insuficiencia respiratoria.³

Los TRD son muy comunes en pacientes con ENM, éstos se presentan en el 42%, afectando la superviven-

cia y la calidad de vida.⁴⁻⁶ Más aún, la primera causa de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes es la insuficiencia respiratoria,⁷ sea esta crónica, o bien aguda agregada a la crónica.

En la tabla 1 se describen algunas entidades relacionadas con los TRD de acuerdo a su nivel de afectación en la unidad motora. Existe evidencia suficiente para sustentar que el deterioro respiratorio se inicia durante el dormir⁸ y que las intervenciones tempranas pueden incidir en la evolución y supervivencia de estos pacientes.⁹ Es importante entender, reconocer y tratar los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con ENM, que si bien son muy heterogéneos, al final de su evolución confluyen en una vía común: la insuficiencia respiratoria.

Para entender por qué la debilidad muscular predispone al desarrollo de alteraciones respiratorias durante

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

Tabla 1. Trastornos respiratorios del dormir observados en diversas enfermedades neuromusculares de acuerdo con la estructura afectada en la unidad motora.

Enfermedades neuromusculares que se han relacionado a TRD				
Neurona motora superior	Médula espinal	Raíces y nervios periféricos	Unión neuromuscular	Fibra muscular
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxica perinatal • Parálisis cerebral infantil • Lesiones cerebrales traumáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliomiелitis y síndrome postpolio • Atrofia muscular espinal • Esclerosis lateral amiotrófica • Malformación de Arnold Chiari: Siringomielia y siringobulbia 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Gullian Barré • Enfermedad Charcot-Marie-Tooth • Varicela Zoster, beriberi, síndromes paraneoplásicos 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Miastenia gravis</i> • Síndrome de Lambert-Eaton • Síndromes miasténicos congénitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Pompe • Distrofia de Duchenne • Distrofia de Becker • Distrofia de cintura escapular • Miotonía congénita • Distrofia miotónica • Miopatías metabólicas • Miopatías congénitas • Miopatías inflamatorias

Clasificación internacional de los trastornos del sueño

1. Insomnio
2. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
3. Hipersomnias de origen central
4. Trastornos del ritmo cardiaco
5. Parasomnias
6. Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
7. Síntomas aislados
8. Otros

- Síndromes de apnea central del sueño
Por condiciones médicas sin patrón de Cheyne-Stokes
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Del adulto
Del niño
- Síndromes de hipoxemia/hipoventilación relacionados con el sueño
- Síndromes de hipoxemia/hipoventilación relacionados con el sueño por condiciones médicas
Por enfermedades neuromusculares y de caja torácica
- Otros

Figura 1. Trastornos respiratorios del dormir que se presentan en el grupo de enfermos neuromusculares y de caja torácica de acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño vigente. Se subrayan los asociados a enfermedades neuromusculares.

el sueño, es fundamental que primero se reconozcan los cambios que ocurren durante el sueño normal en el sistema respiratorio. Esta revisión describe inicialmente los efectos del sueño sobre la respiración en ausencia de enfermedad y luego cómo estos cambios afectan a quienes padecen ENM, integrando así patrones específicos de enfermedad respiratoria durante el sueño.

SUEÑO NORMAL. SUS EFECTOS SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO

El estado de conciencia, sea sueño o vigilia, modifica el procesamiento de estímulos químicos y mecánicos que controlan la respiración. Durante el sueño normal hay una caída en la ventilación minuto, con una consecuente (y discreta) elevación de la concentración arterial de CO₂ y disminución en la oxemia; para ello, los mecanismos implicados se encuentran a diferentes niveles.

En principio, dos importantes estímulos respiratorios están ausentes durante el sueño: el control voluntario de la respiración y la actividad neurológica estimulante propia de la vigilia, este único cambio contribuye con las modificaciones ventilatorias durante el dormir.¹⁰ Además, se modifican tres importantes elementos del sistema respiratorio: el control ventilatorio, la resistencia en la vía aérea y la actividad muscular respiratoria.

Control respiratorio durante el sueño

Aunque con algunas consideraciones en cuanto a género y edad, puede concluirse que ambas respuestas ventilatorias, hipercápnicas e hipóxicas están disminuidas durante el sueño en relación con la vigilia.^{11,12} El estadio de sueño influye, ya que la respuesta ventilatoria está particularmente disminuida durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) comparado con

los estadios de sueño no MOR (NMOR). En estos últimos, hay mejor respuesta ventilatoria durante el estadio 3 de sueño NMOR (N3) que durante el estadio 2 (N2).¹³

También la respuesta ventilatoria a estímulos procedentes de quimiorreceptores periféricos, mecanorreceptores de inflación y deflación y a la resistencia incrementada en la vía aérea, se encuentra disminuida durante el sueño.^{2,14,15}

En resumen, *la respuesta ventilatoria a todo estímulo central o procedente de vías aferentes se encuentra disminuida durante el sueño, pero tal respuesta es todavía más afectada en sueño MOR.* Etapa en la que el patrón respiratorio se vuelve más rápido, pero también más superficial e irregular, produciendo una caída del volumen minuto a expensas del volumen corriente.^{16,17}

Resistencia de la vía aérea

La resistencia de la vía aérea superior se incrementa durante el sueño NMOR hasta en un 230% comparado con lo observado en la vigilia,¹⁸ y es mucho mayor durante la respiración oral que con la nasal.¹⁹ Esta resistencia incrementada es producida por la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, que disminuye durante todos los estadios de sueño y se pronuncia aún más durante la etapa de sueño MOR. Además de la actividad disminuida de los músculos dilatadores de la faringe, la disminución del volumen pulmonar durante el sueño concurre para incrementar la resistencia a nivel de la vía aérea superior, debido a que existe una relación inversa entre el volumen pulmonar y

la resistencia al paso del aire. Se ha demostrado que por sí misma, la resistencia incrementada de la vía aérea hace su aportación en la disminución de la ventilación durante el sueño.²

Mecánica de la respiración

Durante la respiración en reposo de una persona en bipedestación, la caja torácica se expande pasivamente por la acción en «asa de cubo» del diafragma. Al adoptar la posición supina, la forma de este músculo se modifica desplazándose en dirección cefálica haciendo que su contracción sea menos eficaz, lo que reduce la capacidad funcional residual. Durante el sueño NMOR, los músculos intercostales son entonces reclutados para mantener la expansión del tórax²⁰ y evitar grandes cambios en la reserva de oxígeno que representa la capacidad funcional residual. En contraste, durante el sueño MOR la actividad muscular intercostal es reducida ostensiblemente por inhibición supraespinal de las motoneuronas alfa, dejando al diafragma como el principal músculo ventilatorio.¹⁸ Con los cambios ya mencionados, la capacidad funcional residual declina aún más en el sueño MOR, observando que durante las ráfagas de MOR se instala un patrón respiratorio irregular, con volumen corriente muy pequeño y una más alta frecuencia respiratoria a expensas de la reducción en el tiempo espiratorio.

Como consecuencia de los cambios descritos, el bióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂) aumenta de 2 a 3 mmHg durante el sueño NMOR

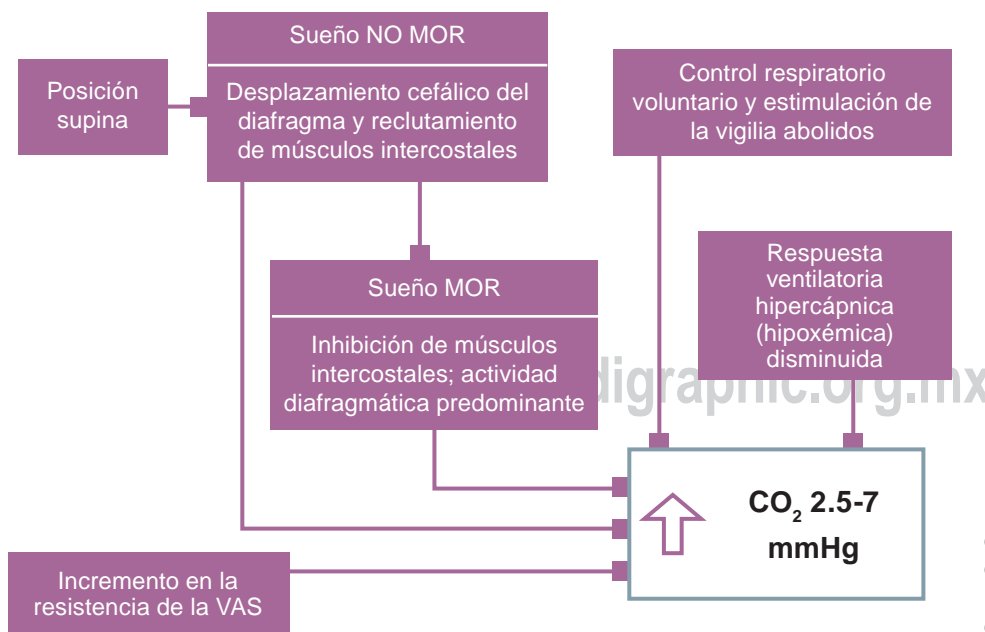


Figura 2. Cambios respiratorios durante el sueño en condiciones de normalidad. MOR: Movimientos oculares rápidos; VAS: Vía aérea superior.

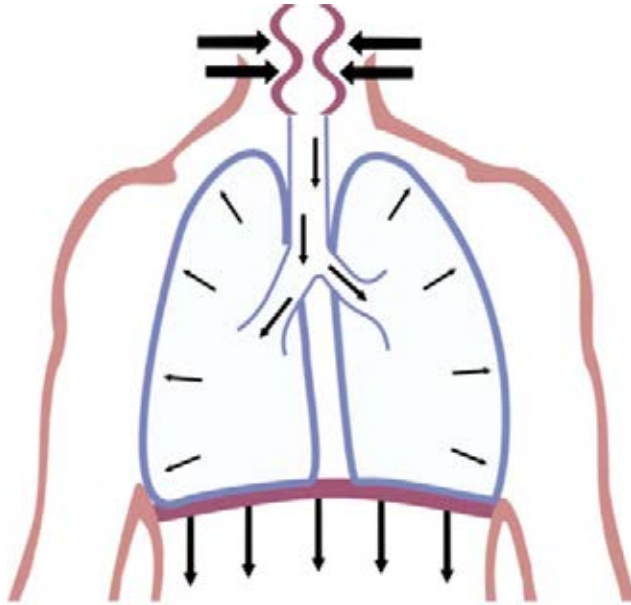


Figura 3. El diafragma es crucial en el desarrollo de los TRD. Cuando mantiene su función en el entorno de debilidad muscular generalizada, especialmente bulbar, se producirán apneas obstructivas. En caso de encontrar debilidad diafragmática, el resultado será de hipoventilación, especialmente grave en MOR.

respecto al valor en vigilia y, de ahí, 2 a 3 mmHg más durante sueño MOR. Así, el incremento del CO_2 puede ser de 5 mmHg en promedio durante el sueño, casi en su mayoría explicado por la disminución en la respuesta ventilatoria y la atonía muscular.²¹ La caída en el volumen minuto progresa a través de los estadios de sueño hasta alcanzar su máximo durante el sueño MOR fásico (cuando ocurren los MOR). En la figura 2, se esquematizan los eventos que suceden durante el sueño y generan los cambios mencionados.

Es necesario hacer hincapié en que estos cambios no implican daños a la salud en sujetos sanos, pero tienen importantes consecuencias en pacientes que padecen trastornos neuromusculares.

SUEÑO EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

La ocurrencia de algún TRD en el heterogéneo grupo de pacientes con ENM depende de la entidad específica, la gravedad y la distribución con que los músculos respiratorios están involucrados.

Las alteraciones más importantes que contribuyen a la aparición de TRD son:

- Debilidad diafragmática.
- Debilidad del resto de los músculos respiratorios.

- Deformidades de la caja torácica y de la columna vertebral.
- Debilidad de los músculos dilatadores de la faringe.
- Obesidad.
- Alteraciones craneofaciales.

La debilidad diafragmática es el factor determinante en el compromiso respiratorio observado durante el sueño. El diafragma puede estar débil en forma aislada o como parte del deterioro muscular generalizado. Dependiendo de la gravedad de la debilidad muscular, las alteraciones pueden manifestarse desde que el paciente se coloca en posición supina o solamente durante el sueño MOR. Así, en pacientes que sólo tienen debilidad de los músculos de la vía aérea superior e intercostales, pero con función diafragmática intacta, la presión subatmosférica generada por la contracción diafragmática durante la inspiración, conducirá a estrechar y obstruir la vía aérea superior,²² como se representa en la figura 3. Cuando la enfermedad progresa o cuando afecta principalmente al diafragma, la presión generada dentro del tórax no será suficiente para colapsar la vía aérea, pero los eventos respiratorios predominantes serán hipopneas e hipoventilación.²³ Por lo anterior, y dadas las diversas presentaciones clínicas de las ENM, no es de sorprender que se observe un «espectro» de alteraciones respiratorias durante el dormir, que van desde la limitación al flujo y obstrucción de la vía aérea superior hasta apnea central e hipoventilación.

En la figura 4 están resumidos los principales mecanismos por los que se desarrollan los TRD en los pacientes con ENM.

Apnea del sueño

Diversos mecanismos pueden contribuir al desarrollo de eventos obstructivos de la vía aérea superior durante el sueño. Pero en el contexto de las ENM, la debilidad de los músculos dilatadores de la faringe juega un papel primordial, ya que mientras la función del diafragma se mantiene, la presión intratorácica subatmosférica generada favorecerá el cierre de la vía aérea superior, generando colapso, como se explicó anteriormente.²²

Otros factores que se correlacionan con la presencia y gravedad de la apnea obstructiva del sueño son la posición supina, la obesidad y la circunferencia del cuello. La edad del paciente se ha detectado como factor de riesgo, ya que a mayor edad, mayor progresión de ciertas ENM a nivel de la vía aérea superior. Como en otros grupos, la hipertrofia amigdalina, macroglosia y las características de la vía aérea superior son factores que influyen en el desarrollo del trastorno obstructivo.^{22,24}

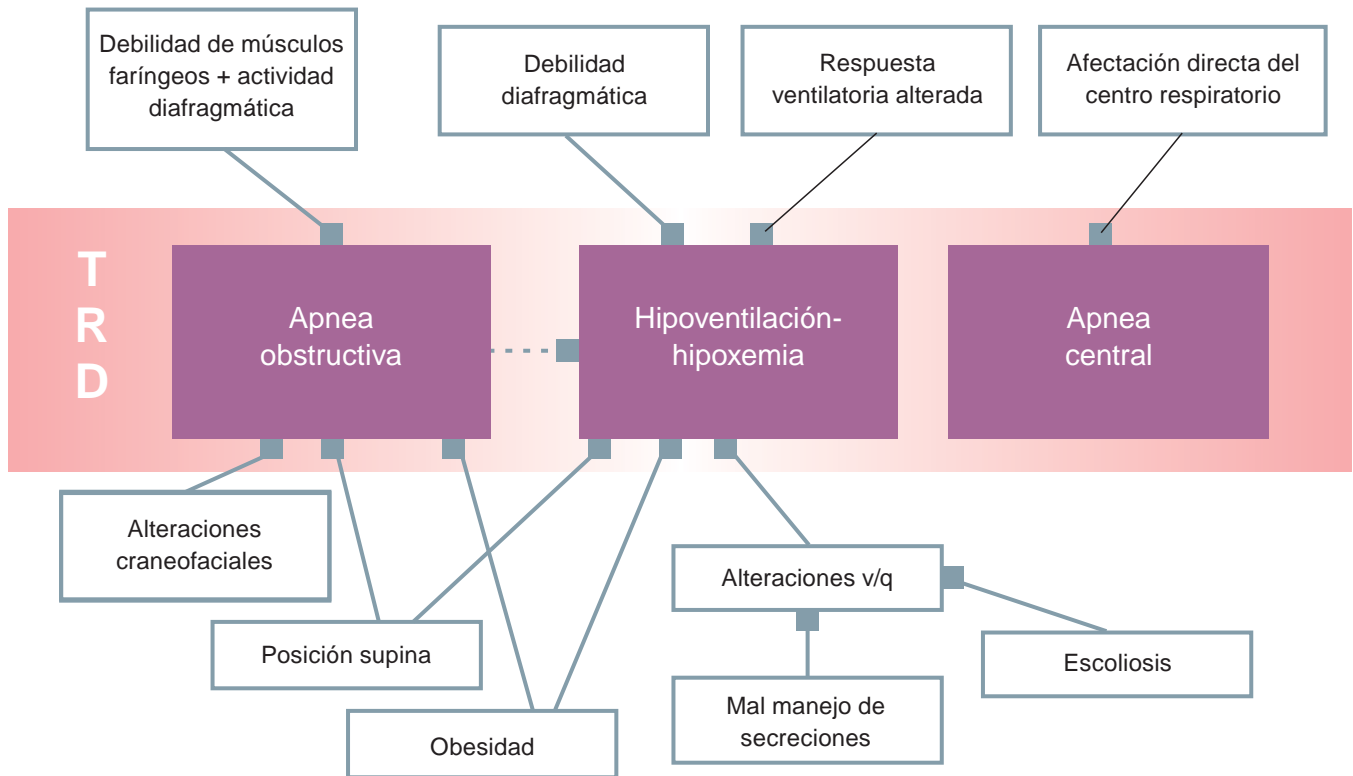


Figura 4. Los tres patrones de trastornos respiratorios del dormir y los factores que concurren para el desarrollo de cada uno de ellos.

En algunos pacientes con ENM, la apnea puede estar relacionada a neuropatía faríngea, ésta puede afectar la función estabilizadora de los músculos, así como los mecanismos reflejos locales que previenen el colapso de la faringe durante la inspiración.²⁵ También se ha demostrado que la apnea grave con hipoxemia contribuye *per se* al desarrollo de neuropatía axonal.²⁶

Aunque las enfermedades que típicamente tienen disfunción bulbar se han relacionado a la apnea obstructiva del sueño por debilidad de los músculos de la vía aérea superior, la evidencia ha demostrado que en ocasiones la debilidad diafragmática está presente también y es tan pronunciada que el resto de los músculos inspiratorios, también afectados, no son capaces de generar la presión negativa suficiente para colapsar la vía aérea superior.²⁷

En estas circunstancias, la clasificación de los eventos como centrales u obstructivos usando monitorización no invasiva es particularmente difícil en pacientes con ENM, pues las apneas obstructivas pueden ser erróneamente clasificadas como centrales cuando los músculos respiratorios son tan débiles que no pueden mover la pared torácica contra una faringe cerrada, por lo que Smith en 1988 acuñó el término de «apneas pseudocentrales».²⁸ La opción más confiable

para diferenciar con precisión el tipo de eventos respiratorios es colocar un catéter con un transductor de presión esofágica; sin embargo, en la práctica clínica esta técnica generalmente no se encuentra disponible. En los estudios que han utilizado este recurso, el predominio de apneas centrales u obstructivas es resultado del tipo y estadio de la enfermedad, pero en términos generales, se ha informado que predominan los eventos de origen central.²⁹ La frecuencia de apneas centrales parece estar relacionada con el daño o lesión de los centros de control respiratorios medulares asociados a problemas bulbares.³⁰

Clínicamente, el índice de apnea/hipopnea ha mostrado correlación con la somnolencia excesiva diurna, oxemia diurna y capacidad pulmonar total, aunque débilmente. En el grupo de pacientes con ENM, en general, la correlación entre el índice de apnea hipopnea y los síntomas relacionados con el sueño es débil.^{4,29}

Hipoventilación

Éste es con mucho el TRD más común en pacientes con ENM. Como mencionamos antes, durante el sueño MOR el tono muscular postural cae normalmente, lo que lleva al diafragma a ser el único generador de

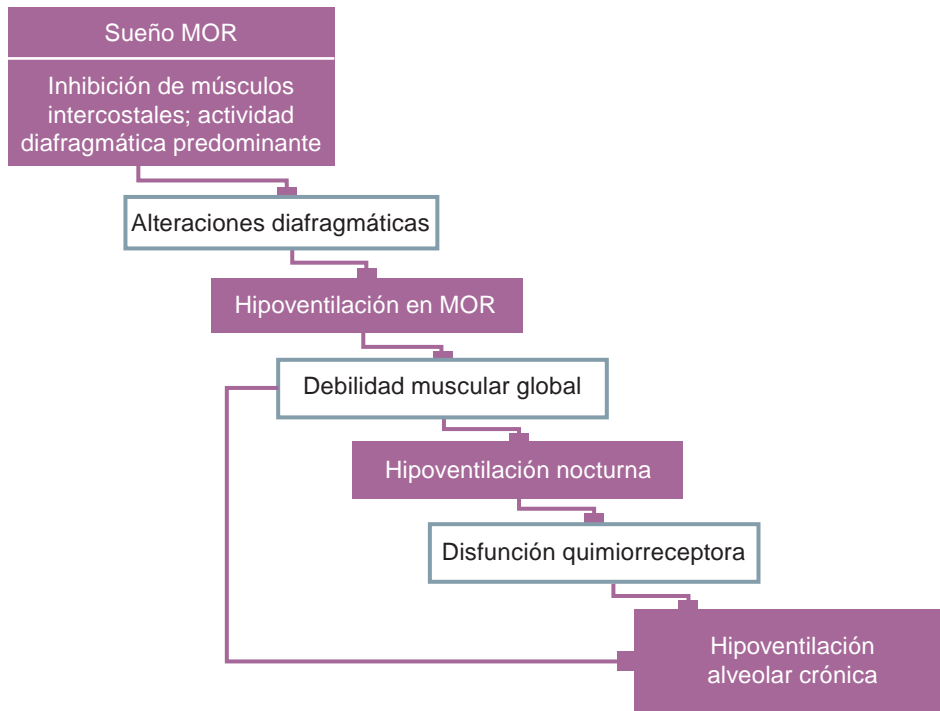


Figura 5. Desarrollo de la hipoventilación alveolar crónica a partir de la hipoventilación inicialmente observada en sueño MOR.

la presión inspiratoria; por tanto, los individuos con debilidad diafragmática son especialmente vulnerables a presentar hipoventilación grave durante ese estadio de sueño. Esta alteración durante el sueño MOR es la génesis de la hipoventilación nocturna y eventualmente diurna, ya que la hipoventilación nocturna con hipoxemia si no es corregida, puede llevar a disfunción de las respuestas quimiorreceptoras centrales y periféricas, lo que determinará un estado crónico de hipoventilación alveolar.³¹ En la figura 5 se resumen los eventos descritos, considerando la génesis de la hipoventilación crónica observada en los estadios finales de las ENM.

Aunque a simple vista pudiera parecer sencillo lo anteriormente expuesto (iniciar con debilidad diafragmática e hipoventilación en MOR, luego en NMOR y por último hipoventilación diurna), en la clínica, el espectro no se manifiesta en una forma tan escalonada y predecible. Algunos autores consideran que esto se debe a las respuestas desencadenadas para limitar las alteraciones respiratorias, principalmente tres: alertamientos y despertares, cambios en la actividad muscular del sueño y restricción del sueño MOR.

Los alertamientos asociados con eventos respiratorios durante el sueño son por excelencia la respuesta que tiene el sistema nervioso central (SNC) para limitar las condiciones potencialmente riesgosas. En el grupo de pacientes con ENM, inicialmente el alertamiento limita la magnitud de la caída en SpO₂ y el incremento de CO₂, pues con ello cambia el estado de sueño, in-

crementa el tono muscular postural, se recluta actividad muscular, y estos eventos contrarrestan las alteraciones en los gases asociadas a respiraciones anormales.⁸ Por otra parte, los frecuentes alertamientos deterioran la calidad del sueño ocasionando fragmentación, lo que puede originar síntomas como somnolencia, fatiga y disminución en la memoria, atención, concentración, tiempo de reacción y alteraciones del estado del ánimo. La privación crónica del sueño por fragmentación alterará aún más la quimiosensibilidad respiratoria; y la presión de CO₂ necesaria para alcanzar un alertamiento se elevará con el fin de poder conseguir y mantener el sueño.^{32,33} Mayores umbrales de alertamiento llevarán a mayores caídas de SpO₂ y acumulación de CO₂ y, con ello, a retener bicarbonato y alterar la quimiosensibilidad de los receptores permitiendo (en un círculo vicioso) cada vez mayor hipoventilación. De esta forma, las alteraciones iniciales vistas en MOR, pasarán a NMOR y a vigilia, produciendo un nivel de insuficiencia respiratoria que en ocasiones puede parecer desproporcionado al grado de debilidad muscular y disfunción respiratoria.⁸

Los pacientes con debilidad diafragmática significativa compensan reclutando los músculos accesorios de la respiración para mantener la ventilación durante períodos de sueño NMOR. Estos músculos respiratorios secundarios incluyen no solamente los músculos de la pared torácica y el cuello, sino los abdominales. Durante la espiración, la contracción de los músculos abdominales empujará el diafragma en dirección ce-

fálica con relajación muscular abdominal al inicio de la inspiración, asistiendo el descenso del diafragma y ayudando a generar un flujo inspiratorio.³⁴ El reclutamiento de los músculos respiratorios accesorios durante sueño NMOR parece ser un mecanismo compensatorio importante para un diafragma paralizado o debilitado. Sin embargo, con debilidad muscular generalizada progresiva y exposición a episodios más prolongados de asfixia, los músculos accesorios pueden ser incapaces de mantener la ventilación incluso en sueño NMOR.

La persistencia de actividad inspiratoria extradiafragmática durante el sueño MOR puede ser vista como otro mecanismo compensatorio, llevando al SNC a mantener la ventilación adecuada durante el MOR a pesar de la parálisis diafragmática. En pacientes que no desarrollan este mecanismo compensatorio o se pierde con la progresión de la enfermedad, el sueño MOR puede estar reducido en duración y entonces puede desaparecer completamente como otro mecanismo protector contra la hipoventilación.²⁷

Con lo anteriormente expuesto, se podría deducir que la celeridad de progresión de hipoventilación aislada en MOR a falla respiratoria diurna es muy variable y parece depender del patrón de afectación muscular respiratoria, la velocidad de progresión del mismo, edad, incremento en peso e infecciones respiratorias concurrentes,³⁵ así como el desarrollo de los mencionados mecanismos respiratorios compensatorios contra la hipoventilación.

Cómo es que la hipoventilación/hipoxemia diurna traduce mal pronóstico a corto plazo, es fácil de suponer. También en el caso de los pacientes con hipoventilación e hipoxemia confinada al sueño, en el contexto de una ENM, se ha demostrado que están en riesgo de desarrollar complicaciones como: hipertensión arterial pulmonar, *Cor pulmonale*, disfunción neurocognoscitiva y deterioro en la calidad de vida.^{31,36-38}

El objetivo del presente escrito ha sido describir lo relacionado con las alteraciones respiratorias del dormir en pacientes con ENM. Estos mismos pacientes también reúnen condiciones para desarrollar insuficiencia respiratoria crónica, independientemente de los trastornos asociados con el sueño como la afectación restrictiva a consecuencia de debilidad de la pared torácica, escoliosis y microatelectasias, resultantes de episodios repetidos de aspiración y retención de secreciones, así como el desarrollo de obesidad. Estos cambios pueden llevar a alteraciones de la ventilación perfusión en forma de cortocircuitos, fenómeno que contribuye a la hipoxemia diurna, que invariablemente se pronunciará durante el sueño.

Concluimos remarcando que los TRD son frecuentes y asocian complicaciones que deterioran las condicio-

nes funcionales de los pacientes con ENM. Corregir tales alteraciones por medio de ventilación mecánica no invasiva, mejorará la sobrevivencia, condiciones cardiovasculares y calidad de vida. Así, el conocimiento de su origen y fisiopatología es esencial para el médico que se enfrenta a la tarea de atender a estos pacientes.^{5,36,38-40}

REFERENCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Cau MT, George CFP, Guilleminault C. *Sleep and neuromuscular disease*. In: Kryger M, Roth T, Dement W, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. St. Louis Missouri: Elsevier, 2011:1016-1025.
3. Oztura I, Guilleminault C. *Neuromuscular disorders and sleep*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:147-152.
4. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. *Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disorders breathing in a neuromuscular disease clinic population*. *Neurology* 1996;47:1173-1180.
5. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. *Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy*. *Thorax* 1998;53:949-952.
6. Llyall RA, Donaldson N, Fleming T, et al. *A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation*. *Neurology* 2001;57:153-156.
7. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. *Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults*. *Eur Respir J* 2009;34:444-451.
8. Piper A. *Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation*. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:211-219.
9. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, et al. *Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy*. *Thorax* 1998;53:949-952.
10. Krinsky WR, Leiter JC. *Physiology of breathing and respiratory control during sleep*. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:5-12.
11. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. *Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men*. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:286-289.
12. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. *Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults*. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-762.
13. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. *Respiration during sleep in normal man*. *Thorax* 1982;37:840-844.
14. Berthon-Jones M, Sullivan CE. *Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans*. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:632-639.
15. Iber C, Berssenbrugge A, Skatrud J, Dempsey JA. *Ventilatory adaptations to resistive loading during wakefulness and non-REM sleep*. *J Appl Physiol* 1982;52:607-614.

16. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. *Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans*. Am Rev Respir Dis 1988;138:874-877.
17. Millman RP, Knight H, Kline LR, Shore ET, Chung DC, Pack AI. *Changes in compartmental ventilation in association with eye movements during REM sleep*. J Appl Physiol 1988;65:1196-1202.
18. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. *Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep*. J Appl Physiol 1983;54:773-777.
19. Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, Tan A, O'Donnell D, Driver HS. *Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep*. Eur Respir J 2003;22:827-832.
20. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. *Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents*. J Appl Physiol 1981;51:557-564.
21. Krimsky WR, Leiter JC. *Physiology of breathing and respiratory control during sleep*. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:5-12.
22. Khan Y, Heckmatt JZ. *Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy*. Thorax 1994;49:157-161.
23. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. *Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients muscle weakness*. Eur Respir J 1995;8:807-814.
24. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. *Neck circumference and other features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome*. Thorax 1992;47:101-105.
25. Dematteis M, Pépin JL, Jeanmart M, Deschaux C, Labarre-Vila A, Lévy P. *Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study*. Lancet 2001;357:267-272.
26. Lüdemann P, Dziewas R, Sörös P, Happe S, Frese A. *Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:685-687.
27. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al. *Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:849-856.
28. Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. *Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy*. Am Rev Respir Dis 1988;137:884-888.
29. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, et al. *Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy*. J Neurol 1987;235:80-85.
30. Dean AC, Graham BA, Dalakas M, Sato S. *Sleep apnea in patients with postpolio syndrome*. Ann Neurol 1998;43:661-664.
31. Guilleminault C, Shergill R. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease*. Curr Treat Options Neurol 2002;4:107-112.
32. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. *Sleep deprivation and the control of ventilation*. Am Rev Respir Dis 1983;128:984-986.
33. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. *The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease*. Chest 1987;91:29-32.
34. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths S, Gibson GJ. *Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness*. Eur Respir J 1995;8:807-814.
35. Carre PC, Didier AP, Tiberge YM, Arbus LJ, Leophonte PJ. *Amyotrophic lateral sclerosis presenting with sleep hypopnea syndrome*. Chest 1988;93:1309-1312.
36. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martínez FJ. *Pulmonary diseases and the heart*. Circulation 2007;116:2992-3005.
37. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. *Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders*. Muscle Nerve 2012;46:9-25.
38. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevrolet JC, Raphaël JC. *Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders*. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD001940.
39. Windisch W; Quality of live in home mechanical ventilation study group. *Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life*. Eur Respir J 2008;32:1328-1336.
40. Domínguez FME, Luna PE, Peñalosa OL, et al. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones respiratorias en las enfermedades neuromusculares*. Neumol Cir Tórax 2011;70:5-70.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Armando Castorena-Maldonado
Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir,
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas
Calzada de Tlalpan 4502, Colonia Sección XVI,
14080, México, D.F.
Correo electrónico: armando_iner@yahoo.com.mx

Los autores declaran no tener conflictos de interés

www.medigraphic.org.mx