

59

**Normativa sobre el manejo
de las complicaciones
respiratorias de los
pacientes con enfermedad
neuromuscular**



EditorialRespira

NormativaSEPAR

NORMATIVA SOBRE EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR

59

Coordinadores

Eva Farrero

UFISS respiratoria. Hospital de Bellvitge, Barcelona.

Antonio Antón

Servicio de Respiratorio. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Autores

Carlos J. Egea

Unidad Sueño y Ventilación. S. Respiratorio. Hospital Universitario Álava.

M. José Almaraz

Equipo de Soporte de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Álava.

J. Fernando Masa

Servicio de Neumología. Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres.

Isabel Utrabo

Servicio de Neumología. Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres.

Miriam Calle

Servicio de Respiratorio, Hospital de San Carlos, Madrid.

Héctor Vereá

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, CHUAC.

Emilio Servera

Unidad de Cuidados Respiratorios, Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Luis Jara

Unidad Médico-quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Emilia Barrot

Unidad Médico-quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Vinyet Casolívé

UFISS respiratoria, Hospital de Bellvitge, Barcelona

ISBN Módulo 59: 978-84-940108-8-0

Dep. Legal: B.28354-2012

SPI.1026.092012

© Copyright 2012. SEPAR



Editorial **Respira**



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR

Editado y coordinado por RESPIRA-FUNDACIÓN ESPAÑOLA DEL PULMÓN-SEPAR. Calle Provença 108, bajos 2ª 08029 Barcelona.

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del titular del copyright.

O. INTRODUCCIÓN.

En las últimas dos décadas se ha producido un cambio en la historia natural de las enfermedades neuromusculares debido, en gran parte, a la mejoría en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones respiratorias que representan la principal causa de muerte ¹. La aplicación cada vez más generalizada de soporte ventilatorio y asistencia a la tos, así como el progresivo cambio en el enfoque clínico de estos pacientes con la evaluación precoz de la función respiratoria y el manejo por equipos multidisciplinares, ha permitido una considerable mejoría en la calidad y expectativa de vida de estos pacientes ^{2,3}.

Por todo ello se ha considerado oportuno desarrollar esta Normativa SEPAR que pretende ser una guía práctica, sencilla y actualizada, que pueda ser un instrumento útil en la práctica clínica de todos los neumólogos. Las principales recomendaciones de la Normativa están reflejadas en la Tabla I. En las cuestiones más relevantes se ha seguido el sistema GRADE ⁴ (Tabla II) para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones disponibles. Muchas de las recomendaciones tienen un GRADE 1B/1C, esto es, si bien es necesaria más información científica al respecto, la dificultad ética para llevar a cabo los pertinentes estudios hace que éstos sean cuestionables y, con la información que se dispone, la recomendación sea firme.

1. FISIOPATOLOGÍA DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA.

La afectación de la musculatura respiratoria se produce en la evolución de múltiples enfermedades neuromusculares, en algunos casos puede presentarse de forma aguda (síndrome de Guillain-Barré, crisis miasténica, fase aguda de la poliomielitis) aunque en la mayoría se presenta de forma progresiva. Para un correcto manejo de las complicaciones respiratorias, es importante distinguir las enfermedades rápidamente progresivas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de las de evolución más lenta como la enfermedad de Duchenne o la distrofia miotónica (Steinert), ya que en las primeras es en las que será más relevante una actuación respiratoria precoz.

En la aparición de complicaciones respiratorias se ven implicados 3 grupos musculares: musculatura inspiratoria, musculatura espiratoria y musculatura orofaríngea.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de insuficiencia respiratoria son diversos y complejos^{5,6} aunque se pueden resumir en 3: hipoventilación alveolar, tos ineficaz y alteración en la protección de la vía aérea.

La debilidad progresiva en la musculatura inspiratoria, fundamentalmente el diafragma, secundaria a la causa intrínseca de la enfermedad muscular, conduce a un patrón respiratorio con volúmenes corrientes bajos y frecuencia aumentada (respiración superficial). La debilidad muscular también conduce a cambios en la mecánica del sistema respiratorio con disminución de la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica con el consiguiente aumento en la carga de trabajo y riesgo de fatiga muscular. Todo ello provoca hipoventilación alveolar que se manifiesta inicialmente durante la noche en las fases de sueño REM en las que se produce atonía muscular exceptuando el diafragma. Además, hay que considerar las alteraciones en el control central de la ventilación ya sea por la pérdida de sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos o por lesión directa de los centros respiratorios, como ocurre en la distrofia miotónica (Steinert) o en el déficit de maltasa ácida. La hipoventilación nocturna mantenida, las alteraciones en el control de la ventilación y el cambio

de patrón respiratorio, finalmente, conducirán a la hipoventilación diurna que habitualmente se desarrolla de forma progresiva aunque en ocasiones puede aparecer de forma aguda en el contexto de una infección respiratoria secundaria a la retención de secreciones por tos ineficaz o a la broncoaspiración.

La tos ineficaz es secundaria fundamentalmente a la debilidad de la musculatura espiratoria (intercostales internos y musculatura abdominal) aunque en esta alteración también participan el resto de grupos musculares. Para generar una tos efectiva se requiere inicialmente una inspiración profunda (musculatura inspiratoria) seguida de la contracción máxima de la musculatura espiratoria con cierre de glotis y posterior apertura (musculatura orofaríngea) generando un flujo espiratorio capaz de eliminar las secreciones.

La alteración de la musculatura orofaríngea además de contribuir en la tos ineficaz, causará trastornos de la fonación y deglución con riesgo de broncoaspiración que puede llevar a insuficiencia respiratoria aguda.

2. EVALUACIÓN RESPIRATORIA DEL PACIENTE NEUROMUSCULAR.

La determinación de pruebas objetivas permite estimar el pronóstico y monitorizar la evolución, iniciar la ventilación mecánica y anticiparnos a las complicaciones⁷.

En la evaluación clínica se buscarán síntomas y signos de fallo muscular. Son precoces el malestar, la letargia y la dificultad en la concentración, la disnea y ortopnea aparecen más tarde. En la afectación bulbar (VII, IX, X y XII pares), masticatorias (V par) y laríngea (raíz C1) se comprueba disartria, disfagia, masticación débil, atragantamiento y tos ineficaz. La hipersomnia y cansancio en vigilia así como el malestar, embotamiento y cefalea matutina sugieren hipoventilación durante el sueño.

En la exploración física se aprecia aumento de la frecuencia respira-

toria, descoordinación toracoabdominal, reclutamiento de los músculos accesorios del cuello y debilidad del trapecio. La técnica de contar palabras tras la inspiración máxima se asocia a hipoventilación (50 es normal y menos de 15 es grave) pero no ha sido validada.

La exploración funcional del paciente neuromuscular comprende las siguientes pruebas complementarias fundamentalmente:

Gasometría arterial: aunque en una fase incipiente puede detectarse hipoxia con hipocapnia, lo típico es la hipercapnia con gradiente alveolo-arterial normal, retención de bicarbonato e hipocloremia. Si hay patología pulmonar previa o complicaciones (infecciones y atelectasias) el gradiente se encontrará elevado.

Capacidades, volúmenes y flujos: es característico un defecto restrictivo, con capacidad vital forzada (CVF) y capacidad pulmonar total (CPT) reducidas (<80%), capacidad residual funcional (CRF) preservada o baja y volumen residual (VR) aumentado, debido a debilidad de la musculatura espiratoria ⁸. En las maniobras se deben vigilar las posibles fugas por la boquilla (frecuentes en los pacientes bulbares) y sustituirla por máscara oronasal cuando sea necesario. El trazado del asa flujo/volumen muestra una espiración lenta con flujo pico reducido, finalizando de forma brusca. El flujo inspiratorio se encuentra igualmente reducido. En la enfermedad de Parkinson son típicas las oscilaciones en el trazado espiratorio. La FVC en decúbito puede estar anormalmente baja respecto a la FVC en sedestación (> 25%) indicando debilidad diafragmática importante y probable hipoxemia nocturna ⁹. La determinación secuencial de la CVF permite monitorizar la evolución del proceso, y un valor < 55% del valor teórico predice la posibilidad de hipercapnia. Con CVF < 30 ml/Kg, el deterioro es grave (normal 60-70 ml/Kg). En pacientes con Guillain-Barré, un descenso a 15 ml/Kg aconseja soporte ventilatorio ¹⁰. Esta medición es menos útil en el seguimiento de la crisis miasténica, ya que su comportamiento es errático.

Presiones musculares: es un parámetro más sensible que la CVF. La presión inspiratoria máxima (PIM) se mide con la glotis abierta frente a una oclusión, con esfuerzo máximo que se inicia en CRF o VR (maniobra de Muller) ¹¹. La presión espiratoria máxima (PEM)

se mide tras una maniobra de Valsalva a nivel de TLC o CRF. Una PIM inferior a -80 cm H_2O , o una PEM superior a $+90$ cm H_2O excluyen debilidad muscular significativa. Una PIM menor del 30% del teórico se asocia a deterioro gasométrico importante ¹⁰.

Pico flujo espiratorio con la tos: se realiza con un medidor de pico-flujo o un neumotacógrafo tras un esfuerzo vigoroso de tos (se elije el mejor de 4 a 7 intentos) y permite comprobar la eficacia de los músculos espiratorios. En adultos es superior a 350 L/min. Cifras inferiores, sobre todo < 270 L/min indican deterioro en la capacidad para eliminar secreciones (GRADE 1B) ¹². La imposibilidad de generar “picos” espiratorios efectivos en el trazado de flujo espiratorio, indica mal pronóstico (GRADE 1B).

Presión inspiratoria esnifando (SNIP): el registro se hace en las coanas nasales durante una maniobra de *esnifando*¹³ a nivel de CRF. Es muy útil cuando hay debilidad facial o mala oclusión bucal. Se mide taponando una fosa nasal, mientras que la otra se ocluye y deja libre en cada maniobra. Se toman unas 10 medidas y se considera que una presión superior a 60 cm H_2O en la mujer y a 70 en el hombre, excluye debilidad significativa de los músculos respiratorios (GRADE 1B).

La medición invasiva de la fuerza muscular inspiratoria, que es predictora de la hipoventilación nocturna, suele utilizarse para investigación dado que requiere la colocación de una sonda para el cálculo de la presión transdiafragmática. La presión es > 80 cm H_2O en mujeres y de 100 en hombres.

Estimulación del nervio frénico: El nervio frénico es accesible a lo largo del recorrido en el cuello y puede estimularse mediante corriente eléctrica o un campo magnético. Esta técnica suele reservarse para pacientes que no colaboran en las maniobras volitivas o para investigación. La estimulación magnética es más fácil de realizar y mejor tolerada, pero también excita las raíces de los músculos de la caja torácica, por lo que es menos específica para el frénico. En ambos casos la respuesta en el diafragma se registra mediante una sonda esofágica y en estómago, aunque también se han utilizado para medir la presión en boca. Su interés radica en que es una técnica no volitiva,

pero no siempre es fácil obtener registros reproducibles. La impedancia de la pared abdominal, la potenciación con la contracción voluntaria (el paciente debe estar respirando tranquilamente durante 10 minutos) y la interferencia de otros músculos añaden dificultades a la medición. Para obviar estos sesgos se ha propuesto el registro electromiográfico mediante catéter esofágico. Con la electroestimulación también se puede medir el tiempo de conducción del frénico, recogiendo en un electromiograma el potencial de acción diafragmático (normal, menos de 9 milisegundos). Pero la técnica que ofrece más ventajas clínicas es la estimulación magnética ¹⁴.

Técnicas de imagen: la radiografía de tórax muestra diafragmas elevados, pero, aunque útil para el diagnóstico de las parálisis unilaterales, es de poco valor en pacientes neuromusculares. La radiografía de tórax en inspiración/expiración y la fluoroscopia es poco sensible y específica, y es compleja de realizar si el paciente se encuentra encamado. La ultrasonografía permite medir el espesor del diafragma en la zona de inserción en la caja torácica y evaluar sus movimientos¹⁵. El espesor es proporcional a la fuerza. En la parálisis diafragmática es inferior a 2 mm y no aumenta en inspiración. No es invasiva, es portátil y no requiere gran colaboración del paciente.

Patrón respiratorio y trastornos durante el sueño: Durante el sueño los pacientes con patología neuromuscular pueden desarrollar diversas alteraciones respiratorias. El tipo de alteración depende del grupo muscular predominantemente afectado. Cuando se afectan los inspiratorios (diafragma, intercostales y accesorios), aparece hipoventilación con hipoxia e hipercapnia, no solo por la debilidad muscular sino también porque el control del centro respiratorio está reducido en fase REM. Un signo orientador es la retención de bicarbonato en sangre en ausencia de diuréticos. Si el diafragma no está muy afectado, pero sí los músculos de las vías aéreas altas, se originan apneas e hipopneas obstructivas. Estas situaciones deben conocerse antes de elegir el modo de ventilación apropiado. Se recomienda realizar un registro nocturno de la saturación de O₂ en domicilio ⁸ y, según los resultados, completar el estudio con una poligrafía o polisomnografía.

3. PATOLOGÍA ASPIRATIVA Y CARDIOVASCULAR.

Patología aspirativa

El objetivo es una valoración adecuada de la capacidad del paciente para la deglución de la totalidad de requerimientos (agua y nutrientes) así como de la seguridad de la ingestión sin que se produzcan aspiraciones ni complicaciones respiratorias. Para ello disponemos de métodos clínicos, técnicas de imagen y estudios complementarios específicos ^{16,17}.

Exploración clínica: historia médica, exploración neurológica general que incluya función motora oral y faríngea con exploración de reflejos velopalatino y deglutorio y presencia y eficacia de la tos voluntaria. Aplicación del test con texturas (o el test del agua si el reflejo de tos está presente) que nos permitirá la valoración de apraxias de la deglución, residuos orales, tos o carraspeo, elevación laríngea reducida, voz húmeda o degluciones repetidas para un mismo bolo (datos indirectos de disfagia con alto riesgo de aspiración) (GRADE 1C).

Faringolaringscopia: método validado para la valoración de la disfagia faríngea y estimación del riesgo de aspiración (GRADE 1C).

Videofluoroscopia: técnica considerada patrón oro en la valoración de la disfagia ya que aporta información directa sobre las fases oral, faríngea y esofágica de la deglución, así como de la seguridad de la vía oral (presencia de aspiraciones). La videofluoroscopia permite valorar también las posibilidades de rehabilitación e indicar la colocación de gastrostomía si se detectan aspiraciones (GRADE 1C).

Manometría faringoesofágica: permite la cuantificación de la contractilidad faríngea, la relajación completa del EES y la sincronía entre ambos eventos (GRADE 1C). Puede utilizarse de forma conjunta con la videofluoroscopia (manofluoroscopia) aunque la colocación de la sonda de manometría es molesta y puede alterar la configuración de la orofaringe y el movimiento hioideo.

Podrá mantenerse la vía enteral oral siempre que el paciente mantenga su estado nutricional sin evidencia de aspiraciones en las técnicas de valoración de la deglución. En pacientes con disfagia neurógena la reducción del volumen del bolo y los incrementos en la viscosidad causan un importante efecto terapéutico en la eficacia y seguridad de la deglución (GRADE 1C). Se pueden utilizar técnicas deglutorias (maniobras facilitadoras y posturales) en aquellos pacientes que conserven mínimas funciones cognitivas y motoras junto con las modificaciones de textura y volumen siempre que se objetive la eficacia y seguridad de la deglución (GRADE 2C). En pacientes en los que la disfagia no permite estas maniobras, deberá indicarse la colocación de una sonda de gastrostomía por vía endoscópica o radiológica (en pacientes de elevado riesgo de complicaciones respiratorias ¹⁷). Por ello, en pacientes con afección respiratoria grave (CVF < 50%) es aconsejable la colocación de la sonda de gastrostomía por vía radiológica ya que evitamos la sedación y es posible realizar la VNI durante el procedimiento (GRADE 1C).

Patología cardiovascular

Muchas enfermedades neuromusculares se asocian a patología cardíaca ¹⁸⁻²⁰. En muchas ocasiones la severidad de la misma puede marcar la supervivencia, de ahí la importancia del diagnóstico precoz, muchas veces dificultado por la escasez o ausencia de síntomas. El manejo diagnóstico debe incluir ECG (en el momento de diagnóstico de la enfermedad y anual), ecocardiograma y monitorización electrocardiográfica continua de 24 horas (Holter) en las patologías con riesgo de asociar arritmias. El estudio electrofisiológico estará indicado sólo en aquellas donde sea necesaria la determinación exacta de la localización y severidad del trastorno de la conducción. En caso de patología cardíaca arritmogénica debería considerarse la colocación de dispositivos implantables de desfibrilación (GRADE 1C).

4. FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.

La fisioterapia respiratoria (FR) juega un papel fundamental en el tratamiento de las complicaciones respiratorias en las enfermedades neuromusculares. Básicamente podemos describir 2 tipos de actuación: FR preventiva y FR activa.

La FR preventiva tiene por objeto mantener la compliancia torácica y pulmonar así como evitar la aparición de microatelectasias. Para ello se aplicarán maniobras de expansión torácica o hiperinsuflación que puede ser manual o mecánica. Se recomienda iniciar estas técnicas con valores de capacidad vital inferior a 1.500 ml o el 70% del valor teórico^{21,22}. La hiperinsuflación manual consiste en la insuflación de aire mediante un resucitador manual tipo Ambú® instruyendo al paciente en la coordinación de la insuflación con el cierre de glotis para impedir la salida de aire. Habitualmente se recomienda realizar de 2 a 3 hiperinsuflaciones al menos 2 ó 3 veces al día (GRADE 2B). La hiperinsuflación puede realizarse mecánicamente mediante presión positiva inspiratoria intermitente²³⁻²⁵ a través de una pipeta bucal o máscara nasal/facial, siempre que no exista afección bulbar importante, o mediante la cánula de traqueostomía (GRADE 2C). Los parámetros que podemos ajustar son la presión al final de la inspiración (5-40 cm H₂O), el flujo inspiratorio (20-60 L/min) y la resistencia espiratoria.

La FR activa tiene por objetivo mantener un drenaje adecuado de las secreciones respiratorias. Se inicia cuando se objetiva por clínica y exploración funcional (pico de flujo de tos, PFT) una tos ineficaz. Valores de PFT inferiores a 270 L/min indican un elevado riesgo de tos no efectiva durante los procesos respiratorios agudos¹², por lo tanto se aconseja iniciar el aprendizaje de las técnicas de tos asistida, que pueden ser manuales o mecánicas, y realizarlas habitualmente en domicilio²⁶ (GRADE 1B). La tos asistida manual se inicia con una inspiración máxima seguida de retención del aire cerrando la glotis. Es habitual que los pacientes tengan también debilidad de musculatura inspiratoria por lo que en muchos casos será necesario asociar una hiperinsuflación previa para conseguir la inspiración máxima (GRADE 1B). Al iniciarse la espiración, con la aplicación de las manos se realizan compresiones sobre el tórax, el abdomen o ambos. El resultado de sumar las diferentes fuerzas incrementa la presión intra-

torácica, aumenta el PFT y la efectividad de la tos. Es imprescindible que el paciente mantenga una función bulbar normal que permita el cierre de la glotis al final de la insuflación.

La tos asistida mecánica está indicada cuando no se alcanza una tos efectiva con las técnicas manuales y se realiza con un dispositivo mecánico de insuflación-exuflación. El dispositivo genera una presión positiva (insuflación) que va seguida de una presión negativa (exuflación) provocando un flujo de aire que permite arrastrar las secreciones. Puede aplicarse a través de una máscara nasobucal o cánula traqueal. Se recomiendan presiones > 30 cm H₂O tanto de insuflación como de exuflación para que la técnica sea efectiva²⁷. El tiempo recomendado de aplicación de cada fase es de 2-3 segundos en la insuflación y 3 segundos en la exuflación con una pausa corta entre ciclos. Se recomiendan sesiones diarias, aplicando 5-6 ciclos en cada sesión (GRADE 1B). En cualquier caso, cuando la afectación bulbar es muy severa, la utilidad de este tratamiento es muy limitada²⁷.

5. TRATAMIENTO NO INVASIVO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.

En los últimos años, la evolución y desarrollo de la ventilación no invasiva (VNI), ha supuesto un impacto importante en la historia natural de las enfermedades neuromusculares (ENM), donde la insuficiencia respiratoria es una de las causas más frecuentes de muerte prematura. En estos pacientes, el tratamiento con soporte ventilatorio ha aumentado considerablemente la supervivencia y ha mejorado la calidad de vida (GRADE 1B).

La VNI en este tipo de pacientes estabiliza la capacidad vital, incrementando la PaO₂, disminuyendo la PaCO₂ y mejorando la calidad del sueño²⁸. Este beneficio se observa de forma significativa en aquellos pacientes que utilizan la VNI > 4 horas²⁹. Debemos indicar la VNI a todo paciente neuromuscular con síntomas de fatiga respiratoria (ortopnea) asociada a disfunción funcional respiratoria (caída de la capacidad vital forzada/PIM) o síntomas de hipoventilación en presencia de hipercapnia o desaturación nocturna. En ocasiones, en

las enfermedades neuromusculares de lenta progresión, los síntomas aparecen durante los episodios de agudización, siendo necesaria la VNI puntualmente. De forma análoga, los periodos de agudización e infección respiratoria pueden hacer necesario un aumento de las horas de ventilación en pacientes ya portadores de ventilación mecánica domiciliaria.

Los detalles de este tratamiento se describen en el manual de procedimientos SEPAR (nº16, E. Barrot Cortés y E. Sánchez, 2008). Sin embargo, es necesario hacer mención de algunos aspectos específicos del tratamiento de estos pacientes ^{2,5,30}. El respirador seleccionado debe ser de soporte vital e incluir todos los modos clínicos de ventilación. Inicialmente podemos utilizar un modo espontáneo de ventilación si la autonomía ventilatoria del paciente lo permite, dado que facilita la adaptación a la ventilación. A medida que el paciente pierde autonomía ventilatoria, puede ser necesario aumentar las horas de ventilación o valorar el cambio a un modo controlado de ventilación (por presión o volumen) si no se había iniciado la VNI con este modo de ventilación. La interfaz seleccionada es tan importante como el propio respirador. En pacientes sin gran afección bulbar podemos iniciar la VNI con una mascarilla nasal y utilizar una mascarilla facial en caso de fugas excesivas por boca. Cuando el paciente realiza más de 12 h. de ventilación, es imprescindible que, además de disponer de dos respiradores y baterías accesorias, utilice pipetas bucales o mascarillas sin apoyo en el dorso nasal, bien nasales o nasobucales, para prevenir las lesiones de decúbito. En este caso, algunos pacientes utilizan diferentes parámetros ventilatorios en función de la interfaz seleccionada.

6. TRATAMIENTO INVASIVO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.

En las ENM que cursan con debilidad progresiva de los músculos respiratorios, y sobre todo en los enfermos con esclerosis lateral amiotrófica, cuando la afectación bulbar alcanza un punto crítico, las ayudas no invasivas a los músculos respiratorios fracasan y resulta imprescindible realizar una traqueotomía (TM) o intensificar los cuidados paliativos ^{8,31-34}.

La ventilación mecánica por TM en domicilio puede prolongar la supervivencia en algunas ENM y es el procedimiento de elección para aquellos enfermos que desean seguir viviendo cuando las ayudas no invasivas resultan inadecuadas (GRADE 1C).

Cuándo hacer la TM

En las ENM, la TM puede ser necesaria tanto por fracaso de la VNI como por ineffectividad de las ayudas para la tos, bien durante un proceso agudo de daño pulmonar (generalmente una infección), bien como consecuencia del grave debilitamiento progresivo de los músculos respiratorios. Por lo tanto, para evitar precipitaciones en la toma de decisiones, los deseos informados respecto a la TM deberían obtenerse antes de que la afección bulbar sea severa (GRADE 1C).

Cánulas y ventiladores

Por seguridad, las cánulas deben llevar siempre una camisa interna que puede extraerse inmediatamente en caso de obstrucción ³². Las cánulas sin balón permiten mantener una adecuada ventilación alveolar y un correcto manejo de secreciones hasta que la afección bulbar alcanza un punto crítico en el que las fugas se vuelven excesivas o las aspiraciones de saliva son molestas o producen hipoxemia. Cuando se usan cánulas con balón, la presión de llenado debe ser inferior a 25 mmHg, y en los enfermos sin gastrostomía no debe hincharse el balón para comer, ya que al hacerlo se aumentan las interferencias mecánicas en la deglución y se favorecen las aspiraciones ³².

Cuando la VM no es a tiempo completo y siempre que se compruebe mediante fibroscopia que la fenestración está bien situada, las cánulas fenestradas disminuyen el trabajo ventilatorio y permiten hablar en los momentos de pausa ³².(GRADE 1A).

En una normativa previa se proponían los ventiladores controlados por volumen para la VM por TM en las ENM,³¹ las características técnicas de los actuales ventiladores permiten adaptar para cada paciente el modo más confortable y efectivo. Los ventiladores deben tener batería incorporada y es necesario un equipo de reserva ^{31,32}.

Manejo de secreciones

Para asegurar un soporte ventilatorio adecuado es preciso mantener las vías aéreas libres de secreciones. La limpieza de las vías aéreas es un procedimiento esencial^{32,33} (GRADE 1C). Para realizar la aspiración traqueal es aconsejable introducir mínimamente la sonda y evitar las aspiraciones profundas (GRADE 2C). Para reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la aspiración traqueal, se ha sugerido el uso de sistemas de tos asistida mecánica (GRADE 1C). En cualquier caso, es necesario utilizar técnicas *limpias* de aspiración aunque no es necesario un entorno estéril (GRADE 1C). No existe ningún estudio diseñado para determinar el momento adecuado para realizar las aspiraciones. Los expertos sugieren guiarse por las sensaciones de los enfermos, el aumento de los picos de presión del ventilador y las caídas de la SpO₂. Debe evitarse la instilación rutinaria de suero por la TM. Las guías^{32,33} recomiendan los filtros que retienen calor y humedad frente a los humidificadores-calentadores durante la ventilación mecánica por TM (GRADE 1A).

Principales complicaciones de la VM por TM

Si con buena práctica se evitan las lesiones traqueales -causadas fundamentalmente por aspiraciones traumáticas, sobrehinchado del balón o contacto del extremo distal de la cánula- las infecciones respiratorias son las complicaciones más frecuentes de estos enfermos. Para manejarlas de forma adecuada deben utilizarse protocolos que faciliten respuestas terapéuticas tempranas (GRADE 1C). Ante la posibilidad de desconexiones accidentales o de averías del sistema, es imprescindible disponer de alarmas efectivas para evitar eventos graves o fatales^{31,32,33} (GRADE 1C).

7. ASPECTOS ETICOS Y TRATAMIENTO PALIATIVO.

La VNI puede considerarse, en parte, un tratamiento paliativo pues reduce la sintomatología respiratoria asociada a las ENM³⁵ y la calidad de vida^{1,8}. Mientras que la VNI es una opción terapéutica ampliamente aceptada, existen controversias respecto a la ventilación

invasiva vía traqueal al mejorar la supervivencia, pero cambia la evolución de la enfermedad. Esta ambivalencia, especialmente en el caso de enfermedades rápidamente progresivas, se debe a la posibilidad de presentarse situaciones no deseadas, como el síndrome de “enclaustramiento” (*locked-in*), sin olvidar la elevada sobrecarga tanto para la familia como para el sistema sanitario. La elección de ventilación no invasiva o invasiva, debe ser discutida de forma precoz con el paciente y su entorno, con el fin de que sea una decisión que se ajuste a los deseos del paciente³⁵. Para ello es imprescindible realizar una valoración respiratoria que permita tanto la detección en fases iniciales de la afectación respiratoria como establecer una comunicación sobre los deseos del paciente entre todas las personas implicadas: familia y profesionales. Debemos promover en todo momento la toma de decisiones por adelantado, informando de las ventajas e inconvenientes del tratamiento de manera realista, pero también intentando aliviar el impacto emocional. Un elemento de enorme ayuda en la toma de decisiones difíciles que siempre debemos aconsejar, es el documento de decisiones o *voluntades anticipadas*, ya en vigor en varias autonomías desde el año 2002, que permite al paciente cuando su situación le impide hacerlo personalmente, expresar, al menos, cómo no le gustaría morir. Este documento reduciría la angustia a la familia al tener que autorizar o no un determinado tratamiento.

El problema ético más importante surge cuando se produce una descompensación aguda que precisa ventilación mecánica invasiva para su tratamiento y no conocemos las voluntades del paciente en este sentido. No es posible establecer una estrategia única de actuación en esta situación, por lo que sólo una evaluación individualizada del paciente aparece como legítima.

Aspectos medicolegales

Hay cinco escenarios relevantes en relación con la toma de decisiones clínicas al final de la vida. Estos cinco escenarios son: *eutanasia y suicidio asistido, limitación del esfuerzo terapéutico, rechazo de tratamiento, sedación paliativa y suspensión de atención médica por fallecimiento*. Es importante clarificar estos conceptos a la hora de plantearse las diferentes situaciones que pueden conllevar problemas legales y éticos^{35,36}. Tanto la eutanasia como el suicidio asistido, son delito en

nuestro país según el artículo 143 del código penal de 1995 ³⁵.

Para una óptima planificación deberemos plantear los siguientes *objetivos*: 1) ayudar a preparar el proceso de morir, 2) ejercer el principio de autonomía del paciente y llevarlo a la práctica, 3) buscar recursos para enfrentarse a esta situación, 4) aliviar el impacto emocional y 5) buscar la mejor comunicación sobre los deseos del paciente entre todas las personas implicadas: familia y profesionales.

Para llevarlo a la práctica son aconsejables los siguientes *pasos*: 1) introducir este punto en las conversaciones con el paciente, 2) iniciar un diálogo estructurado acerca de él, 3) documentar las preferencias del paciente, 4) revisar y actualizar periódicamente las voluntades anticipadas y 5) aplicar las voluntades en las situaciones clínicas reales.

En la etapa final de la vida se recurre frecuentemente a la limitación del esfuerzo terapéutico (LET), que incluye tanto la retirada de medidas de soporte vital como la no iniciación de las mismas, pero cuidando que el nivel de cuidados generales sea siempre óptimo. Procedimientos como la ventilación invasiva pueden resultar desproporcionados y en estos casos el mantenimiento de esta medida ocasionaría una prolongación del sufrimiento, sin aportar beneficios de confort. Hay que considerar que la LET “permite” la muerte en el sentido de que no la impide, pero en ningún caso la “produce” o la “causa”, es la enfermedad lo que produce la muerte del enfermo por lo que no se considera eutanasia. El deseo de un paciente diagnosticado de enfermedad neuromuscular en programa de ventilación mecánica de interrumpir este tratamiento formaría parte de este escenario. Es importante que la retirada de la ventilación se realice en el entorno adecuado. La subrogación familiar para la decisión de retirar la ventilación mecánica se acepta como válida ante la ausencia de directrices anticipadas explícitas.

Con respecto al rechazo de tratamientos, el modelo ético actual de toma de decisiones que en nuestro país tiene pleno respaldo jurídico en la vigente ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente, argumenta que los pacientes pueden ejercer siempre su autonomía moral y tomar las decisiones que estimen convenientes respecto a su cuerpo o su salud.

Tratamiento paliativo

En pacientes con respuesta clínica insuficiente a la VM o aquellos que no la toleran, deberemos considerar el tratamiento paliativo ³⁷ (como la oxigenoterapia y la morfina). La sedación paliativa consiste en la administración de fármacos a un paciente en situación terminal, en las dosis y combinaciones requeridas para reducir su consciencia todo lo que sea preciso para aliviar un síntoma refractario. Si se realiza conforme a las indicaciones clínicas y prescripciones técnicas, y contando con el consentimiento informado del paciente o de su representante, no debería ser considerada de un modo muy diferente de cualquier otra actuación médica. En la etapa final de los pacientes con enfermedad neuromuscular y fracaso ventilatorio que hayan rechazado ventilación mecánica, debería garantizarse su aplicación en caso de ser necesario para paliar los síntomas de disnea, ansiedad, distress y disconfort y, así, asegurar una muerte con el menor sufrimiento posible.

8. ATENCION AMBULATORIA.

Consulta multidisciplinar

La consulta multidisciplinar da respuesta a las múltiples necesidades de los pacientes con ENM, al permitir y facilitar la coordinación de todas las actuaciones, reforzando las buenas prácticas, con una atención temprana y completa a sus necesidades ³⁸⁻⁴³.

Las consultas multidisciplinarias han demostrado mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con enfermedades neuromusculares (GRADE 1C), además de ofrecer un importante ahorro en el coste sanitario frente al sistema de atención del modelo tradicional, ya que se optimizan los recursos y se fomenta la experiencia con el resultado de un mejor abordaje del paciente.

El objetivo principal es mejorar la atención del paciente, reducir el itinerario del paciente, y, como consecuencia, acelerar el diagnóstico, prevenir por medio del consejo genético y empezar las terapias nece-

sarias de forma más precoz.

El objetivo fundamental es el tratamiento comprensivo, individualizado y multidisciplinar de la enfermedad con la participación de un gran abanico de expertos. En esta consulta deben participar en mayor o menor medida el neurólogo, neumólogo, médico rehabilitador, fisioterapeuta, asistente social y nutricionista. En la medida de las posibilidades de cada centro deberían incorporarse el terapeuta ocupacional, genetista, psicólogo, cardiólogo, otorrino y oftalmólogo. Es aconsejable que las visitas sean integradas en una única agenda para evitar reiterados desplazamientos y coordinar información. La frecuencia de las visitas dependerá de la evolución de la enfermedad. Para las enfermedades de rápida evolución es aconsejable una visita cada 2- 4 meses, pudiendo espaciarse en las enfermedades de lenta evolución.

Atención domiciliaria

Aunque no hay estudios diseñados para valorar específicamente cuáles son los recursos imprescindibles que necesitan estos pacientes, los expertos recomiendan que dependan de unidades hospitalarias experimentadas y que dispongan del material técnico y humano (cuidadores) adecuados (GRADE 1C)³¹⁻³⁴. Cuando el soporte médico y social es adecuado, en los enfermos tratados con TM y que previamente se trataban con VNI, no aumenta el nivel de sufrimiento pero añade una enorme carga de trabajo físico y emocional a los cuidadores (GRADE 1C). Tras la TM, los expertos³¹⁻³⁴ sugieren no dar el alta hasta que se alcanza la estabilidad clínica, los cuidadores están convenientemente entrenados y el domicilio reúne las condiciones adecuadas (GRADE 1C).

Es altamente recomendable la atención domiciliaria de los pacientes con gran dependencia de ventilación por un equipo asistencial médico y de enfermería idealmente integrado en el equipo hospitalario (GRADE 1C). Las funciones del equipo de atención domiciliaria deberán ser: supervisar el traslado del paciente al domicilio, verificar la correcta instalación y funcionamiento del equipo de ventilación y accesorios, asegurar el correcto manejo del tratamiento por parte de los cuidadores, atender a futuras incidencias y trabajar integradamente con el equipo hospitalario y los servicios de atención primaria.

Tabla I. Decálogo de los cuidados respiratorios del paciente neuromuscular.

1. La valoración de la función pulmonar debe realizarse en todo paciente NM, aún en ausencia de síntomas, y debe monitorizarse posteriormente.
2. De cara a la elección de futuros tratamientos es muy importante distinguir las enfermedades de rápida y de lenta evolución.
3. Es conveniente evaluar la posible existencia de enfermedades cardiovasculares y la patología aspirativa asociada.
4. La dificultad para el drenaje de secreciones respiratorias requiere fisioterapia dirigida y en ocasiones asistencia mecánica para conseguir una tos eficaz.
5. La asistencia ventilatoria está indicada en presencia de alteración ventilatoria intensa ($CVF < 50\%$), síntomas de disfunción diafragmática (ortopnea) y/o hipoventilación (hipercapnia).
6. La elección de un equipo y un modo de ventilación adecuado es fundamental. Son recomendables respiradores portátiles diseñados para soporte vital.
7. La indicación del tratamiento con ventilación mecánica invasiva a través de traqueostomía debe individualizarse y requiere una adecuada infraestructura asistencial.
8. La comunicación precoz y continua con el enfermo y la familia, así como la toma de decisiones anticipadas, es esencial para la elección de las adecuadas medidas terapéuticas, especialmente la ventilación mecánica invasiva.
9. El tratamiento paliativo no debe retrasarse cuando esté indicado.
10. Es conveniente una atención multidisciplinar y coordinada de todos los profesionales implicados en el manejo de estos pacientes.

Tabla II. Clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones según el sistema grade.

Calidad de la evidencia		Código
Alta	Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto.	A
Moderada	Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto.	B
Baja	Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto.	C
Muy baja	Cualquier estimación del efecto es sumamente incierta.	D
Fuerza de la Recomendación		
Fuerte a favor de la intervención		1
Débil a favor de la intervención		2
Débil en contra de la intervención		2
Fuerte en contra de la intervención		1

*adaptado Schünemann et al ⁴.

Figura I. Evaluación y seguimiento de las complicaciones respiratorias del paciente N.M.

VALORACIÓN INICIAL

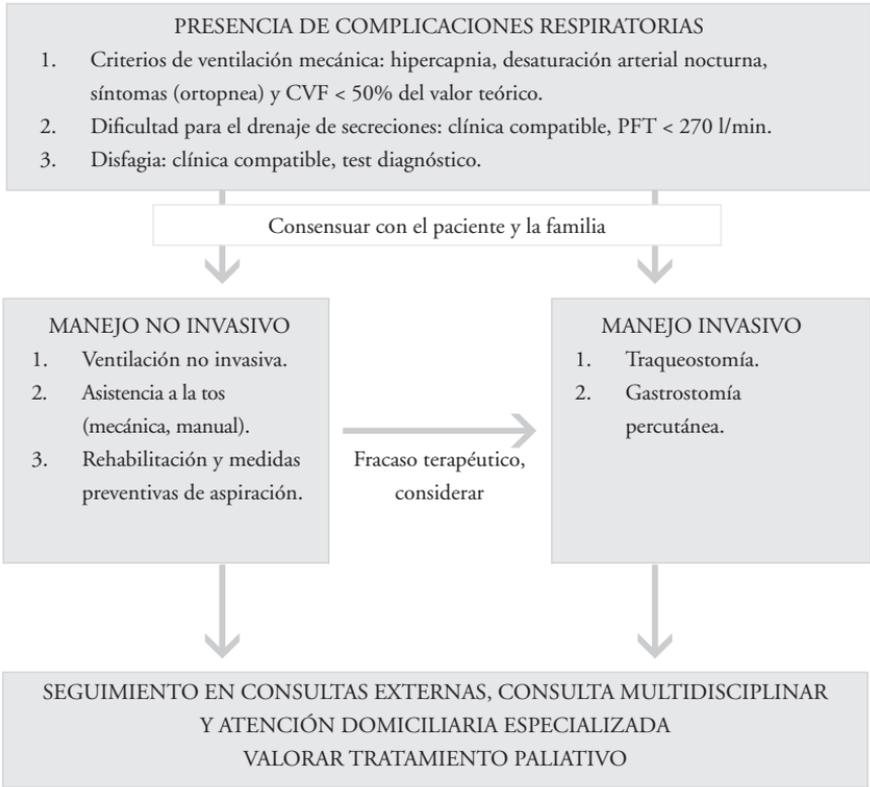
1. Respiratoria: valoración clínica, técnicas de imagen (Rx simple, radioscopia, otros), función pulmonar (gases arteriales, espirometría, pico flujo de la tos, PIM, PEM, SNIF, pruebas en decúbito (opcional), volúmenes (opcional), difusión (opcional), estudio nocturno (plusioximetría, PLSG).
2. Estudio de disfagia: valoración clínica, pruebas de cribaje, videofluoroscopia.
3. Valoración de complicaciones cardiovasculares (si procede).



SEGUIMIENTO

1. Enfermedades neuromusculares de lenta evolución:
 - seguimiento cada 6-12 meses.
 - evaluación síntomas, espirometría, GSA, SNIF/PIM/PEM, pulsioximetría.
2. Enfermedades neuromusculares de rápida evolución:
 - seguimiento cada 2-4 meses.
 - evaluación síntomas, espirometría, pico flujo de la tos, gases arteriales, SNIF, pulsioximetría (opcional).
 - seguimiento en consulta multidisciplinar (recomendable).

Figura II. Algoritmo terapéutico de las complicaciones respiratorias



BIBLIOGRAFÍA

1. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Spencer GT. Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management. *QJ Med.* 1993; 86:175-89
2. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* 2006; 130:1879-86.
3. Farrero E, Prats E, Povedano M, Martinez-Matos JA, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest.* 2005; 127(6):2132-8.
4. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook D, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS Guidelines and recommendations. *Am J Crit Care Med.* 2006; 174:605-14.
5. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J.* 2009; 34:444-51.
6. Díaz-Lobato S, Ruiz-Cobos A, García RÍo FJ, Villamor León J. Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular. *Rev Neurol.* 2001; 32(1):91-95.
7. Rabinstein AA. Update on respiratory management of critically ill neurologic patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005 Nov; 5(6):476-82.
8. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2009; 73(15):1218-26.

9. **Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG.** Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. *Am J Med.* 1987; 83(4):673-80.
10. **Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM et al.** Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005; 62(8):1194-8.
11. **Mayos M, Giner J, Casan P, Sanchis J.** Measurement of maximal static respiratory pressures at the mouth with different air leaks. *Chest.* 1991; 100(2):364-6.
12. **Servera E, Sancho J, Zafra MJ.** Tos y enfermedades neuromusculares. Manejo no invasivo de las secreciones respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39(9):418-27.
13. **Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW.** Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:269-274.
14. **Hart N, Sylvester K, Ward S, Cramer D, Moxham J, Polkey MI.** Evaluation of an inspiratory muscle trainer in healthy humans. *Respir Med.* 2001; 95(6):526-31.
15. **Lloyd T, Tang YM, Benson MD, King S.** Diaphragmatic paralysis: the use of M mode ultrasound for diagnosis in adults. *Spinal Cord.* 2006; 44(8):505-8.
16. **AGA** Technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116:455-478.
17. **Clavé P, Arreola A, Velasco M, Quer M, Castellví J, Almiarall J, et al.** Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp.* 2007; 82(2): 64-77.
18. **Bhakta D, Groh WJ.** Cardiac function tests in neuromuscular diseases. *Neurol Clin.* 22 2004; 591-617.

19. **Goldstein LB, El Husseini N.** Neurology and Cardiology: points of contact. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(4):319-327.
20. **Gregoratos G, Abrams J, Epstein A, Freedmn RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al.** ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia device. *Circulation* 2002; 106:2145-2161.
21. **Kang SW, Bach JR.** Maximum insufflation capacity: the relationships with vital capacity and cough flows for patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabi.* 2000; 79:222-227.
22. **Ishikawa Y, Bach JR.** Physical medicine respiratory muscle aids to avert respiratory complications of pediatric chest wall and vertebral deformity and muscle dysfunction. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010; 46 (4):581-97.
23. **Laffont I, Bensmail D, Lortat-Jacob S.** Intermittent positive-pressure breathing effects in patients with high spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehab.* 2008; 89(8):1575-9.
24. **Guerin C, Vincent B, Petitjean T, Lecam P, Luizet Ch, Bayle F, et al.** The Short-Term Effects of Intermittent Positive Pressure Breathing Treatments on Ventilation in Patients With Neuromuscular Disease. *Repir Care.* 2010; 55(7):866-872.
25. **AARC Clinical Practice Guideline.** Intermittent Positive Pressure Breathing—2003 Revision & Update. *Repir Care.* 2003; 48(5): 540-6.
26. **Bento J, Gonçalves M, Silva N, Pinto T, Marinho A, Winck JC.** Indications and Compliance of home mechanical Insufflation-Exsufflation in patients with neuromuscular diseases. *Arch Bronco-neumol.* 2010; 46(8):420-425.
27. **Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J.** Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest.* 2004; 125:1400-5.

28. **Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, Verken JB, Lesieur O, Fromageot C, et al.** Mechanisms underlying the effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J.* 1999; 13:157-162.
29. **Nickol AN, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Sinomds A, Polkey MI.** Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax* 2005; 754-760.
30. **Hess DR.** Noninvasive ventilation in neuromuscular diseases: equipment and application. *Res Care.* 2006; 51: 896-912.
31. **Make B, Hill N, Goldberg A, Bach JR, Criner GJ, Dunne PE et al.** Mechanical Ventilation Beyond the Intensive Care Unit; Report of a Consensus Conference of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998; 113: 289-344.
32. **Kohorts J, Blakely P, Dockter C, Pruit W.** AARC Clinical Practice guideline: Long-term invasive mechanical ventilation in home-2007 revision & update. *Respir Care.* 2007; 52:1056-62.
33. **McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al.** Home Mechanical Ventilation: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2011; 18:197-215.
34. **Sancho J, Servera E, Días JL Bañuls P, Marin J.** Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax* 2011; 66:948-52.
35. **Antequera J.M, Barbero J, Bátiz J; Bayés, Casares M, Gervas J et al.** Ética en cuidados paliativos. *Guías de ética en la práctica clínica.* Fundación de ciencias de la salud.
36. **Meisel A, Snyder L, Quill T.** Seven legal barriers to end-of-life care: myths, realities, and grains of truth. *JAMA.* 2000; 284: 2495-501.

37. **Lanken P, Terry P, DeLisser HM.** An official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:12-927.
38. **Aguilar M, Badenes D, Gelonch O.** Enfermedades neurológicas crónicas y abordaje interdisciplinar. En: *Summa Neurológica* 2002; Vol. I, N° 1.
39. **Escarrabill J, Díaz S, Masa JF, De Lucas P, Servera E, Barrot E, et al.** Hospital based long-term home respiratory care in Spain. *Chest.* 1999; 116(Suppl):318.
40. **Escarrabill J, Farrero E, Prats E.** Unidad funcional respiratoria multidisciplinar. *Med Clin (Barc).* 1996; 107:438-9.
41. **Corr B, Frost E, Traynor BJ, Hardiman O.** Service provision for patients with ALS/MND: a cost-effective multidisciplinary approach. *J Neurol Sci.* 1998; 160 Suppl 1:S141-S145.
42. **Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O.** Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74:1258-1261.
43. **Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Lepore V, et al.** ALS multidisciplinary clinic and survival. Results from a population-based study in Southern Italy. *J Neurol.* 2007; 254:1107-12.



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR



20
12 año **separ** enfermedades
respiratorias
minoritarias



Boehringer
Ingelheim