

ARTICULO DE REVISION

Alternativas de tratamiento en pacientes con patologías neuromusculares y afecciones respiratorias

Treatment alternatives in patients with neuromuscular pathologies and respiratory diseases

Giménez GC¹, Prado F^{2,3}, Herrero MV⁴, Bach JR⁵

¹Departamento de Rehabilitación Cardiorespiratoria. Carrera de Kinesiología y Fisioterapia. Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

²Departamento de Pediatría Campus Centro Universidad de Chile, Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile. ³Servicio de Pediatría Clínica Las Lilas, Santiago, Chile.

⁴Unidad de Internación de Kinesiología y Fisiatría. Hospital Petrona Villega de Cordero. San Fernando, Argentina. ⁵Rutgers - New Jersey Medical School, University Hospital, Newark, NJ, USA.

RESUMEN

Los avances tecnológicos y los cuidados respiratorios no invasivos en el tratamiento de las afecciones respiratorias en pacientes con patologías neuromusculares han contribuido a una mejor calidad de vida y sobrevida de los pacientes con enfermedades neuromusculares. Además de la capacitación de los pacientes y sus cuidadores para facilitar la estadía de los mismos en el hogar sin depender de instituciones o cuidados de enfermería permanentes y promoviendo la autonomía e integración. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las estrategias y tratamientos brindados a los pacientes con enfermedades neuromusculares y afecciones respiratorias. Resulta esencial que los profesionales de la salud, conozcan todas las opciones terapéuticas posibles para ofrecer a sus pacientes y sus familias, de modo que a medida que la enfermedad avanza ellos puedan expresar sus voluntades en forma anticipada y sin apremios derivados de eventos "inesperados". Además es necesario impulsar un cambio de paradigma en la forma en que los profesionales de la salud ven a estos individuos.

Palabras clave: enfermedades neuromusculares, asistencia ventilatoria no invasiva, tos asistida, respiración glossofaríngea, apilamiento de aire, evitar traqueostomía.

Autor correspondiente: Lic. Gloria Concepción Giménez Ysasi. Dirección: Bruno Guggiari 1375 esquina Pirizal. Lambaré. Paraguay. Teléfono: 0981 902 404. Correo electrónico: glorhiag@gmail.com.

Fecha de recepción el 21 de agosto del 2017; aceptado el 16 de octubre del 2017

ABSTRACT

Technological advances and proper training for patients with neuromuscular diseases and respiratory problem, including their caregivers, facilitate their stay at home and promote their autonomy and integration, without depending on hospices or permanent nursing care. The objective of this article is to review all the strategies and treatment offered to the patients with neuromuscular diseases. It is essential for health care professionals to know all the therapeutic possibilities offering for their patients and their families, so as the disease progresses it would facilitate the conscious decision-making. Also it is necessary to promote a paradigm shift in the way health professionals approach to individuals with neuromuscular diseases.

Keywords: neuromuscular diseases, noninvasive ventilatory support, assisted cough glossopharyngeal breathing, air stacking, and avoiding tracheostomy.

INTRODUCCION

Las Enfermedades Neuromusculares (ENM) son un grupo de enfermedades que afectan inicialmente al musculo esquelético y están caracterizadas por la pérdida progresiva de la masa muscular y por la debilidad muscular (1). Las enfermedades musculares progresivas que aparecen en la niñez incluyen un número de distrofias musculares con diferentes formas hereditarias y con una variedad en la severidad y en la expresión fenotípica. Los problemas clínicos en los estados avanzados incluyen cuadriplejía, debilidad de los músculos bulbares y dependencia de la ventilación mecánica (2).

La debilidad muscular puede comprometer a tres grupos fundamentales de músculos: los inspiratorios (diafragma, parasternales, escalenos y accesorios de la inspiración); los espiratorios (intercostales externos y abdominales), y los que inervan las vías aéreas superiores (palatinos, faríngeos, geniogloso) (3).

La función muscular espiratoria adecuada es esencial para el aclaramiento de las vías aéreas y la eliminación de los tapones mucosos bronquiales (4). Una parte importante de la defensa de las vía aéreas es la tos, cuyo fin es remover las secreciones (5). La tos consta de tres fases: una fase inspiratoria que consiste en una inhalación forzada; una fase compresiva donde el cierre de la glotis está acompañado por un aumento de la presión intratorácica (como resultado de la contracción de los músculos espiratorios) y una fase expulsiva resultante de la apertura drástica de la glotis (6). La alta velocidad del flujo aéreo en la fase expulsiva transfiere energía kinética a través el aire a las secreciones o cuerpos extraños, sacándolos de la pared bronquial y transportándolos a la faringe o boca (5). En las ENM como la esclerosis lateral amiotrófica (7), la poliomyelitis (8), la miastenia gravis (9) y las distrofias musculares (10) se puede tener alteraciones en cualquiera de las tres fases de la tos.

Según los estudios epidemiológicos de prevalencia e incidencia de enfermedades neuromusculares realizados entre los años 1990 y 2014 fueron encontrados rangos de incidencia de 0,05 a 9 casos por cada 100,000 habitantes por año. La mayoría de las ENM mostraron un rango de prevalencia entre 1 y 10 casos por cada 100,000 habitantes, excepto por la neuropatía motora multifocal, el Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, la distrofia de Emery- Dreyfuss, la distrofia muscular óculo faríngea y distrofias musculares cuyas prevalencias fueron menor a 1 caso por cada 100,000 habitantes mientras que el Síndrome post -polio y la Enfermedad de

Charcot-Marie-Tooth revelaron prevalencias mayores a 10 por cada 100,000 habitantes, no fueron encontrados datos en las siguientes patologías: atrofia muscular espinal progresiva, amiotrofia neurálgica idiopática, polineuropatía axonal idiopática crónica, enfermedad de Pompe, enfermedad de Mc Ardle (11).

En la mayoría de los casos la comorbi-mortalidad de las enfermedades neuromusculares es causada por debilidad muscular (12,13). Aproximadamente el 90% de los episodios de los fallos respiratorios ocurren a partir de infecciones benignas del tracto respiratorio superior, más que por narcosis progresiva de dióxido de carbono (CO₂) u otras anomalías respiratorias (14).

Además las formas progresivas de alteraciones musculares respiratorias producen alteraciones de los gases sanguíneos, hipoxemia e hipercapnia, ambas resultantes de la hipoventilación (13). De este modo la consecuencia final del compromiso de los músculos inspiratorios es la hipoventilación alveolar con la correspondiente hipercapnia e hipoxemia. Por su parte, el compromiso de los músculos espiratorios, determina la ineficacia de la tos y retención de secreciones. Por último, el compromiso de los músculos de la vía aérea superior afecta la deglución, lo que conduce a la aspiración desaliva y alimentos, que, junto a la tos ineficiente, produce infecciones respiratorias repetidas (12). El enfoque del tratamiento de las afecciones respiratorias en los pacientes con ENM puede ser de manera convencional o través del Soporte Ventilatorio no Invasivo (SVNI) en combinación con técnicas de tos asistida mecánicamente (TAM).

En cuanto a protocolos específicos de manejos en las ENM, han sido publicados varios consensos para el manejo medicamentoso o quirúrgico de ENM específicas (15,16), sin embargo son contados los estudios que se refieren al manejo de las afecciones respiratorias en ENM en forma específica y en especial en el idioma español (17,31).

Tratamiento Convencional de pacientes con patologías neuromusculares y afecciones respiratorias

El enfoque convencional del manejo de los pacientes con ENM implica tratamiento con oxigenoterapia y /o con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) o binivel de presión a rangos bajos, conocido comercialmente como BiPAP®. Cuando el fallo respiratorio/Ventilatorio agudo se dispara, se instala oxígeno suplementario, se procede a la intubación y posterior extubación del paciente, debido a que este enfoque se adecua más para pacientes con alteraciones respiratorias que para pacientes con alteraciones ventilatorias, una vez que falla la extubación se reintuba al paciente y se indica traqueotomía¹⁸. (Ver **Tabla 1**)

Tratamiento Convencional	Tratamientos Alternativos
1-CPAP	1-Soporte Ventilatorio No Invasivo.
2- BiPAP	2- Apilamiento de Aire (air stacking)
3- Oxigenoterapia	3- Asistencia Mecánica de la Tos (Cough Assist)

Tabla 1: Opciones de tratamiento en Afecciones Respiratorias de ENM. Las alternativas del tratamiento convencional suelen ser insuficientes para brindar el soporte ventilatorio en las ENM.

- **Oxígeno suplementario:** es comúnmente utilizado para normalizar la saturación arterial de oxígeno (SpO₂), es necesario tener en cuenta que el mismo exacerba la hipercapnia en los pacientes con patologías neuromusculares y aumenta la necesidad de reintubación (19). El mismo exacerba el fallo ventilatorio al aumentar la SpO₂ en forma artificial y alterar el control respiratorio a nivel del SNC, dando como resultado el empeoramiento de la hipercapnia, debido a que la dificultad primaria de dichos pacientes es por la debilidad muscular y el fallo es ventilatorio, no obstante la aplicación de la oxigenoterapia es útil en los casos de fallos respiratorios agudos hasta revertir la hipoxia pulmonar tisular. Esto generalmente sucede durante las infecciones respiratorias tales como las neumonías, donde el fallo es respiratorio por alteraciones pulmonares intrínsecas o de las vías aéreas y la descompensación es aguda, con deterioro de los gases sanguíneos arteriales y consecuente disminución del pH sanguíneo a niveles inferiores a 7,25. Produciéndose un aumento de la resistencia vascular pulmonar con alteraciones de la ventilación-perfusión o una hipoxia pulmonar tisular (18). Además en estos casos los músculos respiratorios pueden fatigarse más y la acumulación de secreciones puede ser mayor, siendo insuficientes los medios no invasivos de tratamiento hasta que se resuelva la patología pulmonar.
- **Traqueostomía:** La misma exacerba el daño laríngeo provocado por el tubo endotraqueal y aumenta el riesgo de estenosis laríngea (20), por lo tanto es preferible mantener la intubación más tiempo, cuando el éxito de la misma puede ser anticipado (21). Además se ha demostrado que la traqueostomía causa más secreciones y disminuye la capacidad para toser (14), pudiendo aumentar la dependencia a la ventilación mecánica (22) Sumando a todo esto la poca efectividad de la aspiración de secreciones realizada mediante sondas de aspiración a través de la vía aérea superior o de tubos endotraqueales debido al déficit presentado en la retirada de las secreciones del bronquio principal izquierdo hasta un 90% de los casos (23).

Aunque el uso de traqueotomía sea lo más convencional para el manejo de los pacientes crónicos con patologías neuromusculares, está claro que la misma trae complicaciones incluyendo del 8 al 65% de incidencia de estenosis traqueal (2), fistula traqueoesofágica (24,25) y aumento de aspiración de la comida (26), hemorragia, bronquitis crónica purulenta, formación de granuloma y sepsis de sinusitis paranasal (27,28), parálisis de la cuerda vocal, estenosis laríngea, disfunción de los músculos hipofaríngeos y posible colapso de las vías aéreas (28,29). Por lado la no utilización de traqueotomía facilita el destete del ventilador y mejora la calidad de vida (18). Además las funciones de la musculatura inspiratoria y espiratoria pueden suplirse incluso en pacientes con 0 ml de capacidad vital (CV) con la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) durante más de 50 años sin necesidad de traqueotomía (4), sin embargo no hay medidas eficaces no invasivas para asistir la función de la musculatura bulbar. Por lo tanto, la única indicación para la realización de una traqueotomía en un paciente "imposible de destetar" sería la disfunción de la glotis que puede causar aspiración de saliva lo que provocaría un descenso mantenido de la saturación de oxígeno por debajo del 95% (5). Afortunadamente, la única enfermedad neuromuscular en la que esto ocurre es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) bulbar avanzada. Después de la pérdida completa de la capacidad para el habla y la deglución, estos pacientes desarrollan esencialmente una obstrucción de la vía aérea superior y requieren una traqueotomía para proteger la vía aérea (6).

Si bien el tratamiento convencional es el más comúnmente utilizado debido a su aparente mayor accesibilidad y practicidad para los pacientes con ENM, el mismo termina en el fracaso debido a que varios de los criterios utilizados no son aplicables en muchos de los pacientes con patologías

neuromusculares (30). Además es necesario tener en cuenta las neumonías repetitivas, las hospitalizaciones y reintubaciones endotraqueales que finalmente llevan a la traqueostomía con sus consecuentes complicaciones y finalmente a la muerte (9).

Otras alternativas de tratamiento de pacientes con patologías neuromusculares y afecciones respiratorias

Debido a que la gran mayoría de los pacientes con patologías neuromusculares presentan complicaciones respiratorias por debilidad muscular, el manejo pulmonar es el aspecto más crítico. Para prolongar la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes sin recurrir a la traqueotomía, es necesario la ayuda de los músculos respiratorios (18), tanto inspiratorios como espiratorios ya sea a través del Soporte Ventilatorio No Invasivo (SVNI) y/o de la Tos Asistida Mecánicamente (TAM).

Evaluación específica: Antes de la prescripción del SVNI y del TAM es necesaria una evaluación específica de estos pacientes para determinar el grado de insuficiencia respiratoria que presentan y poder brindar el tratamiento más adecuado posible. La evaluación específica requiere de cuatro dispositivos especiales: un espirómetro, un medidor de flujo pico máximo de la tos, un capnometro y un oxímetro de pulso. (Ver **Tabla 2**)

Evaluación Específica	Elementos de Evaluación
1- CO ₂ final espirado / SaO ₂	1- Capnógrafo / Oxímetro de pulso
2- Capacidad Vital	2-Respirómetro simple manual o Espirómetro
3- Flujo Pico Espiratorio y Flujo Pico Tosido	3- Flujómetro

Tabla 2: Evaluación respiratoria específica en ENM. Es esencial realizar una evaluación específica a nivel de flujos y volúmenes pulmonares así como considerar los niveles de CO₂ y oxigenación.

- **El respirómetro:** es utilizado para valorar la Capacidad Vital (CV) que es medida en sedestación y con el paciente acostado en decúbito supino. La diferencia entre ambas mediciones debe ser menor al 7% (31). En los pacientes neuromusculares la hipercapnia generalmente se desarrolla cuando la CV disminuye 40% a 55% de lo normal predicho. La hipoventilación alveolar se presenta inicialmente durante el sueño (32,33). Según estudios realizados los pacientes neuromusculares requieren asistencia ventilatoria nocturna cuando la CV en decúbito supino disminuye cerca del 30% de lo normal predicho (34).
- **El flujo pico:** determina el flujo máximo alcanzado con la tos, para medirlo puede utilizarse un medidor pico-flujo (Access Peak Flow Meter, Healthscan Products Inc., Cedar Grove, NJ). La falta de fuerza para la tos es una de las dificultades encontradas en las enfermedades neuromusculares (35). Un flujo pico asistido de 160 Litros/ minutos se considera el mínimo necesario para conseguir una tos efectiva (36).
- **El oxímetro de pulso:** La utilización del mismo facilita la introducción de la Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) en pacientes hipercápnicos con desaturaciones debidas a la hipoventilación alveolar crónica (31). Cualquier desaturación en aire ambiente indica alguna combinación de hipoventilación, acumulación de secreciones y enfermedad pulmonar residual, el mantenimiento de la SpO₂ ≥ 95% es un criterio altamente primordial para la decanulación o

extubación de estos pacientes (30). Establecer una alarma a un nivel de 94% de saturación ayuda a mantener la saturación de oxígeno normal durante todo el día, al caer el mismo por debajo del 95% se debe realizar respiraciones profundas (35). Si el enfermo no puede realizar estas respiraciones profundas la VMNI es introducida a través de una pieza bucal o a través de una interfase nasal (31). La monitorización continua de oxígeno es especialmente importante en el caso de las infecciones del tracto respiratorio. También es necesario tener en cuenta que la tos de los lactantes y niños que no tienen sedestación es inefectiva para prevenir las neumonías y puede llevar al fracaso respiratorio agudo (18).

Técnicas de Soporte Ventilatorio No Invasivo (SVNI)

Podríamos definir las medidas de soporte respiratorio muscular como el conjunto de técnicas y dispositivos que asisten la inspiración y expiración, ya sea mediante la aplicación de manera mecánica o manual de fuerzas sobre la superficie externa del cuerpo o mediante cambios intermitentes en la vía aérea (18,31). Tienen el fin de prevenir la insuficiencia respiratoria y el fallo ventilatorio permitiendo la extubación y decanulación de pacientes considerados “imposibles de destetar”. La aplicación de presión en la vía aérea en forma no invasiva durante la inspiración puede proporcionar un soporte ventilatorio continuo en pacientes con poca o inexistente capacidad vital. Así mismo podrá alcanzarse un pico flujo espiratorio efectivo en pacientes con disfunción severa de los músculos espiratorios (31).

Las principales metas del Soporte Muscular No Invasivo (SMNI) pueden ser apreciadas en la tabla (ver **Tabla 3**), donde la primera meta incluye la facilitación del crecimiento normal del parénquima pulmonar y la pared torácica en los pacientes pediátricos y la segunda meta debe asegurar la ventilación alveolar normal durante las 24 hs del día, mientras que las metas a largo plazo se dirigen a evitar las infecciones respiratorias recurrentes y prolongar la supervivencia sin recurrir a la traqueotomía. Todas estas metas pueden ser alcanzadas a través de la evaluación, el entrenamiento y el equipamiento de los pacientes en consultorio externo y en sus hogares (18).

Metas Principales	Metas a largo plazo
1-Mantener elasticidad torácica y pulmonar	1-Evitar fallos respiratorios agudos
2-Mantener la ventilación alveolar normal	2-Evitar hospitalizaciones recurrentes
3- Facilitar aclaramiento de vías aéreas	3-Prolongar la supervivencia de los pacientes

Tabla 3: Soporte Muscular No Invasivo. El Soporte Ventilatorio es aplicado en las Enfermedades Neuromusculares siguiendo metas relacionadas con el mejoramiento en la funcionalidad del aparato respiratorio.

Para la aplicación de SVNI se recomienda la ventilación a volumen controlado (VCV) modalidad A/C de 800 a 1500 ml para adolescentes y adultos, esto según un seguimiento de casos por más de 40 años y se deja a los usuarios elegir el volumen deseado según variaciones fisiológicas del volumen tidal (18). Pudiendo realizar con el mismo el “air stacking” o apilamiento de aire, que es una técnica de hiperinsuflación activa para retener el máximo volumen posible de aire que es aportado a través del bolseo manual o a través de un ventilador volumétrico mediante un cierre efectivo de la glotis (6,18). Para los niños pequeños y otros pacientes que no puedan retener el aire y realizar el reclutamiento activo del volumen pulmonar se prefiere la ventilación controlada por presión (VCP) también modalidad A/C una presión peseteada de 18 cm H₂O 36.

En cuanto al SVNI es muy importante tener en cuenta que en los casos de los pacientes con ENM, la ventilación de soporte debe asistir directamente al músculo, por tanto la entrega de presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) y las modalidades de bi-nivel de presión a bajos niveles (conocidos comercialmente como BiPAP®) no son considerados como soportes ventilatorios 18 y no son útiles para pacientes con un fallo principalmente ventilatorio que necesitan un soporte ventilatorio completo¹⁹, que sería el caso de los pacientes con ENM. Por otra parte la ventilación controlada por presión (VCP) tiene la ventaja de facilitar la iniciación del SVNI en los niños o en pacientes que solo tienen síndrome de apnea del sueño, mientras que muchos de los pacientes con un nivel de comprensión de 5 o más años de edad prefieren la ventilación ciclada por volumen (VCV), ya que les permite el acumulo de aire a través del “air stacking” o apilonamiento de aire (25).

Tos Asistida

Varios métodos de asistencia de la tos han sido propuestos (33,38) entre ellos la asistencia manual de la tos que consiste en ejercer presión externa con las manos sobre el tórax y el abdomen durante la fase expulsiva de la tos. Técnica cuya eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios (39). Sin embargo en el caso de las ENM donde la debilidad muscular es marcada incluyendo a los músculos respiratorios, se recomienda la tos asistida mecánica (TAM) que entrega insuflaciones profundas seguidas inmediatamente de exuflaciones profunda y cuya magnitud de las presiones y el tiempo de entrega son independientemente ajustables. Las presiones de insuflación y de exuflación pueden ser entregadas por una interfase oronasal, una simple pieza bucal, un tubo endotraqueal o por una cánula de traqueostomía (18). El cambio brusco de presión en un espacio corto de tiempo genera un flujo de aire capaz de expulsar las secreciones (6).

Un tratamiento de TAM consiste en realizar cerca de cinco ciclos seguidos por un corto periodo de respiración normal o uso del ventilador para evitar hiperventilación. Las presiones de insuflación y exuflación van de ± 50 a 60 cm de H₂O por la boca o por boca y nariz (interface oronasal) o a ± 60 a 70 cm de H₂O por cualquier tubo invasivo de las vías aéreas. Para los lactantes son usadas las mismas presiones pero ellos respiran tan rápido que la insuflación y exuflación deben ir coordinadas con el ritmo respiratorio o usar el Cough-Track™ o el T70 CoughAssist™ usado para que el lactante dispare a la máquina 30. Es necesario tener en cuenta que la meta es alcanzar una rápida expansión torácica máxima seguida de un vaciamiento pulmonar inmediato, ambos en un tiempo de entre 1 a 3 segundos (18).

El flujo pico de la tos (FPT) adecuado es fundamental para prevenir serias complicaciones pulmonares (18), en especial en los pacientes con ENM que pueden tener afectada la tos en cualquiera de sus fases. Las técnicas para asistir la tos pueden ser manuales y mecánicas, ambas independientemente son efectivas para mejorar el flujo dinámico de la tos. Además si la técnica de TAM es acompañada en la exuflación por una presión abdominal, se incrementa la efectividad de la maniobra (6). Por otra parte varios estudios han demostrado que la TAM aumenta el FPT a una mayor magnitud que la tos asistida manualmente (40).

El uso de la TAM facilita manejo de las infecciones recurrentes del tracto respiratorio tanto en los pacientes ambulatorios como hospitalizados que presentan ENM (40).

Cuando la TAM es utilizada tempranamente en conjunto con el SVNI y el control de la SaO₂, la intubación e incluso las hospitalizaciones pueden ser evitadas en la mayoría de los pacientes con fallo ventilatorio agudo resultante de infecciones recurrentes del tracto respiratorio (4,41). Al evitar la intubación y la traqueotomía en el manejo a largo término del fallo ventilatorio, lo cual es posible en la gran mayoría de los individuos con ENM o niveles altos de lesiones espinales (42,43) se reduce sustancialmente el costo del mantenimiento domiciliario en los mismos (44).

CONCLUSION

Las ENM afectan primariamente a los músculos. La debilidad muscular puede resultar en complicaciones que pongan en riesgo la vida de los pacientes, afectando los músculos inspiratorios (la respiración), espiratorios (la tos), bulbares (la deglución y el habla). Generalmente al recibir el diagnóstico de la enfermedad neuromuscular, los pacientes y sus familiares son informados en forma inapropiada que la enfermedad que padecen es "terminal" y no hay tratamiento definitivo. Esto se convierte en una profecía autocumplida. Sin embargo la mayoría de las ENM son solo terminales si se ignora el soporte respiratorio muscular necesario.

Afortunadamente, las opciones no invasivas que facilitan la función muscular inspiratoria y espiratoria pueden prevenir complicaciones, incluso cuando el paciente no tiene función autónoma de estos músculos. Estas intervenciones no son complicadas ni muy costosas si se compara con el costo y las complicaciones de las opciones más invasivas. Además son extremadamente efectivas. Desafortunadamente, pocos pacientes e incluso un número más reducido de médicos y agentes de la salud manejan dichas opciones no invasivas.

Por todo lo anterior resulta esencial que los profesionales de la salud, conozcan todas las opciones terapéuticas respiratorias para informar a sus pacientes y familiares, de modo que ellos puedan tomar mejores decisiones a medida que la debilidad muscular e hipoventilación vayan progresando.

Conflictos de intereses y financiación: No existe conflictos de intereses en este artículo científico de Revisión y tampoco contamos con apoyo financiero para el mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton extracellular matrix linkage. *Cell*. 1995 Mar 10;80(5):675-9.
2. Bach J, Alba A, Pilkington LA, Lee M. Long-term rehabilitation in advanced stage of childhood onset, rapidly progressive muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981 Jul;62(7):328-31.
3. Rochester DF, Esau SA. Assessment of ventilatory function in patients with neuromuscular disease. *Clin Chest Med*. 1994 Dec;15(4):751-63.
4. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest*. 1993 Jan;103(1):174-82.
5. Bach JR, Bianchi C, Aufiero E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2004 Nov;126(5):1502-7.
6. Bach J R, Quiroga L B. Soporte respiratorio muscular para evitar el fallo respiratorio y la traqueotomía: ventilación no invasiva y técnicas de tos asistida. *Rev Am Med Resp*, 2013;13(2): 71-83.
7. Bach JR. Conventional approaches to managing neuromuscular ventilatory failure. Ed. *Pulmonary rehabilitation: the obstructive and paralytic conditions*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus, 1996; 285-301.
8. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1390-6.

9. Bach JR, Rajaraman R, Ballanger F, Tzeng AC, Ishikawa Y, Kulesa R, Bansal T. Neuromuscular ventilatory insufficiency: effect of home mechanical ventilator use vs oxygen therapy on pneumonia and hospitalization rates. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998 Jan-Feb;77(1):8-19.
10. Bach JR. Update and perspective on noninvasive respiratory muscle aids. Part 2: The expiratory aids. *Chest.* 1994 May;105(5):1538-44.
11. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(1):73-85.
12. Farrero E, Prats E, Escarrabill J. Serie 4: los músculos respiratorios en las enfermedades neuromusculares y de la caja torácica. Toma de decisiones en el manejo clínico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Arch Bronconeumol.* 2003 May;39(5):226-32.
13. Paschoal I A, Villalba W D, Pereira M C. Insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares: diagnóstico e tratamento. *J bras pneumol* 2007;33(1):81-92.
14. Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest.* 1990 Jan;97(1):52-7.
15. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419-25.
16. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007 Aug;22(8):1027-49.
17. Salinas P y Col.. Cuidados Respiratorios para pacientes con Enfermedades Neuromusculares. *Rev. Neumol Pediatr* 2017; 12(3): 103-113
18. Bach JR. *The Management of Patients with Neuromuscular Disease.* Philadelphia: Elsevier 2004.
19. Bach J R, Sinqee D M, Saporito L R, Botticello A L. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Resp Care.* 2015;60(4): 477-483.
20. Castella X, Gilabert J, Torner F. Laryngeal damage from intubation. *Chest.* 1990 Sep;98(3):776-7.
21. Richard I, Giraud M, Perrouin-Verbe B, Hiance D, Mauduyt de la Greve I, Mathé JF. Laryngotracheal stenosis after intubation or tracheostomy in patients with neurological disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 May;77(5):493-6.
22. Bach JR, Saporito LR, Shah HR, Sinqee D. Decanulation of patients with severe respiratory muscle insufficiency: efficacy of mechanical insufflation-exsufflation. *J Rehabil Med.* 2014 Nov;46(10): 1037-41.
23. Fishburn MJ, Marino RJ, Ditunno JF Jr. Atelectasis and pneumonia in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990 Mar;71(3):197-200.
24. Hedden M, Ersoz CJ, Safar P. Tracheoesophageal fistulas following prolonged artificial ventilation via cuffed tracheostomy tubes. *Anesthesiology.* 1969 Sep;31(3):281-9.
25. Malingue S, Prunier F, Egreteau JP. Four cases of tracheoesophageal fistula associated with prolonged ventilation. *Ann Anesthesiol Fr.* 1978;19(6):539-44.
26. Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest.* 1994 Feb;105(2):563-6.
27. Deutschman CS, Wilton P, Sinow J, Dibbell D Jr, Konstantinides FN, Cerra FB. Paranasal sinusitis associated with nasotracheal intubation: a frequently unrecognized and treatable source of sepsis. *Crit Care Med.* 1986 Feb;14(2):111-4.
28. Moar JJ, Lello GE, Miller SD. Stomal sepsis and fatal haemorrhage following tracheostomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Jun;15(3):339-41.
29. Heffner JE. Timing of tracheotomy in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Mar;147(3):768-71.
30. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest.* 2010 May;137(5):1033-9.
31. Bach J R, Quiroga L. Soporte respiratorio muscular para evitar el fallo respiratorio y la traqueotomía: ventilación no invasiva y técnicas de tos asistida. *Revista americana de medicina respiratoria.* 2013;13(2): 71-83.
32. Smith PE, Edwards RH, Calverley PM. Ventilation and breathing pattern during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* 1989 Dec;96(6):1346-51.
33. Bach JR. Inappropriate weaning and late onset ventilatory failure of individuals with traumatic spinal cord injury. *Paraplegia.* 1993 Jul;31(7):430-8

34. Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest*. 1990 Jan;97(1):52-7.
35. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Jun;81(6):411-5.
36. Bach, JR., Gupta K, Reyna M, Hon, A. Spinal muscular atrophy type 1: prolongation of survival by noninvasive respiratory aids. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*. 2009;22(4):151-162.
37. Ishikawa Y. Manual for the Care of Patients Using Noninvasive Ventilation in Neuromuscular disorders. Japan Planning Center Inc., Japan. 2005.
38. Hardy KA, Anderson BD. Noninvasive clearance of airway secretions. *Respir Car Clin N Am*. 1996 Jun;2(2):3
39. Sivasothy P, Brown L, Smith IE, Shneerson JM. Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 2001 Jun;56(6):438-44.
40. Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest*. 1993.Nov;104(5):1553-62.
41. Bach JR, Alba AS. Noninvasive options for ventilatory support of the traumatic high level quadriplegic patient. *Chest*. 1990 Sep;98(3):613-9.
42. Bach JR. Pulmonary rehabilitation considerations for Duchenne muscular dystrophy: the prolongation of life by respiratory muscle aids. *Crit Rev Phys Rehabil Med*, 3(3), 239-269
43. Bach JR. New approaches in the rehabilitation of the traumatic high level quadriplegic. *Am J Phys Med Rehabil*. 1991 Feb;70(1):13-9.
44. Bach JR, Intintola P, Alba AS, Holland IE. The ventilator-assisted individual. Cost analysis of institutionalization vs rehabilitation and in-home management. *Chest*. 1992 Jan;101(1):26-30.