



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO N° 3139

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DIAFRAGMÁTICA PARA LA INDICACIÓN
DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN LA ESCLEROSIS
LATERAL AMIOTRÓFICA**

Autor

Santos Ferrer Espinosa

Directores de la tesis

Dr D Jesús Ignacio Sancho Chinesta

Prof Dr D Emilio Servera Pieras

Tutor de la tesis

Dr D José Franco Serrano

Marzo 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Emilio Servera Pieras N.I.F. 21361081-S , Departamento/Instituto: Universitat de València

2.- Apellidos y nombre: Jesús Ignacio Sancho Chinesta N.I.F. 25406321-S , Departamento/Instituto: Servicio de Neumología, Hospital Clínico de Valencia Centro:

3.- Apellidos y nombre: N.I.F. , Departamento/Instituto: Centro:

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre. Jose Franco Serrano N.I.F. 22629233-Q , Departamento/Instituto: Servicio de Neumología, Hospital Clínico de Valencia, Universitat de València Centro:

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DIAFRAGMÁTICA PARA LA INDICACIÓN DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA"

de D/Dña. Santos Ferrer Espinosa,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Director/a

Director/a

Tutor/a

Para Álvaro, mi pequeñín.

AGRADECIMIENTOS

A Carol por todo el tiempo que le he “robado”
y por su apoyo constante.
Te quiero.

A mis padres y hermana, por haberme dado
la oportunidad de ir a estudiar a Reus, sin
eso nada de esto habría sido posible.

Al Dr Sancho, por enseñarme todo sobre
el manejo del paciente neuromuscular.

Al Dr Servera, por transmitirme su visión sobre la atención
a los pacientes, su experiencia
y siempre tenerlo disponible.

Al Dr Franco, por su profesionalidad
durante todo este proceso.

A Jose Luís Díaz, porque él tiene mucha culpa
del neumólogo en el que me he convertido.

Al Servicio de Neumología del Hospital Clínico de Valencia,
al que siento como mi casa
y porque ya van más de 10 años
aprendiendo de todos y cada uno
de los profesionales que lo conformamos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Lista de abreviaturas	11
Lista de figuras, tablas e imágenes	13
I. Introducción	
El diafragma	17
Problemas respiratorios en la ELA y las ayudas a los músculos respiratorios	20
Criterios actuales para el inicio de la VNI en pacientes con ELA y sus limitaciones	22
La ecografía diafragmática como criterio de inicio de VNI en personas con ELA	24
II. Hipótesis de trabajo	29
III. Objetivos específicos	33
IV. Material y método	37
V. Resultados	
Descriptivo	45
Diferencia entre hemidiafragmas	55
Diferencias en relación al género	56
Correlación entre las variables ecográficas y las variables de función respiratoria	57
Correlación entre las variables ecográficas y las escalas neurológicas	59
Análisis Univariante y Multivariante	61
Curva COR	62
Selección de visitas y variables del modelo	63
Modelo lineal generalizado mixto	67
VI. Discusión	
Sobre la elección de la medida ecográfica	71
Sobre la utilidad de la ecografía a la hora de iniciar la VNI	73
Sobre la correlación de la ecografía diafragmática con las variables de función respiratoria	77
Sobre la correlación de la ecografía diafragmática con las variables neurológicas	78
VII. Conclusiones	79
VIII. Bibliografía	83
IX. Anexos	101

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva
ALSFRS-R	Escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica
b-ALSFRS-R	Dominio bulbar de la escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica
Dtesp	Grosor diafragmático espiratorio
Dtinsp	Grosor diafragmático inspiratorio
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
ERS	Sociedad Europea de Respiratorio
ExcVt	Excursión diafragmática a volumen corriente
Excmáx	Excursión diafragmática máxima
Frac Acort	Fracción acortamiento del diafragma
FVC	Capacidad Vital Forzada
MIC	Máxima capacidad de insuflación
MIE	In-exsuflación mecánica
NBS	Subscore bulbar de la escala Norris
PCF	Pico flujo de tos
PCFMIC	Pico flujo de tos asistido manualmente
PCFMIE	Pico flujo de tos asistido mecánicamente
PEmax	Presión espiratoria máxima
PImax	Presión inspiratoria máxima
REM	Movimientos oculares rápidos
VM	Ventilación mecánica
VNI	Ventilación mecánica no invasiva
Vt	Volumen corriente o volumen tidal
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SNIP	Test de sniff
TLC	Capacidad pulmonar total

LISTA DE IMÁGENES, TABLAS Y FIGURAS

Imagen 1. Grosor diafragmático en inspiración y espiración.

Imagen 2. Excursión diafragmática a volumen corriente y máxima.

Tabla 1. Visitas (V0 - V9) y variables recogidas en cada una de ellas.

Tabla 2. Media y desviación estándar de las variables.

Tabla 3. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 0.

Tabla 4. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 1.

Tabla 5. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 2.

Tabla 6. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 3.

Tabla 7. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 4.

Tabla 8. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 5.

Tabla 9. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 6.

Tabla 10. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 7.

Tabla 11. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 8.

Tabla 12. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 9.

Tabla 13. Test Shapiro-Wilk para el estudio de normalidad de las variables de función respiratoria y las variables ecográficas.

Tabla 14. Test Shapiro-Wilk para el estudio de normalidad de las variables neurológicas y las variables ecográficas.

Tabla 15. Análisis univariante para evaluar la asociación entre el ser portador de VNI o no. Prueba de Chi Cuadrado para las variables categóricas.

Tabla 16. Análisis univariante para evaluar la asociación entre el ser portador de VNI o no. Prueba T para muestras independientes de las variables continuas.

Figura 1. Evolución de la media de las distintas variables ecográficas.

Figura 2. Evolución de la media de las distintas variables ecográficas.

Figura 3. Evolución de la media de las distintas variables de función pulmonar.

Figura 4. Evolución de la media de las variables neurológicas

Figura 5. Evolución del grosor diafragmático inspiratorio derecho durante las visitas del estudio.

Figura 6. Evolución del grosor diafragmático espiratorio derecho durante las visitas del estudio.

Figura 7. Evolución de la fracción de acortamiento derecha durante las visitas del estudio.

Figura 8. Evolución de la excursión diafragmática derecha a volumen corriente durante las visitas

Figura 9. Evolución de la excursión diafragmática derecha máxima durante las visitas del estudio.

Figura 10. Diagrama de cajas para representar las diferencias en las variables ecográficas en relación al género de los pacientes.

Figura 11. Matriz de correlación de colores para el estudio de las variables ecográficas y las variables de función respiratoria.

Figura 12. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable FVC (L) y las variables ecográficas.

Figura 13. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable FVC (%) y las variables ecográficas.

Figura 14. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable P_{lmax} y las variables ecográficas.

Figura 15. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre el SNIP y las variables ecográficas.

Figura 16. Matriz de correlación de colores para el estudio de las variables ecográficas y las variables neurológicas.

Figura 17. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable ALSFRS-R y las variables ecográficas.

Figura 18. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable b-ALSFRS-R y las variables ecográficas.

Figura 19. Diagrama de dispersión. Muestra la correlación moderada y significativa entre la variable NBS y las variables ecográficas.

Figura 20. AUC para SNIP.

Figura 21. AUC para fracción de acortamiento del hemidiafragma derecho.

Figura 22. Matriz de correlación de colores entre las propias variables ecográficas.

Figura 23. Distribución de las variables ecográficas.

Figura 24. Resultados del modelo lineal generalizado mixto para el *outcome* Portador VNI.

Figura 25. Resultados del modelo lineal generalizado mixto para el *outcome* fracaso de las terapias no invasivas.

I. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza fundamentalmente por la aparición de debilidad muscular progresiva de los músculos voluntarios como consecuencia de la degeneración de las motoneuronas del tronco cerebral, cortex cerebral y médula espinal. (1) La ELA tiene una incidencia de 1.5-3/100.000 habitantes/año (2), una prevalencia de 5.6/100.000 habitantes, (3), y la supervivencia media desde el inicio de los síntomas es de unos 3-5 años, sin medidas de soporte vital. (4,5)

La ELA puede clasificarse en función de la historia familiar y de los síntomas iniciales. En función de los antecedentes genéticos del paciente, la ELA se puede clasificar en dos tipos: ELA esporádica, que supone el 90% de los casos y que son de origen idiopático y la ELA familiar o genética con afectación predominante de los genes C9orf72 (mutado en un 39-45% de los casos), SOD1 (mutado en un 15-20% de los casos), FUS (mutado en un 4-8% de los casos) y TARDBP (mutado en un 1-4% de los casos). (6) En función de los síntomas iniciales, la enfermedad se puede clasificar en ELA espinal, que supone el 70% de los casos y que generalmente comienza manifestándose con una pérdida de fuerza y debilidad en las extremidades, con diseminación posterior al resto de la musculatura corporal, bulbar, donde los primeros síntomas aparecen a la hora de hablar y/o deglutir, aunque rápidamente los síntomas suelen avanzar y afectar a las extremidades, y respiratoria (en un 1-2% de los casos). Con independencia de los síntomas de inicio de la enfermedad, aproximadamente el 90% desarrollarán afectación bulbar. (7) En el 1-2% de los casos los pacientes debutan con una afectación cognitiva fronto-temporal. (8)

El diafragma

El sistema respiratorio se encarga de transportar el oxígeno desde el exterior hasta el torrente sanguíneo y de conseguir eliminar el dióxido de carbono resultante del metabolismo celular. La naturaleza automática, involuntaria y periódica de la respiración está controlada por varios grupos de neuronas que se encuentran en la protuberancia y el bulbo raquídeo. Estos grupos de neuronas reciben información de los quimiorreceptores, los pulmones y otros receptores, y a través de los músculos efectores marcan el ritmo de la respiración. Si se desea también puede haber un control voluntario de la respiración. Esto se da por la intervención del cortex parietal, que puede ignorar - hasta cierto grado - la función de los núcleos respiratorios de la protuberancia y el bulbo, el cual proyecta las señales a través de los tractos cortico-espinales. Cabe destacar que todas las señales, vengan de los centros respiratorios de la protuberancia o el bulbo, o vengan del cortex parietal, convergen sobre la médula espinal y, a través de los tractos nerviosos que recorren el asta anterior de la médula, alcanzan los músculos respiratorios. (9) Los músculos respiratorios podemos dividirlos en 3 grupos, los inspiratorios, los espiratorios y los accesorios.

En la fase inspiratoria del proceso de respiración el músculo más importante es el diafragma. Este músculo recibe inervación por parte del nervio frénico. El nervio frénico está

formado por la confluencia de las raíces nerviosas C3-C5 que surgen del segmento cervical de la columna vertebral. Avanzan hacia el tórax entre el músculo escaleno y la arteria subclavia. Ambos nervios frénicos discurren por los hilos pulmonares hasta finalmente llegar al diafragma. El diafragma genera un cambio de presión tal dentro de la cavidad torácica que es capaz de movilizar el 70% del volumen corriente (V_t) en un sujeto sano. (10)

Desde el punto de vista anatómico, el diafragma está formado por dos músculos muy relacionados y unidos por un tendón central; el diafragma costal y el diafragma crural. Cuando el diafragma recibe la orden de contraerse, el tendón central experimenta un acortamiento de sus fibras y, por tanto un desplazamiento podálico, aumenta el tamaño de la cavidad torácica en su distancia craneo-caudal. El desplazamiento de la contracción del diafragma durante la inspiración genera un aumento de la presión intraabdominal. Este cambio generado a nivel abdominal ocasiona que las costillas flotantes se desplacen hacia fuera y se produce un aumento del diámetro postero-anterior. Los cambios de presión generan un movimiento de aire (volumen) desde el exterior hacia el interior de los pulmones, permitiendo llevar a cabo la ventilación al desplazarse desde las zonas de más presión (vía aérea superior - presión atmosférica -) a las de menos (alveolos).

La ecuación de movimiento de la mecánica ventilatoria explica el correcto funcionamiento de la ventilación, es decir, como entra y sale el aire de los pulmones: la presión generada en la vía aérea debido a la contracción de los músculos respiratorios debe ser capaz de vencer las cargas resistivas, las cargas elásticas, la carga generada generada por la inercia de los tejidos y la presión basal:

$$P_{tot} = P_{res} + P_{el} + P_i + P_0$$

P_{tot} es la presión muscular inspiratoria (P_{mus}), la carga resistiva depende del flujo y la resistencia de la vía aérea, la carga elástica depende del volumen de aire y la elastancia, la carga de inercia depende de la inercia y la aceleración y, la presión basal es la presión positiva al final de la espiración (PEEP). De esta forma:

$$P_{mus} = V'R + VE + IV'' + PEEP$$

Como la inercia tiene un valor mínimo y la PEEP es un sujeto sano es 0, simplificamos la fórmula:

$$P_{mus} = V'R + VE$$

Por tanto, la presión generada por los músculos respiratorios debe de movilizar un volumen de aire capaz de vencer las cargas elásticas toracopulmonares generando un flujo de

aire capaz de vencer la resistencia de la vía aérea para mantener los niveles de PaCO₂ y PaO₂ dentro de la normalidad.

La cantidad de volumen movilizado capaz de realizar el intercambio de gases en los alveolos se denomina ventilación alveolar y está íntimamente ligado con la PaCO₂. La relación entre la V_a y la PaCO₂ se puede expresar de la siguiente forma (11) :

$$PaCO_2 = (VCO_2/V_a) \times K$$

Siendo VCO₂ la producción de CO₂; V_a la ventilación alveolar y K una constante. Esta fórmula explica que una disminución de la V_a genera un aumento de la PaCO₂.

En la ELA, a medida que avanza la enfermedad, la P_{mus} que es capaz de generar el diafragma afectado es cada vez menor dando lugar a la hipoventilación. La VNI surge para dar solución a esta situación fisiopatológica:

$$P_{vent} + P_{mus} = V'R + VE$$

Siendo P_{vent} la presión aplicada por el ventilador. Consiguiendo, si la función bulbar lo permite, la normalización de los niveles de PaCO₂ y PaO₂ y el control de síntomas.

Debido a su función vital, el diafragma presenta características específicas que las diferencian de otros grupos musculares; mientras que en las extremidades existe un 40 % de células resistentes a la fatiga (55% del tipo I, 25% del tipo IIa) (12), en el diafragma estas células constituyen el 80%. Del mismo modo, el contenido mitocondrial también es mayor en las células que conforman el diafragma. (13)

El músculo esquelético y las motoneuronas trabajan como una única entidad, cada situación que suceda a una de ellas tiene su repercusión en la otra. En este sentido, el término amiotrófico hace referencia a la atrofia muscular y la debilidad observada en las enfermedades que afectan a la motoneuronas inferiores. (14) Los pacientes con ELA presentan un fenotipo propio caracterizado por una atrofia y una pérdida de masa muscular progresiva, así, el deterioro de la musculatura esquelética contribuye al desarrollo de la atrofia muscular, a la degeneración de las uniones neuromusculares y, en último lugar, a la pérdida de unidades motoras en los pacientes con ELA. (15) Según evoluciona la enfermedad, el músculo sano es reemplazado por grasa y tejido fibroso. (16,17)

Existen tres mecanismos principales por los cuales se produce el deterioro de la musculatura esquelética en los pacientes con ELA. El primero es la atrofia muscular, ocasionada por el desequilibrio entre la síntesis de proteínas y su degradación, el aumento del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. En segundo lugar, por la disminución de la capacidad de regeneración

de las células musculares satélite que son aquellas que se activan en respuesta a lesiones o daño muscular. Y en tercer lugar, por el aumento de radicales libres en la unión neuromuscular. (18) Respecto a la función del diafragma, Guimarães-Costa et al. concluyeron que las modificaciones histológicas que aparecen en el diafragma incluyen cambios debidos a la denervación que surge como consecuencia de la muerte de las motoneuronas, con una atrofia significativa tanto de las fibras musculares lentas como de las rápidas. (19) Además, evidencian que, ante alteraciones histológicas severas, como la atrofia muscular y el remodelado compensatorio, los pacientes presentaban unas pruebas de función respiratoria levemente alteradas. Estos resultados ponen de manifiesto que la monitorización de los pacientes en los que solo se tienen en cuenta estas mediciones no es del todo precisa, y que se requieren métodos alternativos con una mayor sensibilidad y especificidad en la detección precoz de la debilidad muscular.

Problemas respiratorios en la ELA y las ayudas a los músculos respiratorios

La primera causa de ingreso hospitalario y de muerte en pacientes con ELA son las complicaciones producidas por la afectación de los músculos respiratorios. (20,21) A medida que progresa la enfermedad, el daño muscular disminuye la efectividad de la ventilación espontánea y de la tos, y altera la protección de la vía aérea durante la deglución. En fases avanzadas, la ventilación y la tos llegan a ser inefectivas y aparecen de manera frecuente las aspiraciones al deglutir. (4,5)

No existe tratamiento curativo para esta enfermedad. Sin embargo, las ayudas a los músculos respiratorios han demostrado aumentar la supervivencia, aliviar los síntomas, disminuir el número de ingresos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de los afectados. (22,23) Las ayudas a los músculos respiratorios son una serie de procedimientos que, mediante técnicas manuales o a través de dispositivos mecánicos o electrónicos, generan cambios intermitentes de presión en la vía aérea o en los volúmenes pulmonares para asistir -incluso llegar a sustituir- la función de los músculos respiratorios (24). Los dos procedimientos más desarrollados son la ventilación mecánica y las técnicas de tos asistida.

Ventilación mecánica:

La ventilación mecánica, ya sea aplicada de forma invasiva (VM) o no invasiva (VNI), es la técnica indicada para el manejo de la insuficiencia respiratoria crónica. (25) La ventilación mecánica genera una presión positiva intermitente sobre la vía aérea capaz de suplir la función de la musculatura respiratoria. El objetivo principal de la VM es la de mantener el anhídrido carbónico y el oxígeno en sus rangos de normalidad mediante los distintos modos ventilatorios y configuración de parámetros. Además, la VNI reduce la carga sobre los músculos respiratorios, que se traduce en una disminución de la disnea percibida y un aumento de la calidad de vida. (26,27)

Técnicas de tos asistida:

En una persona sana, las secreciones respiratorias son transportadas desde el tracto respiratorio inferior hasta la faringe gracias al aclaramiento mucociliar y el mecanismo de la tos. En pacientes con ELA, esta capacidad es inefectiva cuando existe una disfunción de las estructuras afectadas o por el aumento excesivo de secreciones. La incapacidad para efectuar un cierre de glotis eficaz para conseguir ese aumento de presión intratorácica necesario para conseguir un pico flujo de tos efectivo, junto con la debilidad de la musculatura inspiratoria, hace que sea necesario aplicar diversas técnicas que suplan esta función. Estas técnicas pueden dividirse en técnicas de aumento de la tos o técnicas enfocadas en un aumento de la movilización de las secreciones. (28) Una de las técnicas más utilizadas en pacientes con ELA, y que implica ayuda tanto en la inspiración como en la espiración, es la insuflación-exsuflación mecánica (MIE). Se trata de un dispositivo capaz de proporcionar al paciente una inspiración profunda seguida rápidamente de una exsuflación profunda. Ese cambio rápido entre la insuflación y la exsuflación simula el mecanismo de la tos y compensa tanto la debilidad inspiratoria como las capacidades espiratorias. (29)

Tanto las técnicas de ventilación mecánica como las técnicas de tos asistida pueden clasificarse en no invasivas o invasivas. Las técnicas se consideran no invasivas cuando los especialistas nos servimos de distintas interfaces que no invaden la vía aérea. Mientras que se consideran invasivas cuando estas se aplican a través de una vía aérea artificial, es decir, a través de un tubo endotraqueal o de una cánula de traqueostomía. Hay que tener en cuenta que el manejo no invasivo de los problemas respiratorios está limitado por la afectación bulbar (30,31) debido a que en los casos de afectación bulbar severa el riesgo de fracaso del manejo no invasivo es muy elevado. (32)

Cuando el paciente es incapaz de mantener una ventilación alveolar efectiva y/o presenta un manejo inefectivo de las secreciones respiratorias de manera no invasiva, está indicada la realización de una traqueostomía. La traqueostomía, conectando el ventilador a la cánula, permite mantener una ventilación adecuada (33) y tener un acceso directo a las secreciones respiratorias en aquellos pacientes que así lo decidan, tras un proceso de decisiones deliberativo, ya que ha demostrado que se trata de una alternativa eficaz y que aumenta la supervivencia de estos pacientes. (24,34) Otras indicaciones para realizar la traqueostomía son el rechazo o mala tolerancia a la VNI o a las técnicas de tos asistida y en aquellos pacientes que necesiten más de 18 horas/día de VNI, salvo que se disponga de la infraestructura y el soporte médico adecuado y/o el paciente prefiera seguir con el manejo no invasivo (35,36).

Según la ley 41/2002 sobre el principio de autonomía, (37) el paciente tiene derecho a conocer de forma comprensible todos los aspectos relacionados con su enfermedad para poder tomar una decisión acorde a sus valores. De este modo, todas las guías clínicas sobre la atención integral del paciente con ELA recogen este aspecto; la decisión de la realización de la traqueostomía debe ser discutida de forma deliberativa y anticipada tanto con el paciente como

con su entorno, para garantizar que la decisión esté basada en la medida de lo posible en las necesidades y recursos del paciente. (34) Para ello, y a lo largo del proceso de enfermedad, además de realizar una valoración clínica para detectar de forma precoz la afectación respiratoria, se debe establecer una comunicación clara y abierta sobre los deseos del paciente, dando información realista sobre el tratamiento e intentando disminuir el impacto emocional sobre el paciente y el entorno. Cuando el paciente decide la no realización de la traqueostomía o no aceptan la situación de dependencia o de síndrome de cautiverio que puede aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, las guías clínicas indican la necesidad de un acompañamiento del proceso de morir basado en el control de síntomas. Estos protocolos garantizan un control de los síntomas a través de la limitación del esfuerzo terapéutico mediante la sedación paliativa (38,39) o, desde hace unos años en España, pueden solicitar la prestación de ayuda a morir o eutanasia (40)

Criterios actuales para el inicio de la VNI en pacientes con ELA y sus limitaciones

Actualmente, no existe un criterio claramente compartido por la comunidad científica que determine el momento de iniciar la VNI en los pacientes con ELA. Sin embargo, existen algunos criterios, tanto clínicos como funcionales, recomendados para establecer el inicio de la VNI.

La VNI está indicada cuando se cumpla al menos uno de los siguientes criterios: $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, TC90 nocturna de al menos 5%, Capacidad Vital Forzada (FVC) $< 50\%$, FVC $< 80\%$ con síntomas de hipoventilación, P_{Imax} y/o SNIP < 40 cmH₂O, P_{Imax} y/o SNIP < 65 cmH₂O con síntomas de hipoventilación (los principales síntomas de hipoventilación son la disnea, la ortopnea, la somnolencia diurna y la cefalea matutina) (41) o en pacientes con una rápida evolución de la enfermedad. (42,43)

A lo largo del tiempo, las recomendaciones sobre cuando iniciar la VNI han ido cambiando y evolucionando en función de la aparición de clínica de fatiga respiratoria y del análisis de las medidas obtenidas en las diversas pruebas de función respiratoria. La reciente guía de la *Canadian Thoracic Society*, (35) concluye que la aparición de ortopnea e hipercapnia diurna constituyen un criterio más fiable que los valores obtenidos de las pruebas de función respiratoria como la FVC, P_{Imax} y SNIP. Del mismo modo, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en su guía para el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedades neuromusculares (44) recomiendan basarse fundamentalmente en la presencia de ortopnea.

El aumento de la debilidad de la musculatura respiratoria se refleja en una reducción de la FVC y las presiones inspiratorias y espiratorias máximas. La FVC expresada en valor absoluto y en % respecto al valor teórico en el momento del diagnóstico, y la caída a medida que avanza la enfermedad son factores pronósticos de la enfermedad. (45,46) A pesar de esto, la curva

sigmoidea que relaciona presión y volumen en el sistema respiratorio relajado, con *compliance* toracopulmonar normal, la caída de la FVC no se produce hasta que la debilidad de los músculos respiratorios es significativa. (47)

Por otro lado, el porcentaje de la FVC respecto a su valor teórico se correlaciona pobremente con la presencia de síntomas respiratorios. (48) La FVC medida en decúbito supino en los pacientes con ELA se correlaciona con la fuerza diafragmática y con síntomas relacionados con hipoventilación; en este sentido una diferencia de más del 25% entre la FVC medida en sedestación y la medida en decúbito supino indica debilidad diafragmática. (49) La P_Imax detecta antes que la FVC la presencia de debilidad diafragmática; valores inferiores a -60 cmH₂O se relacionan con alteraciones electromiográficas a nivel diafragmático y predice la presencia de desaturaciones nocturnas. (50) Sin embargo, estas medidas pueden resultar difíciles de realizar cuando existe debilidad de la musculatura orofacial que impedirá sujetar y sellar bien la boquilla debiendo recurrir en estos casos a la utilización de una máscara oronasal. La presión de *sniff* (SNIP), como alternativa a la P_Imax también se correlaciona con alteraciones electromiográficas en el diafragma y presencia de desaturaciones nocturnas. (51) En los pacientes con afectación bulbar pueden estar alteradas las vías cortico-bulbares generando cierta apraxia que modifique la realización de estos test volitivos tendiendo los resultados obtenidos a infraestimar la fuerza de la musculatura respiratoria. (7)

La debilidad de los músculos inspiratorios hace que disminuya la capacidad inspiratoria y la debilidad de los músculos espiratorios hace que disminuya el volumen espiratorio de reserva. Del mismo modo, disminuye la capacidad vital y la capacidad pulmonar total (TLC). La reducción de la capacidad pulmonar total (TLC) conlleva un aumento de la K_{co} (factor de transferencia por litro de volumen pulmonar, TI / Va). También se observa una disminución de la capacidad vital en función de la postura adquirida, observándose una disminución de la misma al pasar de la sedestación al decúbito. Por todo esto, la capacidad ventilatoria está disminuida afectando a la capacidad de ejercicio. Una caída de FCV de hasta un 30% ya se asocia a alguna consulta médica en relación a esta debilidad. La debilidad muscular que aparece en los pacientes con ELA está caracterizada por el deterioro funcional de músculo no reversible, predisponiendo de este modo a la fatiga muscular. La fatiga muscular aparecerá sobre un músculo debilitado cuando las demandas excedan la capacidad funcional del diafragma. La insuficiencia ventilatoria y, posteriormente, el fallo ventilatorio ocurre por esa disfunción de la musculatura diafragmática. Para intentar anticiparnos a estos eventos es preciso poder realizar una detección precoz de la disfunción muscular y, con ello, quizá poder modificar la evolución, el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con ELA.

En los pacientes con ELA, durante la fase REM del sueño, el diafragma, es incapaz de mantener por sí solo la ventilación, lo que ocasiona caída de la SpO₂ y aumento de la PaCO₂ durante este período de la noche. Durante estos episodios de desaturación la aparición de *arousals* o microdespertares limita la caída de la SpO₂ y el aumento del CO₂ al cambiar la fase de

sueño. Este mecanismo, teóricamente protector frente a la hipoventilación, altera la arquitectura del sueño con una reducción del tiempo total de sueño y una disminución en la eficiencia del sueño. La alteración de la arquitectura del sueño secundaria a los microdespertares desencadenados por las desaturaciones nocturnas da lugar a despertares nocturnos, sensación de sueño no reparador, cefalea matutina, somnolencia diurna, dificultades de concentración o memoria o alteraciones cognitivas. (52) La alteración respiratoria durante el sueño característica y predominante en los pacientes con ELA y secundaria a la debilidad de los músculos respiratorios son los episodios de hipoventilación; estos episodios se traducen en caída de la saturación de oxígeno (SaO₂) y aumento de la PaCO₂. Las desaturaciones por debajo del 90% durante un minuto consecutivo ha mostrado ser un factor indicativo de hipoventilación más sensible que la FVC o la P_Imax. (53) Estos aumentos nocturnos transitorios de la PaCO₂ originan un aumento de los niveles de bicarbonato e hipercloremia incluso con normocapnia diurna. (54) La hipercapnia diurna es un fenómeno tardío en la evolución de la enfermedad. (55)

A medida que la enfermedad progresa, los músculos respiratorios se van debilitando ocasionando que los signos y síntomas de hipoventilación se den durante el día. En esta situación, el uso de la VNI debe de incrementarse durante las horas diurnas incluso llegando a ser necesaria las 24 horas del día. El uso continuo de la VNI permite mantener la situación ventilatoria e incrementar la supervivencia. (33,56) Por lo tanto, la indicación de VNI diurna se establece si la VNI nocturna es efectiva, tal como se había descrito previamente, y si el paciente presenta en vigilia signos o síntomas de hipoventilación y/o hipercapnia. El ajuste de la VNI diurna tendrá como objetivo la resolución de los signos y síntomas de hipoventilación y una PaCO₂ menor de 45 mmHg.

La ecografía diafragmática como criterio de inicio de VNI en personas con ELA

Mantener la capacidad de los músculos inspiratorios es capital para el control y pronóstico de la enfermedad. Es fundamental en el seguimiento y valoración de los pacientes con ELA la detección precoz del fallo de la musculatura diafragmática para anticiparse a la insuficiencia ventilatoria o al fracaso ventilatorio que acaban desarrollando estos pacientes para establecer medidas para la asistencia o sustitución de los músculos respiratorios. Como hemos visto previamente, las pruebas más utilizadas para esto son los test de función pulmonar y el análisis de gases arteriales, pero estas pruebas requieren la colaboración y la coordinación del paciente además de que ninguna ha demostrado ser lo suficientemente exacta como para basarse en ella para la toma de decisiones,.

Como hemos visto en el apartado anterior, la contracción del diafragma va a ocasionar un cambio de presiones necesario para la movilización de un volumen de aire determinado a los pulmones. Sabemos que un diafragma con contracción disminuida va a ocasionar un descenso de la P_{di} (presión diafragmática) (57) y dar lugar a un menor volumen minuto. Por este motivo el

estudio del diafragma a través de la ecografía podría ser un cambio de paradigma en esta patología.

Desde hace décadas, el uso de la ecografía ha demostrado ser útil en multitud de enfermedades y localizaciones del organismo. Pero es en los últimos años cuando su uso se ha generalizado a distintos especialistas y esto, es debido en parte a la reducción del tamaño de los ecógrafos, consiguiendo que sean portátiles, y a la mejora de las imágenes registradas. Permitiendo su utilización a pie de cama y obteniéndose respuestas rápidas a situaciones tanto agudas como crónicas. Bajo esta premisa surge el concepto "Point of Care Ultrasound" o "PoCUS". (58,59) Además, presenta un conjunto de ventajas sobre otras pruebas radiológicas, entre las que destaca la ausencia de radiaciones ionizantes, la accesibilidad de los equipos, la valoración a tiempo real y la posibilidad de realizar las ecografías a pie de cama del paciente. (60,61) Estas características propias permiten que la ecografía sea especialmente útil en niños, embarazadas y pacientes encamados y de difícil movilización.

A día de hoy, la posibilidad de realizar una ecografía torácica a pie de cama del paciente es cada vez más reconocida como una habilidad esencial para los neumólogos, particularmente para la realización de técnicas invasivas, como la realización de una toracocentesis, la colocación de un tubo de drenaje pleural o la punción de adenopatías mediastínicas, pero que también incluye la valoración de la disfunción diafragmática. (62-68) También se ha demostrado que la ecografía diafragmática es una técnica precisa y reproducible. Boussuges et al. (69) reportaron una reproductibilidad intra- e interobservador mayor del 95% para la excursión diafragmática en el sujeto sano. Por otro lado, en el paciente crítico, Vivier et al. (70) también se han obtenido excelentes datos en cuanto a la reproductibilidad tanto intra- como interobservador para las medidas de excursión y grosor diafragmático.

Esto ha permitido que las principales guías ya recomienden su uso para obtener imágenes en tiempo real. (71) Recientemente, la Sociedad Torácica de Australia y Nueva Zelanda ha publicado un posicionamiento alegando la necesidad de crear una nueva competencia específica en ecografía torácica. (72)

Boon et al. (73) establecieron los valores de normalidad para las distintas medidas ecográficas del diafragma de sujetos sanos con intención de utilizarlas como referencia. El grosor diafragmático se considerará normal con un valor mayor a 0.34 cm. En cuanto al ratio de engrosamiento o fracción de acortamiento, según el método utilizado se establece la normalidad si aumenta más de un 20%. (74) En situaciones de normalidad, la contracción del diafragma en inspiración a volumen corriente genera una excursión de 1.5 cm, mientras que durante una inspiración forzada la excursión diafragmática puede alcanzar valores de 10 cm. La excursión diafragmática en pacientes sanos se ha demostrado que es asimétrica, presentando el hemidiafragma izquierdo un valor mayor. Se considera una variación normal en la excursión de ambos hemidiafragmas si entre ellos existe hasta una variación del 50%. (75-77)

De una manera más extensa, el manual de procedimientos sobre la ecografía torácica de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (78) establece diversas cifras como valores de normalidad. Teniendo en cuenta distintos estudios, (73,79-83) concluye que en cuanto al grosor un valor de 0.18 cm puede considerarse el límite inferior de la normalidad. Sobre la fracción de acortamiento, también acepta como normal un acortamiento mayor del 20%. Por último, las recomendaciones que establece como valores normales para la excursión diafragmática se basan en el estudio de Boussuges et al. (69)

La ecografía diafragmática es un procedimiento en expansión. En cuanto a las aplicaciones en las Unidades de Cuidados Intensivos su principal utilidad está en determinar la disfunción diafragmática inducida por la ventilación mecánica que es una patología infraestimada que puede aparecer o no junto con la afectación del resto de musculatura. (84) Esta disfunción llega a afectar hasta un 65% de los pacientes, empeorando el pronóstico y asociándose con un fracaso en la extubación. (85-87) Unos valores de < 10 mm en la excursión diafragmática y engrosamiento menor del 30% sugieren disfunción diafragmática. (88) La ventilación mecánica genera en el diafragma unos cambios estructurales que alteran sus características contráctiles. (89,90) Una disminución de la excursión diafragmática es capaz de predecir el fallo en el destete durante los *trials* de ventilación espontánea. Kim et al. (91) establecieron un punto de corte que era capaz de correlacionarse con el fallo en la liberación de la ventilación mecánica o *weaning*. A pesar de que sí existe literatura en la que la disfunción diafragmática se correlaciona con el fallo en el *weaning*, recientemente Vivier et al. (92) en su artículo publicado en *CHEST* ponen en duda estos resultados. Según su estudio, la disfunción diafragmática medida en cualquiera de los hemidiafragmas no se asocia a un incremento en el riesgo de fallo en la extubación. Vivier et al se apoyan en ciertas limitaciones de los estudios previos, como su carácter unicéntrico o la no sistematización de la ecografía diafragmática antes de la extubación, para dar validez a su estudio en contraposición al resto.

Del mismo modo, la disfunción diafragmática se ha correlacionado con cambios en los parámetros de la función respiratoria en pacientes con enfermedades neuromusculares, en especial pacientes con ELA. El estudio del diafragma mediante la ecografía aporta ciertas ventajas que pueden identificar la insuficiencia ventilatoria en los pacientes con ELA. La disfunción diafragmática también ha sido correlacionada con cambios en las pruebas de funciones respiratorias y con la fuerza de los músculos respiratorios tanto en sujetos sanos (93) como en sujetos afectados por la ELA. (94-96) Hiwatani et al. (94) utilizaron la ecografía diafragmática para estudiar las diferencias entre sujetos sanos y sujetos con diagnóstico de ELA. Demostraron que todos los parámetros ecográficos estaban disminuidos en caso de los pacientes con ELA y, además, existía una correlación con la FCV y una correlación inversamente proporcional con la PaCO₂. En la misma línea, unos años más tarde Fantini et al. (96) correlacionaron las distintas medidas ecográficas con FVC, SNIP y PaCO₂ y Noda Y. con el Vt. (97) Sartucci et al. (98) observaron que las mediciones ecográficas en pacientes con ELA frente a sujetos sanos estaban disminuidas y se correlacionaban con distintas medidas de función respiratoria, en este caso FVC

y FEV1. Pinto et al. (99) consiguieron correlacionar los cambios en el diafragma con la FVC, SNIP, P_lmax y P_Emax, pero excluyendo a aquellos pacientes con ELA de inicio bulbar. Aunque en otro estudio posterior, determinaron que la prueba con una mayor sensibilidad para detectar la progresión de la ELA es la estimulación de nervio frénico. (100) Si bien es cierto esto último, son numerosas las inconvenientes de esta técnica. Primero de todo se trata de un procedimiento invasivo con las complicaciones propias que se derivan de ello. Además, es una técnica dolorosa, requiere un equipamiento específico, no puede realizarse en cualquier ubicación y tampoco está disponible en todos los centros. (101)

Las ventajas de la ecografía en el seguimiento de los pacientes con ELA es la accesibilidad a los equipos, la ausencia de radiaciones, el hecho de que se trate de una prueba indolora y la posibilidad de realizar la prueba en cualquier lugar donde se encuentre el paciente. También nombrar que se trata de un procedimiento sencillo en el que la coordinación necesaria del paciente con el equipo médico es mínima y que no depende de su esfuerzo. Además, hay que tener en cuenta que un paciente con ELA a lo largo de la evolución de la enfermedad va a presentar un deterioro físico, una debilidad muscular y una progresiva afectación bulbar que le puede impedir realizar ciertas pruebas o que su movilización sea más complicada. Sin olvidar una afectación emocional que hace imprescindible la elección de procedimientos que no causen sufrimiento.

Por todo lo expuesto con anterioridad, sabemos que la indicación de ventilación (invasiva o no invasiva) en pacientes con ELA es un punto clave en el seguimiento y la atención de su enfermedad. A día de hoy, disponemos de criterios clínicos y criterios funcionales que en ocasiones no son se ven alterados hasta que la afectación del diafragma ya se ha establecido. Disponer de un criterio capaz de establecer esa indicación previa al deterioro muscular del diafragma podría tener su implicación sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. La ecografía diafragmática se muestra como una herramienta que podría ser utilizada tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con ELA, ya que se adapta a sus necesidades y cualidades distintivas. Disponer de una herramienta sencilla, que pueda ser utilizada en cualquier situación y localización, y sobretodo, una técnica no invasiva que requiera escasa colaboración del paciente, capaz de predecir esa disfunción del diafragma se entiende como fundamental.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

A la vista de la situación actual del conocimiento y teniendo en cuenta la relevancia de la potencial utilidad clínica de este procedimiento diagnóstico en el manejo de los pacientes con ELA, nos planteamos la siguiente hipótesis:

La ecografía diafragmática puede ser útil a la hora de establecer la indicación de VNI en pacientes con ELA.

III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos relacionados con la hipótesis del trabajo son:

- Estudiar si existe asimetría o no de la afectación diafragmática en los pacientes con ELA.
- Estudiar si existen diferencias en las medidas ecográficas en relación al género en los pacientes con ELA.
- Determinar la medida ecográfica del diafragma que presentaba mejor fiabilidad para decidir el inicio de la VNI en los pacientes con ELA.
- Determinar si la ecografía diafragmática era capaz de determinar el fracaso de las terapias no invasivas en los pacientes con ELA.
- Estudiar si existe correlación entre las variables ecográficas y el resto de variables de seguimiento de los pacientes con ELA.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de ELA probable y ELA definitiva (según los criterios revisados de El Escorial) (102) atendidos en nuestra Unidad de Cuidados Respiratorios que fueran mayores de edad, fueran capaces de realizar las pruebas y que aceptasen participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron ser menor de 18 años, diagnóstico de demencia al momento de la inclusión que pudiera interferir con la realización de los procedimientos o con la toma de decisiones, la presencia de otra enfermedad rápidamente progresiva con una expectativa de vida menor de 1 mes o el rechazo a participar en el estudio.

Además de la valoración clínica, funcional, neurológica y ecográfica, se recogieron datos demográficos de los paciente al inicio del seguimiento. Cada paciente fue valorado cada 3 meses con una valoración clínica, ecográfica y funcional como recomiendan las guías. (35,42)

Aspectos éticos

Este estudio cumple los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial según lo establecido en la 18ª Asamblea General (103) y sus enmiendas posteriores. Los procedimientos definidos en el protocolo de este estudio también se han diseñado para garantizar el cumplimiento de los principios de las directrices de BPC de la ICH y de conformidad con la normativa aplicables a este tipo de estudios. El protocolo de nuestro estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) de nuestro hospital (código de registro 2020/065). Se proporcionó a los pacientes información sobre el estudio mediante una hoja de información detallada y explicación verbal. El estudio se comentó con el paciente, quien recibió información escrita y una explicación sobre las implicaciones del estudio, es decir, de los objetivos, los posibles beneficios y riesgos, los inconvenientes y los derechos y responsabilidades del paciente. Se exigió la firma a los pacientes participantes del formulario de consentimiento informado. Este consentimiento podrá ser retirado en cualquier momento.

Valoración clínica:

Incluyó una anamnesis dirigida para detectar signos y síntomas de hipoventilación alveolar. Para valorar el deterioro funcional neurológico se aplicó la escala *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R). (104) En cuanto a la afectación bulbar se utilizó el *Norris bulbar subscore scale* (NBS) y el dominio bulbar de la escala ALSFRS-R. (b-ALSFRS-R) (105)

Valoración funcional

La espirometría (Viasys Healthcare GmbH, Hoechberg, Germany) se realizó usando una pieza bucal. En aquellos pacientes con debilidad severa de la musculatura facial, a fin de evitar fugas, se usó una máscara oronasal (King Mask; King System, Noblesville, IN). FVC en sedestación, FVC en decúbito, FEV1 y FEV1/FVC se registraron de acuerdo a la guía de las Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) y sus valores recomendados. (106) La presión máxima inspiratoria (PImax) y la presión máxima espiratoria (PEmax) se midió (MicroRPM, Micro Medical, Rochester, Kent, United Kingdom) de acuerdo a la técnica de Black and Hyatt (107). La capacidad tusígena fue evaluada con un neumotacógrafo (Viasys Healthcare GmbH, Hoechberg, Germany) y una máscara oronasal (Martin Vecino, Madrid, Spain) como está descrito en estudios anteriores. (30) La medida recogida del pico flujo de tos (PCF) fue la más elevada tras, al menos, 3 maniobras de tos después de una inspiración profunda con menos de un 5% de variabilidad entre ellas. La capacidad insuflatoria máxima (MIC) se evaluó como está descrito en estudios anteriores. (30) La tos asistida manual (PCF-MIC) se midió con el neumotacógrafo conectado a la máscara y al resucitador manual con el fin de alcanzar la MIC. La tos asistida mecánicamente (PCF-MIE) se midió con el neumotacógrafo conectado a la máscara y a un dispositivo de in-exsuflación mecánica. El dispositivo de in-exsuflación mecánica se ajustó a +40 cmH20 en la presión de insuflación, tiempo de insuflación de 2 segundos, -40 cmH20 en la presión de exsuflación, tiempo de exsuflación de 3 segundos y pausa de 1 segundo entre ciclos. (CoughAssist E70, Philips Respironics, Murrysville, Pennsylvania)

Valoración ecográfica del diafragma:

La valoración ecográfica del diafragma se realizó por parte de los investigadores de acuerdo a los métodos recomendados. (78,108) Para ello se utilizó un ecógrafo LOGIQ F6 (GE healthcare, GE Medical Systems, (China) CO.LTD.)

- Grosor diafragmático

Se realizaron las medidas sobre ambos hemidiafragmas. El paciente se colocó en decúbito supino con la cabecera a 30-45° de inclinación. Para el estudio del grosor diafragmático se utilizó una sonda lineal de alta frecuencia de entre 7-18 MHz en modo B. La sonda se colocó en la línea axilar anterior a la altura del octavo y noveno espacio intercostal para visualizar la zona de aposición del diafragma. Se visualizará como una franja hipoecogénica entre dos líneas hiperecogénicas. Se tomaron dos medidas del grosor diafragmático, una en espiración forzada y otra en inspiración forzada. Para el cálculo de la variación de la fracción de acortamiento diafragmático se utilizará la siguiente fórmula. Fracción de acortamiento = [(grosor final insp - grosos final esp) / grosor final esp] x 100

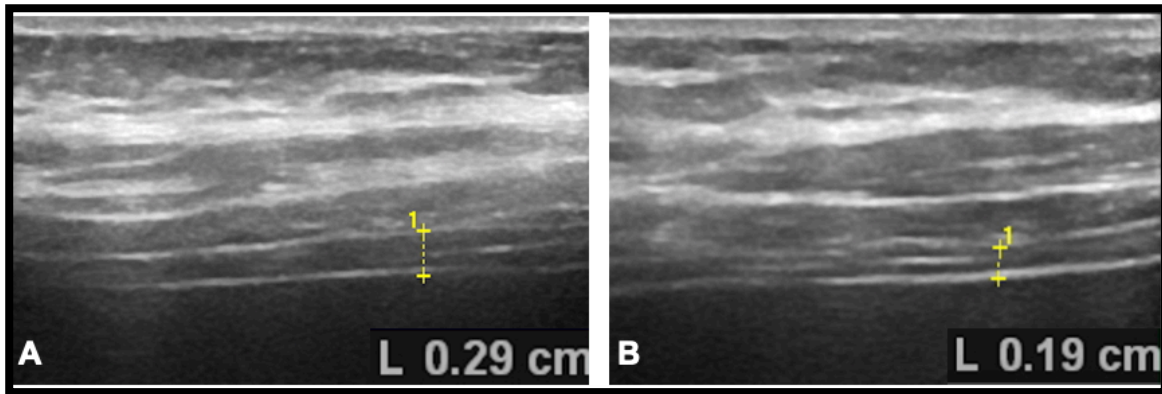


Imagen 1. A) Grosor diafragmático inspiratorio del hemidiafragma derecho. B) Grosor espiratorio del hemidiafragma derecho.

- Excursión diafragmática

Se realizaron las medidas sobre ambos hemidiafragmas. Para el estudio de la movilidad diafragmática se utilizó una sonda convexa de entre 3.5-5 MHz. El paciente se colocó en decúbito supino con la cabecera a 30-45° de inclinación. En ambos lados, el diafragma se visualizó como una línea curva hiperecogénica. Sobre el hemidiafragma derecho, el abordaje fue subcostal, colocando la sonda entre las líneas medio-clavicular y antero-axilar. Se dirigió la sonda hacia medial, craneal y dorsal para alcanzar el pilar posterior del hemidiafragma. Sobre el hemidiafragma izquierdo, la sonda se posicionó en zona subcostal o intercostal inferior, colocando la sonda entre las líneas medio-axilares y anterior o a nivel medio-clavicular. La sonda se dirigió de manera similar al hemidiafragma derecho para visualizar el tercio posterior del hemidiafragma. Tras localizar el hemidiafragma correspondiente, pasamos al modo M y con una velocidad de barrido lo más lenta posible, realizamos la medición de la excursión diafragmática. Para la medición de la excursión diafragmática se realizó una línea vertical que unía la base de la curva inspiratoria y el pico de la curva inspiratoria.

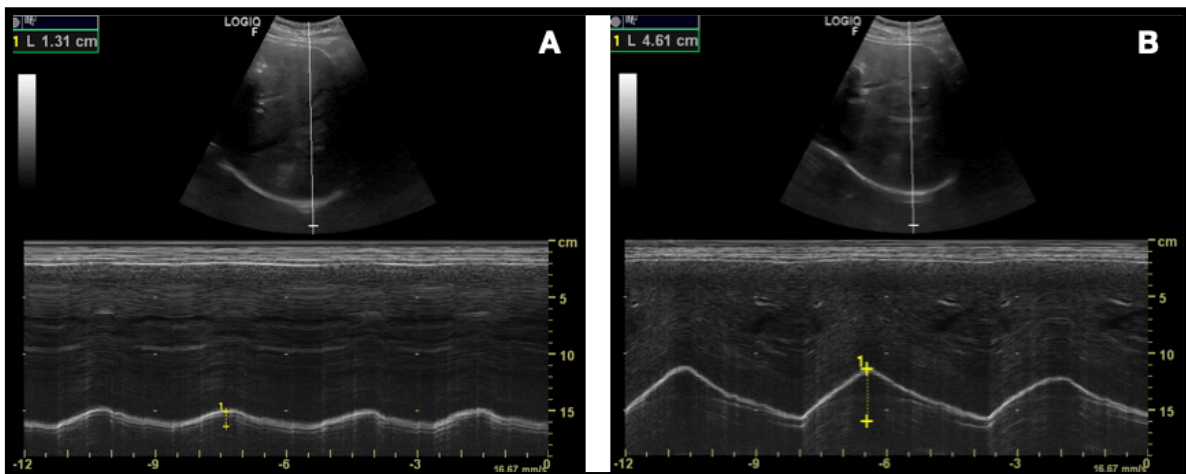


Imagen 2. A) Excursión diafragmática a volumen corriente del hemidiafragma derecho. B) Excursión diafragmática máxima del hemidiafragma derecho.

Análisis estadístico

Los diferentes estudios muestran que utilizando los criterios funcionales de inicio de la VNI en los pacientes con ELA, alrededor de un 45% de los pacientes presentan alteraciones en el diafragma sin que se cumplan los criterios de inicio de la VNI. Tomando como objetivo reducir ese porcentaje a 20% y asumiendo un error de 5%, una potencia estadística de 90% para detectar diferencias y unas pérdidas de pacientes durante el estudio de 5%, el tamaño muestral calculado es de 75 pacientes. Los datos de las variables continuas y de distribución normal se expresarán como media + desviación estándar, y las variables dicotómicas y categóricas con porcentajes. Aquellas variables continuas y sin distribución normal se expresarán como mediana y rangos intercuartiles. Las variables con distribución normal se compararán utilizando el t-test de Student y el test de Mann Whitney para las variables sin distribución normal. Las variables cualitativas se compararán utilizando el test de chi cuadrado. Con el objetivo de estudiar los factores asociados al uso de ventilador a través del tiempo se utilizó un modelo lineal generalizado mixto. Las relaciones de las variables se establecerán mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para valorar la utilidad de los diferentes parámetros medidos con la ecografía diafragmática en la indicación de VNI se realizará el test de regresión logística simple y posteriormente múltiple. Se utilizará las curvas de Característica Operativa del Receptor (curva ROC) para identificar el punto de corte de los diferentes parámetros obtenidos por ecografía diafragmática que indique el inicio de la VNI. Se tomará como significativo un valor de p menor de 0.05.

Protección de datos

El equipo investigador se comprometió al cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (109) y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). (110) El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustó a lo dispuesto en esta ley. El acceso a su información personal identificada quedó restringido al investigador principal del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y al CEIm y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Los datos se recogieron en un fichero de investigación del centro, y se trataron única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

V. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 95 pacientes consecutivos, con una edad media de 65,49 +/- 10,37 años, siendo 53 (55,8%) hombres y 42 (44,2%) mujeres, atendidos en nuestra Unidad de Cuidados Respiratorios. Por lo que respecta al tipo de inicio, un total de 62 (65,3%) debutaron en la forma espinal de la enfermedad y 33 (34,7%) en su forma bulbar.

Al momento de la inclusión los pacientes:

Los pacientes habían iniciado síntomas 28,18 +/- 28,06 meses y habían sido diagnosticados 13,99 +/- 24,19 meses antes de la visita inicial. 54 (56,8%) pacientes eran portadores de ventilación mecánica no invasiva. De los portadores de ventilación mecánica, 34 (35,8%) la usaban de forma nocturna, 7 (7,4%) las usaban entre 8 y 12 horas, 10 (10,5%) la usaban entre 12 y 18 horas y 3 (3,2%) más de 18 horas. 64 (67,4%) pacientes se les había prescrito ayudas mecánicas para la tos y 22 (23,2%) eran recibían alimentación a través de sonda PEG. En cuanto a las escalas neurológicas, los pacientes presentaban los siguientes valores, 29,77 +/- 9,64, 8,06 +/- 3,80 y 23,85 +/- 11,93 para ALSFRS-R, b-ALSFRS-R y NBS respectivamente. En la tabla 1 observamos las variables recogidas durante el seguimiento de los pacientes y el número de variables recogidas en cada visita. Cada visita, tal como se describe en el apartado de material y métodos, se realizó cada 3 meses. Desde la visita inicial (V0) hasta la última realizada (V9), esto conlleva un seguimiento máximo de algunos casos de hasta 27 meses. En la tabla 2 observamos las mediciones de todas las variables en cada una de las visitas en forma de media +/- desviación estándar.

X	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
ALSFRSR	94	42	24	18	13	13	6	1	3	2
ALSFRSRBulb	81	41	25	18	13	16	6	2	2	2
NBS	94	44	27	18	13	16	6	2	3	2
FVC(l)	86	37	21	16	12	9	5	2	2	2
FVCporc	82	37	19	15	11	9	5	2	2	2
FVCd	53	23	12	10	8	5	3	2	0	0
FEV1ml	65	27	18	13	10	9	5	2	2	2
FEV1porc	58	25	16	12	10	9	5	2	2	2
IT	68	28	18	14	11	9	4	2	2	2
PCF	86	39	21	15	10	9	5	2	3	2
PVT	65	28	15	13	10	7	5	2	2	2
MIC	71	30	17	14	9	8	5	2	2	2
PCFMIC	71	30	18	14	9	7	5	2	2	2
PCFMIE	72	31	19	14	9	8	5	2	2	2
p1max	79	39	21	16	11	9	5	2	2	2
pemax	76	35	20	15	10	8	5	2	2	2
snip	76	36	21	16	10	9	5	2	2	2
pH	82	30	18	15	10	10	6	2	1	2
pCO2	82	30	19	15	9	10	6	2	1	2
pO2	78	30	18	14	9	10	5	2	1	2
HCO3	79	30	18	15	9	9	6	2	1	2
sO2	78	26	17	14	9	9	6	2	1	2
DTinspDer	94	33	26	17	14	15	6	3	3	2
DTEspDer	94	34	26	17	14	15	6	3	3	2
FracAcortDer	93	35	25	17	15	15	7	3	3	2
ExcVtDer	87	33	25	17	14	12	6	3	2	0
ExcMaxDer	88	33	22	15	13	12	6	3	2	0
DTinspIzq	86	33	22	16	12	13	5	2	3	2
DTEspIzq	84	33	21	16	13	13	5	2	3	2
FracAcortIzq	84	35	20	16	13	13	5	2	3	2
ExcVtIzq	79	29	19	13	9	10	5	2	3	2
ExcMaxIzq	78	25	19	14	8	9	4	2	3	2

Tabla 1. Visitas (V0 - V9) y variables recogidas en cada una de ellas.

ALSFRSR = Escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica; ALSFRSRBulb = Dominio bulbar de la escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica; NBS = subscore bulbar de la escala Norris; FVC(l) = capacidad vital forzada (litros); FVCporc = capacidad vital forzada (porcentaje); FEV1 = volumen espirado en el primer segundo de la espiración forzada; IT = índice de Tiffeneau; PCF = pico flujo de tos; MIC = máxima capacidad de insuflación; PCFMIC = pico flujo de tos asistido manualmente; PCFMIE = pico flujo de tos asistido mecánicamente; P1max = presión inspiratoria máxima; PEmax = presión espiratoria máxima; snip = test de sniff; pH = potencial de hidrógeno; PaCO2 = presión parcial de dióxido de carbono; PaO2 = presión parcial de oxígeno; DTinspDer = grosor diafragmático inspiratorio del hemidiafragma derecho; DTEspDer = grosor diafragmático espiratorio del hemidiafragma derecho; FracAcortDer = fracción acortamiento del hemidiafragma derecho; ExcVtDer = excursión diafragmática a volumen corriente del hemidiafragma derecho; ExcMáxDer = excursión diafragmática máxima del hemidiafragma derecho; DTinspIzq = grosor diafragmático inspiratorio del hemidiafragma izquierdo; DTEspIzq = grosor diafragmático espiratorio del hemidiafragma izquierdo; FracAcortIzq = fracción acortamiento del hemidiafragma izquierdo; ExcVtIzq = excursión diafragmática a volumen corriente del hemidiafragma izquierdo; ExcMáxIzq = excursión diafragmática máxima del hemidiafragma izquierdo.

	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
FVC (l)	1,93 +/- 1,22	1,86 +/- 1,15	1,75 +/- 1,18	1,58 +/- 1,22	1,86 +/- 0,96	1,65 +/- 1,00	1,13 +/- 0,47	1,83 +/- 0,82	1,12 +/- 0,74	0,38 +/- 0,00
FVC (%)	56,63 +/- 28,08	58,51 +/- 30,89	55,00 +/- 23,95	49,33 +/- 29,93	55,18 +/- 29,28	49,00 +/- 28,11	37,00 +/- 16,43	57,00 +/- 7,07	28,50 +/- 17,67	23,00 +/- 0,00
PCF (l/s)	3,94 +/- 2,47	3,94 +/- 2,23	3,38 +/- 1,99	3,36 +/- 2,91	3,44 +/- 2,41	3,26 +/- 1,97	2,61 +/- 1,22	5,16 +/- 2,77	2,38 +/- 0,76	1,67 +/- 0,00
pimax	-32,51 +/- 25,08	-33,00 +/- 26,20	-31,33 +/- 20,60	-31,93 +/- 35,98	-24,36 +/- 22,93	-21,11 +/- 10,51	-19,40 +/- 19,56	-54,00 +/- 56,56	-34,50 +/- 36,06	-13,00 +/- 0,00
pemax	49,60 +/- 36,56	48,77 +/- 39,37	41,00 +/- 24,10	44,80 +/- 40,39	56,90 +/- 44,71	30,25 +/- 19,78	28,20 +/- 29,62	68,50 +/- 75,66	60,00 +/- 53,74	12,00 +/- 0,00
snip	-32,68 +/- 22,76	-31,38 +/- 21,15	-28,57 +/- 18,83	-33,93 +/- 32,67	-23,09 +/- 21,75	-20,88 +/- 7,81	-30,20 +/- 27,15	-62,50 +/- 55,86	-45,50 +/- 33,23	-11,00 +/- 0,00
pH	7,42 +/- 0,02	7,42 +/- 0,02	7,42 +/- 0,02	7,43 +/- 0,02	7,43 +/- 0,01	7,42 +/- 0,03	7,44 +/- 0,02	7,46 +/- 0,02	7,43 +/- 0,00	7,50 +/- 0,00
PaCO2	40,82 +/- 5,63	38,96 +/- 4,21	40,26 +/- 5,28	38,93 +/- 3,10	39,00 +/- 4,12	42,50 +/- 8,36	38,16 +/- 4,02	31,50 +/- 4,94	39,00 +/- 0,00	42,00 +/- 0,00
PaO2	84,52 +/- 21,73	83,96 +/- 9,06	82,50 +/- 12,50	85,14 +/- 9,45	89,88 +/- 9,40	81,20 +/- 7,72	81,00 +/- 6,59	92,00 +/- 18,38	69,00 +/- 0,00	69,00 +/- 0,00
HCO3	26,83 +/- 3,54	25,26 +/- 2,69	25,66 +/- 2,70	24,86 +/- 2,53	25,66 +/- 2,50	26,66 +/- 3,67	25,50 +/- 2,58	23,50 +/- 0,70	25,00 +/- 0,00	31,50 +/- 0,70
Dtinsp (cm)	0,29 +/- 0,08	0,27 +/- 0,07	0,24 +/- 0,06	0,23 +/- 0,04	0,22 +/- 0,03	0,23 +/- 0,03	0,30 +/- 0,06	0,23 +/- 0,06	0,28 +/- 0,03	0,20 +/- 0,00
Dtesp (cm)	0,21 +/- 0,05	0,20 +/- 0,03	0,18 +/- 0,04	0,17 +/- 0,03	0,17 +/- 0,03	0,18 +/- 0,02	0,22 +/- 0,04	0,17 +/- 0,05	0,20 +/- 0,01	0,16 +/- 0,00
Frac acort (%)	36,06 +/- 18,90	34,20 +/- 20,58	30,84 +/- 13,62	31,82 +/- 19,54	29,20 +/- 11,76	29,46 +/- 7,71	34,42 +/- 18,69	32,33 +/- 9,29	34,33 +/- 14,97	24,50 +/- 0,70
ExcVt (cm)	1,23 +/- 0,56	1,37 +/- 0,63	1,09 +/- 0,34	1,26 +/- 0,58	1,17 +/- 0,45	1,16 +/- 0,42	1,06 +/- 0,44	1,09 +/- 0,15	1,71 +/- 1,46	-
ExcMáx (cm)	2,55 +/- 1,39	2,82 +/- 1,67	2,21 +/- 0,87	2,50 +/- 1,33	2,42 +/- 1,45	2,06 +/- 0,094	2,35 +/- 1,41	1,95 +/- 0,60	3,56 +/- 3,02	-

Tabla 2. Media y desviación estándar de las variables de función pulmonar, gasométricas y ecográficas (hemidiafragma derecho).

FVC(l) = capacidad vital forzada (litros); FVCporc = capacidad vital forzada (porcentaje); PCF = pico flujo de tos; PImax = presión inspiratoria máxima; PEmax = presión espiratoria máxima; snip = test de sniff; pH = potencial de hidrógeno; PaCO2 = presión parcial de dióxido de carbono; PaO2 = presión parcial de oxígeno; Dtinsp = grosor diafragmático inspiratorio; DTesp = grosor diafragmático espiratorio; FracAcort = fraccion acortamiento; ExcVt = excursión diafragmática a volumen corriente; ExcMáx = excursión diafragmática máxima.

A continuación se representa gráficamente cómo evolucionan las distintas variables ecográficas, de función respiratoria y neurológicas que se recogen de estos pacientes durante el seguimiento.

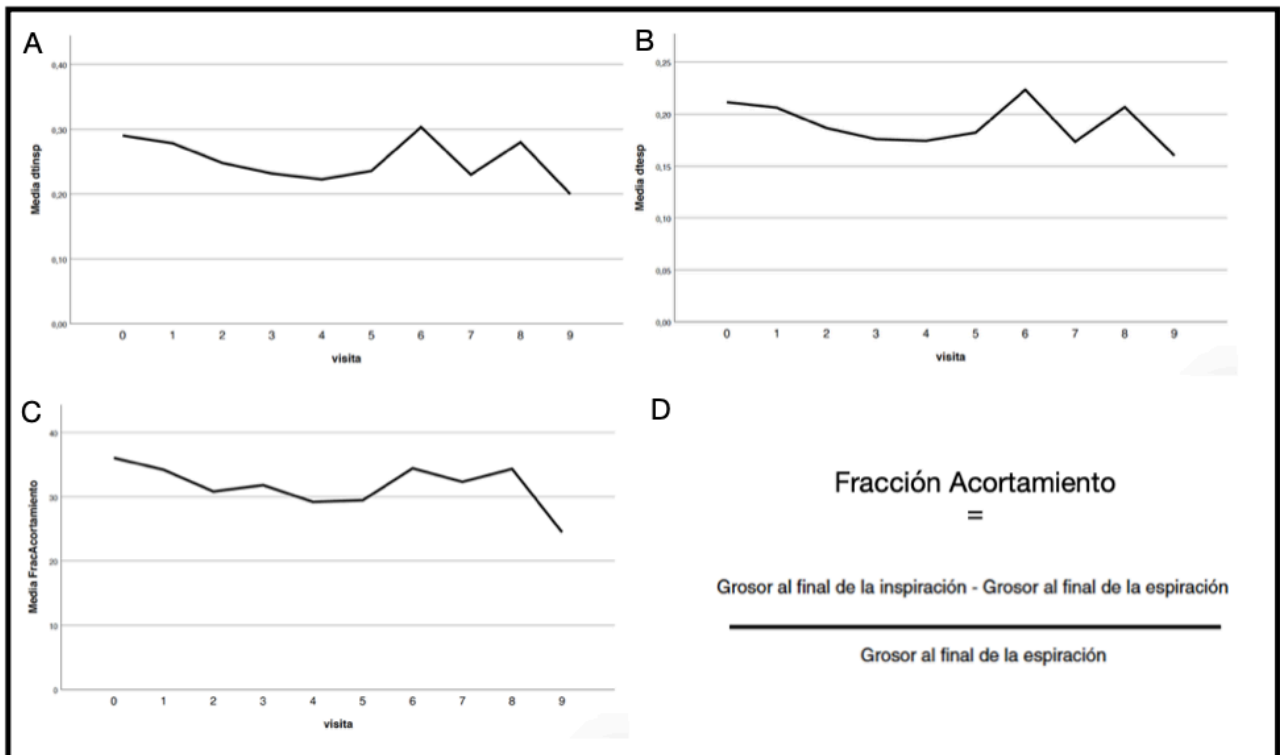


Figura 1. Evolución de la media de las distintas variables ecográficas. En el eje X tenemos representadas las distintas visitas (V0 a V9), en el eje Y tenemos las variables ecográficas. A) Media del grosor inspiratorio, expresada en cm. B) Media del grosor espiratorio, expresada en cm. C) Media de la fracción de acortamiento, expresada en porcentaje. D) Ecuación para calcular la fracción de acortamiento.

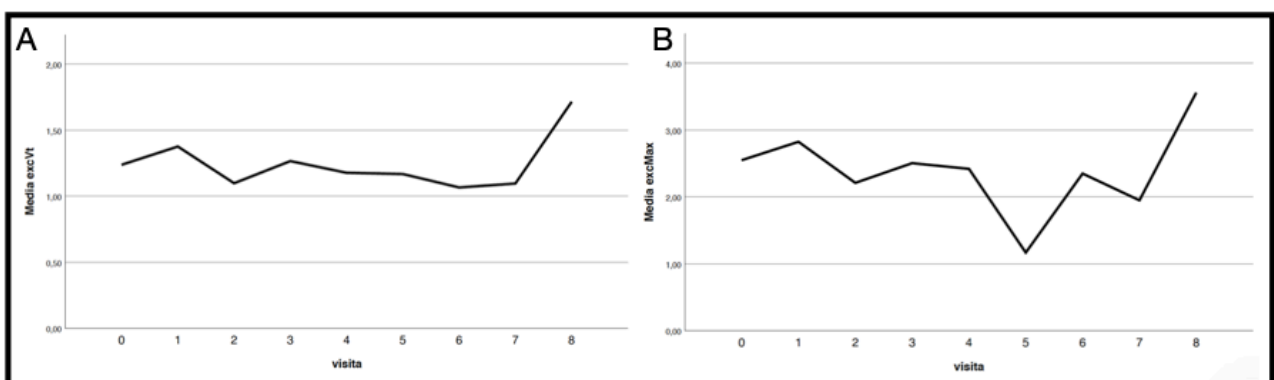


Figura 2. Evolución de la media de las distintas variables ecográficas. En el eje X tenemos representadas las distintas visitas (V0 a V9), en el eje Y tenemos las variables ecográficas. A) Media de la excursión a volumen corriente, expresada en cm. B) Media de la excursión máxima, expresada en cm.

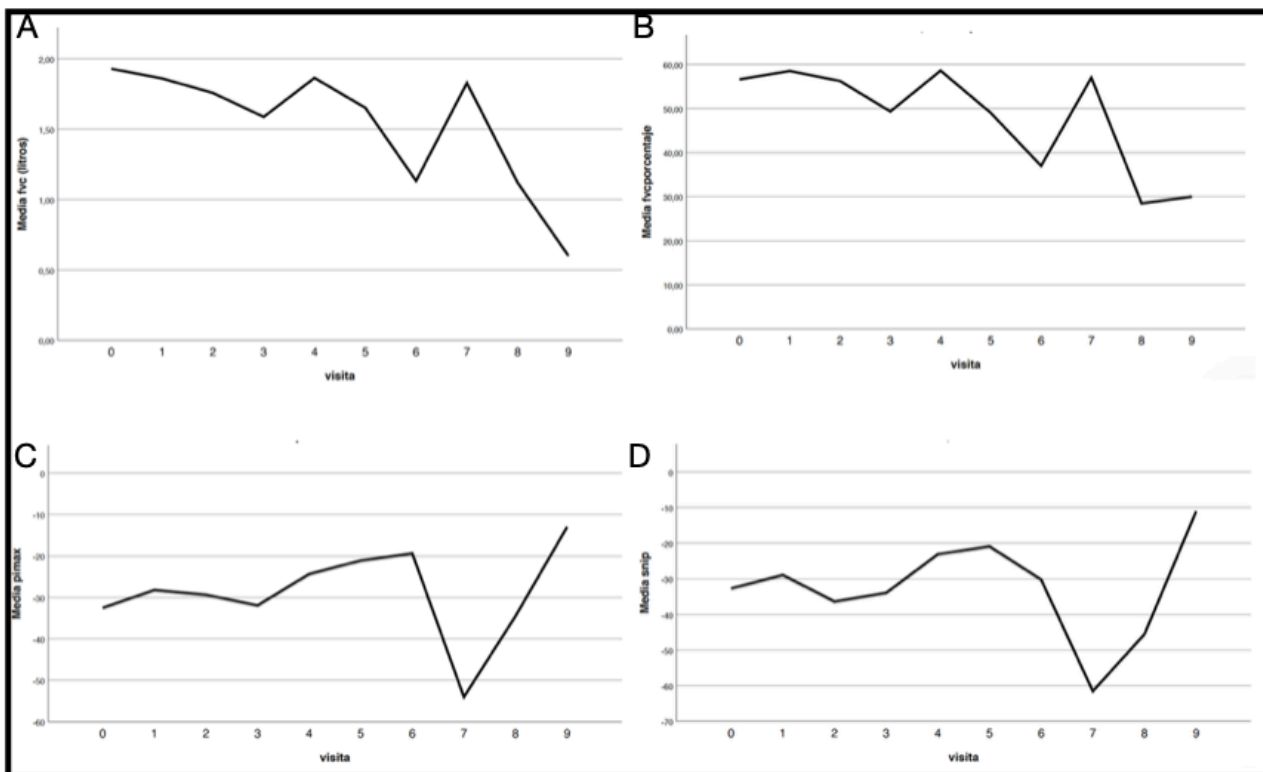


Figura 3. Evolución de la media de las distintas variables de función pulmonar. En el eje X tenemos representadas las distintas visitas (V0 a V9), en el eje Y tenemos las variables de función pulmonar. A) Media de la FVC, expresada en litros. B) Media de la FVC, expresada en porcentaje. C) Media de la Pimax, expresada en cmH2O. D) Media de SNIP, expresada en cmH2O.

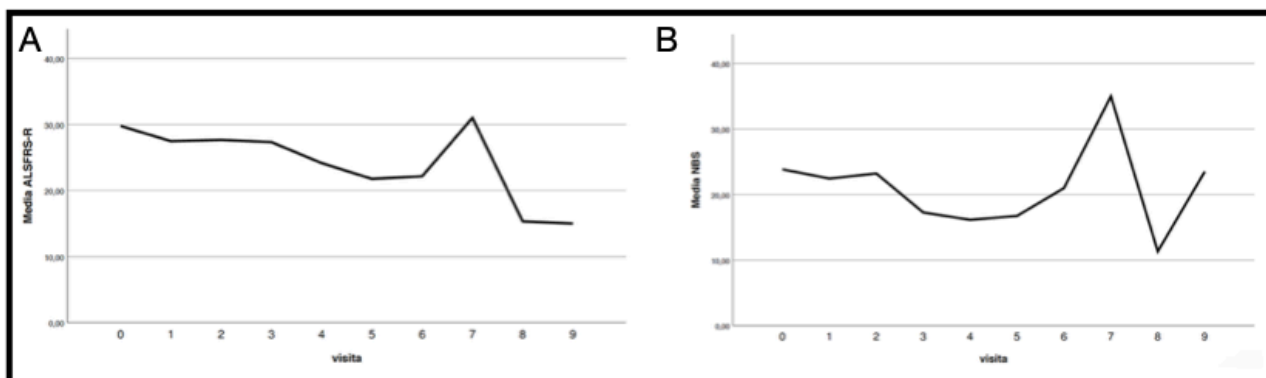


Figura 4. Evolución de la media de las variables neurológicas. En el eje X tenemos representadas las distintas visitas (V0 a V9), en el eje Y tenemos la puntuación obtenida en las distintas escalas neurológicas. A) Media de la escala ALSFRS-R. B) Media de la escala NBS.

Variables ecográficas

En esta ocasión, vemos representadas gráficamente como, las distintas variables ecográficas, que se recogen de estos pacientes durante el seguimiento, evolucionan durante las visitas de seguimiento y, en función del color y la morfología con la que se haya trazado la línea, nos indicará si el paciente es portador de VNI o no en el momento de la medición.

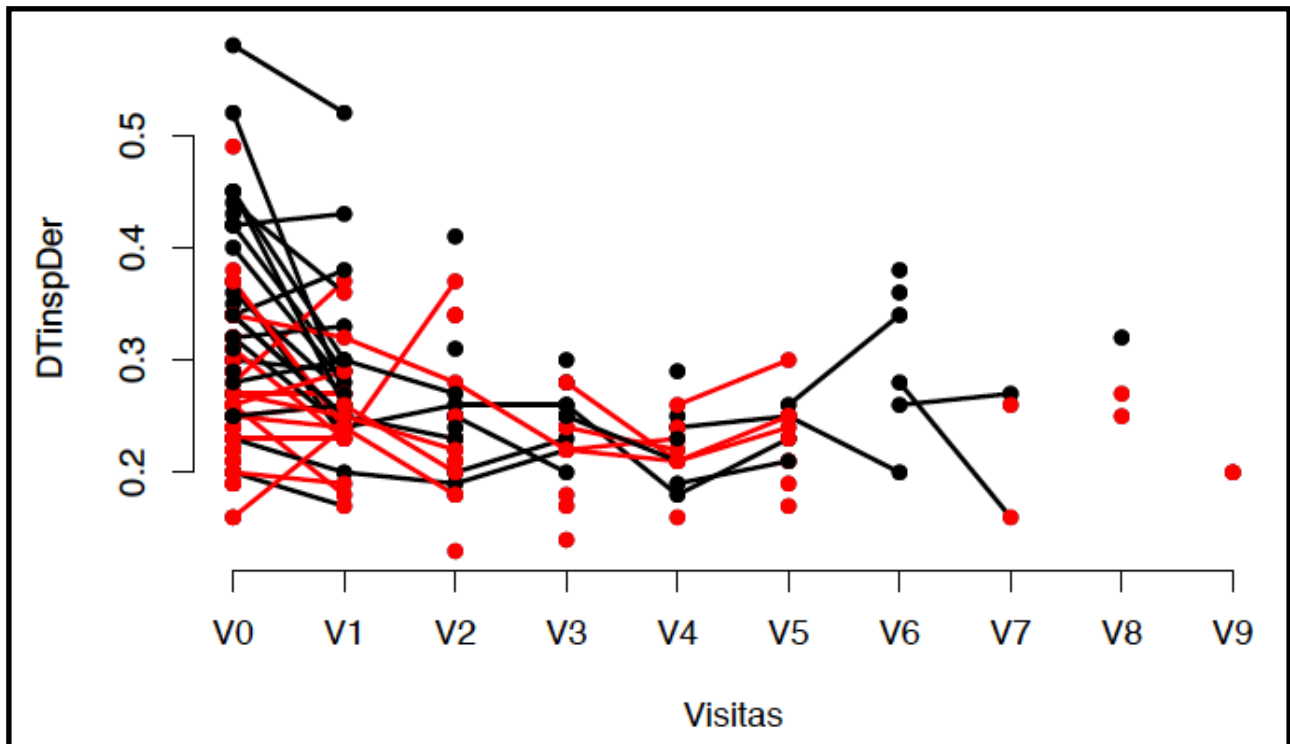


Figura 5. Evolución del grosor diafragmático inspiratorio derecho durante las visitas del estudio. DTinspDer = grosor diafragmático inspiratorio derecho; V0 - V9 = visitas; punto rojo = portador VNI; punto negro = no es portador de VNI; línea continua roja = portador de VNI entre las distintas visitas; línea continua negra = no portador de VNI entre las distintas visitas.

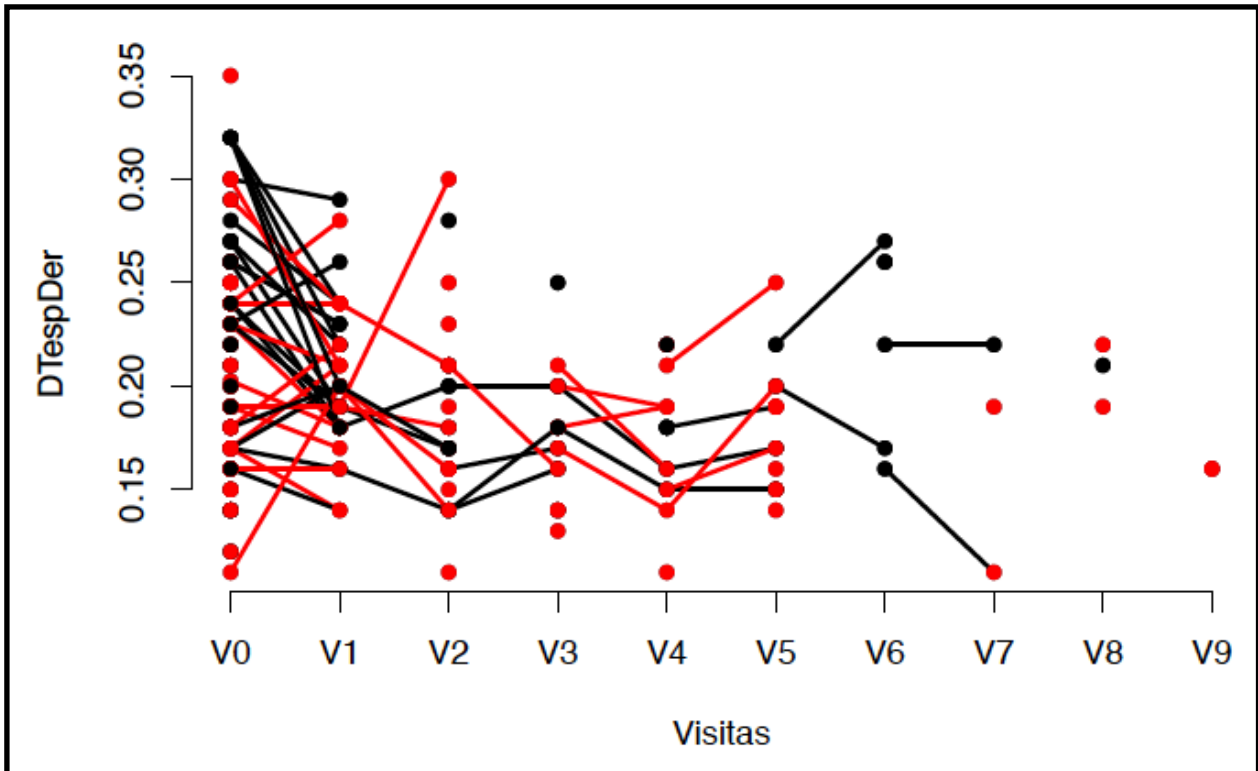


Figura 6. Evolución del grosor diafragmático espiratorio derecho durante las visitas del estudio. DTespDer = grosor diafragmático espiratorio derecho; V0 - V9 = visitas; punto rojo = portador VNI; punto negro = no es portador de VNI; línea continua roja = portador de VNI entre las distintas visitas; línea continua negra = no portador de VNI entre las distintas visitas.

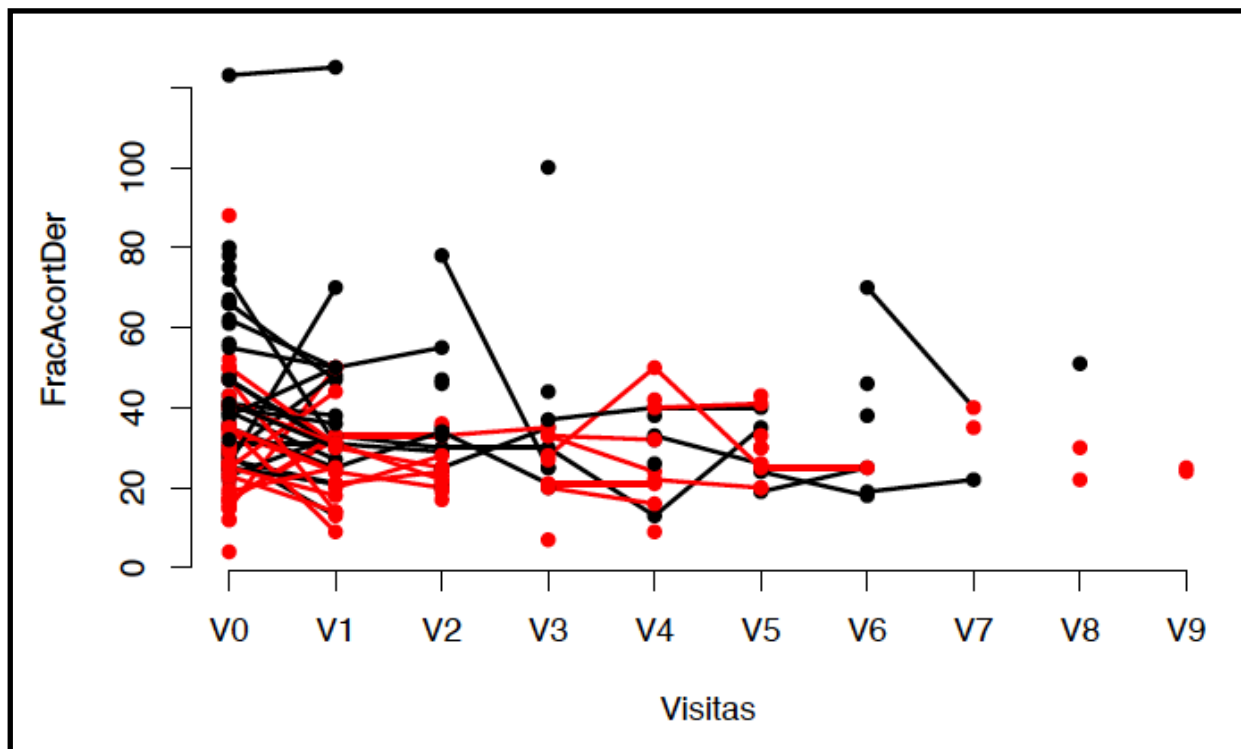


Figura 7. Evolución de la fracción de acortamiento derecha durante las visitas del estudio. FracAcortDer = Fracción de acortamiento derecha; V0 - V9 = visitas; punto rojo = portador VNI; punto negro = no es portador de VNI; línea continua roja = portador de VNI entre las distintas visitas; línea continua negra = no portador de VNI entre las distintas visitas.

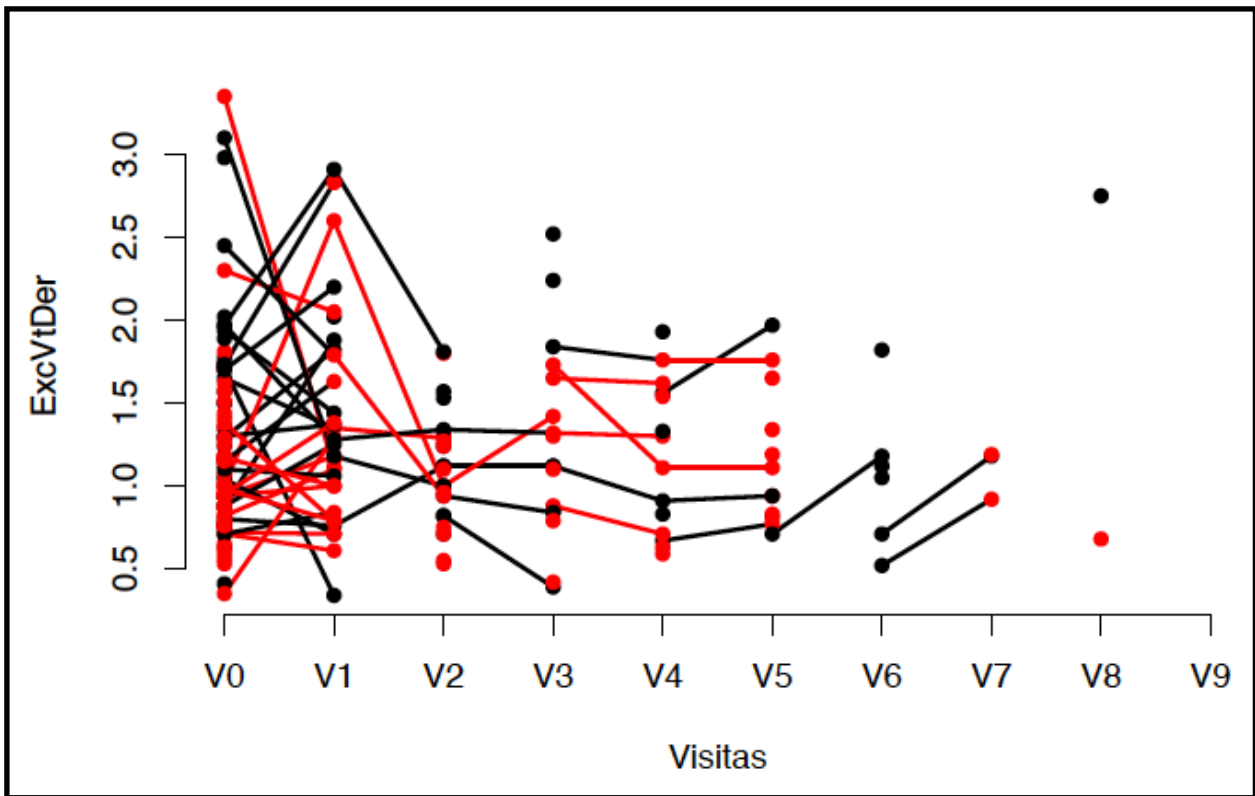


Figura 8. Evolución de la excursión diafragmática derecha a volumen corriente durante las visitas del estudio.

ExcVtDer = Excursión diafragmática derecha a volumen corriente; V0 - V9 = visitas; punto rojo = portador VNI; punto negro = no es portador de VNI; línea continua roja = portador de VNI entre las distintas visitas; línea continua negra = no portador de VNI entre las distintas visitas.

Diferencia entre hemidiafragmas

Para determinar si existen diferencias entre las mediciones de ambos hemidiafragmas se usó un test no paramétrico (Wilcoxon). Además, como también se puede observar, no en todos los casos pudimos hacer el análisis estadístico ya que hay algunos casos en los que tenemos 0 datos registrados. Por lo general, obtuvimos un p-valor > 0.05 para cada una de las visitas y las variables ecográficas de cada hemidiafragma. (Tabla 3-12) Es cierto que en algunos casos aislados no fue así pero, globalmente, sí se cumple. Por lo tanto, podemos asumir con los datos obtenidos que las mediciones en ambos hemidiafragmas son iguales. Esto nos permitirá simplificar el método estadístico de nuestro estudio ya que al no haber detectado diferencias entre las mediciones de ambos diafragmas utilizaremos las mediciones del hemidiafragma derecho ya que son más fáciles de obtener. Este punto será tratado con mayor profundidad en el apartado de discusión.

Diferencias en relación al género

Quisimos evaluar si existían diferencias en las variables ecográficas del hemidiafragma derecho entre hombres y mujeres de nuestra muestra (V0, n = 53 hombres, n = 42 mujeres). Inicialmente realizamos una prueba de normalidad (en este caso Test Shapiro-Wilk) para ambas poblaciones a estudio. Los resultados indicaban que los datos de los hombres seguían una distribución normal ($p < 0,001$), mientras que los datos de las mujeres no presentaban normalidad ($p = 0,182$). Debido a esta diferencia en la distribución, se utilizó una prueba no paramétrica (Test de Mann-Whitney U) para comparar las medianas entre ambos grupos. Para visualizar las diferencias en las variables ecográficas en relación al género de los pacientes se generaron los siguientes diagramas de cajas. (Figura 10)

Los resultados de la prueba indican que:

- Los hombres presentaron una mediana del grosor diafragmático inspiratorio de 0,28 cm (IQR: 0,09) y las mujeres de 0,20 cm (IQR: 0,07). La prueba de Mann-Whitney U indicó que no habían diferencias entre géneros ($U = 1013,00$, $p = 0,547$)
- Los hombres presentaron una mediana del grosor diafragmático al final de la inspiración de 0,21 cm (IQR: 0,11) y las mujeres de 0,26 cm (IQR: 0,10). La prueba de Mann-Whitney U indicó que no habían diferencias entre géneros ($U = 964,50$, $p = 0,331$)
- Los hombres presentaron una mediana de la fracción de acortamiento de 30% (IQR: 17,00) y las mujeres de 33% (IQR: 19,00). La prueba de Mann-Whitney U indicó que no habían diferencias entre géneros ($U = 964,50$, $p = 0,432$)
- Los hombres presentaron una mediana de la excrusión diafragmática a volumen corriente de 1,16 cm (IQR: 0,79) y las mujeres de 1,05 cm (IQR: 0,68). La prueba de Mann-Whitney U indicó que no habían diferencias entre géneros ($U = 826,50$, $p = 0,350$)
- Los hombres presentaron una mediana de la excrusión diafragmática a inspiración máxima de 2,41 cm (IQR: 1,73) y las mujeres de 1,92 cm (IQR: 1,66). La prueba de Mann-Whitney U indicó que no habían diferencias entre géneros ($U = 765,00$, $p = 0,110$)

Como podemos observar y tal como hemos dicho previamente en este apartado no se observan diferencias significativas en ninguna de las variables ecográficas en relación al género.

Correlación entre las variables ecográficas y las variables de función respiratoria

Otro de los objetivos secundarios de este estudio es determinar si existe, y si existe en qué grado, correlación entre las distintas variables ecográficas y las variables de función respiratoria. Las variables de función respiratoria con las que queremos determinar la correlación son las siguientes:

> FVC (l), FVC (%), PCF, MIC, PCFMIC, PCFMIE, PImax, PEmax y SNIP.

La correlación de estas variables respiratorias las queremos establecer con las siguientes variables ecográficas:

> D_{tinsp}, D_{tesp}, FracAcort, ExcV_t y ExcMáx.

Como hemos reflejado en el apartado de “diferencias entre hemidiafragmas” al no existir diferencias en las mediciones entre los hemidiafragmas, las variables ecográficas que utilizaremos para en análisis estadístico serán las obtenidas en el hemidiafragma derecho

Se evaluó la normalidad de las variables a través del test Shapiro-Wilk. (Tabla 13) Los resultados indican que la variable FVC (porcentaje) sigue una distribución normal mientras que el resto no lo hacen. Dados nuestros resultados para el cálculo de la correlación entre las variables de función pulmonar y las variables ecográficas utilizamos la correlación de Spearman ya que no requiere de una distribución normal y es un método seguro para explorar variables con características mixtas.

	V0FVCml	V0FVCporc	V0PCF	V0MIC	V0PCFMIC	V0PCFMIE	V0pemax	vopimaxneg	vosnipneg	V0DTinspDer	V0DTespDer	V0FracAcortDer	V0ExcVtDer	V0ExcMaxDer
V0FVCml	1	0.897	0.884	0.917	0.892	0.75	0.768	-0.772	-0.739	0.423	0.285	0.349	0.175	0.445
V0FVCporc	0.897	1	0.862	0.806	0.834	0.694	0.723	-0.775	-0.733	0.464	0.316	0.39	0.134	0.362
V0PCF	0.884	0.862	1	0.842	0.95	0.838	0.761	-0.778	-0.771	0.426	0.307	0.299	0.207	0.401
V0MIC	0.917	0.806	0.842	1	0.861	0.789	0.709	-0.734	-0.67	0.332	0.244	0.292	0.172	0.392
V0PCFMIC	0.892	0.834	0.95	0.861	1	0.829	0.767	-0.754	-0.756	0.455	0.343	0.336	0.215	0.372
V0PCFMIE	0.75	0.694	0.838	0.789	0.829	1	0.723	-0.768	-0.69	0.32	0.25	0.308	0.163	0.365
V0pemax	0.768	0.723	0.761	0.709	0.767	0.723	1	-0.786	-0.762	0.33	0.198	0.367	0.393	0.53
vopimaxneg	-0.772	-0.775	-0.778	-0.734	-0.754	-0.768	-0.786	1	0.865	-0.401	-0.329	-0.297	-0.206	-0.415
vosnipneg	-0.739	-0.733	-0.771	-0.67	-0.756	-0.69	-0.762	0.865	1	-0.488	-0.388	-0.342	-0.247	-0.431
V0DTinspDer	0.423	0.464	0.426	0.332	0.455	0.32	0.33	-0.401	-0.488	1	0.879	0.311	-0.006	0.117
V0DTespDer	0.285	0.316	0.307	0.244	0.343	0.25	0.198	-0.329	-0.388	0.879	1	-0.127	-0.093	-0.025
V0FracAcortDer	0.349	0.39	0.299	0.292	0.336	0.308	0.367	-0.297	-0.342	0.311	-0.127	1	0.258	0.379
V0ExcVtDer	0.175	0.134	0.207	0.172	0.215	0.163	0.393	-0.206	-0.247	-0.006	-0.093	0.258	1	0.808
V0ExcMaxDer	0.445	0.362	0.401	0.392	0.372	0.365	0.53	-0.415	-0.431	0.117	-0.025	0.379	0.808	1

Figura 11. Matriz de correlación de colores para el estudio de las variables ecográficas y las variables de función respiratoria. Se utilizaron los datos de la visita inicial (V0).

Se evaluaron las correlaciones entre las variable ecográficas y las pruebas de función pulmonar. A continuación destacaré las principales correlaciones entre FVC, pimax y snip (dado que son las variables de función pulmonar que actualmente se usan para determinar el inicio de la VNI) y las variables ecográficas.

La correlación entre FVC (l) (figura 12) y:

- Dtinsp ($r_s = 0,423$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = 0,285$, $p = 0,008$); directa, débil y significativa.
- FracAcort ($r_s = 0,349$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- ExcVt ($r_s = 0,175$, $p = 0,124$); directa, débil y no significativa.
- ExcMáx ($r_s = 0,445$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.

La correlación entre FVC (porcentaje) (figura 13) y:

- Dtinsp ($r_s = 0,464$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = 0,316$, $p = 0,003$); directa, moderada y significativa.
- FracAcort ($r_s = 0,390$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- ExcVt ($r_s = 0,134$, $p = 0,250$); directa, débil y no significativa.
- ExcMáx ($r_s = 0,362$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.

La correlación entre pimax (figura 14) y:

- Dtinsp ($r_s = -0,401$, $p < 0,001$); inversa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = -0,329$, $p = 0,003$); inversa, moderada y significativa.
- FracAcort ($r_s = -0,297$, $p = 0,008$); inversa, moderada y significativa.
- ExcVt ($r_s = -0,206$, $p < 0,080$); inversa, débil y no significativa.
- ExcMáx ($r_s = -0,415$, $p < 0,001$); inversa, moderada y significativa.

La correlación entre snip (figura 15) y:

- Dtinsp ($r_s = -0,488$, $p < 0,001$); inversa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = -0,388$, $p = 0,001$); inversa, moderada y significativa.
- FracAcort ($r_s = 0,342$, $p = 0,003$); directa, moderada y significativa.
- ExcVt ($r_s = -0,247$, $p < 0,041$); inversa, débil y significativa.
- ExcMáx ($r_s = -0,431$, $p < 0,001$); inversa, moderada y significativa.

Correlación entre las variables ecográficas y las escalas neurológicas

Otro de los objetivos secundarios de este estudio es determinar si existe, y si existe en qué grado, correlación entre las distintas variables ecográficas y las puntuaciones en las distintas escalas neurológicas. Las escalas neurológicas con las que queremos determinar la correlación son las siguientes:

> ALSFRS-R, b-ALSFRS-R, NBS

La correlación de estas variables respiratorias las queremos establecer con las siguientes variables ecográficas:

> Dtinsp, Dtesp, FracAcort, ExcVt y Excmáx.

Todas estas variables ecográficas son las obtenidas del hemidiafragma derecho por el motivo antes reflejado en este trabajo.

Se evaluó la normalidad de las variables a través del test Shapiro-Wilk. (Tabla 14). Los resultados indican que todas las variables no siguen una distribución normal por lo que utilizaremos la correlación de Spearman.

	V0ALSFRSR	V0ALSFRSBulb	V0NBS	V0DtinspDer	V0DtespDer	V0FracAcortDer	V0ExcVtDer	V0ExcMaxDer
V0ALSFRSR	1	0,435	0,436	0,422	0,246	0,385	0,21	0,372
V0ALSFRSBulb	0,435	1	0,909	0,425	0,299	0,307	0,082	0,209
V0NBS	0,436	0,909	1	0,337	0,247	0,247	0,101	0,235
V0DtinspDer	0,422	0,425	0,337	1	0,879	0,311	-0,006	0,117
V0DtespDer	0,246	0,299	0,247	0,879	1	-0,127	-0,093	-0,025
V0FracAcortDer	0,385	0,307	0,247	0,311	-0,127	1	0,258	0,379
V0ExcVtDer	0,21	0,082	0,101	-0,006	-0,093	0,258	1	0,808
V0ExcMaxDer	0,372	0,209	0,235	0,117	-0,025	0,379	0,808	1

Figura 16. Matriz de correlación de colores para el estudio de las variables ecográficas y las variables neurológicas. Se utilizaron los datos de la visita inicial (V0).

La correlación entre ALSFRS-R (figura 17) y:

- Dtinsp ($r_s = 0,422$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = 0,246$, $p = 0,018$); directa, débil y significativa.
- FracAcort ($r_s = 0,385$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- ExcVt ($r_s = 0,210$, $p = 0,153$); directa, débil y no significativa.
- ExcMáx ($r_s = 0,372$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.

La correlación entre b-ALSFRS-R (figura 18) y:

- Dtinsp ($r_s = 0,425$, $p < 0,001$); directa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = 0,299$, $p = 0,007$); directa, débil y significativa.
- FracAcort ($r_s = 0,307$, $p = 0,006$); directa, moderada y significativa.
- ExcVt ($r_s = 0,082$, $p = 0,475$); directa, débil y no significativa.
- ExcMáx ($r_s = 0,209$, $p = 0,072$); directa, débil y no significativa.

La correlación entre NBS (figura 19) y:

- Dtinsp ($r_s = 0,337$, $p = 0,001$); directa, moderada y significativa.
- Dtesp ($r_s = 0,247$, $p = 0,017$); directa, débil y significativa.
- FracAcort ($r_s = 0,247$, $p = 0,017$); directa, débil y significativa.
- ExcVt ($r_s = 0,101$, $p = 0,355$); directa, débil y no significativa.
- ExcMáx ($r_s = 0,235$, $p = 0,029$); directa, débil y significativa.

Análisis univariante

Se realizó un análisis univariante para evaluar la asociación entre el ser portador de VNI frente a diversas variables que se verán a continuación. Para las variables categóricas se utilizó el estadístico Chi-cuadrado (tabla 15) frente a la prueba T para muestras independientes de las variables continuas. (tabla 16)

Para las variables categóricas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Por lo que respecta a las variables continuas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad ($p=0,591$), los meses desde el inicio de los síntomas ($p=0,224$) y meses desde el diagnóstico ($p=0,255$). Sin embargo, si que se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el ALSFRS-R ($p<0,000$), b-ALSFRS-R ($p=0,038$), NBS ($p=0,201$), FVC (l) ($p<0,000$), FVC (%) ($p<0,000$), pimax ($p<0,000$), snip ($p=0,000$), Dtinsp ($p<0,000$), Dtesp ($p=0,006$), Fracción acortamiento ($p<0,000$), ExcVt ($p=0,001$) y ExcMáx ($p<0,000$).

En resumen, el análisis univariante identificó que las escalas neurológicas ALSFRS-R y b-ALSFRS-R, las pruebas de función respiratoria FVC, tanto en litros como en porcentaje, la presión inspiratoria máxima y el snip y las variables ecográficas de Dtinsp, Dtesp, Fracción acortamiento, ExcVt y ExcMáx, están significativamente asociadas con la condición de ser portador de VNI.

Análisis multivariante

Las variables con significación estadística y aquellas con un p-valor < 0.2 en el análisis univariante fueron incluidas en este modelo. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar los factores asociados con la probabilidad de ser portador de VNI. Se aplicó el método Stepwise para obtener nuestro modelo. El modelo fue significativo ($\chi^2 = 25,514$; $p < 0,000$) y explicó entre el 29% (R cuadrado de Cox y Snell) y el 40% (R cuadrado de Nagelkerke) de la variación. El snip ($B = 0,057$, OR = 1.058, IC95: 1,018 - 1,100, $p = 0,004$) y la fracción de acortamiento ($B = -0,65$, OR = 0,937; IC95: 0,883 - 0,994, $p = 0,031$) se asociaron significativamente con ser portador de VNI. Por lo que, por cada unidad de cambio para el snip (cambios hacia el 0), se asoció con un incremento del 5,8% de probabilidades de ser portador de VNI. Mientras que por cada unidad de aumento de la fracción de acortamiento se asoció con una disminución del 6,3% de probabilidades de ser portador de VNI. La prueba de Hosmer-Lemeshow indicó un buen ajuste ($p=0,127$).

Curva ROC

La curva ROC para el snip (figura 16) mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,786 (IC95: 0,677 - 0,896, $p < 0,000$). El mejor punto de corte fue elegido siguiendo el índice Youden. El mejor punto de corte para determinar si el paciente probablemente necesite VNI es -32 mmHg (S 76,2%, E 70,9%, VPP 76,1%, VPN 70,5%)

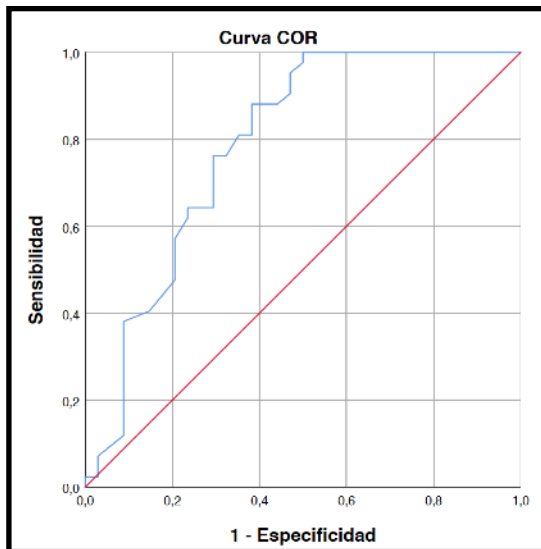


Figura 20. AUC para SNIP.

La curva ROC para la fracción de acortamiento (figura 17) mostró una AUC de 0,778 (IC95: 0,676 - 0,880, $p < 0,000$). El mejor punto de corte fue elegido siguiendo el índice Youden. El mejor punto de corte para determinar si el paciente probablemente necesite VNI es 31,5% (S 71,1%, E 61,8%, VPP 74,4%, VPN 56,6%)

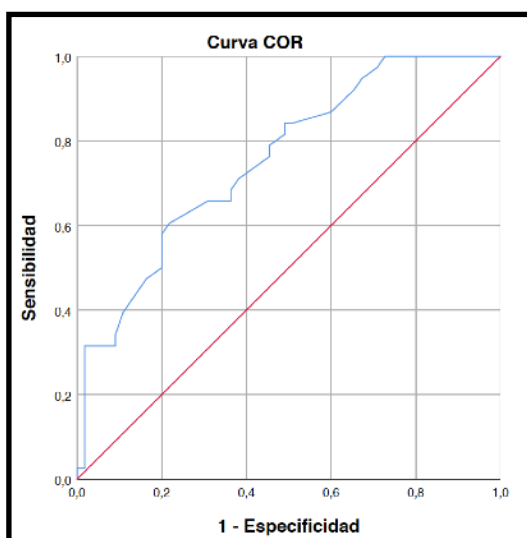


Figura 21. AUC para fracción acortamiento del hemidiafragma derecho.

Selección de visitas y variables del modelo

Una de las preguntas que surge en este estudio es determinar cuáles serán las visitas que utilizaremos para nuestro modelo. Inicialmente, al utilizar los datos de todas las visitas (desde V0 a V9) el modelo no podía ser computado, probablemente esto se debiese a la falta de pacientes en alguna de las visitas. Para determinar qué visitas utilizábamos fuimos incrementando la complejidad del modelo, aumentando de forma progresiva el número de visitas repetidas (inicialmente V0 - V1, después V0 - V1- V2 - ...) hasta que el modelo no convergía o era incapaz de calcular.

Por tanto:

- Para la variable portadorVNI escogimos las visitas V0 y V1
- Para la variable fracaso de las terapias no invasivas escogimos las visitas V0, V1 y V2

Otro problema de debemos intentar evitar o controlar en la medida de lo posible es la colinealidad. La colinealidad hace referencia a una alta correlación entre dos o más variables independientes y predictoras de un determinado modelo estadístico. Ocurre cuando una de las variables predictoras presenta una combinación lineal casi exacta (o exacta). En nuestro modelo estadístico (modelo lineal generalizado mixto) la colinealidad puede presentar un problema por las siguientes razones:

- Problemas al interpretar los coeficientes. Si las variables están altamente relacionadas, el modelo no podrá distinguir los efectos individuales comprometiéndose la validez de las inferencias.
- Inestabilidad de los estimadores. La colinealidad puede sobredimensionar la varianza de los coeficientes estimados, por lo que pequeños cambios en los datos pueden generar grandes fluctuaciones en los coeficientes.
- Disminución de la potencia estadística. Debido a que se consideren no significativos efectos que realmente si lo son.
- Agravar los problemas de convergencia y aumentar el riesgo de soluciones numéricas no fiables.

Por lo que evitar en la medida de lo posible la colinealidad permitirá que cada coeficiente represente exclusivamente el efecto de su predictor, que las estimaciones de los parámetros sean más estables y tengamos un modelo robusto, y que la potencia estadística esté optimizada. Para evitar esta colinealidad tenemos varias opciones como son un análisis exploratorio previo, la reducción de la dimensionalidad, la selección de variables (elegir aquellas que no estén altamente relacionadas) y la regularización. En resumen, la colinealidad debe evitarse en los GLMMs porque compromete la validez, estabilidad y eficiencia del modelo, dificultando la interpretación y las conclusiones derivadas del análisis. Identificarla y corregirla es esencial para garantizar un modelo robusto y fiable.

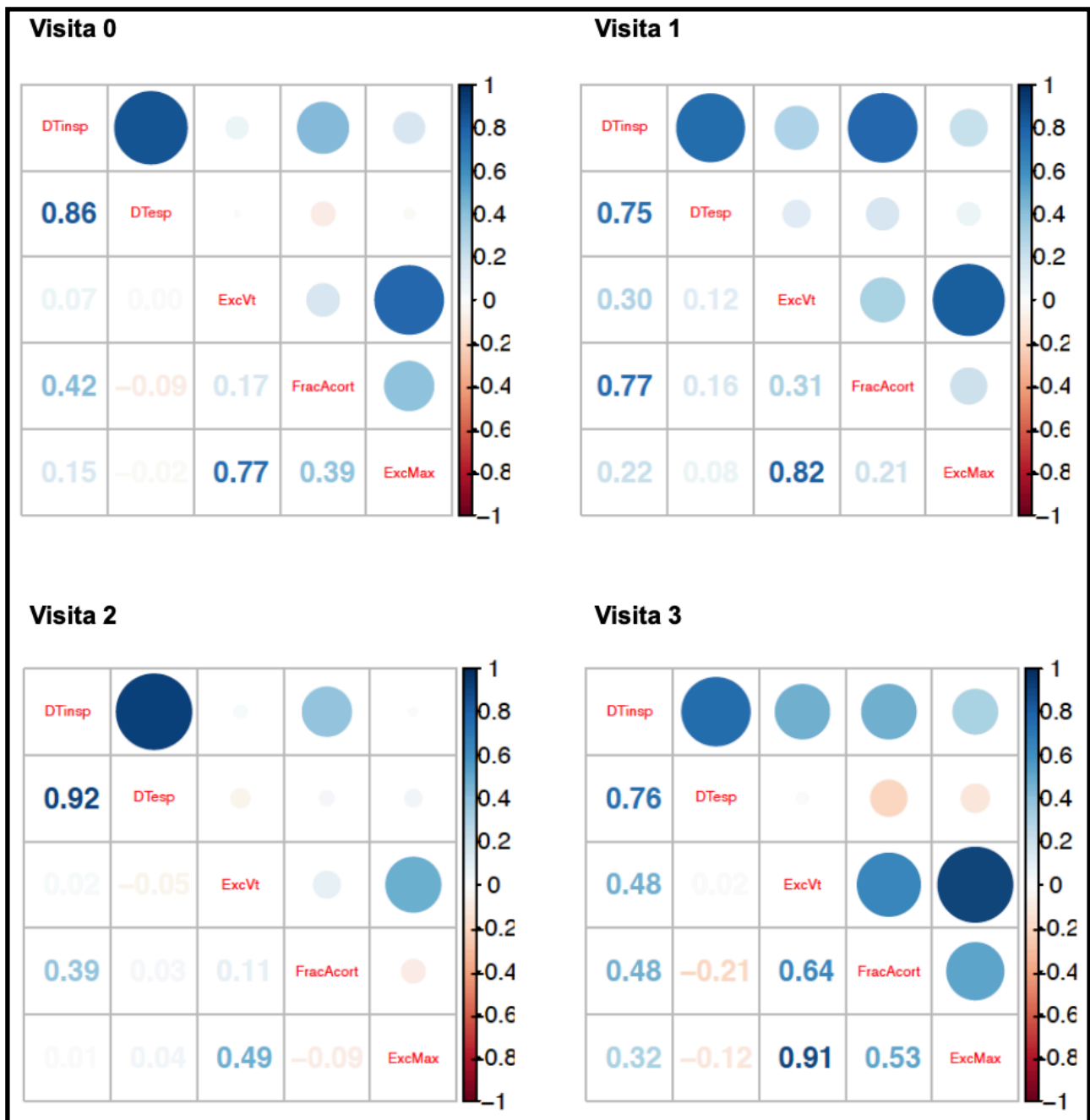


Figura 22. Matriz de correlación de colores entre las variables ecográficas, cada matriz se obtiene tras el análisis de la visita estudiada (V0-V3). Interpretación de la matriz: cuanto más grande sea la redonda más correlacionadas están las variables. Cuando más azul o más rojo, las variables estarán más correlacionadas pero de manera directa o indirecta, respectivamente. DTinsp = grosor diafragmático inspiratorio; DTesp = grosor dafragmático espiratorio; FracAcort = fracción acortamiento; ExcVt = excursión diafragmática a volumen corriente; ExcMáx = excursión diafragmática máxima.

Al mostrar los datos de correlación (figura 18) de las 4 primeras visitas, vemos como las variables DTinsp y DTesp están altamente correlacionadas, así como ExcVt y ExcMax. Por tanto, en nuestro modelo lineal generalizado mixto, solamente deberemos utilizar una de las dos variables de cada pareja para evitar en la medida de lo posible las complicaciones de la

colinealidad. También se añadió al modelo la fracción de acortamiento ya que no parece que guarde mucha correlación con las otras variables.

Antes de iniciar nuestro modelo tuvimos que recodificar dos variables por el siguiente motivo. Aparentemente previo a la recodificación de las variables D_{tinsp} y D_{tesp} , nuestro modelo detectaba problemas de convergencia siendo incapaz de arrojar resultados. Por este motivo decidimos analizar que sucedía con las covariables ecográficas de nuestro modelo.

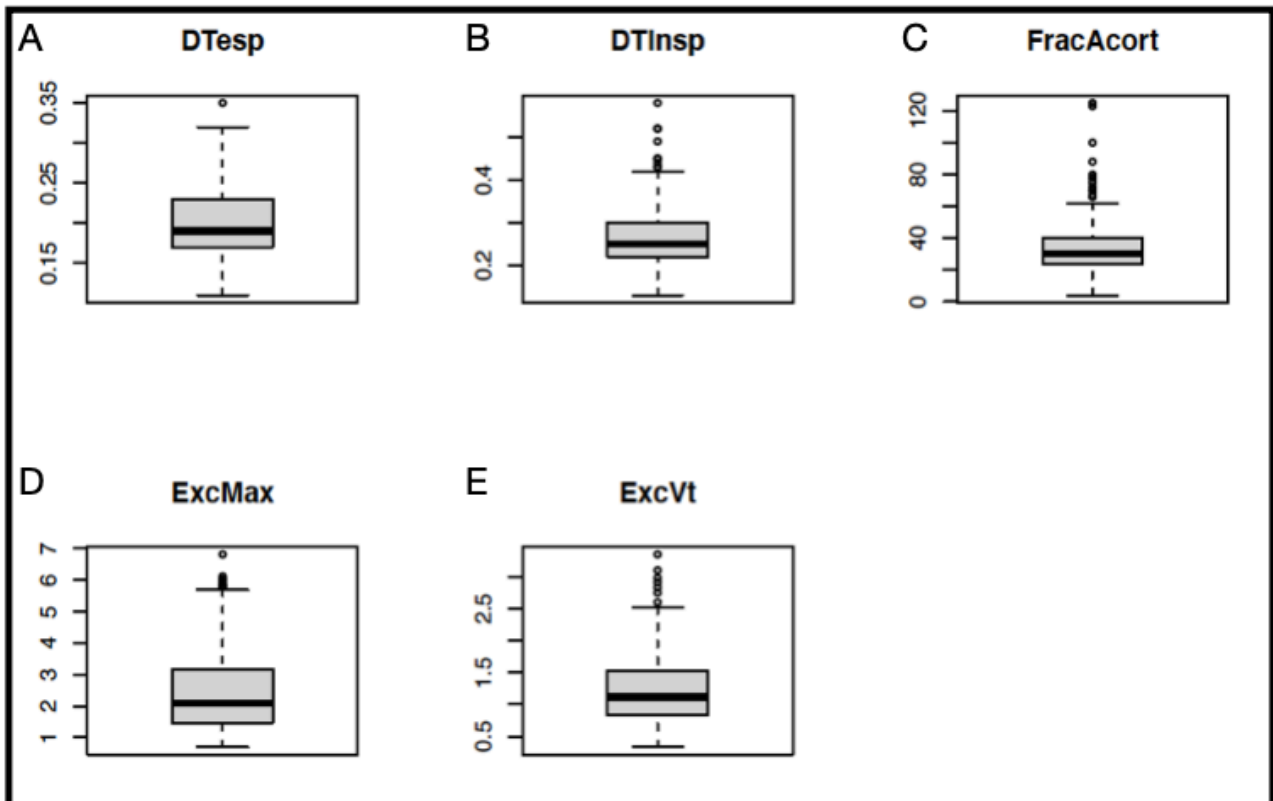


Figura 23. Diagrama *Boxplot* de las variables ecográficas, muestran la distribución de datos para las variables continuas. Representación gráfica de la mediana (Valor que deja a la mitad de los casos por encima y a la otra mitad por debajo), el primer cuartil (El 25% de los casos se encuentran por debajo de este valor), el tercer cuartil (El 75% de los casos se encuentran por encima de este valor), el rango intercuartílico (Es la diferencia entre el tercer y el primer cuartil), los límites superior e inferior (Ls o Li) (Ls contiene los casos por encima de Q3 más 1,5 veces el rango intercuartílico o Li por debajo de Q1 menos 1,5 veces el rango intercuartílico) y los valores atípicos (son aquellos que están más allá de los límites inferior y superior). A) *Boxplot* para grosor diafragmático espiratorio, en cm. B) *Boxplot* Grosor diafragmático inspiratorio, en cm. C) *Boxplot* Fracción de acortamiento, en porcentaje. D) *Boxplot* excursión diafragmática máxima, en cm. E) *Boxplot* excursión diafragmática a volumen corriente, en cm.

Las variables toman un amplio rango de valores a excepción de la variable Dtesp y Dtinsp. (figura 19) Estas variables sabemos que se tratan de variables continuas, habitualmente en las variables continuas no se espera que hayan tantas repeticiones exactas de los valores. El hecho de que estas variables tengan tan bajo rango de valores y que estos se repitan hace que la convergencia del modelo se afecte. Aún sabiendo que estas variables son continuas por como es su distribución parece que podríamos tratarlas como variables cualitativas. Es por ello que decidimos recodificar ambas variables, creamos por tanto dos nuevas categorías (high y low) para cada variable. Esas dos categorías se obtenían de dividir ambas variables por sus medianas. Estas nuevas variables son las que utilizamos en nuestro modelo lineal generalizado mixto.

Modelo lineal generalizado mixto

1.- Para el outcome **PORTADOR VNI**

Con la muestra de datos de las 2 primeras visitas (visita0 y visita1), como bien hemos determinado previamente, el modelo nos queda de la siguiente manera:

Las variables que han salido significativas, y por tanto, serán parte del modelo final son: DTinsp_recodificada, FracAcort y ExcMax.

Procedemos a ajustar el modelo obteniéndose los siguientes resultados:

- La variable categórica DTinsp_recodificada es significativa. Recordar que nuestra variable tiene las dos categorías: low y high, y que estas dos estaban definidas con respecto a la mediana de la variable. Esta mediana es de 0.27, por lo que con low nos referiremos a valores menores de 0.27 y con high a valores mayores de 0.27. Por tanto, en presencia de las covariables y manteniéndolas constantes, diremos que la presencia de la covariable DTinsp_low (si se ha detectado un valor de esta variable por debajo de 0.27), hará que la probabilidad de llevar ventilador aumente con respecto a tener valores por encima de 0.27 cm. (valores que están en la covariable DTinsp_high). Los ODDS se verán aumentados multiplicativamente por 6101.561.

- La variable continua FracAcort también es significativa y, podemos concluir que, en presencia de las covariables y manteniéndolas constantes, la probabilidad de llevar ventilador disminuye conforme aumenta la variable FracAcort. Más concretamente, un aumento en la unidad de esta variable, hará que los ODDS disminuyan multiplicativamente por 0.580.

- El mismo razonamiento se puede deducir para la variable ExcMax. Diremos que un aumento de una unidad de esta variable, producirá una disminución en la probabilidad de llevar ventilador. En particular, si aumentamos una unidad de esta variable, los ODDS disminuirán multiplicativamente en 0.002.

- En este modelo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre la visita 0 (V0) y visita 1 (V1).

Variable	p-valor	¿Es significativa?	Efecto prob portadorVNI SI	OR	95% CI
DTinsp_recodificada_low	0.045	✓	Aumenta	6101.561	[1.083, 34380497]
FracAcort	0.002	✓	Disminuye	0.580	[0.412, 0.817]
ExcMax	0.018	✓	Disminuye	0.002	[0.00001, 0.385]
Visita1	0.054	x			[5.132, 107732021]

Figura 24. Resultados del modelo lineal generalizado mixto para el *outcome* Portador VNI. Variables: dtinsp_recodificada_low = grosor diafragmático inspiratorio por debajo de 0,27 cm;

FracAcort = fracción acortamiento; ExcMáx = excursión diafragmática máxima. p-valor significativo si menor de 0.05. *Check* o marca de cotejo = sí es significativa; x = no es significativa.

2.- Para el outcome **FRACASO DE LAS TERAPIAS NO INVASIVAS**

Se entiende como la realización de una traqueostomía o el fallecimiento del paciente. Con la muestra de datos de las 3 primeras visitas (visita0 y visita1 y visita2), como bien hemos determinado previamente. El modelo nos queda de la siguiente manera:

Las variables que han salido significativas, y por tanto, serán parte del modelo final son: DTesp_recodificada y FracAcort.

Procedemos a ajustar el modelo obteniéndose los siguientes resultados:

- La variable categórica DTesp_recodificado no es significativa.

- La variable continua FracAcort es significativa. Diremos que un aumento de una unidad de esta variable, producirá una disminución en la probabilidad de fracaso de las terapias no invasivas. Los Odds Ratio, disminuirán multiplicativamente en 0.308.

- Las visitas tampoco son significativas.

Variable	p-valor	¿Es significativa?	Efecto prob exitus SI	OR	95% CI
FracAcort	0.013	✓	Disminuye	0.308	[0.119, 0.791]
DTesp_recodificada_low	0.148	x			[0.006, 24322300]
Visita1	0.167	x			[0.109, 230268]
Visita2	0.085	x			[0.302, 1886841]

Figura 25. Resultados del modelo lineal generalizado mixto para el *outcome* fracaso de las terapias no invasivas. Variables: FracAcort = fracción acortamiento; DTesp_recodificada_low = grosor diafragmático espiratorio menor de 0,19 cm. p-valor significativo si menor de 0.05. *Check* o marca de cotejo = sí es significativa; x = no es significativa.

VI. DISCUSIÓN

Según nuestro estudio, la ecografía diafragmática es una herramienta útil para valorar la debilidad diafragmática e indicar el inicio de la VNI en los pacientes con ELA. Los resultados obtenidos muestran que la fracción de acortamiento del hemidiafragma derecho es un buen predictor de necesidad de VNI en los pacientes con ELA. También resulta relevante haber mostrado que no existen diferencias entre las medidas ecográficas de ambos hemidiafragmas y que, al no haber detectado diferencias en las medidas ecográficas y el género, no hace falta ajustar los resultados en función del mismo.

La principal causa de morbimortalidad en la ELA es la aparición de complicaciones respiratorias como son la hipoventilación, la disminución de la capacidad para toser y la alteración de los mecanismos de protección de la vía aérea secundaria a la afectación bulbar. A pesar de que en el momento actual no existe cura para esta enfermedad, sí que disponemos de ayudas a los músculos respiratorios que permiten soportar esa pérdida de función o incluso, llegar a sustituirla. Uno de los puntos clave de esta enfermedad es ser capaces de detectar precozmente la aparición de la insuficiencia ventilatoria y poner solución, en la medida de lo posible, a través de la VNI. Como ya hemos visto en el apartado de introducción, los criterios actuales en los que nos basamos los clínicos para la prescripción de la VNI tienen sus limitaciones y, en ocasiones, no están alterados a pesar de que la musculatura respiratoria ya está afectada. La ecografía diafragmática en los pacientes con ELA es un método novedoso para valorar cuándo y cómo de afectado está el diafragma. Esta técnica todavía no está estandarizada y tampoco disponemos de valores de referencia establecidos para el inicio de la VNI en pacientes con ELA. Por tanto, resulta de especial interés esclarecer la utilidad de la ecografía diafragmática a la hora de establecer la indicación de VNI en los pacientes con ELA.

Sobre la elección de la medida ecográfica

En el apartado de introducción ya hemos remarcado tanto las bondades generales de la ecografía para el estudio del diafragma de los pacientes con ELA como su alto nivel de reproductibilidad tanto intra- como interobservador. (69) Por otra parte sabemos que existen diferentes modos ecográficos y posturas en los cuales se pueden obtener las mediciones ecográficas. Para que nuestros datos tuviesen validez y fuesen fiables a la hora de comparar entre pacientes, tras analizar la bibliografía alrededor de la propia técnica, consensuamos el protocolo que aparece descrito en el apartado de material y métodos. Dos decisiones a la hora de determinar el protocolo nos parecieron importantes, la postura del paciente en la cual realizar la ecografía diafragmática y el modo ecográfico a la hora de obtener el grosor diafragmático. En referencia a la postura, nosotros realizamos la ecografía en decúbito con entre 30° y 45° de inclinación. Esta postura está ampliamente recogida en la bibliografía (111-115) y, el hecho fundamental por el cual nos inclinamos por ella finalmente es que se tolera mejor que otras posturas. (113,116)

El modo ecográfico para cuantificar la excursión diafragmática está claramente definido en la bibliografía y es el modo M. Pero no sucede lo mismo para la obtención del grosor diafragmático ya que puede ser medido en modo B o modo M. (78) Decidimos que utilizaríamos el modo B, localizando la zona de aposición, porque la obtención de una imagen estática nos permite medir mejor el grosor sin que se vea afectado por el componente “tiempo” y el desplazamiento craneo-caudal del diafragma con los ciclos respiratorios. (73, 114)

Tal como se describe en el apartado de material y método, realizamos la ecografía diafragmática sobre ambos hemidiafragmas. Esta decisión se debió a que, de forma general, la musculatura de los pacientes con ELA se afecta de forma asimétrica pero no sabíamos si eso se cumplía de manera específica sobre sus hemidiafragmas. Es decir, no sabíamos si la afectación de uno de los dos lados podía tener más peso a la hora de decidir o predecir la necesidad de VNI o sí, por contra, con solo la medición de un hemidiafragma era suficiente. Al analizar en nuestra cohorte si existían diferencias entre las medidas ecográficas entre los hemidiafragmas obtuvimos un p-valor mayor de 0.05 para cada una de las visitas y las variables ecográficas de cada hemidiafragma. Aunque es cierto que en algunos casos aislados no fue así, globalmente sí se cumple. En los pocos casos en los que el p-valor es menor de 0.05 podríamos explicarlo por la definición propia de intervalo de confianza del 95%, es decir la existencia de un valor significativo que realmente no lo es. Las investigaciones de Boussuges et al. (117) y de Boon et al. (73) siendo en sujetos sanos, tampoco encuentran diferencias entre hemidiafragmas. Una consecuencia directa de esta afirmación, no en la valoración de los pacientes incluidos en este estudio ya que en el protocolo ya estaba establecido la medición de ambos hemidiafragmas, es que en el seguimiento y valoración de los pacientes con ELA tan solo sería necesario obtener las mediciones de un hemidiafragma. Conocer este resultado también fue fundamental a la hora de nuestro análisis estadístico, el no existir diferencias entre hemidiafragmas, ya que nuestros análisis posteriores se realizaron únicamente con los valores que afectaban al hemidiafragma derecho. El elegir utilizar los valores del hemidiafragma derecho, se debe a dos razones. La primera es que la técnica de la ecografía sobre el hemidiafragma derecho es más accesible (118) que la del izquierdo. Esto es debido a que para localizar ecográficamente el hemidiafragma izquierdo utilizamos la -pequeña- ventana acústica que proporciona el bazo (119) y es más frecuente la presencia de aire gástrico (120) que impida su localización. La segunda es que, de forma secundaria a lo explicado previamente, disponíamos de menos valores que analizar en el hemidiafragma izquierdo.

A día de hoy, la bibliografía sí reconoce que existen diferencias en las medidas ecográficas en función del género en sujetos sanos, (69,78) pero se desconoce si existen diferencias en relación al género en pacientes con ELA. Si observásemos esas diferencias en nuestros pacientes, deberíamos adaptar el criterio de inicio de VNI en función del género.

En cuanto a la excursión diafragmática, (69,78) numerosos autores destacan que hay diferencias a favor de los hombres. Es decir los hombres presentan unos valores de excursión mayores que las mujeres.

Del mismo modo, en relación al grosor diafragmático las mujeres suelen tener un diafragma menos engrosado que los hombres. (73,80,113) Recientemente, Boussuges et al. de nuevo en una población de sujetos voluntarios sanos (121) son capaces de estimar los valores mínimos de normalidad ajustados al género, siendo de 0,13 cm y 0,11 cm para hombres y mujeres, respectivamente.

Boussuges et al. (121) también establecen un límite inferior de normalidad para la fracción de acortamiento en sujetos sanos pero en este caso no detectan diferencias significativas en el género.

En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en el género para el grosor diafragmático (tanto con la inspiración como al final de la espiración) ni con la excursión diafragmática (tanto a volumen corriente como a capacidad máxima) ni para la fracción de acortamiento. Este hallazgo es importante, el no encontrar diferencias entre géneros, porque nos indica que con solo obtener este dato no necesitaríamos ajustar según el género y simplificar la evaluación ecográfica del diafragma. La diferencia fundamental de nuestro estudio con los resultados previos, atendiendo al género, es que se tratan de datos obtenidos sobre sujetos sanos y no con sujetos afectados por la ELA. Para dar respuesta a esta diferencia deberíamos obtener datos histológicos de cuánto de afectado está cada hemidiafragma y a partir de qué nivel de afectación histológica se produce ese cambio, pero por el momento no disponemos de evidencia al respecto.

Sobre la utilidad de la ecografía a la hora de iniciar la VNI

Uno de los entornos donde la ecografía diafragmática ha demostrado ser más útil y donde la bibliografía al respecto es más robusta es en las Unidades de Cuidados Intensivos. (122,123) Este grupo de pacientes experimenta una disfunción diafragmática ocasionada por varias razones, entre las que destacan la causa que ha desencadenado el ingreso en las Unidades de Intensivos, la sedación y la ventilación mecánica a la que se ven sometidos. (124) Esa disfunción del diafragma medida por ecografía predispone a presentar mayores complicaciones respiratorias y también se ha relacionado con una duración mayor de la ventilación mecánica. (57,79,125) Los pacientes con ELA también presentan una disfunción diafragmática, en este caso progresiva, que conlleva una mayor necesidad de soporte ventilatorio a medida que avanza la enfermedad en relación a una pérdida creciente de unidades motoras en el diafragma y que se relaciona con un grosor diafragmático disminuido. (99,100)

De forma visual (figuras 1-4), vemos cómo avanza la enfermedad y su impacto en la pérdida de funcionalidad a distintos niveles. Al representar gráficamente el comportamiento de las variables ecográficas analizadas durante la evolución de los pacientes, diferenciando entre aquellos que eran portadores o no de VNI en el momento de la medición (figuras 5-9), identificamos la existencia, aunque de forma subjetiva, de un umbral por debajo del cual los pacientes eran portadores de VNI.

Los datos obtenidos del análisis multivariante arrojan que la fracción de acortamiento y el snip se asociaron a ser portador de VNI en nuestra muestra de pacientes con ELA. Los valores espirométricos sabemos que tienen una baja sensibilidad a la hora de estudiar la fuerza de la musculatura respiratoria (127,128) siendo las presiones musculares, especialmente el snip, el mejor test a la hora de valorar el diafragma (129,130) Para las variables ecográficas del diafragma sucede lo mismo para la fracción de acortamiento. (70) Según nuestros resultados ambas variables, fracción de acortamiento y snip, presentan unas áreas bajo la curva similares. Nuestro modelo concluye que por cada unidad de cambio del valor de las variables significativas se observó un incremento del 5,8%, si hablamos del snip, o disminución del 6,3%, si hablamos de la fracción de acortamiento, del riesgo de ser portador de VNI. De forma novedosa con respecto a otros estudios, realizamos un análisis basándonos en un modelo lineal generalizado mixto. Estos modelos son herramientas avanzadas de análisis estadístico que permiten abordar datos complejos y son especialmente útiles en estudios longitudinales de datos repetidos, es decir aquellos donde las observaciones a un mismo sujeto están correlacionadas además de permitir modelar simultáneamente efectos de las covariables. En este aspecto, este modelo aporta validez a nuestros resultados del análisis multivariante. Para el *outcome* Portador VNI, tanto la variable *Dtinsp*_recodificada y la fracción de acortamiento presentan resultados estadísticamente significativos que contribuyen a aumentar la bibliografía a favor de la ecografía diafragmática para el estudio de la debilidad diafragmática en la ELA y la necesidad de VNI.

En cuanto a la fracción de acortamiento, Boussuges et al. (121) establecen que el límite inferior de la normalidad para la fracción de acortamiento es del 40%. En consonancia con este resultado, nuestro punto de corte para la fracción de acortamiento (un valor menor de 31.5%), que predice la necesidad de VNI está por debajo del límite inferior de la normalidad.

Lo más significativo del artículo publicado por Fantini et al. en 2016 (96) es que aportan un punto de corte de una variable ecográfica que es capaz de diferenciar cuando la FVC está por debajo del 50% del predicho. La variable ecográfica que ellos utilizan para aportar el punto de corte es un nuevo índice que ellos crean que lo hacen llamar ΔT_{max} ($\Delta T_{max} = \text{end-inspiratory } v_{Tdi} / \text{end-inspiratory } TLCT_{di}$), siendo end-inspiratory v_{Tdi} el grosor inspiratorio al final de la inspiración a volumen corriente y end-inspiratory $TLCT_{di}$ el grosor inspiratorio al final a capacidad pulmonar total. Consideran que es un reflejo de la relación entre la presión transdiafragmática y la presión transdiafragmática máxima. Refieren que ΔT_{max} no puede medir la presión generada por el diafragma pero sí determinar como la presión del esfuerzo al realizar una inspiración máxima

puede acortar el diafragma. Un valor mayor de 0.75 de ΔT_{max} tiene una sensibilidad y una especificidad del 75% y 85% respectivamente para determinar una FVC menor de 50%. En este estudio también utilizan la fracción de acortamiento pero sin aportar un punto de corte sobre ella. En nuestro trabajo, un punto de corte para la fracción de acortamiento por debajo del 31.5%, tiene una sensibilidad similar, 71%, y una especificidad del 62%.

Años más tarde, en 2019, el mismo grupo de investigación de Fantini et al. (132) publicaron el primer estudio en el que demuestran que una variable ecográfica es capaz de predecir la necesidad de VNI. Concluyen que su variable (ΔT_{max}) es capaz de predecir la necesidad de VNI en 2.8 meses. Es la primera vez que se documenta un valor por el cual podríamos detectar previamente la debilidad diafragmática a la caída de la FVC. Anticiparnos a la caída de la FVC y ser capaces de manejar la debilidad diafragmática antes de ello (inicio de la VNI) podría suponer mejoras en el control de síntomas y en la supervivencia de pacientes.

También aportan datos de la fracción de acortamiento, Fantini et al. relacionan un punto de corte menor del 20%, valor clásico que determina la atrofia diafragmática, para la fracción de acortamiento con un mayor riesgo para iniciar la VNI y una disminuida supervivencia. En contraste con Fantini et al., nuestro punto de corte (31.5%) permitiría detectar una disfunción del diafragma de manera precoz e identificar a pacientes en una fase más inicial de su afectación diafragmática, pudiendo iniciar antes ciertas intervenciones como, en nuestro caso, la prescripción de la VNI. Este enfoque podría tener un impacto directo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con ELA.

En 2023, Spiliopoulos et al. publicaron (133) un artículo sobre la utilidad de diferentes índices ecográficos del diafragma en los pacientes con ELA para indicar la VNI en el que cabe destacar dos conclusiones. Primero, al igual que nosotros, concluyen que la fracción de acortamiento es el índice ecográfico que mejor predice la necesidad de VNI en pacientes con ELA frente a otras variables ecográficas como son ΔT_{max} o $\Delta_{insp-exp}$ ($D_{tinsp} - D_{tesp}$). En segundo lugar, determinan que un valor de la fracción de acortamiento por debajo de 50% predice con una sensibilidad del 100% y una especificidad de 95% la posibilidad de que el paciente tenga una FVC menor del 50%. Esto va en contra de la publicación de Boussuges et al. en la que determina el límite inferior de la normalidad de la fracción de acortamiento. Un valor como el de Spiliopoulos et al. que se encuentra por encima del valor considerado normal evidentemente va a ser capaz de detectar pacientes con una FVC menor del 50% pero es posible que a costa de un volumen importante de pacientes que no lo presenten y sobrecarguen la parte asistencial. Otro factor a tener en cuenta es la sobrerepresentación de pacientes de inicio espinal en su estudio, más del 90% de su muestra. Esto, junto con una muestra pequeña, puede hacer que aunque el punto de corte no pierda valor por el propio tamaño muestral, si que puede afectar a la confianza de su

validez y a su generalizabilidad, ya que pequeños cambios aleatorios pueden generar mayores impactos en muestras pequeñas.

Aún no tratándose de nuestro campo de estudio, llama la atención la consonancia con nuestros resultados sobre el punto de corte de la fracción de acortamiento en relación a ser portador de VNI que muestran las investigaciones de Jung et al. (134) en 2016 y Zambon et al. (125) en 2017. A pesar de que son trabajos realizados en unidades de cuidados críticos, establecen unos puntos de corte alrededor del 30-35% de la fracción de acortamiento para predecir el éxito o no de la extubación. Podría estar, por tanto, alrededor de este valor la fracción de acortamiento que predice la necesidad de soporte ventilatorio, en nuestro caso no invasivo.

Es cierto que por el momento no existe un punto de corte bien establecido para las variables ecográfica pero ya sabemos que los parámetros actuales que determinan o en los que nos basamos para iniciar la VNI tienen también problemas asociados, como hemos visto en el apartado de la introducción. Nuestro punto de corte para la fracción de acortamiento del hemidiafragma derecho ($< 31,5\%$) se encuentra por debajo del valor considerado límite inferior de la normalidad (40%) y por encima de aquel por el cual queda definido la atrofia del diafragma (20%), lo que dota de un sentido teórico a nuestro resultado. Aunque una nueva cohorte de pacientes sería necesaria para validar este punto de corte, nuestro estudio remarca la posibilidad de incluir la fracción de acortamiento como un criterio más a la hora de iniciar la VNI en los pacientes con ELA

En este sentido, nuestros resultados del modelo lineal generalizado mixto apoyan a la fracción de acortamiento como variable ecográfica capaz de predecir si el paciente va a necesitar de VNI. Otra posibilidad, para centros en los que el volumen de pacientes con ELA atendidos sea menor, es que la ecografía diafragmática, especialmente la medición de la fracción de acortamiento del hemidiafragma derecho, tenga su utilidad a la hora de remitir pacientes a Unidades de Referencia. Quizá sea más sencillo para el especialista que ve puntualmente a estos pacientes realizar por sí mismo una ecografía del diafragma y en caso de obtener un determinado valor para la fracción de acortamiento o el grosor inspiratorio, remitir con la mayor celeridad a una Unidad de Referencia para un manejo más especializado ya que sabemos que esto, el ser valorado en un centro especializado, tiene su implicación sobre la supervivencia de estos pacientes con ELA. (135)

Sobre la correlación de la ecografía diafragmática con las variables de función respiratoria

Sabemos que las actuales pruebas de función respiratoria tienen limitaciones tanto en la obtención de los datos como en la sensibilidad para detectar una disfunción del diafragma de forma precoz. Esto tiene una implicación directa sobre la supervivencia de los pacientes con ELA ya que si somos capaces de detectar esa disfunción diafragmática de forma precoz e iniciar la VNI, la supervivencia de los pacientes podría mejorar junto con su calidad de vida. El estudiar la correlación entre las variables de función respiratoria y las variables ecográficas nos va a permitir conocer la relación entre ellas y como afecta a la enfermedad, a su progresión y supervivencia.

En la década de 1990, Cohen et al. y Houston et al., entre otros, ya describieron la correlación que existía entre variables ecográficas y las pruebas de función respiratoria en sujetos sanos. (75,136) Aunque este hecho está ampliamente aceptado, también existen estudios en los que no se halló correlación entre las variables respiratorias y las ecográficas. (111,138) Por lo que respecta a los estudios en pacientes con ELA, si se consigue establecer esa correlación con las pruebas de función respiratoria, incluso también de forma inversa con los niveles de PaCO₂.

Carrié et al. (95) concluyeron que sí que existe una correlación positiva para la FVC y EDEmax (excursión diafragmática máxima al final de la espiración), siendo la variable EDEmax nuestra ExcMáx pero con distinta nomenclatura. Sin embargo, la población del estudio no es homogénea ya que está conformada por un conjunto de pacientes afectados por distintas enfermedades neuromusculares (ELA, Miastenia Gravis, Distrofia muscular de Duchenne,...) haciendo que las conclusiones puedan no ser extrapolables a exclusivamente pacientes con ELA. A pesar de esto, la correlación entre esas dos variables es muy similar a la obtenida por nosotros. Por otra parte, nosotros si que encontramos una correlación entre pimax y snip con las variables de función ecográfica, en ambos casos eran correlaciones moderadas y significativas.

Uno de los primeros artículos en el cual se estudia de forma única a pacientes con ELA fue publicado en 2013 por parte de Hiwatani et al. (94) Demostraron como el grosor diafragmático, tanto máximo como mínimo, y el ratio de engrosamiento se correlaciona con la capacidad vital y era capaz de diferenciar entre paciente con una FVC por debajo del 80% del predicho frente a un paciente con una FVC por encima del 80%. Por lo tanto, conforme avance la enfermedad la FVC va a disminuir pero también lo van a hacer los grosores diafragmáticos por lo que su medición en la ELA puede tener implicaciones para el seguimiento y la toma de decisiones. En cuanto a la correlación de las variables ecográficas y la función pulmonar (ellos solo estudian la FVC) obtienen resultados similares a los nuestros. Del mismo modo, en 2019, Sartucci et al. (98) observaron diferencias significativas entre sujetos sanos y pacientes con ELA en cuanto a las mediciones ecográficas. Estas diferencias estadísticamente significativas entre grupos hace pensar que la ecografía diafragmática puede ser utilizada tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. En este caso, los valores de correlación entre la ecografía y las pruebas de función respiratoria son similares a los referidos en nuestro estudio.

Fantini et al. en 2016 (96) también establecieron que las variables ecográficas del diafragma guardan una correlación moderada con las pruebas de función respiratoria, en este caso FVC y SNIP. Estos resultados van en consonancia con los nuestros.

Con estas evidencias, aunque falta evidencia más robusta, la ecografía diafragmática podría incluso llegar a sustituir las pruebas de función respiratoria en algún subgrupo de pacientes en los que sea difícil realizarlas pero sencillo realizar una ecografía del hemidiafragma derecho, ya sea por una importante afectación bulbar o por fallo en la coordinación necesaria para realizar las pruebas de función respiratoria.

Sobre la correlación de la ecografía diafragmática con las variables neurológicas

La ELA progresa de forma diferente en cada paciente y las distintas alteraciones van apareciendo en distinto orden y velocidad. En la búsqueda de una herramienta que permita mejorar la precisión en la valoración de la situación funcional de un paciente con ELA y de su evolución han surgido diversas escalas con multidominio diseñadas para incluir las complicaciones que van surgiendo. Para poder estudiar o valorar la situación funcional de un paciente con ELA han surgido diversas escalas con multidominio para intentar englobar las complicaciones que van surgiendo. La escala ALSFRS-R evalúa la progresión funcional en pacientes con ELA, incluye 12 ítems que se pueden dividir en 4 dominios, comunicación, deglución, actividad y función respiratoria. La puntuación que se puede obtener oscilar entre 0 y 48, siendo 0 el punto de mayor afectación por la enfermedad. Esta escala es la más reconocida y ha demostrado ser predictora de supervivencia en la ELA. (104,139) Según nuestros resultados, la fracción de acortamiento ($r_s = 0,385$, $p < 0,001$) y el grosor inspiratorio ($r_s = 0,422$, $p < 0,001$) guardan una correlación significativa con esta escala. Otros autores obtuvieron resultados similares, (98,140) es decir que pacientes con una menor puntuación en la escala presentaban menores valores en las distintas mediciones ecográficas. Esto es consistente con nuestros resultados del modelo lineal generalizado cuando el *outcome* es fracaso de las terapias no invasivas. En nuestro caso, la fracción de acortamiento del hemidiafragma derecho es la única variable ecográfica significativa. Un aumento de una unidad de esta variable, producirá una disminución en la probabilidad de fracaso de las terapias no invasivas. La OR disminuirá multiplicativamente en 0.308. La valoración del diafragma de los pacientes con ELA mediante la ecografía puede tener su utilidad tanto para el seguimiento como para decidir el inicio de la VNI y también incluso para predecir cuando las terapias no invasivas dejan de ser útiles y tener que, el paciente, decidir sobre si se va a realizar la traqueostomía o no.

Una limitación que merece consideración es que este estudio se desarrolló parcialmente durante la pandemia por SARS-COV-2, es por ello la caída tan significativa de seguimiento de los pacientes no por fallecimiento por SARS-COV-2 sino por no acudir a consultas externas dadas las restricciones que existían y el miedo a contagiarse.

VII. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio confirman la hipótesis de trabajo planteada inicialmente:

La ecografía diafragmática demuestra ser una herramienta útil a la hora de determinar el inicio de la VNI.

Por lo que respecta a los objetivos:

La fracción de acortamiento del hemidiafragma derecho, es la medida ecográfica que mejor permite determinar el inicio de la VNI y el fracaso de las terapias no invasivas.

En los pacientes con ELA no es preciso realizar ajustes sobre los datos ecográficos atendiendo al género del paciente.

En los pacientes con ELA existe una correlación significativa entre las variables ecográficas y las de función pulmonar.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. 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* [Internet]. 2009;73(15):1218–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181bc0141>
2. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2016;dyw061. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw061>
3. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simenone JC, Goldstein LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2013;41:118–30.
4. Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, Chaudhry V, Diette GB. Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: causes, costs, and outcomes. *Neurology* [Internet]. 2001;56(6):753–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.56.6.753>
5. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2008;15(11):1245–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02307.x>
6. Siddique N, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 2001 Mar 23 [Updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/>
7. Hadjikitidis S, Wiles CM. Respiratory complications related to bulbar dysfunction in motor neuron disease: Respiratory complications in MND. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2001;103(4):207–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.d01-22.x>
8. Burke T, Pinto-Grau M, Lonergan K, Bede P, O’Sullivan M, Heverin M. A cross-sectional population based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors and survival. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4:305–17.
9. West JB, Luks AM. *West. Fisiopatología pulmonar. Fundamentos*. 10a ed. La Villa y Corte de Madrid, España: Ovid Technologies; 2022.

10. De Troyer A, Kelly S, Zin WA. Mechanical action of the intercostal muscles on the ribs. *Science* [Internet]. 1983;220(4592):87–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.6828883>
11. MacIntyre NR. Physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care* [Internet]. 2019;64(6):617–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.06635>
12. Rochester DF. The diaphragm: contractile properties and fatigue. *J Clin Invest* [Internet]. 1985;75(5):1397–402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI111841>
13. Faulkner JA. Structure and function of the respiratory muscles. En: Roussos C, Macklem PT, editores. *The Thorax, Part A* New York: Marcel Dekker. 1986. p. 297–326.
14. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(2):162–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1603471>
15. Shefner JM, Musaro A, Ngo ST, Lunetta C, Steyn FJ, Robitaille R, et al. Skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* [Internet]. 2023;146(11):4425–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awad202>
16. Pillen S, Tak RO, Zwarts MJ, Lammens MMY, Verrijp KN, Arts IMP, et al. Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2009;35(3):443–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.016>
17. Li Y, He W, Chen L. Muscle histopathology in ALS: new insights from advanced imaging techniques. *Muscle Nerve*. 2020;62:150–7.
18. Kubat GB, Picone P. Skeletal muscle dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a mitochondrial perspective and therapeutic approaches. *Neurol Sci* [Internet]. 2024;45(9):4121–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-024-07508-6>
19. Guimarães-Costa R, Similowski T, Rivals I, Morélot-Panzini C, Nierat M-C, Bui MT, et al. Human diaphragm atrophy in amyotrophic lateral sclerosis is not predicted by routine respiratory measures. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(2):1801749. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01749-2018>
20. Pisa FE, Logroscino G, Giacomelli Battiston P, Barbone F. Hospitalization due to respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis and their impact on survival: a population-based cohort study. *BCM Pulmonary Medicine*. 2016;16.

21. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* [Internet]. 1995;118 (Pt 3):707–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/118.3.707>
22. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullok RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:140–7.
23. Bach JR. Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. Part 1: The inspiratory aids. *Chest* [Internet]. 1994;105(4):1230–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.105.4.1230>
24. Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. Home tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax*. 2011;66:948–52.
25. Criner GJ, Gayen S, Zantah M, Dominguez Castillo E, Naranjo M, Lashari B, et al. Clinical review of non-invasive ventilation. *Eur Respir J* [Internet]. 2024;64(5):2400396. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00396-2024>
26. Steindal SA, Hofsø K, Aagaard H, Mariussen KL, Andresen B, Christensen VL, et al. Non-invasive ventilation in the care of patients with chronic obstructive pulmonary disease with palliative care needs: a scoping review. *BMC Palliat Care* [Internet]. 2024;23(1):27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12904-024-01365-y>
27. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology* [Internet]. 2019;25(5):289–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.04.002>
28. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med* [Internet]. 2018;136:98–110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.012>
29. Homnick DN. Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir Care*. 2007;52(10):1296–305; discussion 1306-7.
30. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Efficacy of mechanical insufflation-ex- sufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2004;125(4):1400–5.
31. Andersen T, Sandnes A, Brekka AK, Hilland M, Clemm H, Fondenes O, et al. Laryngeal response patterns influence the efficacy of mechanical assisted cough in amyotrophic lateral

- sclerosis. Thorax [Internet]. 2017;72(3):221–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207555>
32. Servera E, Sancho J, Bañuls P, Marin J. Bulbar impairment score predicts noninvasive volume cycle ventilation failure during an acute lower respiratory tract infection in ALS. J Neurol Sci. 2015;358:87–91.
33. Bach JR, Bianchi C, Auifero E. Oximetry and indications for tracheostomy for amyotrophic lateral sclerosis. Chest. 2004;126:1502–7.
34. Khan A, Frazer-Green L, Amin R, Wolfe L, Faulkner G, Casey K, Sharma G, Selim B, Zielinski D, Aboussouan LS, McKim D, Gay P. Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Weakness: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2023 Aug;164(2):394–413. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.011.
35. Shoemith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, et al. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. CMAJ [Internet]. 2020;192(46):E1453–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.191721>
36. (S/f). Svneumo.org. Recuperado el 28 de diciembre de 2024, de <https://svneumo.org/wp-content/uploads/2024/01/guia-ela.pdf>
37. BOE-A-2002-22188 Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica [Internet]. Boe.es. [citado el 16 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
38. Withdrawal of Assisted Ventilation at the Request of a Patient with Motor Neurone Disease. Association for Palliative Medicine UK Ireland. 2018;1–67.
39. Faull C, Oliver D. Withdrawal of ventilation at the request of a patient with motor neurone disease: guidance for professionals: Table 1. BMJ Support Palliat Care. 2016;6:144–6.
40. *Información básica para conocer la ley de regulación de la eutanasia.* (s/f). Gob.es. Recuperado el 23 de diciembre de 2024, de <https://www.sanidad.gob.es/eutanasia/ciudadania/informacionBasica.html>
41. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - A consensus conference report. Chest. 1999;116:521–34.

42. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, Carvalho M. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19:360–75.
43. Motor neuron disease: assessment and management. NICE Guideline NG42. 2016.
44. *Manual 25*. (s/f). Issuu. Recuperado el 29 de diciembre de 2024, de https://issuu.com/separ/docs/manual_25?mode=window
45. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* [Internet]. 2006;253(11):1428–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-006-0226-8>
46. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* [Internet]. 2002;25(5):709–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.10090>
47. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volumen restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 1980;35:603–10.
48. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2000;15(2):332–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b19.x>
49. Letchzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2002;121:436–42.
50. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1991;66(7):686–94. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62080-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62080-1)
51. Morgan RK, McNally S, Conroy AM, Hardiman R, Costello O. Use of sniff nasal inspiratory forced to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:269–74.
52. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care*

Med [Internet]. 2000;161(3 Pt 1):849–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9805008>

53. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, Bryan WW, Barohn RJ, Wrench M, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. J Neurol Sci [Internet]. 2001;191(1–2):75–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00617-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00617-7)
54. Hadjikitis S, Wiles CM. Venous serum chloride and bicarbonate measurements in the evaluation of respiratory function in motor neuron disease. QJM [Internet]. 2001;94(9):491–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/94.9.491>
55. Leonardis L, Dolenc Grošelj L, Vidmar G. Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. Eur J Neurol [Internet]. 2012;19(12):1518–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03754.x>
56. Sancho J, Servera E, Morelot-Panzini C, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Noninvasive ventilation effectiveness and the effect of ventilator mode on survival on ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15:55–61.
57. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon J-Y, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. Chest [Internet]. 2009;135(2):401–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1531>
58. Fraleigh CDM, Duff E. Point-of-care ultrasound: An emerging clinical tool to enhance physical assessment. Nurse Pract [Internet]. 2022;47(8):14–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.npr.0000841944.00536.b2>
59. Kameda T, Ishii H, Oya S, Katabami K, Kodama T, Sera M, et al. Guidance for clinical practice using emergency and point-of-care ultrasonography. Acute Med Surg [Internet]. 2024;11(1):e974. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ams2.974>
60. Nazarian LN. The top 10 reasons musculoskeletal sonography is an important complementary or alternative technique to MRI. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2008;190(6):1621–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.3385>
61. Gregorio MA, Agostino H. La ultrasonografía en neumología: situación actual. Arch Bronconeumol. 2003;535–6.

62. Wrightson JM, Fysh E, Maskell NA, Lee YCG. Risk reduction in pleural procedures: sonography, simulation and supervision. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2010;16(4):340–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0b013e32833a233b>
63. Diacon AH, Brutsche MH, Solèr M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* [Internet]. 2003;123(2):436–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.436>
64. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010;170(4):332–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.548>
65. Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, Lew R, Irwin RS. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1991;156(5):917–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.156.5.2017951>
66. Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, Hesley GK, Decker PA, Ryu JH. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 2005;33(9):442–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20163>
67. Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, Daniels CE. Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment. *Chest* [Internet]. 2009;135(5):1315–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1227>
68. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* [Internet]. 2013;143(2):532–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0447>
69. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest* [Internet]. 2009;135(2):391–400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1541>
70. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012;38(5):796–803. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2547-7>
71. Maskell N; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. British thoracic society pleural disease guidelines—2010 update. *Thorax* 2010; 65: 667–9.

72. Williamson JP, Twaddell SH, Lee YCG, Salamonsen M, Hew M, Fielding D, et al. Thoracic ultrasound recognition of competence: A position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology* [Internet]. 2017;22(2):405–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12977>
73. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects: 2D Ultrasound Imaging of the Diaphragm. *Muscle Nerve* [Internet]. 2013;47(6):884–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23702>
74. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1997;155(5):1570–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154859>
75. Houston JG, Angus RM, Cowan MD, McMillan NC, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax* [Internet]. 1994;49(5):500–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.49.5.500>
76. Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology* [Internet]. 1983;146(1):141–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.146.1.6849035>
77. Houston JG, Morris AD, Howie CA, Reid JL, McMillan N. Technical report: quantitative assessment of diaphragmatic movement—a reproducible method using ultrasound. *Clin Radiol* [Internet]. 1992;46(6):405–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)80688-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9260(05)80688-9)
78. *Manual 33 volumen 1. Ecografía torácica.* (2017, septiembre 20). Issuu. https://issuu.com/separ/docs/manual_separ_33_de_ecografi_a_tora?e=3049452/53409204
79. Umbrello M, Formenti P. Ultrasonographic assessment of diaphragm function in critically ill subjects. *Respir Care* [Internet]. 2016;61(4):542–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04412>
80. Carrillo-Esper R, Pérez-Calatayud AA, Arch-Tirado E, Díaz-Carrillo MA, Garrido-Aguirre E, Tapia-Velazco R, et al. Standardization of sonographic diaphragm thickness evaluations in healthy volunteers. *Respir Care* [Internet]. 2016;61(7):920–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03999>
81. Hellyer NJ, Andreas NM, Bernstetter AS, Cieslak KR, Donahue GF, Steiner EA, et al. Comparison of diaphragm thickness measurements among postures via ultrasound imaging. *PM R* [Internet]. 2017;9(1):21–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.06.001>

82. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions: Muscle thickness on ultrasound. *Respirology* [Internet]. 2011;16(7):1136–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02005.x>
83. El-Halaby H, Abdel-Hady H, Alsawah G, Abdelrahman A, El-Tahan H. Sonographic evaluation of diaphragmatic excursion and thickness in healthy infants and children. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2016;35(1):167–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7863/ultra.15.01082>
84. Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ. Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - human studies confirm animal model findings! *Crit Care*. 2011;15.
85. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(3):R120. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/cc12792>
86. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* [Internet]. 2005;33(6):1266–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000164543.14619.00>
87. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008;177(2):170–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200706-893OC>
88. Dinino E, Gartman EJ, Sethi JM, Mccool FD. Diaphragm dysfunction as a predictor of successful extubation from mechanical ventilacion. *Thorax*. 2014;69:423–7.
89. Capdevila X, Lopez S, Bernard N, Rabischong E, Ramonatxo M, Martinazzo G, et al. Effects of controlled mechanical ventilation on respiratory muscle contractile properties in rabbits. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003;29(1):103–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1548-3>
90. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(13):1327–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070447>
91. Kim WY, Suh HJ, Hong S-B, Koh Y, Lim C-M. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* [Internet]. 2011;39(12):2627–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>

92. Vivier E, Muller M, Putegnat J-B, Steyer J, Barrau S, Boissier F, et al. Inability of diaphragm ultrasound to predict extubation failure: A multicenter study. *Chest* [Internet]. 2019;155(6):1131–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.004>
93. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1995;83:1157–61.
94. Hiwatani Y, Sakata M, Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: clinical significance in assessment of respiratory functions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2013;14(2):127–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2012.729595>
95. Carrié C, Bonnardel E, Vally R, Revel P, Marthan R, Biais M. Vital capacity impairment due to neuromuscular disease and its correlation with diaphragmatic ultrasound: A preliminary study. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2016;42(1):143–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.020>
96. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Diaphragm ultrasound in ALS. *Respirology* [Internet]. 2016;21(5):932–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12759>
97. Noda Y, Sekiguchi K, Kohara N, Kanda F, Toda T. Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity: Diaphragm Ultrasonography. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016;53(4):522–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24902>
98. Sartucci F, Pelagatti A, Santin M, Bocci T, Dolciotti C, Bongioanni P. Diaphragm ultrasonography in amyotrophic lateral sclerosis: a diagnostic tool to assess ventilatory dysfunction and disease severity. *Neurol Sci* [Internet]. 2019;40(10):2065–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-019-03938-9>
99. Pinto S, Alves P, Pimentel B, Swash M, de Carvalho M. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2016;127(1):892–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.024>
100. Pinto S, Alves P, Swash M, de Carvalho M. Phrenic nerve stimulation is more sensitive than ultrasound measurement of diaphragm thickness in assessing early ALS progression. *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2017;47(1):69–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2016.08.001>

101. Cruz-Martinez A, Armijo A, Feroso A, Moraleda S, Maté I, Marín M. Phrenic nerve conduction study in demyelinating neuropathies and open-heart surgery. Clin Neurophysiol [Internet]. 2000;111(5):821–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00250-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00250-9)
102. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord [Internet]. 2000;1(5):293–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/146608200300079536>
103. WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human participants [Internet]. Wma.net. [citado el 13 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
104. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci [Internet]. 1999;169(1–2):13–21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00210-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00210-5)
105. Norris FH Jr, Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology [Internet]. 1974;24(8):721–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.24.8.721>
106. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows: report of Working Party “Standardization of Lung Function Test. Eur Respir J. 1993;6(16):5–40.
107. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1969;99(5):696–702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/arrd.1969.99.5.696>
108. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm: Ultrasound of Diaphragm. Muscle Nerve [Internet]. 2013;47(3):319–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23671>
109. BOE-A-2018-16673 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Boe.es. [citado el 13 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2018-16673>
110. Boe.es. [citado el 13 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>

111. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2011;37(1):44–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>
112. Boussuges A, Brégeon F, Blanc P, Gil J-M, Poirette L. Characteristics of the paralysed diaphragm studied by M-mode ultrasonography. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2019;39(2):143–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12549>
113. Cardenas LZ, Santana PV, Caruso P, Ribeiro de Carvalho CR, Pereira de Albuquerque AL. Diaphragmatic ultrasound correlates with inspiratory muscle strength and pulmonary function in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2018;44(4):786–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.020>
114. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest* [Internet]. 2014;146(3):680–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2306>
115. Brown C, Tseng S-C, Mitchell K, Roddey T. Body position affects ultrasonographic measurement of diaphragm contractility. *Cardiopulm Phys Ther J* [Internet]. 2018;29(4):166–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CPT.0000000000000083>
116. Boon AJ, O’Gorman C. Ultrasound in the assessment of respiration. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2016;33(2):112–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000240>
117. Boussuges A, Rives S, Finance J, Chaumet G, Vallée N, Risso J-J, et al. Ultrasound assessment of diaphragm thickness and thickening: Reference values and limits of normality when in a seated position. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021;8:742703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.742703>
118. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015;41(4):734. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3724-2>
119. Ayoub J, Cohendy R, Dauzat M, Targhetta R, De la Coussaye JE, Bourgeois JM, et al. Non-invasive quantification of diaphragm kinetics using m-mode sonography. *Can J Anaesth* [Internet]. 1997;44(7):739–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03013389>

120. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest* [Internet]. 2008;133(3):737–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2200>
121. Boussuges A, Rives S, Finance J, Brégeon F. Assessment of diaphragmatic function by ultrasonography: Current approach and perspectives. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020;8(12):2408–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i12.2408>
122. Beaulieu Y, Marik PE. Bedside ultrasonography in the ICU: part 1. *Chest* [Internet]. 2005;128(2):881–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.2.881>
123. Beaulieu Y, Marik PE. Bedside ultrasonography in the ICU: part 2. *Chest* [Internet]. 2005;128(3):1766–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.3.1766>
124. Supinski GS, Morris PE, Dhar S, Callahan LA. Diaphragm dysfunction in critical illness. *Chest* [Internet]. 2018;153(4):1040–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.1157>
125. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017;43(1):29–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4524-z>
126. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon J-Y, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* [Internet]. 2009;135(2):401–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1531>
127. Polkey MI, Lyall RA, Yang K, Johnson E, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength as a predictive biomarker for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;195(1):86–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201604-0848OC>
128. Georges M, Perez T, Rabec C, Jacquin L, Finet-Monnier A, Ramos C, et al. Proposals from a French expert panel for respiratory care in ALS patients. *Respir Med Res* [Internet]. 2022;81(100901):100901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100901>
129. 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* [Internet]. 2005;171(3):269–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200403-314OC>

130. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* [Internet]. 2007;62(11):975–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.072884>
131. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012;38(5):796–803. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2547-7>
132. Fantini R, Tonelli R, Castaniere I, Tabbì L, Pellegrino MR, Cerri S, et al. Serial ultrasound assessment of diaphragmatic function and clinical outcome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2019;19(1):160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0924-5>
133. Spiliopoulos KC, Lykouras D, Veltsista D, Skaramagkas V, Karkoulas K, Tzouveleakis A, et al. The utility of diaphragm ultrasound thickening indices for assessing respiratory decompensation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2023;68(6):850–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27980>
134. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016;42(5):853–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>
135. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G, PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2006;77(8):948–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.083402>
136. Cohen E, Mier A, Heywood P, Murphy K, Boulton J, Guz A. Excursion-volume relation of the right hemidiaphragm measured by ultrasonography and respiratory airflow measurements. *Thorax* [Internet]. 1994;49(9):885–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.49.9.885>
137. Houston JG, Angus RM, Cowan MD, McMillan NC, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax* [Internet]. 1994;49(5):500–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.49.5.500>
138. Scott S, Fuld JP, Carter R, McEntegart M, MacFarlane NG. Diaphragm ultrasonography as an alternative to whole-body plethysmography in pulmonary function testing. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2006;25(2):225–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2006.25.2.225>

139. Kaufmann P, Levy G, Thompson JLP, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRS_r predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* [Internet]. 2005;64(1):38–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000148648.38313.64>
140. Aliberti S, Messinesi G, Gramegna A, Tremolizzo L, Susani E, Pesci A. Diaphragm ultrasonography in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2013;14(2):154–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2012.762931>

IX. ANEXOS

Visita 0	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,201
	Dtesp	Dtesp	0,057
	FracAcort	FracAcort	0,047
	ExcVt	ExcVt	0,027
	ExcMax	ExcMax	0,075

Tabla 3. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 0.

Visita 1	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,117
	Dtesp	Dtesp	0,087
	FracAcort	FracAcort	0,593
	ExcVt	ExcVt	0,367
	ExcMax	ExcMax	0,103

Tabla 4. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 1.

Visita 2	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,574
	Dtesp	Dtesp	0,102
	FracAcort	FracAcort	0,387
	ExcVt	ExcVt	0,219
	ExcMax	ExcMax	0,026

Tabla 5. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 2.

Visita 3	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,141
	Dtesp	Dtesp	0,445
	FracAcort	FracAcort	0,910
	ExcVt	ExcVt	0,780
	ExcMax	ExcMax	0,722

Tabla 6. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 3.

Visita 4	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,858
	Dtesp	Dtesp	1,000
	FracAcort	FracAcort	0,813
	ExcVt	ExcVt	0,097
	ExcMax	ExcMax	0,093

Tabla 7. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 4.

Visita 5	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,857
	Dtesp	Dtesp	0,959
	FracAcort	FracAcort	0,755
	ExcVt	ExcVt	1,000
	ExcMax	ExcMax	0,674

Tabla 8. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 5.

Visita 6	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,414
	Dtesp	Dtesp	0,588
	FracAcort	FracAcort	0,686
	ExcVt	ExcVt	0,255
	ExcMax	ExcMax	0,465

Tabla 9. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 6.

Visita 7	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,180
	Dtesp	Dtesp	0,180
	FracAcort	FracAcort	0,655
	ExcVt	ExcVt	0,655
	ExcMax	ExcMax	0,655

Tabla 10. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 7.

Visita 8	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,102
	Dtesp	Dtesp	0,180
	FracAcort	FracAcort	0,414
	ExcVt	ExcVt	0,655
	ExcMax	ExcMax	0,317

Tabla 11. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 8.

Visita 9	Derecho	Izquierdo	p
	Dtinsp	Dtinsp	0,157
	Dtesp	Dtesp	0,157
	FracAcort	FracAcort	0,180
	ExcVt	ExcVt	-
	ExcMax	ExcMax	-

Tabla 12. Test de Wilcoxon para determinar si existen diferencias entre las mediciones ecográficas de ambos hemidiafragmas en la visita 9.

Variable	Shapiro-Wilk (p)
FVC L	0,007
FVC porcentaje	0,063
PCF	0,044
MIC	0,010
PCFMIC	0,018
PCFMIE	0,001
Pimax	<0,001
Pemax	<0,001
Snip	0,001
Dtinsp	<0,001
Dtesp	0,006
Frac Acortamiento	<0,001
ExcVt	<0,001
ExcMáx	<0,001

Tabla 13. Test Shapiro-Wilk para el estudio de normalidad de las variables de función respiratoria y las variables ecográficas. FVC = capacidad vital forzada; PCF = pico flujo de tos; MIC = capacidad insuflatoria máxima; PCFMIC = Pico flujo de tos asistido manualmente; PCFMIE = Pico flujo de tos asistido mecánicamente; PImax = Presión inspiratoria máxima; PEmax = Presión espiratoria máxima; SNIP = test de *sniff*; Dtinsp = Grosor diafragmático inspiratorio; Dtesp = Grosor diafragmático espiratorio; Frac Acortamiento = fracción acortamiento; ExcVt = Excursión diafragmática a volumen corriente; ExcMáx = Excursión diafragmática máxima.

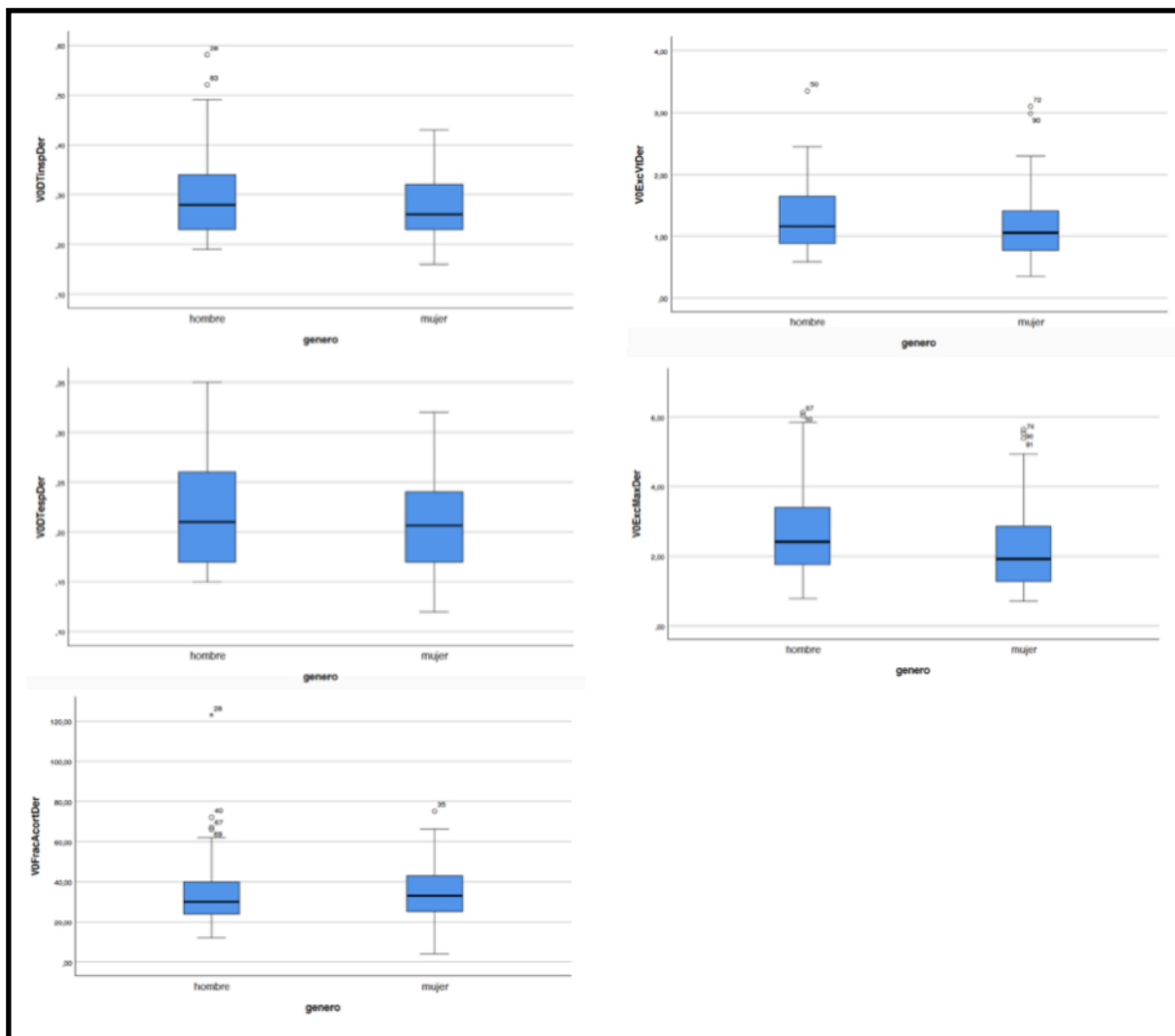
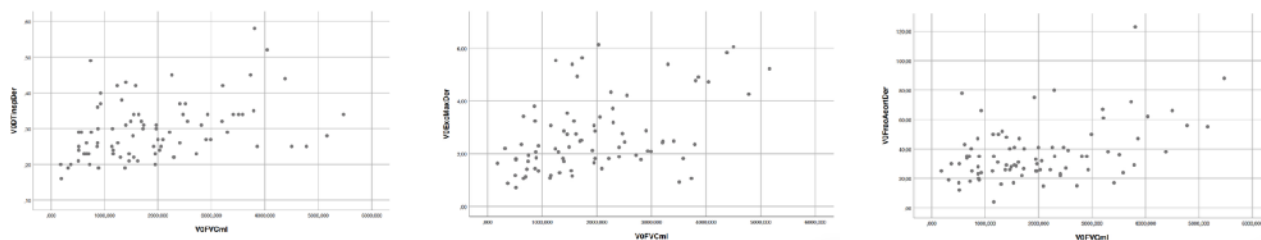


Figura 10. Diagrama de cajas para representar las diferencias en las variables ecográficas en relación al género de los pacientes. Muestran las distribuciones de los datos para cada género y para cada una de las variables ecográficas recogidas, destacando la mediana, el rango intercuartílico y los valores atípicos. DTinspDer = grosor diafragmático inspiratorio derecho; DTespDer = grosor diafragmático espiratorio derecho; FracAcortDer = Fracción de acortamiento derecha; ExcVtDer = Excursión diafragmática derecha a volumen corriente; ExcMaxDer =



Excursión diafragmática derecha máxima.
 Figura 12. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable FVC (L) y las variables ecográficas.

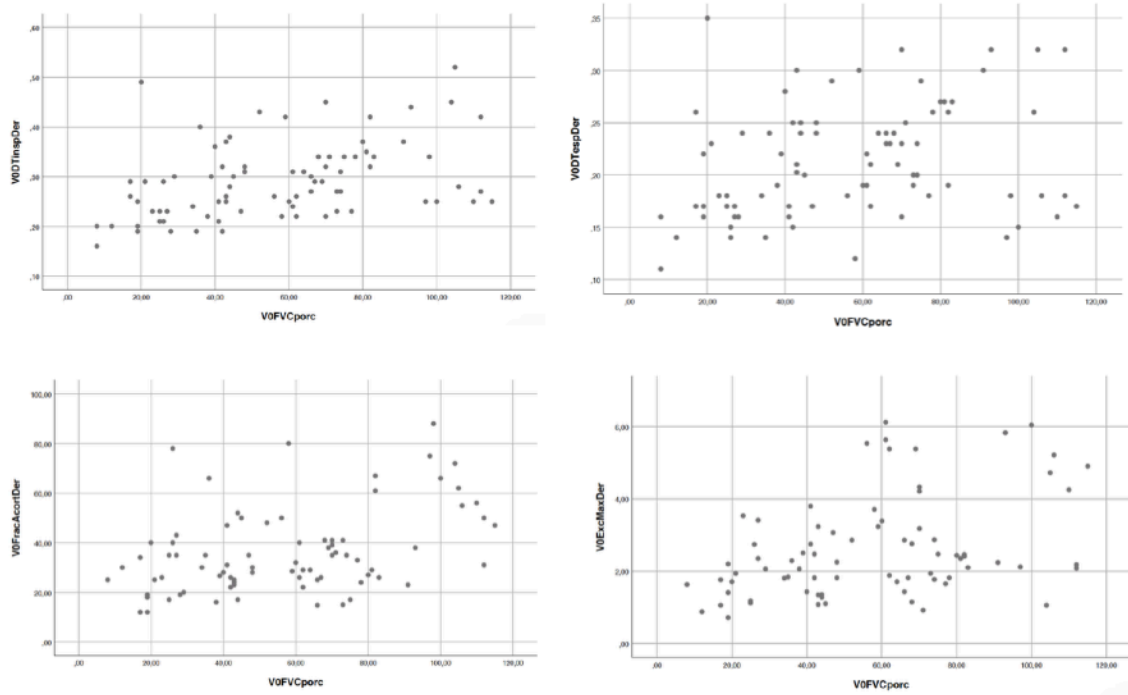


Figura 13. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable FVC (%) y las variables ecográficas.

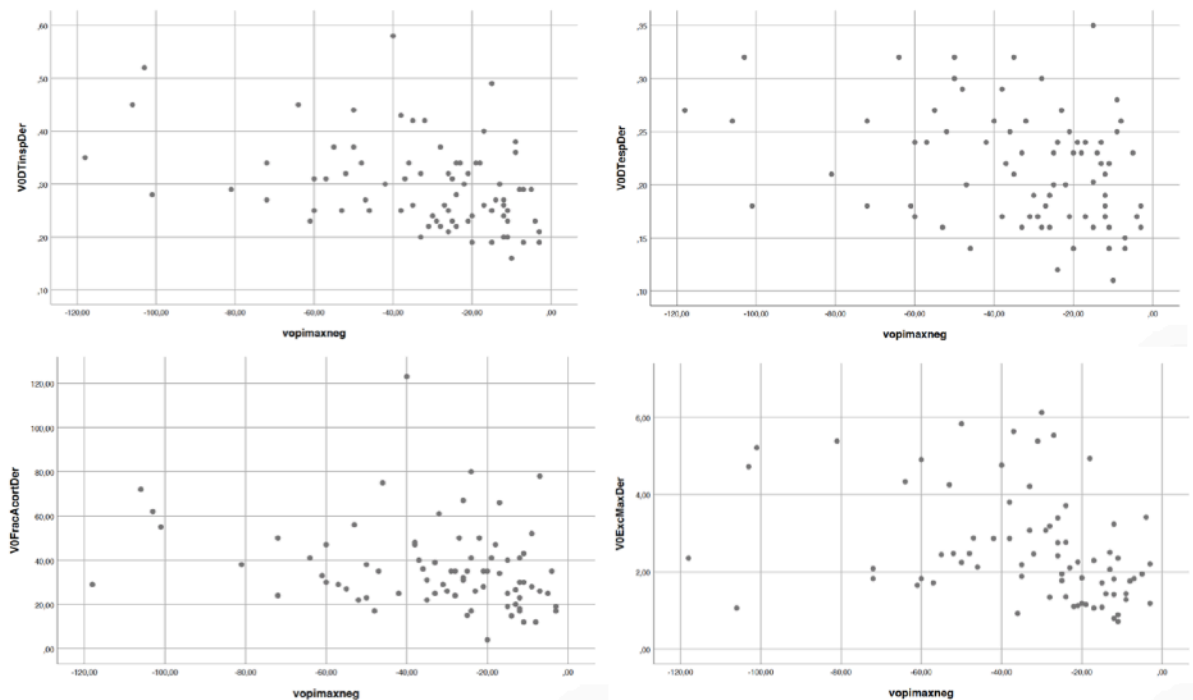


Figura 14. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable PImax y las variables ecográficas.

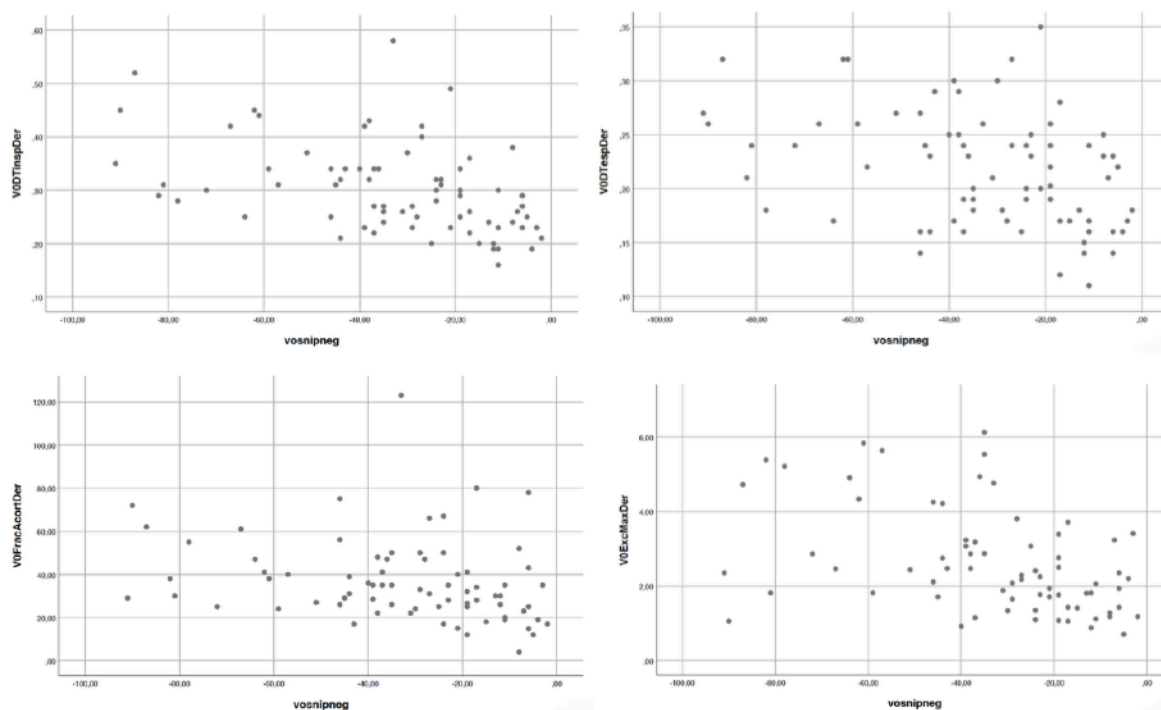


Figura 15. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre el SNIP y las variables ecográficas.

Variable	Shapiro-Wilk (p)
ALSFRS-R	0,005
b-ALSFRS-R	< 0,001
NBS	< 0,001
Dtinsp	<0,001
Dtesp	0,003
FracAcort	<0,001
ExcVt	<0,001
ExcMáx	<0,001

Tabla 14. Test Shapiro-Wilk para el estudio de normalidad de las variables neurológicas y las variables ecográficas. ALSFRS-R = Escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica; b-ALSFRS-R = Dominio bulbar de la escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica; NBS = Subscore bulbar de la escala Norris; Dtinsp = Grosor diafragmático inspiratorio; Dtesp = Grosor diafragmático espiratorio; Frac Acortamiento = fracción acortamiento; ExcVt = Excursión diafragmática a volumen corriente; ExcMáx = Excursión diafragmática máxima.

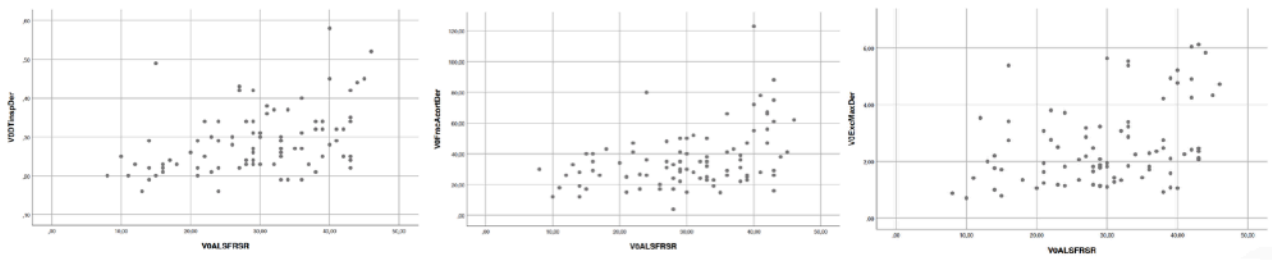


Figura 17. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable ALSFRS-R y las variables ecográficas.

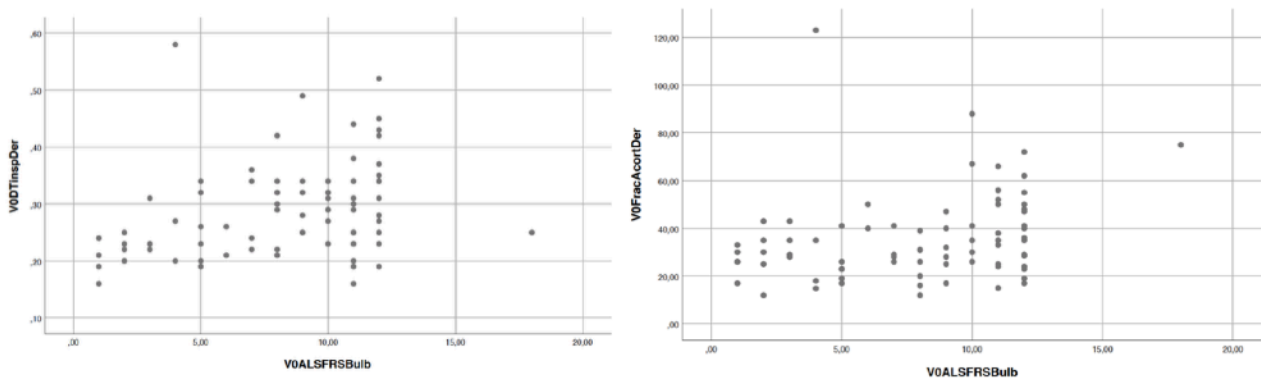


Figura 18. Diagrama de dispersión. Muestra las correlaciones moderadas y significativas entre la variable b-ALSFRS-R y las variables ecográficas.

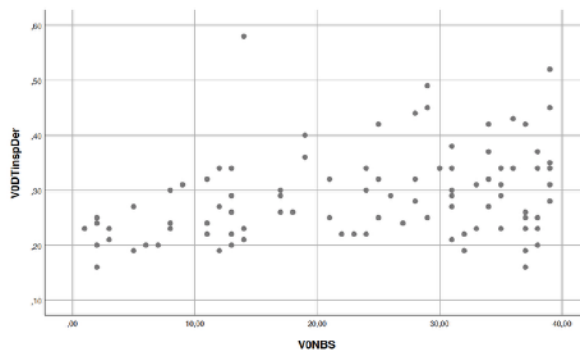


Figura 19. Diagrama de dispersión. Muestra la correlación moderada y significativa entre la variable NBS y las variables ecográficas.

Variable independiente	Portador VNI: SI	Portador VNI: NO	Chi-cuadrado (χ^2)	p-valor
Género (hombre/ mujer)	30/27	23/15	0,576	0,448
Tipo de inicio (espinal/bulbar)	39/18	23/15	0,627	0,429

Tabla 15. Análisis univariante para evaluar la asociación entre el ser portador de VNI o no. Prueba de Chi Cuadrado para las variables categóricas.

Variable	Portador VNI: SI (media +/- DE)	Portador VNI: NO (media +/- DE)	Prueba de Levene	T test	p-valor	IC95
Edad	65,96 +/- 8,24	64,79 +/- 13,02	0,010	-0,539	0,591	(-5,506) - 3,155
Meses desde inicio síntomas	24,86 +/- 16,73	33,16 +/- 39,18	0,004	1,233	0,224	(-5,251) - 21,847
Meses desde diagnóstico	11,24 +/- 12,99	17,97 +/- 34,37	0,001	1,153	0,255	(-5,039) - 18,513
ALSFRS-R	26,29 +/- 9,23	35,13 +/- 7,69	0,233	4,830	0,000	5,203 - 12,470
b-ALSFRS-R	7,39 +/- 3,75	9,20 +/- 3,68	0,551	2,109	0,038	0,101 - 3,514
NBS	22,57 +/- 12,22	25,81 +/- 11,36	0,445	1,287	0,201	(-1,756) - 8,219
FVC (l)	1,51 +/- 0,98	2,50 +/- 1,30	0,015	3,837	0,000	4,755 - 1,510
FVC (%)	46,97 +/- 24,16	70,26 +/- 27,83	0,468	4,035	0,000	11,801 - 34,769
pimax	-22,93 +/- 15,37	-45,87 +/- 29,76	0,001	-4,057	0,000	(-34,338) - (-11,549)
snip	-21,80 +/- 12,48	-46,11 +/- 25,45	0,000	-5,094	0,000	(-33,915) - (-14,700)
Dtinsp	0,25 +/- 0,06	0,33 +/- 0,08	0,052	5,049	0,000	0,046 - 0,107
Dtesp	0,19 +/- 0,04	0,22 +/- 0,05	0,119	2,797	0,006	0,008 - 0,051
Fracción acortamiento	29,35 +/- 13,51	45,77 +/- 21,41	0,004	4,534	0,000	8,567 - 24,279
ExcVt	1,08 +/- 0,48	1,48 +/- 0,61	0,069	3,353	0,001	0,162 - 0,634
ExcMáx	2,06 +/- 1,17	3,21 +/- 1,42	0,022	4,001	0,000	0,574 - 1,717

Tabla 16. Análisis univariante para evaluar la asociación entre el ser portador de VNI o no. Prueba T para muestras independientes de las variables continuas.

