

Modificaciones de la actividad mecánica del diafragma inducidas por la inhalación de CO₂ en pacientes con EPOC

M.C. Aguar, J. Gea, X. Aran, R. Guiu*, M. Orozco-Levi* y J.M. Broquetas

Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona y * Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

La inhalación de CO₂ determina un aumento en la ventilación y condiciona cambios en la actividad mecánica del diafragma de sujetos sanos, que pueden ser más evidentes en pacientes con EPOC. Se ha estudiado la mecánica muscular respiratoria de 15 pacientes con EPOC severa en fase estable, evaluados respirando aire ambiente y durante la inhalación de CO₂ (8%), situaciones permutadas aleatoriamente. Durante la inhalación de CO₂, el volumen minuto aumentó de forma significativa (13 a 19 l, $p < 0,001$) a expensas de la frecuencia respiratoria (21 a 26 min⁻¹, $p < 0,001$). Esto determinó un descenso de los tiempos inspiratorio (T_I 1,13 a 0,97 seg, $p < 0,05$) y total respiratorio (T_{TOT} 3,13 a 2,37 seg, $p < 0,001$), sin modificaciones del cociente entre ambos. Al mismo tiempo se observó un aumento de la presión transdiafragmática (Pdi 18,9 a 25,2 cmH₂O, $p < 0,05$) secundario al incremento de la esofágica (Pes -13,5 a -22,2 cmH₂O, $p < 0,001$). La relación Pdi/Pdi_{máx} mostró una tendencia al aumento (0,25 a 0,32, NS), que condicionó el incremento del índice tensión-tiempo (TTdi), acercándolo al área de fatiga (de 0,09 a 0,13, $p < 0,05$). La inhalación de CO₂ puede condicionar una disminución en la reserva funcional del diafragma frente a la fatiga en pacientes con EPOC.

Modifications in the mechanical activity of the diaphragm induced by the inhalation of CO₂ in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

The inhalation of CO₂ determines an increase in ventilation and conditions changes in the mechanical activity of the diaphragm in healthy subjects which may be more evident in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The respiratory muscular mechanism was studied in 15 patients with stable severe COPD evaluated by breathing room air and the inhalation of CO₂ (8%) during randomly timed situations. During the inhalation of CO₂, the minute volume increased significantly (13 to 19 l, $p < 0.001$) at the cost of respiratory frequency (21 to 26 min⁻¹, $p < 0.001$). This led to a decrease in inspiration times (T_I 1.13 to 0.97 sec. $p < 0.05$) and total respiration (T_{tot} 3.13 to 2.37 sec. $p < 0.001$) with no modifications in the quotient between the two. At the same time an increase in transdiaphragmatic pressure (Pdi 18.9 to 25.2 cmH₂O, $p < 0.05$) secondary to the increase in esophageal pressure (Pes -13.5 to -22.2 cmH₂O, $p < 0.001$) was observed. The Pdi/Pdimax relation demonstrated a tendency to increase (0.25 to 0.32, NS) which conditioned the increase of the tension-time rate (TTdi), making it close to the fatigue area (from 0.09 to 0.13, $p < 0.05$). The inhalation of CO₂ may condition a decrease in the operative reserve of the diaphragm versus fatigue in patients.

Arch Bronconeumol 1993;29:226-228

Introducción

La fatiga muscular es uno de los factores que interviene en el desarrollo del fracaso ventilatorio en pacientes con EPOC¹⁻³. Estos se hallan sometidos a una sobrecarga respiratoria como consecuencia de diversos factores de tipo mecánico (resistencias aumentadas, hiperinsuflación). Algunas de las técnicas empleadas para evaluar la respuesta ventilatoria o la tolerancia al esfuerzo de este tipo de pacientes (prueba ergométrica, inhalación de mezclas ricas en CO₂, pruebas de *endurance*) también pueden condicionar una sobrecarga.

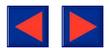
Se sabe que la inhalación de CO₂ induce cambios en el patrón ventilatorio⁴⁻⁶. Estos cambios probablemente se acompañan de modificaciones en la actividad de los músculos respiratorios. Sin embargo, este último punto no ha sido demostrado. El objetivo de este estudio fue valorar el potencial deterioro de la actividad mecánica del diafragma, inducido por la inhalación de CO₂ en pacientes con EPOC.

Metodología

Población

Se incluyeron 15 pacientes (64 ± 2 años) con EPOC severa (FEV₁ 41 ± 5 % ref, % FEV₁/FVC 52 ± 3, TLC 118 ± 7 % ref, DLco 64 ± 6 % ref, PaO₂ 67 ± 4 mmHg, PaCO₂ 47,6 ± 2,8 mmHg), en fase estable. Se consideró como "estabilidad" la ausencia de descompensaciones en el

Subvencionado parcialmente por la Beca IMIM 1642380.
Recibido el 24.8.1992 y aceptado el 11.11.1992.



mes precedente al estudio. Se excluyeron los pacientes con patología neuromuscular, alteraciones nutricionales o en tratamiento crónico con esteroides.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro y todos los enfermos consintieron en participar tras ser informados sobre los eventuales riesgos y complicaciones.

Método

La evaluación de la función respiratoria incluyó espirometría forzada, determinación de los volúmenes pulmonares estáticos, resistencia de la vía aérea y transferencia del CO y gasometría arterial. La espirometría se realizó mediante el espirómetro Dataspir 900 (Sibel, Barcelona, E). Los volúmenes pulmonares estáticos y resistencia de la vía aérea se determinaron por pletismografía corporal mediante un equipo Masterlab (Jaeger, Würzburg, G). La DLco se determinó con el medidor de gases incorporado al citado Masterlab. Se utilizaron valores de referencia para población mediterránea^{7,8}. La muestra de sangre arterial se obtuvo por punción radial, procesándose en un medidor de gases en sangre ABL 330 (Radiometer, Copenhagen, DK).

El estudio de la actividad mecánica del diafragma se realizó a partir de las presiones gástrica (Pga), esofágica (Pes) y transdiafragmática (Pdi), siendo:

$$Pdi = Pga - Pes$$

Estas presiones se determinaron a volumen corriente y en maniobra máxima (Pdi_{máx}). Para esta última se prefirió la maniobra dinámica de inhalación brusca (*sniff*) por ser la más reproducible en enfermos con EPOC⁸. En cada intervención se realizaron un mínimo de tres maniobras para asegurar la reproducibilidad de la respuesta. Sólo se aceptaron las maniobras bruscas, sin contractura de la prensa abdominal. Para evaluar globalmente la función diafragmática y la reserva de este músculo ante la fatiga se utilizaron el cociente Pdi/Pdi_{máx} y el índice tensión-tiempo (TTdi)¹⁰:

$$TTdi = (Pdi/Pdi_{máx}) \times (T_I/T_{TOT})$$

donde T_I es el tiempo inspiratorio y T_{TOT}, el tiempo total respiratorio.

La Pes y la Pga se obtuvieron a partir de sondas con balón distal. Una de ellas se colocó en esófago y la otra en estómago. En el balón gástrico se introdujo 1 cc de aire y en el esofágico, 0,75 cc. Las sondas se conectaron a transductores de presión Transpack II (Abbott, Chicago, Ill, USA), y éstos a un polígrafo R-611 (Sensormedics, Anaheim, CA, USA). El patrón ventilatorio se obtuvo con un neumotacómetro Screenmate (Jaeger, Würzburg, G). La señal del flujo fue convertida en volumen, y registrada por el mencionado polígrafo.

Los pacientes respiraban a través de una boquilla conectada a una válvula de dos vías de baja resistencia (Jaeger, Würzburg, G). Fueron evaluados respirando aire ambiente y una mezcla enriquecida con CO₂. Para esta última situación se conectó una bolsa de Douglas (50 l, Collins, Baintree, Mas, USA) al circuito inspiratorio. La bolsa se llenó a partir de una bombona con aire enriquecido con CO₂ al 8%. Se efectuaron dos lavados (*washout*) de la bolsa antes de la conexión al circuito.

Protocolo de estudio

La evaluación convencional de la función respiratoria se efectuó en la semana precedente al estudio.

La función diafragmática se estudió con el paciente en sedestación. Las dos intervenciones (aire ambiente e inhala-

ción de CO₂) se permutaron aleatoriamente. El período de inhalación de la mezcla con CO₂, previo a la determinación de la mecánica muscular, fue siempre superior a 30 segundos.

Tratamiento estadístico

Los datos aparecen expresados como media y error estándar de ésta ($\bar{X} \pm SEM$). Para la comparación de variables obtenidas en las diferentes intervenciones se utilizó la prueba de la t de Student para datos apareados. El análisis de correlaciones se efectuó a través del coeficiente de Pearson. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Durante la respiración tranquila de aire ambiente, los pacientes mostraban un patrón ventilatorio con un volumen minuto elevado (\dot{V}_E 13 litros), al igual que la frecuencia respiratoria (FR 21 ± 1). El T_I fue de $1,13 \pm 0,07$ seg, el T_{TOT} de $3,13 \pm 0,23$ seg, y la relación entre ambos de $0,365 \pm 0,012$. El Vt/T_I fue de $0,613 \pm 0,039$ l/seg.

A su vez, la Pes fue de $-13,5 \pm 1,5$ cmH₂O y la Pga de $5,3 \pm 1,3$ cmH₂O. Por tanto, el valor medio de la Pdi fue de $18,9 \pm 1,8$ cmH₂O, con una Pdi_{máx} de $78,2 \pm 5,0$ cmH₂O, y una relación entre ambas (Pdi/P_{máx}) de $0,25 \pm 0,03$. Como consecuencia, el TTdi mostró un valor medio de $0,09 \pm 0,01$.

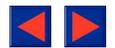
Durante la inhalación de CO₂ (tabla I), el \dot{V}_E presentó un aumento significativo (a $19,3 \pm 2,5$, $p < 0,001$), a expensas de la FR (a 26 ± 1 min⁻¹, $p < 0,001$). Aunque el T_I disminuyó ligeramente (hasta $0,97 \pm 0,07$ seg, $p < 0,05$), el descenso del T_{TOT} (a $2,37 \pm 0,01$ seg, $p < 0,001$) fue más marcado. Como resultado, la relación entre ambos mostró una tendencia ascendente. En el estudio de presiones, se objetivó una mayor negatividad en la Pes (que pasó a $-22,2 \pm 2,3$, $p < 0,001$), sin cambios en la Pga. En consecuencia, se produjo un aumento en la Pdi (a $25,4 \pm 2,4$ cmH₂O, $p < 0,05$) con discreta tendencia ascendente de la relación Pdi/Pdi_{máx} ($0,32 \pm 0,03$, NS).

La combinación de las tendencias al aumento en el T_I/T_{TOT} y Pdi/Pdi_{máx} comportó un incremento del TTdi (de $0,09$ a $0,13 \pm 0,01$, $p < 0,05$). Durante la

TABLA I
Variables funcionales más representativas en ambas situaciones ventilatorias

	Aire	CO ₂	p
Vt (cc)	683 ± 53	751 ± 66	NS
FR (min ⁻¹)	21 ± 1	26 ± 1	< 0,001
\dot{V}_E (l)	13 ± 1	19 ± 2	< 0,001
T _I (seg)	1,13 ± 0,07	0,97 ± 0,07	< 0,05
T _{TOT} (seg)	3,13 ± 0,23	2,37 ± 0,1	< 0,001
T _I /T _{TOT}	0,36 ± 0,01	0,41 ± 0,03	NS
Pes (cmH ₂ O)	-13,5 ± 1,5	-22,2 ± 2,3	< 0,001
Pga (cmH ₂ O)	5,3 ± 1,3	2,4 ± 3,1	NS
Pdi (cmH ₂ O)	18,9 ± 1,8	25,2 ± 2,35	< 0,05
Pdi/Pdi _{máx}	0,25 ± 0,03	0,32 ± 0,03	NS
TTdi	0,09 ± 0,01	0,13 ± 0,01	< 0,05

Las abreviaturas aparecen explicadas en el texto.



inhalación de CO₂, todos los pacientes estudiados superaron el umbral de prefatiga (TTdi < 0,10) y la mitad superó el de fatiga (TTdi < 0,15).

El porcentaje de cambio observado en el TTdi correlacionó directamente con el observado en la Pdi ($r = 0.806$, $p < 0,05$). Por otra parte, las modificaciones de TTdi, Pdi y Pes no se correlacionaron con las de \dot{V}_E y Vt.

Discusión

Los músculos respiratorios intervienen permanentemente en la función ventilatoria. Si se ven sometidos a un sobreesfuerzo pueden agotar sus reservas funcionales, con hipoventilación secundaria a la fatiga muscular¹⁻³. Esta situación podría aparecer también durante la realización de pruebas funcionales que implican una sobrecarga respiratoria: ergometría, respiración contra resistencias e inhalación de mezclas enriquecidas con CO₂. Estas últimas se utilizan sobre todo en estudios del control ventilatorio⁴⁻¹⁰. Recientemente se ha demostrado un deterioro en la función muscular respiratoria de los pacientes con EPOC al realizar un ejercicio submáximo en cicloergómetro¹¹. Algo parecido sucede al respirar contra resistencias inspiratorias¹². En cambio, no se han estudiado los eventuales efectos de la inhalación de CO₂ sobre la función de estos músculos.

El hallazgo más relevante del presente estudio es el deterioro de la reserva funcional del diafragma observado durante la inhalación de CO₂. Un punto interesante para debatir es si este deterioro comporta una situación anormal. Por un lado, puede afirmarse que la obtención de valores de TTdi que impliquen una menor reserva frente a la fatiga es un deterioro. Es decir, el paciente presenta una actividad muscular difícilmente sostenible a corto plazo. Cuando esto suceda en enfermos cuya actividad muscular respiratoria está comprometida, podrá contribuir a descompensarlos. Por otra parte, no se conoce cuál es el comportamiento de la actividad muscular de sujetos sanos ante el mismo estímulo hipercápnico. En general, faltan estudios que evalúen esta función en situaciones dinámicas (hipoxemia aguda, ejercicio, hipercapnia). Es posible que también se produzca una disminución de la reserva diafragmática ante la fatiga. Por tanto, se debe ser cauto al interpretar los resultados del presente estudio. Podrá afirmarse que existe un «deterioro» o que «disminuye la reserva frente a la fatiga», pero no que este hecho sea «anormal» o «anómalo». Para esto último debieran compararse en futuros estudios los eventuales cambios observables en sanos y enfermos.

Entre los factores que pueden explicar la disminución de la reserva del diafragma frente a la fatiga, existen algunos que serían comunes a sanos y pacientes, y otros propios de estos últimos. Probablemente, el factor principal de los cambios observados en este estudio fue el aumento de las presiones necesarias para tratar de mantener un volumen corriente adecuado. Razonando a la inversa, el aumento en el Vt

secundario a la inhalación de CO₂ estaría limitado por la reserva funcional de los músculos respiratorios.

Sin embargo, el cambio en el Vt no correlacionó con las modificaciones de Pes, Pdi y TTdi. Esto indicaría la presencia de factores adicionales. Entre éstos, podría incluirse la eventual aparición de atrapamiento aéreo progresivo durante la inhalación de CO₂¹⁻³. La mayor reducción del T_{TOT} respecto de la del T₁ puede haber facilitado este fenómeno, sobre todo al tratarse de pacientes con EPOC¹³. Si aparecen atrapamiento e hiperinsuflación, la cúpula del diafragma quedará en posición desfavorable de la curva tensión-tiempo y su eficacia disminuirá². El uso de la pletismografía inductiva en futuros trabajos puede ser de utilidad para clarificar la contribución de este factor. Otros factores que podrían estar implicados son los desequilibrios entre el aporte y el consumo de O₂ al diafragma. Aunque estos parámetros no se determinaron, los requerimientos energéticos probablemente estaban aumentados. Por otro lado, se trataba de pacientes con EPOC y DLco reducida. Es pues probable que el esfuerzo comporte un empeoramiento en la difusión de O₂ al reducirse el tiempo de tránsito capilar. Esto conllevaría un menor aporte de este gas al músculo.

En conclusión, la inhalación de CO₂ conlleva una disminución en la reserva funcional del diafragma frente a la aparición de fatiga en pacientes con EPOC. Esto pudiera ser debido al incremento del trabajo ventilatorio y a la eventual coexistencia de hiperinsuflación dinámica por atrapamiento aéreo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roussos CS, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977; 43:189-197.
2. Rochester DF, Arora NS. Respiratory muscle failure. *Med Clin N Am* 1983; 67:573-599.
3. Aldrich TK. Respiratory muscle fatigue. *Clin Chest Med* 1988; 9:225-236.
4. Lunteren E, Haxhiu MA, Cherniak NS, Arnold JS. Rib cage and abdominal expiratory muscle responses to CO₂ stimulation. *Chest* 1991; 100:23-27.
5. Chuter T, Weissman Ch, Starker P. Respiratory patterns after cholecystectomy. Effects of posture and CO₂ stimulation. *Chest* 1991; 100:23-27.
6. Chapman KR, Himel HS, Rebeck AS. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in patients with eucapnic morbid obesity before and after weight loss. *Clin Sci* 1990; 78:541-545.
7. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A et al. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Eur Physiopath Respir* 1986; 22:217-224.
8. Roca J, Segarra F, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Martínez J, Agustí-Vidal A. Static lung volumes and single-breath diffusion capacity reference values from a Latin population. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:352 (abstract).
9. Aran X, Gea J, Guiu R, Aguar MC, Sauleda J, Broquetas JM. Comparación de tres maniobras diferentes para la obtención de la presión transdiafragmática máxima. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:112-115.
10. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58:1469-1476.
11. Gea J, Aran X, Guiu R, Sauleda J, Aguar MC, Broquetas JM. Diaphragmatic mechanics during exercise in severe COPD patients. *Eur Respir J* (abstract) 1992; 5 (suppl 15):482 s.
12. Rochester D. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988; 9:249-258.
13. Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 143:905-912.