

El diafragma

M. Orozco-Levi y J. Gea

Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Grup de Recerca de Pneumologia. Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Universitat Autònoma de Barcelona.

La presente revisión sobre el diafragma abarca, en primer lugar, aspectos funcionales y estructurales del músculo. En segundo lugar, describe los avances más recientes en cuanto al estudio morfológico del diafragma se refiere. Por último, refleja la opinión de los autores en cuanto a las futuras líneas de investigación y su posible aplicación en la práctica clínica diaria.

Introducción

El diseño que tiene el sistema respiratorio de los mamíferos implica que un volumen de aire sea movilizado, a través de un sistema de distribución, hacia y desde el área que permite el intercambio gaseoso. Los músculos respiratorios son los elementos que cumplen esta función activa de bomba ventilatoria¹. Para lograr desplazar el volumen de aire, estos músculos se contraen intermitentemente modificando la presión, forma y volumen del tórax.

El diafragma es el principal músculo respiratorio², aunque para que su función sea óptima requiere también de la participación coordinada y secuencial de otros músculos. Tanto situaciones patológicas como fisiológicas extremas pueden deteriorar la actividad contráctil, bien sea por inducir fatiga (alteración permanente) o debilidad (alteración reversible) del diafragma, o deterioro de su efectividad mecánica. Todas estas situaciones pueden acarrear insuficiencia ventilatoria³.

El número de entidades que pueden inducir disfunción diafragmática es muy amplio y tiende a hacerse aún mayor. De hecho, este deterioro funcional puede ser secundario a alteraciones a cualquier nivel, desde el sistema nervioso central hasta la propia célula muscular⁴. Así, puede verse en diversas enfermedades de las motoneuronas superiores, motoneuronas inferiores (células del asta anterior), axones neuronales, unión neuromuscular o de las mismas miofibrillas⁵.

En la práctica clínica diaria, los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir disfunción diafragmática

pueden ser agrupados así: *a*) enfermos con insuficiencia respiratoria aguda (p. ej., crisis asmática, neumonía); *b*) los sometidos a ventilación mecánica, especialmente si ésta ha sido prolongada; *c*) los portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa o en fase de descompensación, y *d*) los que padecen enfermedades neuromusculares (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Guillain-Barré).

En contraste con los avances obtenidos en los últimos años en el conocimiento de la fisiopatología de estos trastornos, son pocos los conseguidos en su tratamiento. Entre estos últimos merecen especial mención la validación de la presión inspiratoria de soporte en varias modalidades (IPS, IPPV, SIMV, etc.) en el proceso de destete del ventilador mecánico, el uso de la oxigenoterapia domiciliaria y la ventilación no invasiva en el tratamiento de pacientes con EPOC seleccionados y la ventilación asistida en el tratamiento de algunas enfermedades neuromusculares y de la caja torácica. La historia natural de estas enfermedades es prolongada, más aún en algunas no está bien definida, y se asocia a un importante deterioro en la calidad de vida de los enfermos. Esto, unido a los costes que las diferentes intervenciones implican para un sistema de salud hacen que se mantenga un profundo interés por el estudio de la fisiopatología de los músculos respiratorios y de las potenciales medidas de intervención terapéutica (p. ej., fisioterapia, terapia nutricional, terapia génica, fármacos anabolizantes u hormonoterapia). Otra área de interés potencial, aunque no relacionada directamente con la patología, es el papel que el entrenamiento de los músculos respiratorios pueda tener en otras circunstancias como el rendimiento de deportistas de elite (p. ej., pruebas de maratón o ciclismo).

Anatomía del diafragma humano

El término diafragma engloba en realidad a dos músculos íntimamente relacionados y unidos a través del tendón central: el costal y el crural⁶. Esta diferenciación se hace no sólo desde un punto de vista anatómico, sino también teniendo en cuenta su origen embriológico, su inervación y función⁷. Estudios experimentales con estimulación selectiva han demostrado que además se activan en forma diferente y que cada uno induce cambios conformacionales particulares en la caja torácica⁸.

Correspondencia: Dr. J. Gea.
Servei de Pneumologia. Hospital del Mar-IMIN.
P. Marítim, 27. 08003 Barcelona.

Recibido: 16-1-96; aceptado para su publicación: 13-5-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 399-411

TABLE I
Valor medio de las dimensiones del diafragma humano normal^{14,77,98}

Variable	Magnitud
Peso	280 g
Masa muscular	260 g
Grosor	35 mm
Área del tendón central	150 cm ²
Área muscular	750 cm ²
Diámetro coronal	40 cm
Diámetro sagital	25 cm

El diafragma costal se origina en el tendón central y se inserta en el apéndice xifoides (fibras esternas), porción interna de las últimas 6 costillas inferiores y cartílagos costales correspondientes (fibras costales). Se divide en dos partes, hemidiafragma derecho e izquierdo, cada una con forma de cilindro elíptico con cúpula curvada y de convexidad cefálica. Cada una de ellas puede actuar en forma casi independiente¹. La mayoría de sus fibras corren orientadas radialmente en sentido longitudinal de arriba abajo y con líneas de tensión que se proyectan en serie⁹.

El diafragma crural se origina también en el tendón central pero se inserta en las tres primeras vértebras lumbares. La disposición de sus fibras es más compleja. Algunas se orientan radialmente hacia los ligamentos arqueados para insertarse en las apófisis transversas de la tercera vértebra lumbar y costillas inferiores. Otro grupo de fibras más posteriores se inserta en la porción anterolateral del cuerpo de las primeras vértebras lumbares. En el hiato esofágico, las fibras crurales se entrecruzan para formar parte del esfínter esofágico interior¹⁰.

Dimensiones del diafragma en individuos sanos

En la tabla I se resume la media de las principales dimensiones anatómicas del diafragma humano. La masa muscular corresponde a un 95% del peso total del diafragma. En individuos sanos¹¹ se ha establecido que el peso de este músculo guarda relación con el peso corporal (masa muscular del diafragma [g] = 4,18 × peso corporal [kg] - 21,8). Por otra parte, tanto el grosor como el área del diafragma están en relación lineal con el peso corporal total^{12,13}. Técnicas no invasivas han permitido definir además que el grosor del diafragma guarda una relación directa y lineal con el volumen pulmonar en seres humanos¹⁴.

La mayor parte de la información disponible respecto a las dimensiones del diafragma han sido obtenidas a partir de piezas necróticas, esencialmente del diafragma costal. El diámetro transversal de este músculo escindido (aproximadamente 12 h después del fallecimiento del paciente) es prácticamente igual a la longitud del arco transversal del diafragma antes de su extracción¹¹. Esto sugiere que el diafragma se contrae poco una vez es resecado. Aunque la magnitud de un potencial artefacto de contracción consecuente al *rigor mortis* no se ha controlado en los estudios antes mencionados, está bien establecido que el músculo esquelé-

tico tiende en estas situaciones más a adquirir rigidez que a acortarse¹⁵.

Circulación del diafragma

El aporte sanguíneo al diafragma depende de las arterias mamaria interna, intercostales y frénicas (superiores e inferiores). Éstas se anastomosan para minimizar el riesgo de isquemia durante las situaciones de reducción del flujo¹⁶. Si éste es inadecuado puede aparecer fatiga o fracaso del diafragma, mientras que su restauración o aumento puede revertir o evitar el deterioro¹⁷. El flujo sanguíneo se incrementa progresivamente durante las situaciones de sobrecarga, pero alcanza una meseta cuando el índice tensión-tiempo (TTi) del músculo oscila alrededor de 0,2. A medida que la relación entre el tiempo inspiratorio y el tiempo total del ciclo (Ti/Ttot) aumenta, el tiempo de relajación del músculo disminuye. Por ello hay menor tiempo disponible para la perfusión. Esta obstrucción al flujo capilar está limitada únicamente al período de contracción, pues durante la relajación permanece inalterado¹⁸.

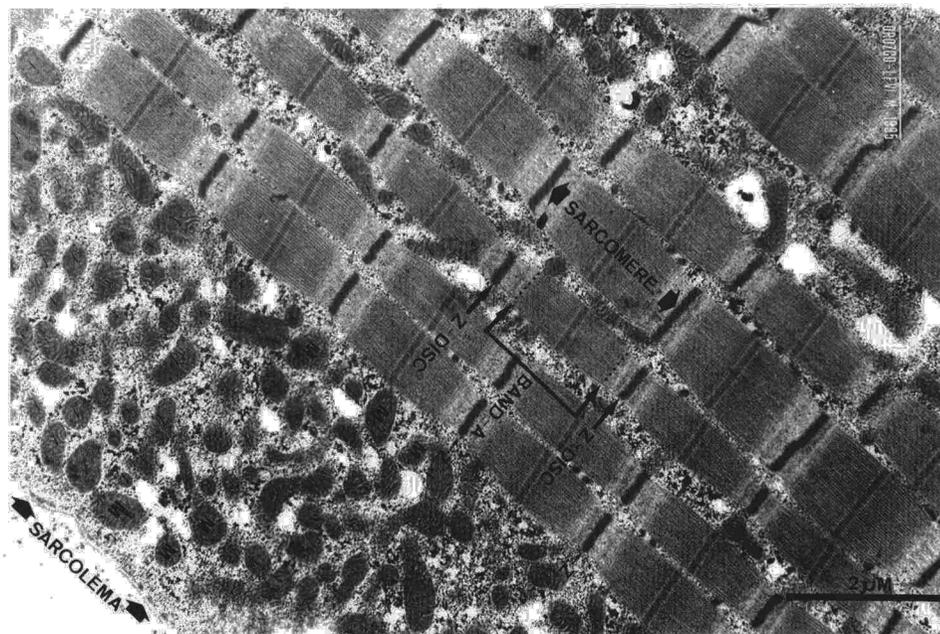
Control neural del diafragma

La inervación motora del músculo proviene de los nervios frénicos izquierdo y derecho (raíces nerviosas de C3 a C5). La eficiencia de la contracción del diafragma requiere que haya una correcta aferencia de la información respecto a la carga y posición del músculo. Sin embargo, el diafragma posee muy pocas terminaciones propioceptivas. Por ello, se asume que la compensación diafragmática ante las cargas esté mediada más por estructuras intrínsecas, como el aparato de Golgi en el tendón central, que a través de un verdadero *feed-back* mediado por vía neural¹⁹. Sin embargo, otros autores han propuesto la existencia de una vía refleja frénico-frénica o a través de los nervios intercostales²⁰. Por otra parte, se ha descrito recientemente que la activación del hemidiafragma izquierdo es de diferente magnitud a la del derecho²¹. La integración de las señales aferentes desde diferentes grupos musculares es importante para la coordinación de la contracción muscular. La disnea puede aparecer asociada con la magnitud de tensión que detectan los mecanorreceptores en el músculo. Dado que se ha evidenciado la existencia de husos musculares anómalos en el diafragma, se ha propuesto que éstos podrían enviar información errónea a los centros de control de la respiración y contribuir a un incremento en la sensación disneica²².

Estructura celular (fibrilar) del diafragma

Tanto desde el punto de vista embriológico como morfológico y funcional, el diafragma es un músculo esquelético estriado. Su actividad es continua y esencial para la vida, por lo cual posee unas características específicas. Comparándolo con los músculos de los miembros, las fibras del diafragma tienen una mayor tolerancia ante la fatiga, mayor flujo sanguíneo, mayor capacidad oxidativa y mayor densidad capilar^{24,25}.

Fig. 1. Microfotografía ($\times 7,100$, aceleración 70kv) de una biopsia del diafragma procedente de un paciente portador de EPOC (FEV₁, 46% ref.). Se indican (letras y flechas) algunas de las estructuras subcelulares del músculo. El glucógeno intracelular aparece en forma granular monoparticulada. Obsérvese la acumulación mitocondrial subsarcólemica (M).



El diafragma se compone de numerosas unidades motoras. Cada una de ellas incluye cientos de fibras de uno de los tres tipos clásicos (I, IIa y IIb)²⁴. De acuerdo a sus propiedades metabólicas y funcionales, las fibras tipo I se caracterizan por una oxidación lenta de la glucosa y una mayor resistencia a la fatiga²⁶. Las de tipo IIa muestran glucólisis oxidativa rápida y son resistentes a la fatiga. Por último, las de tipo IIb muestran glucólisis rápida, y sensibilidad a la fatiga.

El diafragma de individuos adultos sanos contiene aproximadamente un 80% de fibras resistentes a la fatiga (el 55% de tipo I, el 25% de tipo IIa) comparado con el 40% de los músculos de las extremidades¹. Además, las fibras del diafragma tienen un mayor contenido mitocondrial que el mismo tipo de fibra de los músculos de las extremidades²³. Más que una simple diferencia histológica, el tipo de fibra determina el rango de posibles respuestas contráctiles. Los músculos con altas proporciones de fibras tipo I están mejor equipados para esfuerzos sostenidos de baja intensidad, mientras aquellos con predominancia de tipo II son óptimos para desarrollar trabajo de alta potencia pero corta duración. En los músculos respiratorios se combinan estas dos propiedades, permitiendo la resistencia a la fatiga necesaria para movilizar durante toda la vida el volumen corriente, así como la ejecución de actividades de alta demanda como la ventilación durante el ejercicio, suspirar o toser.

La proporción de cada tipo de fibras en un músculo es dinámica, pues puede cambiar en respuesta a diversos factores. Entre éstos, la edad, estado nutricional, teicoalórico, entrenamiento físico, y sobrecarga crónica (mecánica o ventilatoria) del sistema respiratorio²⁷. Por otra parte, el diafragma difiere funcionalmente de otros músculos en cuanto que se contrae ante cargas resistivas (vías aéreas) y elásticas (pared torácica y pulmones), más que ante fuerzas de inercia. Además, su

posición de reposo está determinada por un equilibrio de las fuerzas elásticas del tórax y los pulmones.

Estructura subcelular del diafragma

Sarcolema. Es la membrana celular de cada una de sus fibras musculares. Está constituido por la membrana celular verdadera, llamada plasmática, y una capa delgada de material polisacárido que rodea los capilares. En los extremos de las fibras musculares, el sarcolema se continúa con los haces tendinosos que se insertan en el hueso.

Miofibrillas y miofilamentos. Cada fibra muscular contiene de centenares a miles de miofibrillas, que se visualizan como pequeños puntos en su corte transversal. A su vez, cada miofibrilla está constituida por unos 1.500 miofilamentos de miosina y por el complejo actina-tropomiosina. Estos miofilamentos se interdigitan en parte de su longitud, por lo que al análisis del corte longitudinal con luz polarizada es posible definir bandas alternas claras (I) y oscuras (A). Las bandas I se denominan así por ser isotropas, y representan los miofilamentos de actina, mientras las banda A (anisótropas) representan la superposición que éstos tienen con los de miosina. Los miofilamentos de actina se unen en los extremos a través de la llamada membrana (o disco) Z. Esta membrana pasa de una miofibrilla a otra, uniéndolas entre sí en todo su extensión. La porción de cada fibra muscular comprendida entre dos líneas Z consecutivas se denomina sarcómera. Esta es la unidad funcional del músculo. Cuando la fibra muscular está en su longitud de reposo, la longitud de las sarcómeras es de aproximadamente 2 μm . Las sarcómeras se organizan en serie, y se necesitan unas 5.000 para cubrir la distancia entre el origen en el tendón central y la inserción del diafragma en las costillas²⁸.

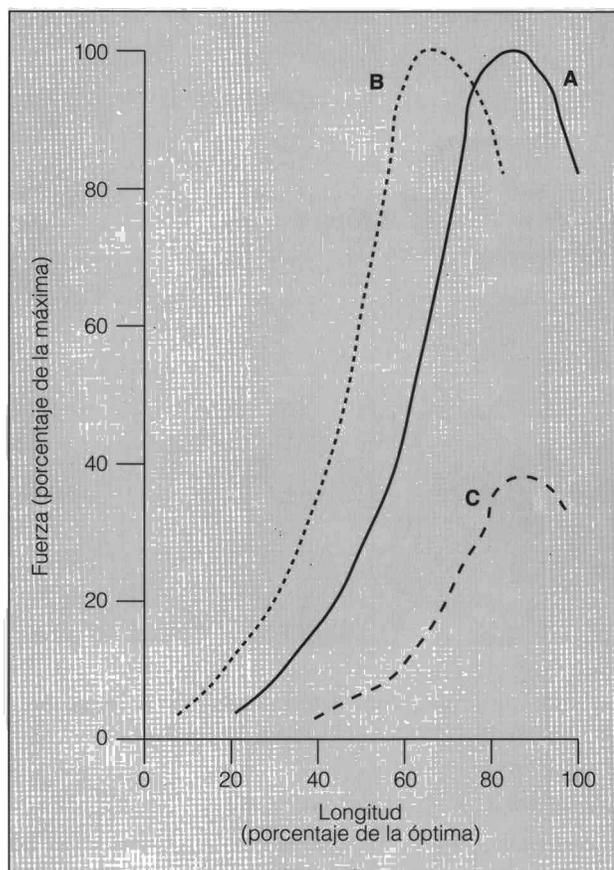


Fig. 2. Representación gráfica esquemática de la relación fuerza-longitud del diafragma. A: normal. B: hiperinsuflación pulmonar crónica (adaptación sarcomérica). C: fatiga diafragmática.

Sarcoplasma. La matriz de soporte de las miofibrillas se denomina sarcoplasma. Éste contiene los elementos intracelulares usuales, entre los que destacan las mitocondrias y el retículo sarcoplásmico. Las mitocondrias se distribuyen ubicuamente entre las fibras musculares y en el espacio subsarcolémico (fig. 1). Esto refleja la necesidad de grandes cantidades de energía que las mitocondrias, a partir del adenosín trifosfato (ATP), aportan a las miofibrillas para realizar el trabajo contráctil. Además, el líquido del sarcoplasma contiene grandes cantidades de potasio, magnesio, fosfatos y enzimas.

Retículo sarcoplásmico. Lo que en las demás células animales es el retículo endoplásmico, en el músculo esquelético se denomina retículo sarcoplásmico. Lo forman túbulos longitudinales situados paralelamente entre las miofibrillas. En el extremo de cada uno se encuentran las cisternas terminales.

Sistema tubular T. Además del retículo sarcoplásmico, cada fibra muscular tiene el sistema de túbulos transversos o túbulos T, que se hallan orientados perpendicularmente a las miofibrillas. La zona de contacto entre el túbulo T y el retículo sarcoplásmico se denomina la tríada. En el músculo esquelético hay una tríada

junto a cada área donde se superponen los miofilamentos de actina y miosina. Como esto ocurre en ambos extremos de cada filamento de miosina, hay dos tríadas por sarcómera. Los túbulos T se abren al exterior y contienen líquido extracelular. Por ello, cuando el potencial de acción se difunde sobre la membrana de la fibra muscular, los túbulos T lo transmiten al interior de la misma, permitiendo la contracción muscular.

Fuentes de energía para la contracción del diafragma

La contracción muscular depende de la energía liberada por la catálisis de las moléculas de ATP. La mayor parte de esta energía es utilizada para generar los puentes cruzados de actina-tropomiosina, mientras pequeñas cantidades se invierten tanto en la liberación del calcio contenido en el retículo sarcoplásmico, como en bombear iones de sodio y potasio a través de la membrana de la fibra muscular. Esto último permite conservar un medio iónico adecuado que permita la propagación del potencial de acción. La cantidad de ATP contenida en un músculo sólo permite mantener la contracción plena durante menos de un segundo. Por ello el ADP, producto de su defosforilación, se refosforila para formar nuevo ATP en fracciones de segundo. La energía necesaria para la refosforilación proviene esencialmente de dos fuentes. La principal es la procedente del fosfato de creatina. Éste lleva un enlace fosfórico que al romperse libera la energía que permite fijar un nuevo ion de fosfato al ADP. Sin embargo, las cantidades disponibles de fosfato de creatina también son pequeñas (unas cinco veces las del ATP). Una segunda fuente de energía puede ser utilizada para reconstituir tanto el fosfato de creatina como el ATP, y es la proporcionada por el catabolismo de los alimentos (hidratos de carbono, grasas y proteínas). La mayor parte de su energía se libera durante el proceso de oxidación que ocurre casi exclusivamente en las mitocondrias.

Propiedades mecánicas del diafragma

Como todo músculo esquelético, la función contráctil del diafragma tiene dos características fundamentales. En primer lugar, la fuerza, la cual depende del número de unidades contráctiles y de miofibrillas. En segundo lugar, la resistencia, que depende tanto de la densidad de capilares y mitocondrias como de la capacidad enzimática oxidativa. El incremento de la fuerza se produce por reclutamiento progresivo de unidades motoras (contracción de baja intensidad), y/o aumento de la tasa de activación de cada unidad (contracción de alta intensidad). Además de lo anterior, la función contráctil se ve también modificada por la longitud del músculo en reposo, masa muscular, frecuencia del estímulo eléctrico, velocidad de contracción, y disposición mecánica (global y de cada componente).

Existen tres tipos de relaciones fundamentales para analizar la mecánica muscular:

La relación longitud-tensión del diafragma parece similar a la de los músculos de las extremidades (fig. 2).

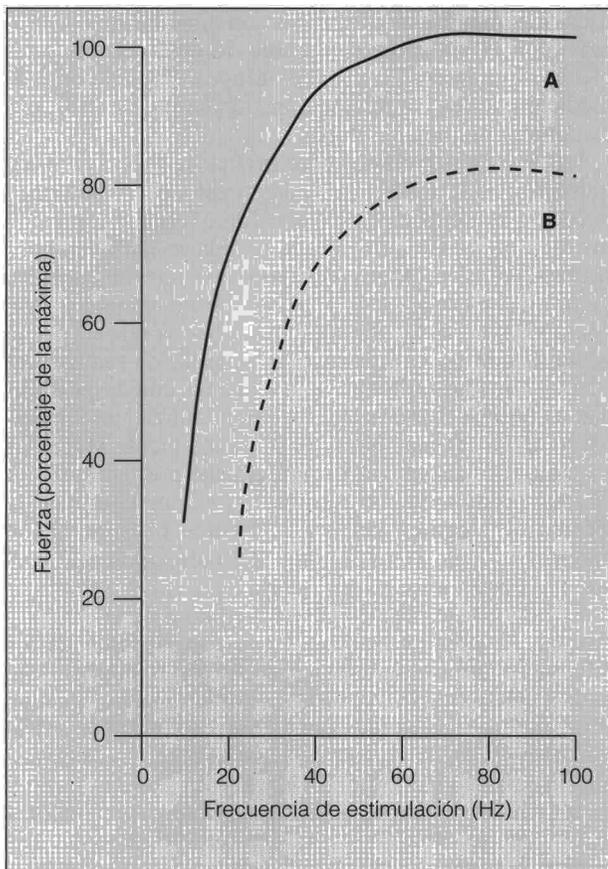


Fig. 3. Representación gráfica de la relación fuerza-frecuencia del diafragma. A: normal. B: fatiga diafragmática de baja frecuencia.

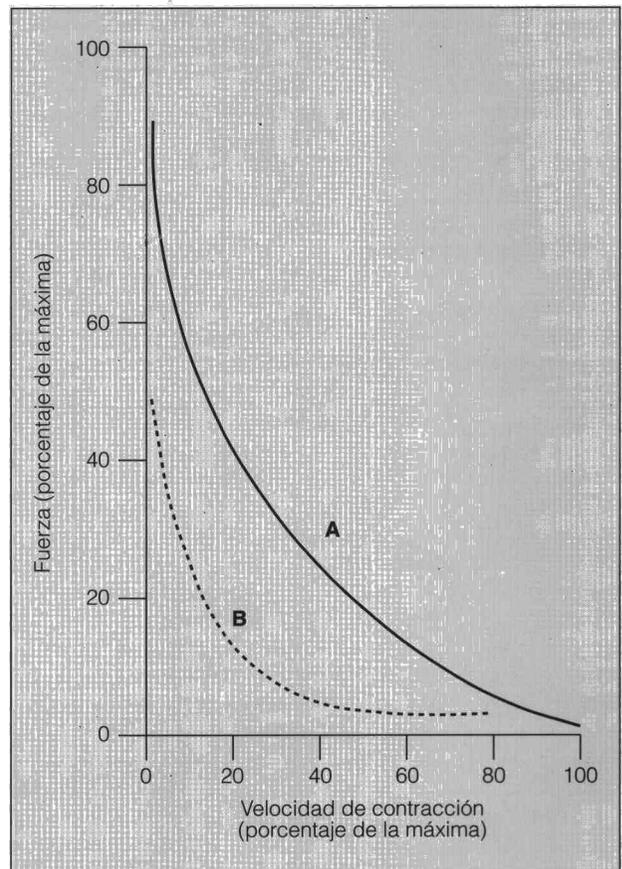


Fig. 4. Representación esquemática de la curva fuerza-velocidad del diafragma. A: normal. B: atrapamiento aéreo agudo o fatiga muscular.

La longitud a la que puede generar el máximo de fuerza es denominada longitud óptima (L_0). La relación longitud-tensión del diafragma depende del volumen pulmonar, y su L_0 se ubica a nivel cercano a la capacidad residual funcional^{27,29}. Otras variables como la forma de la caja torácica y la presión abdominal también influyen en la longitud del diafragma a cualquier volumen.

La tensión que el diafragma es capaz de generar disminuye cuando se acorta en forma aguda (p. ej., por atrapamiento aerodinámico durante una crisis asmática). En modelos animales con enfisema pulmonar inducido experimentalmente (atrapamiento aéreo crónico), la curva longitud-tensión del músculo se desplaza a la izquierda. Esa paradójicamente mayor tensión generada a menor longitud del músculo parece estar justificada por el mecanismo adaptativo de pérdida y acortamiento de sarcómeros^{28,30}. Hallazgos recientes sugieren que tanto la adaptación de la longitud como la hipertrofia con el entrenamiento son factores que podrían justificar la preservación de la fuerza del diafragma en pacientes con EPOC^{31,32}. En el otro extremo, la obesidad puede disminuir la fuerza del diafragma por estirar sus unidades contráctiles³³.

La relación fuerza-frecuencia del diafragma e intercostales es similar que la de músculos esqueléticos no respiratorios (fig. 3). En actividad normal, la frecuencia

del estímulo del nervio frénico es de 10 a 30 Hz. Cuando se aumenta la frecuencia, la fuerza generada se incrementa hasta alcanzar una meseta con frecuencias de estimulación entre 50 y 100 Hz. La curva fuerza-frecuencia se desplaza a la derecha durante la hiperinsuflación pulmonar aguda y con la fatiga muscular²⁷.

La relación fuerza-velocidad describe una curva con forma hiperbólica y depende de la composición fibrilar de cada músculo (fig. 4). Por ello, los músculos respiratorios muestran un comportamiento intermedio entre músculos esqueléticos de contracción lenta y contracción rápida²⁷. Esta relación es igual a cero cuando la carga es supramáxima (contracción isométrica). En el otro extremo, la velocidad de contracción es máxima cuando el músculo se contrae ante cargas iguales a cero.

Técnicas para evaluar el estado funcional del diafragma

El diafragma se contrae casi exclusivamente durante la inspiración²⁷. Cuando se acorta, el tendón central se mueve hacia abajo y actúa como un pistón, aumentando la presión negativa intratorácica y la positiva intraabdominal. Existen diversas técnicas que permiten la valoración funcional del diafragma, teniendo en cuenta las propiedades de fuerza y resistencia.

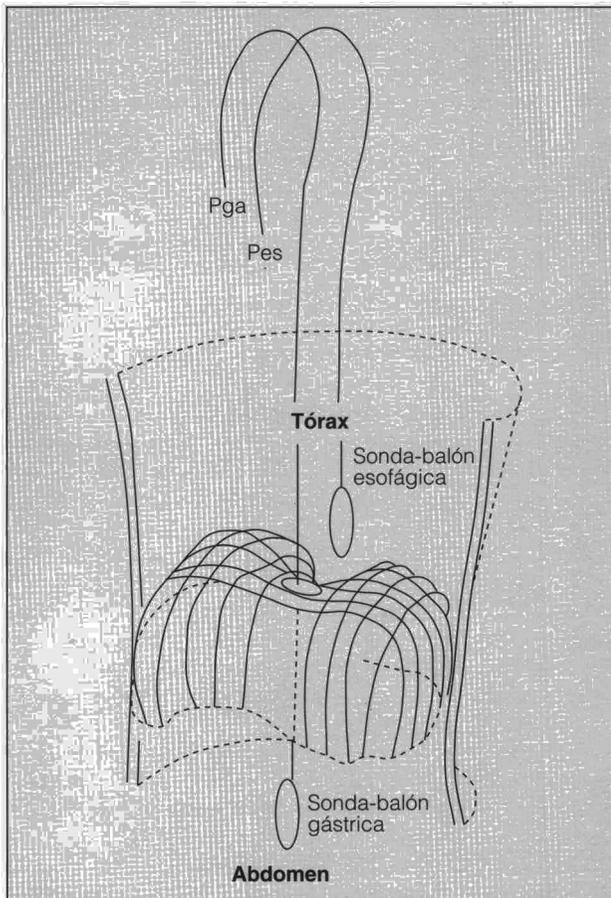


Fig. 5. Representación gráfica de la técnica de sondas-balón (Laporta, 1985) para la medición de la presión intratorácica (presión esofágica, Pes) y abdominal (presión gástrica, Pga). De esta forma es posible evaluar la función (fuerza, resistencia) de los músculos inspiratorios en su globalidad, y la del diafragma específicamente. Para más detalles, véase texto.

La fuerza se define como la tensión (o trabajo) máxima que el diafragma puede generar en una inspiración forzada máxima. Generalmente se evalúa durante contracciones tanto isométricas como anisométricas que, desde el punto de vista funcional, son típicamente anaeróbicas.

La resistencia incluye el concepto de tiempo durante el cual el diafragma puede generar una tensión (o trabajo) de determinada magnitud antes de desarrollar fatiga. Es evaluada con maniobras dinámicas durante períodos determinados. Desde el punto de vista funcional, estas maniobras pueden ser mixtas o predominantemente aeróbicas, según el caso.

Evaluación de la fuerza del diafragma

La fuerza de los músculos respiratorios se evalúa con dos grupos de técnicas, clasificadas según la naturaleza de la maniobra que se ejecute. Las maniobras respiratorias estáticas, denominadas así porque no se acompañan de flujo aéreo, implican ejecución de la contracción muscular a isovolumen pulmonar. Permiten evaluar los músculos respiratorios durante una contracción isométrica.

Las maniobras dinámicas son aquellas que se realizan con la vía aérea permeable, lo cual permite establecer flujo aéreo. Para ambos grupos de maniobras, la medición de los cambios de presión se puede realizar a cualquier volumen pulmonar.

La técnica más clásica para evaluar la fuerza de estos músculos es la medición de las presiones inspiratorias máximas durante una maniobra de Müller. La presión inspiratoria máxima puede ser medida en nariz, en boca (PI_{max}) o en esófago (Pes_{max}), y suele obtenerse a partir de una espiración máxima desde volumen residual (VR). La medición en nariz o boca presenta como ventajas que no es invasiva, es sencilla de realizar, es aceptablemente reproducible, y cuenta con la posibilidad de utilizar manómetros ya comercializados. Sin embargo, todas las maniobras están directamente asociadas al grado de colaboración y aprendizaje por parte del individuo. Para solventar esto último se puede utilizar la técnica de eléctrica del nervio frénico o estimulación magnética tanto cervical como del córtex cerebral (conocidas como presión inspiratoria *twitch*).

Es importante resaltar que la medición de la PI_{max} y Pes_{max} no permite discriminar la participación de los diferentes grupos musculares de la inspiración (p. ej., diafragma frente a accesorios). Por otra parte, pueden verse interferidas por la contracción de músculos extra-torácicos (p. ej., bucinadores). Con el objetivo de disminuir la variabilidad intraindividual se ha propuesto repetir las maniobras varias veces hasta obtener tres valores de presión que no difieran más de un 5%; también, disminuir las fugas con boquillas especiales y controlar con las manos del investigador la utilización de la musculatura de las mejillas³⁴. En sujetos sanos³⁵ la PI_{max} está fundamentalmente determinada por seis factores: la edad, sexo, desarrollo muscular global, y las relaciones fuerza-longitud, fuerza-frecuencia y fuerza-velocidad de los músculos inspiratorios.

Para valorar específicamente la fuerza del diafragma se requiere la medición de la presión transdiafragmática (P_{di}). Dado que la contracción de este músculo genera simultáneamente cambios de presión en tórax (presión negativa) y abdomen (presión positiva), la diferencia de estas dos representa exclusivamente la presión generada por el diafragma, así:

$$P_{di} = P_{ga} - P_{es}$$

donde P_{ga} es la presión gástrica y P_{es} la esofágica. El componente esofágico permite evaluar en conjunto la función de los músculos inspiratorios en global, mientras que el índice P_{es}/P_{di} representa la fracción de P_{di} que se traduce en presión pleural. La medición de estas presiones en seres humanos se realiza habitualmente con dos sondas que incorporan un balón distal. Uno se sitúa en la luz esofágica y otro en la cavidad gástrica (fig. 5). Las sondas se colocan a través de la nariz y se conectan a sendos transductores de presión y a un sistema de registro³⁶.

La fuerza que el diafragma es capaz de generar en una contracción máxima (P_{dimax}) se evalúa especialmente durante la ejecución de maniobras inspiratorias máximas³⁶⁻³⁸. Las maniobras más utilizadas con este objetivo son:

Maniobra de inspiración rápida forzada con vía aérea permeable. La más conocida es la PdimaxSniff. Esta técnica es sencilla³⁹ y en enfermos evaluados en nuestro laboratorio no ha mostrado diferencias con la PdiMüller. Además, aparece como la más reproducible en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁴⁰.

Maniobra de inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total. Es la llamada PdimaxTLC. Su principal desventaja es la dificultad para ser realizada por pacientes.

Maniobra de inspiración forzada contra la vía aérea cerrada. Es en realidad una maniobra estática, y es conocida como PdimaxMüller. Representa la fuerza generada durante la contracción isométrica del diafragma. Algunos incluyen un esfuerzo expulsivo abdominal simultáneo o la colocación de bandas o cinturones en el abdomen. Aunque de estas formas la Pdi puede tener valores absolutos mayores, existen dudas sobre su significado fisiológico.

Las principales desventajas de las técnicas descritas para la medición de la Pes y Pdi están representadas por los caracteres invasivo de su medición y voluntario de las maniobras. Por lo primero, algunos autores han propuesto la medición de la PImax en nariz⁴¹, boca o nasofaringe⁴² como alternativas a la medición de la Pes con los métodos convencionales. Por lo segundo, se han diseñado técnicas de estimulación externa para inducir contracción del diafragma. Similar a lo referido anteriormente, la PdimaxTwitch permite evaluar la Pdimax con un estímulo externo (eléctrico o magnético) del nervio frénico o de los centros respiratorios, sin que se requiera una maniobra voluntaria por parte del sujeto⁴³. Una ventaja adicional es que permite evaluar tanto la contracción global como la de un solo hemidiafragma según sean uno o dos los centros o nervios estimulados. Desde un punto de vista funcional, los valores de la PdimaxTwitch son aproximadamente un 20% menores que los de la PdiSniff.

Recientemente se ha sugerido la determinación de la Pes, Pga y Pdi tanto durante maniobras de espiración forzada (PEmax) como de tos (PeSTOS, PgaTOS, PdiTOS) dentro de las técnicas de evaluación de la fuerza de los músculos espiratorios. La relevancia clínica de estas determinaciones es aún motivo de estudio, pero parecen reflejar una participación activa del diafragma en el esfuerzo expulsivo tusígeno^{43,44}.

Evaluación de la resistencia del diafragma

La resistencia de los músculos respiratorios se evalúa con diversas técnicas. Entre las más conocidas están:

Ventilación voluntaria máxima (VVM). Fue originalmente descrita como la máxima ventilación que un individuo puede mantener durante un período de al menos 15 s, con una frecuencia libre o superior a 80 resp.min⁻¹. Aunque es poco específica, permite evaluar simultáneamente la musculatura inspiratoria y espiratoria. Su rendimiento aumenta cuando existe obstrucción de las vías aéreas.

Prueba de los 6 (o 12) minutos de marcha. Evalúa la capacidad para realizar un ejercicio general, en este caso, la marcha. Se evalúa la distancia que el paciente es capaz de recorrer en el tiempo fijado, así como otras variables biológicas (SaO₂, frecuencias respiratoria y cardíaca, escalas analógicas de disnea e incomodidad en las extremidades). Es una prueba sencilla y muy reproducible.

Carga inspiratoria máxima tolerada. Para determinar la carga inspiratoria máxima tolerada (CMT), el individuo respira a través de una válvula de dos vías que permite aplicar selectivamente una resistencia inspiratoria. Esta carga puede ser bien de naturaleza resistiva (determinada al disminuir el calibre de la vía inspiratoria), o de naturaleza umbral (determinada por una válvula unidireccional con un dintel concreto de presión). La carga resistiva induce un aumento del trabajo de los músculos inspiratorios⁵ proporcional al grado de obstrucción de la vía aérea y al flujo inspiratorio (producto del volumen corriente × tiempo inspiratorio). El nivel de presión generada con cada inspiración exige un registro en tiempo real de la presión en boca e imponer un patrón respiratorio determinado al individuo. La carga umbral⁴⁶ difiere de la anterior en que requiere una misma presión determinada (umbral) en cada esfuerzo inspiratorio para que la válvula se abra y permita establecer el flujo. Aunque la presión puede incrementarse aún más una vez la válvula se abre, esta técnica facilita la realización de la prueba, dado que el patrón respiratorio no requiere ser controlado experimentalmente.

Con el uso de estas técnicas se ha definido la PMT (presión máxima tolerada; o SIP, *sustainable inspiratory pressure*) como la presión inspiratoria máxima bajo la cual un individuo puede respirar durante al menos 10 minutos. En individuos normales la PMT corresponde aproximadamente al 60% de la PImax. Martyn et al⁴⁷ han demostrado (prueba de Martyn) que la PMT puede ser un 50% mayor si la carga inspiratoria es instaurada en forma progresiva (p. ej., 50 g cada 2 min). Esto sugiere que el aprendizaje de la técnica influye de manera relevante en los resultados.

Tiempo de resistencia ante una carga respiratoria. También conocido como el tiempo de aguante o límite de tiempo (TLIM), se ha definido como aquel tiempo durante el cual un individuo es capaz de respirar bajo una carga de determinada magnitud antes de desarrollar fatiga muscular (claudicación). La magnitud de carga aplicada es, habitualmente, equivalente al 80% de la PMT. El final de la prueba (TLIM) viene definido tanto por variables subjetivas, que dependen de la colaboración del individuo, como por variables objetivas. Entre estas últimas la más utilizada es la incapacidad de establecer flujo inspiratorio durante tres o más esfuerzos consecutivos.

Evaluación de la reserva funcional del diafragma

Se han diseñado diversos métodos que tratan de evaluar el estado funcional y riesgo de desarrollar fatiga de

los músculos respiratorios. Estos métodos pueden aplicarse bien sea en condiciones de sobrecarga ventilatoria o debilidad muscular, tanto en individuos sanos como en enfermos (p. ej., EPOC, patologías neuromusculares). Las más utilizadas son:

Técnicas basadas en la mecánica de contracción. En primer lugar, el índice tensión-tiempo (TT). Incluye las dos variables que determinan el trabajo muscular: la tensión o fuerza generada y la duración de la misma. Este índice ha sido claramente definido para músculos de las extremidades. Por extensión, para los músculos inspiratorios viene determinado por una hipérbola generada a partir de la fórmula:

$$TTI = (PI/PI_{max}) \times (Ti/Ttot)$$

Si se determinan los cambios de presión intratorácicos con sonda esofágica, la fórmula sería:

$$TTI = (Pes/Pes_{max}) \times (Ti/Ttot)$$

Ésta misma puede ser aplicada también para la evaluación específica del estado funcional del diafragma (di), según el enunciado³⁶:

$$TTdi = (Pdi/Pdimax) \times (Ti/Ttot)$$

Tal y como se deduce de estas fórmulas, el primer cociente expresa la magnitud de tensión que el (los) músculo (s) genera (n) en cada contracción en relación a su capacidad máxima. Cuando este cociente aumenta, el TLM disminuye. El segundo cociente expresa la duración de la contracción muscular en cada ciclo respiratorio. La diferencia con la unidad expresa el tiempo disponible para la relajación muscular. Cuando este cociente aumenta, hay un menor tiempo para la perfusión del músculo. Por ello el TLM también disminuye. En individuos sanos y en condiciones basales, el TTdi oscila alrededor de 0,02. En pacientes con EPOC o patología neuromuscular, el valor puede ser 2-5 veces mayor. A partir de trabajos experimentales se ha logrado definir que un TTdi mayor a 0,15 es prácticamente imposible de mantener por períodos mayores de 1 h. Por ello, y aunque el TTdi no permite diagnosticar fatiga muscular, sí permite valorar la situación funcional del músculo y estimar el riesgo a desarrollarla.

Otro método para la evaluación de la reserva ante la fatiga es el índice de relajación máxima (MRR, *maximal relaxation rate*). Se considera uno de los indicadores más precoces de los cambios que se suceden en la dinámica de la fatiga muscular⁴². Se basa en el hecho fisiológico de que la relajación muscular es un fenómeno activo, que consume energía, y es lábil a las modificaciones del medio intracelular (pH, niveles de ATP, etc.). El MRR se define como el porcentaje de caída máxima de la presión medida en los primeros 100 ms de la relajación muscular.

Recientemente se ha propuesto un método no invasivo para efectuar una aproximación al MRR del diafragma utilizando la ultrasonografía a través de la pared to-

rácica en la zona de aposición del músculo¹⁴. Permite evaluar el grosor del diafragma costal (estado trófico) y sus cambios durante contracción y relajación (dinámica de contracción). En voluntarios sanos a los que se les ha sometido experimentalmente a fatiga diafragmática, este método ha demostrado ser reproducible, sencillo y fácil de realizar. Podría constituir una alternativa a los métodos convencionales y una forma de detección precoz de disfunción o distrofia del músculo.

Técnicas basadas en las señales electrofisiológicas. Entre éstas la más conocida es el índice de altas/bajas frecuencias (índice H/L), medido sobre la señal electromiográfica (EMG). Este índice disminuye y tiende a invertirse precozmente cuando la dinámica de la fatiga muscular se ha iniciado⁴⁸. La detección de señales EMG adecuadas y su procesamiento no son sencillos, pero recientemente se ha diseñado un sofisticado sistema experto para optimizar el análisis⁴⁹.

Técnicas basadas en la señal vibratoria de la contracción. La contracción muscular genera unas señales vibratorias de baja frecuencia cuyo estudio y análisis se conoce como *fonomiografía* o *vibromiografía*. La respuesta de los transductores (acelerómetros) es proporcional a la aceleración del sistema, por lo que se supone que la señal obtenida puede reflejar los movimientos respiratorios generados por la contracción de diversos músculos. Recientemente, se ha validado en modelos animales la utilización de acelerómetros de superficie para monitorizar la actividad del diafragma comparándolos con otras técnicas (medición de Pdi, electromiografía)⁵⁰. Su aplicación en humanos podría tener utilidad en la valoración no invasiva de la función diafragmática.

El diafragma en situaciones de sobrecarga y enfermedad

Alteraciones en la función diafragmática

La función del diafragma puede verse afectada por diversas patologías tanto en su capacidad para generar presión (fuerza), como en su resistencia, o en ambas.

La fatiga muscular es una condición fisiológica en la cual disminuyen la fuerza o la velocidad de contracción ante una carga determinada, y característicamente reversible con el reposo (NHLBI WORKSHOP SUMMARY, 1990). A diferencia de la anterior, la debilidad muscular es una condición patológica caracterizada por un deterioro funcional del músculo no reversible con el reposo y que además predispone a la fatiga.

La fatiga del diafragma no ocurre en individuos sanos, salvo en condiciones especiales (p. ej., carrera de maratón o ciclismo, estimulación frénica externa o sobrecarga ventilatoria). Sin embargo, está bien documentado que la fatiga diafragmática puede aparecer en: a) enfermos con EPOC o patologías neuromusculares^{51,52}, precipitando la insuficiencia ventilatoria⁵, y b) en el proceso de destete de la ventilación mecánica⁵³.

La fatiga muscular se instaura cuando las demandas exceden la capacidad del músculo, cuando el consumo energético excede el aporte, o cuando la extracción de los catabolitos no es proporcional a su síntesis. De ello se deduce que los factores que intervienen en la fatiga del diafragma son: la fuerza que se genera en cada contracción, el trabajo respiratorio, el aporte de oxígeno y nutrientes, la tasa de extracción de los productos metabólicos, las reservas energéticas del músculo, y la eficiencia de la propia contracción.

La fatiga puede ser de tres orígenes, según sea el órgano predominantemente afectado: *a*) fatiga central, resultado de inhibición refleja desde el diafragma, acción inhibitoria mediada por la corteza cerebral o liberación de opiáceos endógenos⁵⁴; *b*) fatiga de transmisión como resultado de un bloqueo en el estímulo nervioso, y *c*) fatiga de contracción (alta o baja frecuencia), cuando la capacidad del músculo para generar tensión está disminuida ante el estímulo y las vías de conducción están indolentes⁵⁵.

Durante algún tiempo se postuló la existencia de la llamada fatiga crónica de contracción para explicar la hipoventilación crónica en pacientes con enfermedades neuromusculares o EPOC, y su mejoría con el reposo o la ventilación mecánica (NHLBI WORKSHOP SUMMARY, 1990). Sin embargo, varios estudios recientes hacen dudar de su existencia pues: *a*) la disfunción muscular puede ser resultado de daño muscular irreversible o lentamente reversible; *b*) la ventilación mecánica nocturna de pacientes neuromusculares o enfermedades de la caja torácica mejora el intercambio de gases sin aumentar la fuerza muscular⁵⁶, y *c*) los pacientes con EPOC preservan la capacidad de generar fuerza con el diafragma aun en presencia de hiperinsuflación severa^{32,57}.

Todo ello sugiere que la anteriormente mencionada fatiga crónica del diafragma en realidad no existe, al menos en este tipo de enfermos⁵⁸. La hipoventilación respondería más a una disminución refleja del estímulo respiratorio con el objetivo de evitar la fatiga diafragmática, el daño muscular y el fallo ventilatorio⁵⁹. Sin embargo, otros estudios han evidenciado que la resistencia de los músculos respiratorios está disminuida en pacientes con apneas obstructivas durante el sueño^{60,61}.

Por otra parte, en los pacientes con EPOC la fuerza y resistencia del diafragma se ven afectadas en forma predominante por los cambios en la configuración del sistema respiratorio y sus consecuencias mecánicas. De hecho, cuando la hiperinsuflación pulmonar es severa, el diafragma se desplaza hacia abajo y se aplanan. Esto origina dos fenómenos: *a*) la zona de aposición disminuye, pasando la configuración de un sistema en serie a otro en paralelo, y *b*) atendiendo a la ley de Laplace (presión = tensión/radio de curvatura), la capacidad de generar presión ante una misma tensión disminuye (fig. 2). Estos fenómenos justifican en gran medida la disminución de las presiones inspiratorias máximas (P_Imax, P_dmax) en este tipo de enfermos²⁷. Sin embargo, los pacientes con EPOC poseen una fuerza en el diafragma igual o mayor que la observada en individuos sanos a volumen pulmonar equivalente^{31,32}.

Cambios en la estructura diafragmática en situaciones de sobrecarga crónica y enfermedad

Los músculos esqueléticos son órganos muy sensibles al medio y a los cambios de actividad, tanto por uso como por desuso, y por extensión se asume que también lo sea el diafragma. Tienen la capacidad de expresar una gran variedad de cambios estructurales adaptativos ante la sobrecarga crónica, pero se muestran también susceptibles de sufrir trastornos degenerativos, tanto fenotípicos como funcionales. Estos cambios pueden producirse cuando se modifica la intensidad o la frecuencia de actividad muscular, y afectan tanto al sistema metabólico (consumo de nutrientes, producción de energía) como al contráctil (masa muscular, mecánica de contracción). Probablemente el primer cambio estructural (señal inductora) consista en una lesión de membrana o rotura de la estructura sarcomérica. A partir de esta lesión, el músculo iniciaría fenómenos de reparación y adaptación que permitirían resistir mejor eventuales situaciones de sobrecarga. Diversas razones tanto éticas como técnicas han limitado la posibilidad de obtener muestras de diafragma in vivo. Por ello, son muy pocos los estudios estructurales que se han realizado en el diafragma, correlacionando los hallazgos con la función pulmonar. Más aún, únicamente dos trabajos previos^{57,62} lo han hecho con la función de los músculos respiratorios.

Existe un debate en la literatura en cuanto a que la EPOC se asocie a unos (como correspondería a la atrofia) o a otros fenómenos (hipertrofia). Esta controversia surge ante el hallazgo de atrofia de los músculos respiratorios en 10 trabajos^{9,11,57,62-68}, mientras que otros demuestran la existencia de hipertrofia del diafragma en este mismo tipo de enfermos^{32,69}. La atrofia representa un fenómeno estructural degenerativo del tejido muscular y se asocia a una disminución de su capacidad funcional. Su causa en estos enfermos probablemente sea multifactorial. Entre los potenciales agentes causales se han sugerido la malnutrición por incremento del gasto metabólico basal⁶⁵, incremento crónico en la impedancia del sistema respiratorio⁵², ausencia de períodos de reposo entre los de sobrecarga^{70,71}, y efecto de la hiperinsuflación pulmonar crónica sobre la caja torácica (atrofia neurógena)⁶⁴. Además, se ha demostrado que la densidad capilar del músculo está incrementada en términos de valor absoluto (al corregir respecto al área fibrilar) en el diafragma de pacientes con EPOC⁷². En otros músculos esqueléticos este cambio (angiogénesis muscular) se asocia a un incremento en su capacidad aeróbica (resistencia)^{73,74}.

Resulta de especial interés que en tres trabajos precedentes, tanto a nivel del diafragma⁶², como de los músculos intercostales externos⁷⁵, y del dorsal ancho⁷⁶ se haya evidenciado que los cambios estructurales no son homogéneos en todas sus fibras. Mientras la mayoría de sus fibras tienden a la atrofia, una subpoblación de las mismas se hipertrofia. Aparece simultáneamente una bi o hasta multimodalidad en la distribución de los diámetros de las fibras en un mismo músculo. Este hallazgo representaría la plasticidad de los músculos respirato-

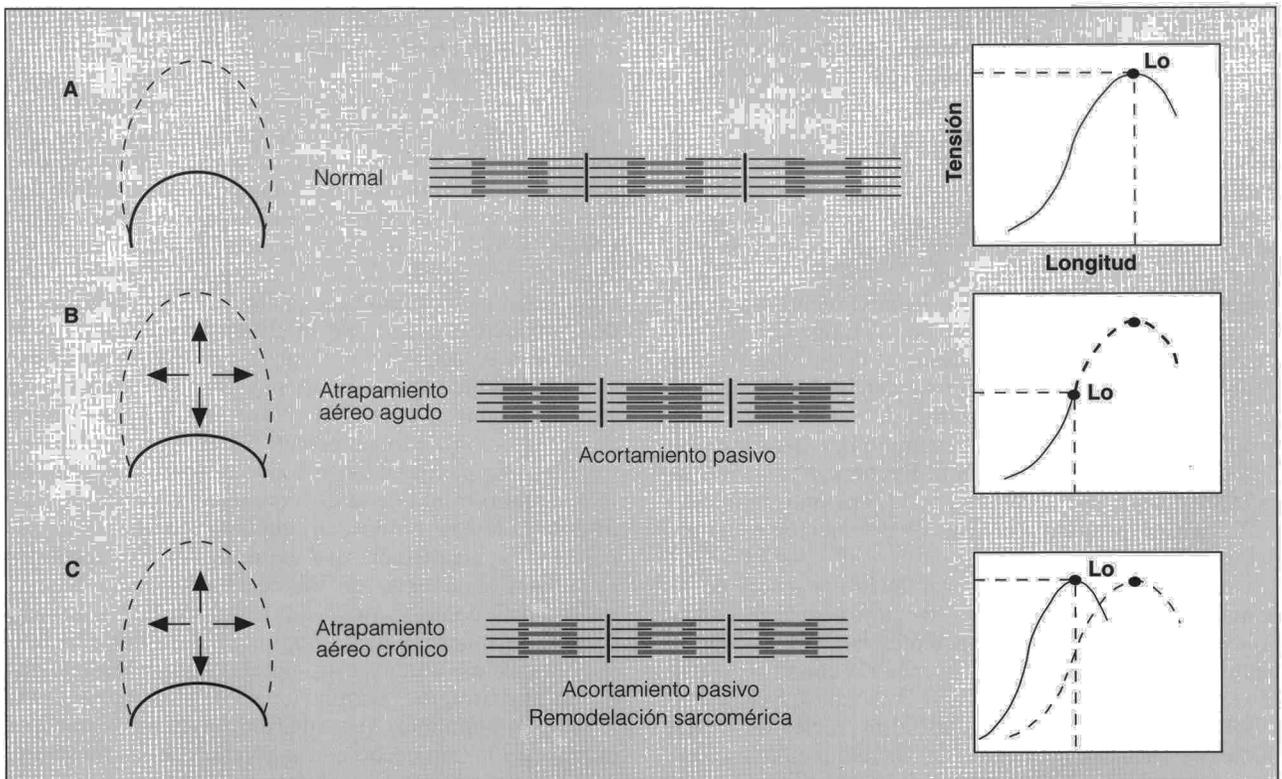


Fig. 6. Posición del diafragma y sus fibras en condiciones normales y representación idealizada de su curva longitud-tensión normal (A). Durante el atrapamiento aéreo agudo (B) el diafragma se desplaza hacia abajo y se acortan sus fibras. Como resultado, su curva longitud-tensión se desplaza hacia abajo (p. ej., crisis asmática). En la hiperinsuflación pulmonar crónica (C), el sistema contráctil se remodela (acortamiento de las sarcómeras), desplazando la curva hacia la izquierda. Esto permite al diafragma restaurar la capacidad de generar fuerza (Farkas, 1982 y 1983; Similowsky, 1991; Orozco-Levi, 1995).

rios para adaptarse a la sobrecarga crónica⁷⁷, y sugiere que parte de éste “lucha” tratando de compensar los efectos deletéreos de la EPOC sobre el resto de su estructura y de su función.

Se han descrito cambios tanto en el diafragma como en otros músculos respiratorios de pacientes con EPOC a nivel de expresión mitocondrial^{78,79}, contenido y actividad de las enzimas oxidativas, capacidad máxima de consumo de oxígeno, actividad de la LDH muscular, del tamaño o frecuencia relativa de sus fibras^{62,75}, de la longitud o número de las sarcómeras³¹ y de las isoformas de las cadenas pesadas de miosina⁸⁰. Aunque estos fenómenos han sido ampliamente estudiados en los músculos esqueléticos de las extremidades, es muy poco lo que se conoce de su significado en los músculos respiratorios, especialmente el diafragma⁷⁴.

Recientemente se ha evidenciado que algunos de estos fenómenos adaptativos del diafragma se asocian tanto a la presencia de EPOC como a la severidad de la misma⁷⁷. Fundamentalmente, se han objetivado diferencias tanto en la maquinaria de producción de energía (nivel de expresión mitocondrial) como en el sistema contráctil (longitud de las sarcómeras) al comparar pacientes con EPOC y aquellos con función respiratoria normal. Estos hallazgos son coherentes con los de estudios previos^{81,82} pero que se han desarrollado a nivel enzimático, y que han demostrado un aumento de las enzimas de la cadena oxidativa en el diafragma de pacientes

con EPOC. Por otra parte, la disminución del tamaño de las sarcómeras expresa un cambio estructural en el aparato contráctil ante la hiperinsuflación pulmonar crónica³¹. De esta forma, el diafragma preserva la capacidad de generar tensión al desplazarse hacia la izquierda la curva longitud-tensión, no hacia abajo (fig. 6). Cambios similares han sido evidenciados en el diafragma de modelos animales cuando se les induce enfisema experimentalmente^{28,30}.

Todo lo anterior podría representar un grupo de cambios adaptativos del diafragma frente a la sobrecarga ventilatoria crónica, y ser expresión de un proceso de remodelación celular de este músculo^{72,78,80,83}.

Los fenómenos de alteración estructural y funcional del diafragma determinan que otros músculos sean reclutados progresivamente: los llamados músculos accesorios de la respiración^{1,84}. Este reclutamiento progresivo tiene como finalidad optimizar el nivel de presión pleural, para así mantener una adecuada ventilación y disminuir el riesgo de desarrollar fatiga diafragmática. Más aún, en pacientes con EPOC este evento parece ser el responsable de cambios estructurales adaptativos en algunos músculos como el dorsal ancho^{73,85}. En estos enfermos, el trabajo respiratorio está incrementado debido a que la obstrucción al flujo aéreo impone una sobrecarga mecánica permanente a los músculos respiratorios⁸⁶. Dado que el diafragma es el principal músculo inspiratorio, esta sobrecarga podría ser interpretada

como una forma de actividad muscular aeróbica y crónica, capaz de emular el entrenamiento de resistencia⁸⁷.

En los músculos esqueléticos de las extremidades, la sobrecarga aeróbica crónica incrementa su capacidad oxidativa⁷⁴ (una de las formas de expresión mitocondrial). Esto se asocia a: *a*) una menor interrupción de su homeostasis, y *b*) un menor consumo de hidratos de carbono mientras realiza un trabajo⁸⁸. Específicamente, se ha establecido que los músculos entrenados sufren menores cambios en su contenido de fosfatos de alta energía (ATP, ADP, Pi, H₂PO₄) y de glucógeno cuando realizan un trabajo determinado⁸⁹. Además, la disminución en la tasa de oxidación de los hidratos de carbono se asocia a un mayor contenido de enzimas que intervienen en la activación de los ácidos grasos libres (enzimas citosólicas), su transferencia al espacio mitocondrial (enzimas citosólicas y mitocondriales), y su betaoxidación (enzimas mitocondriales). Esto último permite que los músculos con adaptación mitocondrial disminuyan la utilización de glucógeno, pues utilizan con más eficacia los ácidos grasos libres como fuente alternativa de energía⁹⁰. El significado funcional de estos cambios constitutivos está representado por dos eventos de especial trascendencia funcional: *a*) menor depleción de los depósitos de glucógeno muscular⁸⁸, y *b*) aumento del período de latencia del músculo ante la fatiga⁷⁴. Esto ha sido corroborado por numerosos trabajos tanto experimentales^{74,89-92} como por otros realizados en humanos^{74,83,93,94}.

Es probable que el estudio muscular basado sólo en la diferenciación clásica de las fibras en dos tipos sea excesivamente simplista. Por este motivo se trabaja en la actualidad analizando la composición de la miosina y otras proteínas estructurales. Estos estudios incluyen tanto el análisis del músculo en global como de cada tipo de fibra en particular (Orozco-Levi et al, datos no publicados). Otros trabajos han evaluado a nivel de ARNm la expresión genética de las isoformas de miosina. Así, recientemente se ha visto que los músculos respiratorios de animales sometidos a cargas resistivas por un corto período de tiempo presentan un cambio fenotípico con aumento del ARNm codificante de la miosina resistente a la fatiga⁸⁰. Lo que aún queda por definir es el mediador que regula estos cambios mitocondriales del diafragma en pacientes con EPOC. Curiosamente este mediador tampoco ha sido definido con claridad en otros músculos esqueléticos. Se han sugerido varios factores, aunque algunos son aún motivo de estudio y debate. Entre estos factores se cuentan la hipoxia⁹⁵, la depleción de fosfatos de alta energía (ATP, AMPc, fosfato de creatinina)^{96,97}, ciertos fármacos (p. ej., fármacos betamiméticos)^{98,99}, o el estímulo mecánico mismo (rotura sarcomérica)^{80,100}.

Líneas de investigación para los próximos años

Uno de los avances más importantes del estudio de los músculos respiratorios ha sido la reciente evidencia que el diafragma es capaz de expresar fenómenos adaptativos ante situaciones de sobrecarga crónica. En enfermos con EPOC, estos fenómenos pueden coexistir con

la atrofia u otros cambios de índole degenerativa y compensar los efectos mecánicos y metabólicos deletéreos de la enfermedad.

Por ello, en un futuro inmediato la investigación sobre el diafragma probablemente se oriente hacia dos grandes terrenos. Por un lado, la búsqueda de técnicas fisiológicas sencillas, e idealmente no invasivas, que permitan detectar precozmente el riesgo de desarrollar fatiga y fracaso ventilatorio. Es probable, sobre todo en pacientes críticos, que estas técnicas sean de tipo neurofisiológico con análisis automatizado de la señal. Otras alternativas prometedoras son el análisis de la función diafragmática a partir de variables obtenidas con técnicas de imagen (p. ej., ultrasonografía). El desarrollo y perfeccionamiento de estas técnicas tiene especial interés para evaluar los efectos de diversas medidas de intervención terapéutica (p. ej., fisioterapia, terapia nutricional, terapia génica, fármacos anabolizantes u hormonoterapia) sobre la estructura y función del músculo. Un área de interés potencial, aunque no relacionada directamente con la patología médica, es el papel que el entrenamiento de los músculos respiratorios pueda tener en otras circunstancias como el rendimiento de deportistas de elite.

En segundo lugar, una novedosa línea de investigación incluye la aplicación de las ciencias básicas para definir los efectos de la sobrecarga muscular (crónica o aguda) sobre la estructura y función del diafragma. Esto implica el estudio del diafragma a los niveles celular, subcelular y molecular. En este sentido serán de especial interés los trabajos que permitan interpretar las causas y los efectos del daño celular y los subsiguientes fenómenos de remodelación muscular. Entre otros, permitirán evaluar los papeles de la fisioterapia, entrenamiento específico de los músculos respiratorios o administración de algunos fármacos (anabolizantes, betaadrenérgicos, etc.). Finalmente, estudios genéticos permitirán definir el sustrato sobre el que la sobrecarga inherente a la enfermedad respiratoria actúa para expresar un determinado fenotipo en el diafragma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rochester DF. The diaphragm contractile properties and fatigue. *J Clin Invest* 1985; 75: 1.397-1.402.
2. Loring SH, Detroyer A. Actions of the respiratory muscles. En: Roussos C, Macklem PT, editores. *The thorax*. Nueva York: Marcel Dekker, 1986; 327-349.
3. Sieck GC. Physiological effects of diaphragm denervation and disuse. En: *Respiratory dysfunction in neuromuscular disease*. *Clin Chest Med* 1994; 15: 619-639.
4. Roussos CH, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
5. Macklem PT, Roussos CS. Respiratory muscle fatigue: a cause of respiratory failure? *Clin Sci Mol Med* 1977; 53: 419-422.
6. Detroyer A, Sampson M, Sigrist S et al. The diaphragm: two muscles. *Science* 1981; 213: 237-238.
7. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features and investigation. *Thorax* 1989; 44: 960-970.
8. Detroyer A, Sampson M, Sigrist S et al. Action of the costal and crural parts of the diaphragm on the rib cage in dog. *J Appl Physiol* 1982; 53: 30-39.
9. Whitelaw WA. Shape and size of the human diaphragm in vivo. *J Appl Physiol* 1987; 62: 180-186.

10. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the lower human esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest* 1988; 81: 1.182-1.189.
11. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness and area. *J Appl Physiol* 1982; 52: 64-70.
12. Rochester DF. Respiratory muscles: structure, size and adaptive capacity. En: Jones NL, Killian KJ, editores. *Beathlessness. The Campbell Symposium*, Hamilton, Ontario: Boehringer Ingelheim Pub., 1992; 2-12.
13. Caskey CI, Zerhouni EA, Fishman EK, Rahmouni AD. Aging of the diaphragm: a CT study. *Radiology* 1989; 171: 385-389.
14. Orozco-Levi M, Molina LI, Felez M, Gea J, Tous F, Broquetas JM. Ultrasonographic assessment of the human diaphragm contraction. *Eur Respir J* 1995; 8: 190.
15. Bate-Smith EC, Bendall JR. Rigor mortis and adenosin-triphosphate. *J Physiol* 1947; 106: 177-185.
16. Comtois A, Gorczyca W, Grassino A. Anatomy of the diaphragmatic circulation. *J Appl Physiol* 1987; 62: 238-244.
17. Supinsky G, Dimarco A, Ketai L et al. Reversibility of diaphragm fatigue by mechanical hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 604-609.
18. Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55: 8-15.
19. Bruce EN. Reflex changes in diaphragmatic excitation by displacement of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 61-63.
20. Jammes Y, Buchler B, Delpierre S et al. Phrenic afferents and their role to inspiratory control. *J Appl Physiol* 1986; 60: 852-860.
21. Galdiz J, Comtois N, Salazkin I, Sinderby C, Grassino A. Different drive to left and right diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 585.
22. Serisier DE, Mastaglia FL, Gibson GJ. Respiratory muscle function and ventilatory control. I. In patients with motor neurone disease. II. In patients with myotonic dystrophy. *Q J Med* 1982; 51: 205-226.
23. Edwards RHT, Faulkner JA. Structure and function of the respiratory muscles. En: Roussos C, Macklem PT, editores. *The thorax*. Nueva York: Marcel Dekker, 1986; 297-326.
24. Dubowitz V, Brooke MH. Muscle biopsy: a modern approach. En: Dubowitz V, Brooke MH, editores. *Major problems in neurology*. Londres: Saunders, 1973; 74-85.
25. Brooke MH, Engels WK. The histographic analysis of human biopsies with regard to fibre types. 1. Adult male and female. *Neurology* 1969; 19: 221-233.
26. Brooke MH, Kaiser KK. Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulfhydryl dependence. *J Histochem Cytochem* 1970; 18: 670-672.
27. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function: En: Belman MJ, ed. *Respiratory muscle dysfunction in neuromuscular disease*. *Clin Chest Med* 1994; 15: 619-639.
28. Farkas GA, Roussos C. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1.263-1.272.
29. Gea J, Zhu E, Comtois N, Grassino A. Effects of abdominal impedance on diaphragmatic twitches. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 415.
30. Farkas GA, Roussos C. Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptability. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1.263-1.272.
31. Orozco-Levi M, Gea J, Aguar MC, Felez M, Lloreta J, Minguella J et al. Ultrastructural changes in the diaphragm of COPD patients: sarcomere adaptability. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A 806.
32. Similowsky T, Yan S, Gaithier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; 325: 917-923.
33. Sharp JT, Druz WT, Kondragunta VR. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 32-37.
34. Casan P, Mayos M. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 223-228.
35. Rochester DF, Arora NS. Respirator muscle failure. *Med Clin North Am* 1983; 67: 573-597.
36. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressures in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1.469-1.476.
37. Gea J, Orozco-Levi M, Aguar MC, Aran X, Sauleda J, Broquetas JM. Modificación de la maniobra de *sniff* para la determinación de la Pdi máxima en pacientes conectados a circuitos respiratorios externos. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 168-170.
38. Gea J, Aran X, Orozco-Levi M, Sauleda J, Aguar MC, Broquetas JM. Comparación entre los diversos métodos de evaluación de la presión transdiaphragmática: utilidad en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 328-331.
39. Laroche CM, Mier AK, Moxham JM, Gree M. The value of sniff oesophageal pressures in the assessment of global inspiratory muscle strength. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 598-603.
40. Aran X, Gea J, Guiu R, Sauleda J, Aguar MC, Broquetas JM. Comparación de tres maniobras diferentes para la obtención de la presión transdiaphragmática máxima. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 112-115.
41. Héritier F, Perret C, Lauenberger PH, Fitting JW. Assessment of inspiratory muscle strength by the sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 257.
42. Mulvey DA, Elliot MW, Kouloris NG, Carroll MP, Moxham J, Green M. Sniff oesophageal and nasopharyngeal pressures and maximal relaxation rate in patients with respiratory dysfunction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 950-953.
43. Gea J, Espadaler JM, Guiu R, Aran X, Valls A, Sauleda J et al. Comparison between surface and oesophageal electrodes when recording diaphragmatic activity induced by magnetic cortical stimulation. *J Appl Physiol* 1993; 74: 655-658.
44. Aguar MC, Gea J, Gallart LI, Orozco-Levi M, Broquetas JM. Expiratory manoeuvres and respiratory muscle strength in healthy subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 340.
45. Gallart LI, Gea J, Aguar MC, Broquetas JM, Puig MM. Effects of interpleural bupivacaine on respiratory muscle strength and pulmonary function. *Anesthesiology* 1995; 83: 48-55.
46. Nickerson BG, Keens TC. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J Appl Physiol* 1982; 52: 768-772.
47. Martyn JB, Moreno RH, Paré PD, Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 919-923.
48. Moxham J, Edwards RHT, Aubier M, DeTroyer A, Farkas G, Macklem PT et al. Changes in EMG power spectrum (high-to-low ratio) with force fatigue in humans. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1.094-1.099.
49. Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1.803-1.815.
50. Fiz JA, Comtois N, Salazkin I, Galdiz B, Morera J, Grassino A. Non invasive respiratory monitoring of diaphragm muscle with surface accelerometers animal model (dogs). *Eur Respir J* 1995; 8: 191.
51. Murciano D, Aubier M, Leucogau Y et al. Effects of teophylline on diaphragm strength and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1985; 311: 349-353.
52. Derenne JP, Macklem PT, Roussos C. The respiratory muscles: mechanics, control and physiopathology. Parts 1, 2 and 3. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 119-133, 373-390, 581-601.
53. Cohen CA, Zigelbaum G, Gross D. Clinical manifestations of respiratory muscle fatigue. *Am J Med* 1982; 73: 308-316.
54. Aldrich TK. Central and transmission fatigue. *Semin Resp Med* 1991; 12: 322-330.
55. Aldrich TK. Respiratory muscle fatigue. *Clin Chest Med* 1988; 9: 225-236.
56. Hill NS, Eveloff SE, Carlisle CC et al. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 365-371.
57. Orozco-Levi M. Cambios adaptativos en la estructura subcelular del diafragma humano. Asociaciones con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma, 1995.
58. Broquetas JM. Estructura y función de los músculos respiratorios en la EPOC: efectos de la hipoxia, hiperoxia, hipercapnia, cambios posturales y ejercicio [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma, 1992.
59. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 905-912.
60. Aran X, Gea J, Orozco-Levi M, Felez M, Broquetas JM. Endurance of the respiratory muscles is impaired in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 809.

61. Aran X. Els músculs respiratoris a la síndrome d'apnees del son [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma, 1992.
62. Sauleda J. Correlaciones entre la estructura de los músculos respiratorios y la función respiratoria [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma, 1994.
63. Aguar MC. Estructura y función de los músculos respiratorios: desarrollo de un modelo de biopsia ambulatoria [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma, 1995.
64. Campbell JA, Hughes RL, Sahgal V et al. Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 679-686.
65. Hards JM, Reid WD, Pardy RL, Paré PB. Respiratory muscle fiber morphometry: correlation with pulmonary function and nutrition. *Chest* 1990; 97: 1.037-1.044.
66. Steele RH, Heard BE. Size of the diaphragm in chronic bronchitis. *Thorax* 1973; 28: 55-60.
67. Thurlbeck WM. Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978; 33: 483-487.
68. Sánchez J, Derenne P, Debesse B, Riquet M, Monod H. Typology of the respiratory muscles in normal men and in patients with moderate chronic obstructive pulmonary diseases. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 901-914.
69. Ishikawa S, Hayes JA. Functional morphometry of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 135-138.
70. Gollnik PD, Hermanssen L. Biochemical adaptations to exercise: anaerobic metabolism. *Exercise Sport Sci Rev* 1973; 1: 1-43.
71. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary men and endurance runners. *Ann NY Acad Sci* 1977; 301: 3-29.
72. Orozco-Levi M, Gea J, Aguar MC, Felez M, Jiménez-Fuentes MA, Broquetas JM. Changes in the capillary content in the diaphragm of COPD patients: a sort of muscle remodelling? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (Supl): A 298.
73. Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effect of chronic hypoxia on muscle enzymes activity. *Int J Sports Med* 1990; 11 (Supl 1): 10-14.
74. Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptations of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiological Reviews* 1991; 71: 541-585.
75. Aguar MC, Gea J, Orozco-Levi M, Pastó M, Minguella J, Corominas J et al. Structural changes and function of intercostal muscles in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 806.
76. Orozco-Levi M, Gea J, Sauleda J, Minguella J, Corominas JM, Broquetas JM. Structure of the *latissimus dorsi* muscle and respiratory function. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1.132-1.139.
77. Hoppeler H. Exercise induced ultrastructural changes in skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1986; 7: 187-204.
78. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Minguella J, Broquetas JM. Mitochondria in the human diaphragm and pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149: 799.
79. Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J, Corominas JM, Serrano S. Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in a patient with severe airflow obstruction. *Ultrastructural Pathology* 1996; 20: 67-71.
80. Gea J, Hamid Q, Comptois N, Grassino A. Expression of slow and fast myosin mRNA in canine diaphragm. *Eur Respir J* 1995; 8: 88.
81. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Harz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Respiration* 1983; 44: 321-323.
82. Sánchez J, Brunet A, Medrano G, Debesse B, Derenne JP. Metabolic enzymatic activities in the intercostal and serratus muscles and in the latissimus dorsi of middle-aged normal men and patients with moderate obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1: 376-383.
83. Dudley GA, Tullson PC, Terjung RL. Influence of mitochondria content on the sensitivity of respiratory control. *J Biol Chem* 1987; 262: 9.109-9.114.
84. Galdiz J, Comtois N, Salazkin I, Grassino A. Role of rib cage muscle in preserving diaphragm function. *Eur Respir J* 1995; 8: 379.
85. Orozco-Levi M, Gea J, Monells J, Aguar MC, Broquetas JM. Activity of the *latissimus dorsi* muscle during inspiratory threshold loads. *Eur Respir J* 1995; 8: 441-445.
86. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 151-154.
87. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984; 56: 831-838.
88. Davies KJA, Packer L, Brooks GA. biochemical adaptation of mitochondria, muscle and whole-animal respiration to endurance training. *Arch Biochem Biophys* 1981; 209: 539-554.
89. Constable SH, Favier RJ, McLane JA, Fell RD, Chen M, Holloszy JO. Energy metabolism in rat skeletal muscle: adaptation to exercise training. *Am J Physiol* 1987; 253: 316-322.
90. Molé PA, Oscari LB, Holloszy JO. Adaptation of muscle to exercise. Increase in levels of palmitoyl CoA synthetase, carnitine palmitoyl transferase, and palmitoyl CoA dehydrogenase, and in the capacity to oxidize fatty acids. *J Clin Invest* 1971; 50: 2.323-2.330.
91. Takahashi M, Hood DA. Chronic stimulation-induced changes in mitochondria and performance in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1993; 74: 934-941.
92. Terjung RL. Muscle fiber involvement during training of different intensities and durations. *Am J Physiol* 1976; 230: 946-950.
93. Fitts RH, Booth FW, Winder WW, Holloszy JO. Skeletal muscle respiratory capacity, endurance and glycogen utilization. *Am J Physiol* 1975; 228: 1.029-1.033.
94. Gollnik PD, Armstrong RB, Saubert CW, Piehl K, Saltin B. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *J Appl Physiol* 1972; 33: 312-319.
95. Terrados N, Jansson E, Sylven C, Kaijser L. Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J Appl Physiol* 1990; 68: 2.369-2.372.
96. Lai MM, Booth FW. Cytochrome *c* and A-actin mRNA in muscles of rat fed GPA. *J Appl Physiol* 1990; 69: 843-848.
97. Kraus WE, Bernard TS, Williams RS. Interactions between sustained contractile activity and β -adrenergic receptors in regulation of gene expression of skeletal muscles. 1989; 256: 505-514.
98. Williams RS, Caron MG, Daniel K. Skeletal muscle β -adrenergic receptors: variations due to fiber type and training. *Am J Physiol* 1984; 246: 160-167.
99. Zeman RJ, Ludemann R, Easton RG, Ettinger J. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a β_2 -agonist. *Am J Physiol* 1988; 254: 726-732.
100. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Aguar MC, Minguella J, Broquetas JM. Muscle injury and myosin isophorm switching in the diaphragm of COPD patients. *Eur Respir J* 1996; 9(Supl 23): 266S.