



Revisión

Disfunción diafragmática: una realidad en el paciente ventilado mecánicamente



Irene Dot^{a,b}, Purificación Pérez-Teran^{a,b}, Manuel-Andrés Samper^{a,b} y Joan-Ramon Masclans^{a,b,c,d,*}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar de Barcelona, Barcelona, España

^b Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)-GREPAC, Barcelona, España

^c Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^d CIBERES, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de diciembre de 2015

Aceptado el 17 de julio de 2016

On-line el 21 de agosto de 2016

Palabras clave:

Diafragma
Disfunción diafragmática
Ventilación mecánica
Ecografía

Keywords:

Diaphragm
Diaphragmatic dysfunction
Mechanical ventilation
Ultrasound

R E S U M E N

La afectación muscular del paciente crítico está presente en la mayoría de pacientes que ingresan en el servicio de medicina intensiva (SMI). La alteración, en particular, del músculo diafragmático, inicialmente englobada en esta categoría, se ha diferenciado en los últimos años y se ha demostrado la existencia de una disfunción muscular propia de los pacientes sometidos a ventilación mecánica. En este subgrupo de pacientes encontramos una disfunción muscular que aparece de manera precoz después del inicio de la ventilación mecánica y que se relaciona principalmente con el uso de modalidades control, la presencia de sepsis y/o de fracaso multiorgánico. Aunque se desconoce la etiología concreta que desencadena el proceso, el músculo presenta procesos de estrés oxidativo y alteración mitocondrial que provocan un desequilibrio en la síntesis proteica, con el resultado de atrofia y alteración de la contractilidad y, como consecuencia, una menor funcionalidad. No fue, de hecho, hasta 2004 cuando Vassilakopoulos et al. describieron el término «disfunción diafragmática asociada a ventilación mecánica», que, junto a la lesión por sobredistensión pulmonar y por barotrauma, representan un reto en el día a día de los pacientes ventilados.

La disfunción diafragmática tiene influencia en el pronóstico, retardando la extubación, aumentando la estancia hospitalaria y afectando la calidad de vida de estos pacientes en los años siguientes al alta hospitalaria. La ecografía, como técnica no invasiva y accesible en la mayoría de unidades, podría ser de utilidad en el diagnóstico precoz para iniciar, de forma avanzada, la rehabilitación e influir positivamente en el pronóstico de estos enfermos.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diaphragm Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients

A B S T R A C T

Muscle involvement is found in most critical patients admitted to the intensive care unit (ICU). Diaphragmatic muscle alteration, initially included in this category, has been differentiated in recent years, and a specific type of muscular dysfunction has been shown to occur in patients undergoing mechanical ventilation. We found this muscle dysfunction to appear in this subgroup of patients shortly after the start of mechanical ventilation, observing it to be mainly associated with certain control modes, and also with sepsis and/or multi-organ failure. Although the specific etiology of process is unknown, the muscle presents oxidative stress and mitochondrial changes. These cause changes in protein turnover, resulting in atrophy and impaired contractility, and leading to impaired functionality. The term 'ventilator-induced diaphragm dysfunction' was first coined by Vassilakopoulos et al. in 2004, and this phenomenon, along with injury cause by over-distention of the lung and barotrauma, represents a challenge in the daily life of ventilated patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrmascians@parcdesalutmar.cat (J.-R. Masclans).

Diaphragmatic dysfunction affects prognosis by delaying extubation, prolonging hospital stay, and impairing the quality of life of these patients in the years following hospital discharge. Ultrasound, a non-invasive technique that is readily available in most ICUs, could be used to diagnose this condition promptly, thus preventing delays in starting rehabilitation and positively influencing prognosis in these patients.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La ventilación mecánica (VM) ha sido utilizada a lo largo de la historia como una herramienta fundamental en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria, lo que ha permitido una mejoría en su pronóstico. Casi el 40% de los pacientes ventilados mecánicamente presentarán dificultades en la desconexión de la VM, que pueden ser de causa multifactorial. Un retraso en la desconexión puede implicar un aumento de la estancia en los servicios de medicina intensiva (SMI), así como un peor pronóstico¹⁻³ y un aumento de la mortalidad de casi el 12% respecto a los pacientes que no la presentan⁴.

Es en las últimas décadas cuando se ha centrado la atención en el estudio de la disfunción diafragmática inducida por la ventilación (DDIV)⁵ como una complicación más de la VM. Este término hace referencia a la disfunción diafragmática que se produce de forma precoz tras la instauración de la VM⁶. La existencia de DDIV empeora el pronóstico y se asocia a un fracaso en la extubación, con un aumento de los días de VM⁷⁻¹² y de la mortalidad¹³⁻¹⁶. No obstante, en la actualidad no se realiza una monitorización rutinaria de la función diafragmática en muchas unidades, por lo que cabe pensar que esta entidad se encuentra sistemáticamente infradiagnosticada¹⁷.

Disfunción diafragmática inducida por la ventilación mecánica

Aunque la debilidad de la musculatura respiratoria se podría incluir dentro de la afectación muscular global del paciente crítico, en la última década se ha desarrollado el concepto de DDIV¹⁸. Este término se refiere a la disfunción de la musculatura diafragmática secundaria al efecto negativo de la propia VM y que puede ocurrir, en paralelo o no, con la afectación del resto de musculatura.

Estudios previos habían descrito que la completa inactividad diafragmática que se producía en los pacientes ventilados con modalidades controladas producía una pérdida rápida y progresiva de la función diafragmática^{19,20}. Sin embargo, fue Vassilakopoulos quien, por primera vez en 2004, acuñó el término DDIV¹⁸. La DDIV se define como un descenso progresivo de la fuerza muscular diafragmática que ocurre de forma precoz tras el inicio de la VM^{8,21}. La importancia clínica de la DDIV radica en su pronta aparición y afecta hasta a un 65% de los pacientes ventilados⁷.

Fisiopatología de la disfunción diafragmática inducida por la ventilación

Son varios los estudios que han demostrado que la utilización de modalidades de VM controlada (VMC), donde el esfuerzo inspiratorio no proviene del paciente y no se realiza una contracción activa del diafragma, producen en menos de 24 h una disfunción contráctil y atrofia diafragmática tanto en animales de experimentación como en humanos^{20,22,23}. El músculo atrofico presenta una pérdida de fuerza y una menor excursión diafragmática debida a la disminución del área de sección transversal de las fibras musculares, que se traduce en una menor capacidad inspiratoria^{7,24}. A

continuación se exponen los fundamentos fisiopatológicos que se asocian a la DDIV.

Atrofia diafragmática

La atrofia diafragmática inducida por la VMC ocurre de manera extremadamente rápida²². En animales de experimentación, en las primeras 12-18 h de VMC ya se puede evidenciar una atrofia diafragmática significativa, sin observarse signos de atrofia periférica²⁵. Por tanto, la atrofia diafragmática inducida por la VM es significativamente mayor a la atrofia por desuso que se produce en la musculatura esquelética²². El grupo de Levine encontró hallazgos similares en pacientes ventilados con VMC entre las 18 y las 69 h, y demostraron una reducción significativa (en torno a un 53-57% con respecto a voluntarios sanos) tanto de las fibras tipo 1 como tipo 2 en la sección transversal de biopsias diafragmáticas²³.

Cambios en la ultraestructura de las fibras musculares

La VMC da lugar a alteraciones tiempo-dependientes en la ultraestructura de las fibras musculares diafragmáticas^{19,26,27}. Inicialmente aparecen áreas con miofibrillas anormales por desorganización miofibrilar y alteraciones en las líneas Z¹⁹. Posteriormente aparecerán áreas de regeneración de fibras musculares sin signos de inflamación²⁷. Y finalmente, si la VM se prolonga en el tiempo (más de 3 días) se producirá un aumento de vacuolas lipídicas citoplasmáticas probablemente en relación con un proceso autofágico²⁷⁻²⁹.

Disfunción contráctil

El grupo de Le Bourdelles fue el primero en describir, en 1994, mediante un modelo animal, la aparición de una disfunción contráctil diafragmática tras 48 h del inicio de VMC³⁰. La VM prolongada promueve una disminución de la fuerza diafragmática progresiva y tiempo-dependiente²⁰. Al igual que ocurre con la atrofia, 12 h de VMC son suficientes para evidenciar una reducción en la fuerza diafragmática^{31,32}. Varios estudios han demostrado que el pico de presión inspiratoria máxima es menor en pacientes sometidos a VM de forma prolongada comparado con controles¹⁸.

Alteraciones en el recambio proteico

La atrofia y la disfunción diafragmática que se producen con relación al uso de VMC ocurren de forma primaria debido a un descenso en la síntesis proteica y a un aumento de la proteólisis^{23,33}. La síntesis proteica del diafragma puede disminuir un 30% después de solo 6 h de VM³³. Por otra parte, el aumento de la proteólisis se encuentra en relación con la activación de vías de proteasas (calpaína, caspasa-3 y sistema ubiquitín-proteasoma), vías de apoptosis y activación de autofagia^{34,35}. Hooijman et al. analizaron la actividad de la vía de la ubiquitín-proteasoma en muestras de biopsia diafragmática de pacientes ventilados durante cirugía torácica. En estos pacientes, en los que existía un aumento significativo de esta vía, se demostró un descenso de aproximadamente un 25% de la

sección transversal de las fibras musculares diafragmáticas, tanto lentas como rápidas, y un descenso de su fuerza contráctil^{36,37}.

Aumento del estrés oxidativo

Durante la VMC se producen alteraciones en la morfología mitocondrial que provocan alteraciones de su función y exceso de creación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se observa un aumento del estrés oxidativo a nivel diafragmático, que funciona como desencadenante de la activación de las vías de la calpaína y caspasa-3 a este nivel^{34,38,39}. En pacientes donantes en muerte encefálica se ha confirmado la aparición muy precoz (18 h) de una reducción del diámetro de las fibras musculares diafragmáticas con la evidencia de fenómenos de estrés oxidativo y activación de proteasas a nivel diafragmático²³. Por otra parte, la VM prolongada da lugar a una disminución de la capacidad antioxidante en el diafragma, reflejada por el descenso de los niveles de glutatión, CuZn superóxido dismutasa y de la actividad glutatión peroxidasa⁴⁰.

Efecto de la patología crítica sobre la función diafragmática

Aunque se conocen las consecuencias de la disfunción diafragmática debido a la VM en modalidad control, las vías que provocan su aparición son aún desconocidas. La inactividad diafragmática induce la aparición de atrofia diafragmática de manera progresiva y tiempo-dependiente^{6,25}. Sin embargo, existen otros factores cuya presencia aumenta el riesgo de desarrollo de DDIV y de que la afectación diafragmática sea más importante. La sepsis y el fallo multiorgánico son los factores que se han asociado de una forma más robusta, con un mayor grado de disfunción diafragmática en los pacientes sépticos que en los pacientes con shock de otra etiología⁷. La situación proinflamatoria que existe en estas patologías puede dar lugar a una reducción en la síntesis proteica, así como a un incremento en la proteólisis, pudiendo desencadenar por sí misma una pérdida de masa muscular aguda^{9,41}.

Factores concomitantes y el tratamiento con fármacos (corticoides o relajantes musculares, por ejemplo) pueden exacerbar la DDIV. Sobre los relajantes musculares, existen 2 estudios realizados en ratones que confirman que el uso de rocuronio exacerba la disfunción contráctil inducida por la VM^{42,43}. Con respecto al efecto de los corticoides sobre la función diafragmática, existen datos contradictorios. En el estudio de Sassoon et al. se encontró una asociación entre la administración de metilprednisolona a altas dosis y el descenso de la fuerza inspiratoria en un modelo experimental⁴⁴. Sin embargo, el grupo de Maes demostró que la administración de una única dosis de corticoesteroides disminuía el efecto deletéreo producido por la VM⁴². Datos experimentales han relacionado la presencia de hiperglucemia con el descenso de la fuerza diafragmática, en relación con un aumento de los procesos de estrés oxidativo⁴⁵.

Modalidades de ventilación mecánica invasiva y disfunción diafragmática inducida por la ventilación

Las alteraciones diafragmáticas de la DDIV, secundarias a la ventilación en modalidad controlada, se han evidenciado en modelos animales y humanos y son de aparición muy precoz^{8,23,26,33,46,47}. Esta modalidad, en la que el diafragma se encuentra totalmente inactivo, puede producir una mayor atrofia y disfunción contráctil, con el consiguiente descenso de la fuerza diafragmática. A diferencia de las modalidades de VMC, en la VM no controlada el paciente debe realizar esfuerzo inspiratorio. Esta acción podría, como sugieren varios autores, prevenir el efecto deletéreo de la ventilación en modalidad control. En el estudio de Doering et al.

se evidenciaba que el uso de forma prolongada de niveles altos de presión en modalidades de presión soporte, producía también atrofia y disfunción contráctil⁴⁸. Por el contrario, Futier et al. sugieren que la VM asistida y la presión soporte reducirían la proteólisis e incrementarían la síntesis proteica a nivel diafragmático⁴⁹. Asimismo, en el estudio de Gayan-Ramírez et al. se refuerza la idea de que la inactividad del diafragma es el principal factor que promueve la DDIV, con la demostración que periodos cortos de respiración espontánea durante la VMC retardaban los efectos de la VMC sobre el diafragma⁵⁰. Los cambios en la configuración diafragmática podrían prevenirse manteniendo los niveles de esfuerzo inspiratorio proporcionados por la presión soporte⁵¹.

Ventilación mecánica no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo

Existe solo un estudio que evalúa la funcionalidad diafragmática después del inicio de la VM no invasiva. En él se concluye que existe un descenso de la fuerza generada por el diafragma tras el inicio de esta y que se relaciona con niveles elevados de presión soporte⁵². La VMNI ejerce una presión positiva, con un cierto grado de aplanamiento y estiramiento muscular, que podría ser el origen de la disfunción.

La oxigenoterapia de alto flujo aporta hasta 60 l/min de gas con la F_{iO_2} correspondiente, que genera niveles bajos de presión positiva y cambios en el patrón ventilatorio, con aumento del volumen circulante⁵³ pero sin que existan, hasta el momento, estudios que analicen su repercusión sobre la función diafragmática. Sin embargo, mediante este sistema de soporte respiratorio el paciente mantiene en todo momento la completa activación diafragmática, por lo que sus consecuencias deberían ser escasas.

Diagnóstico y monitorización

En muy pocos SMI se realiza una monitorización rutinaria de la función de la musculatura respiratoria, bien por infraestimación de su importancia, bien por las dificultades técnicas para llevarla a cabo¹⁷. El diagnóstico de DDIV es inicialmente de sospecha en los pacientes ventilados mecánicamente en los que se han solucionado los factores intercurrentes, pero que presentan dificultad en la retirada de la VM. En el caso de la DDIV no se ha encontrado relación entre la exploración clínica y el grado de disfunción diafragmática⁵⁴, por lo que las exploraciones complementarias son obligadas para el diagnóstico (tabla 1). A continuación se detallan algunos de los métodos diagnósticos que reflejan mejor la contribución del diafragma a la respiración, unos útiles solo en investigación y otros aplicables en la práctica clínica.

Presión transdiafragmática y esofágica

La presión esofágica es un buen estimador de la presión pleural^{55,56}. Si además de la presión esofágica disponemos de la presión gástrica, podemos calcular la presión transdiafragmática (Pdi), que no es más que la diferencia entre la presión pleural y la abdominal, la cual permite un cálculo específico de la fuerza diafragmática^{7,13,57,58}. El *gold standard* en los pacientes que no pueden colaborar en el estudio es el cálculo de la Pdi a través de la estimulación magnética cervical del nervio frénico^{8,54,59}. Sin embargo, su principal limitación reside en que es una técnica invasiva y no disponible en la mayoría de SMI.

Desde el inicio de la VM se puede detectar un descenso de la Pdi⁵⁹. Dicho descenso aumenta de forma logarítmica con los días de VM⁸. Por otra parte, en el estudio de Demoule et al.⁷ se evidenció que valores de Pdi menores de 11 cmH₂O en el primer día de

Tabla 1
Pruebas para la evaluación de la función diafragmática en pacientes en ventilación mecánica

	Precisa colaboración	Comentario	Valores	Útil en clínica	Útil en investigación
Invasivas					
<i>Medidas de presión</i>					
Plmax	Sí	Evaluación fuerza muscular respiratoria global	-30 (M)/ -45 cmH ₂ O (H) ^a	+	+++
PEmax		Influencia: comunicación, sedación, ansiedad	> 60 (M)/80 cmH ₂ O (H) ^a	+	+++
P 0.1	No	No útil como parámetro aislado			
		Intensidad del estímulo respiratorio	0 a -2 cmH ₂ O ^a	+	++
		Condicionado por centro respiratorio			
		No útil como parámetro aislado			
Pdimax.	Sí	Compleja interpretación y dificultosa colocación	> 15 cmH ₂ O ^b	-	++
		Pacientes sin soporte ventilatorio			
PdiEM	No	Útil en pacientes sedados y ventilados	> 10 cmH ₂ O ^b	+	+++
		<i>Gold standard</i>			
EMG	No	Técnicamente dificultoso	No valores estándar	+	+
Índice Gilbert	No	Útil en pacientes ventilados a la presión respiratoria	> 0,3 ^b	+	+++
Fluoroscopia	Sí	No útil en pacientes ventilados mecánicamente		+	+
No-invasivas					
<i>Ecografía diafragmática</i>					
Grosor	No	Útil en pacientes ventilados. Reproducible	> 2 mm ^b	+++	++
Fracción de acortamiento	No	Útil en pacientes ventilados. Reproducible	> 20%	+++	++
Excursión	No	Medida de funcionalidad en pacientes en respiración espontánea	> 10 mm ^b	+++	++

PdiEM: presión transdiafragmática por estimulación magnética del nervio frénico; Pdimax: presión transdiafragmática máxima; PEmax: presión espiratoria máxima; Plmax: presión inspiratoria máxima.

^a Valores de sujetos sanos.

^b Valores en pacientes ventilados.

ingreso en el SMI condicionaban un peor pronóstico, una mortalidad elevada (49%) y un aumento en los días de VM^{7,14}.

El cálculo del índice de Gilbert a través de la Pdi (Δ Presión gástrica/ Δ Pdi) durante una inspiración normal evalúa la generación de presión durante una respiración de reposo, reflejo de la fuerza generada por el diafragma⁶⁰. Watson y colaboradores, mediante ecografía diafragmática y Pdi en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica, encontraron buena correlación entre valores bajos de excursión diafragmática e índices de Gilbert bajos⁶¹.

P_{0.1}

La P_{0.1} mide la presión negativa generada por el paciente contra una vía aérea artificial en los 100 primeros milisegundos de un esfuerzo inspiratorio, siendo un reflejo del impulso neuromuscular transmitido por el nervio frénico⁶². Aunque tiene limitaciones, es una medida de estímulo central y es un indicador de función diafragmática^{63,64}. Esta medida ha sido incorporada en los respiradores artificiales, lo que la ha convertido en una variante clínica accesible a pie de cama⁶⁵.

Ultrasonografía

La necesidad de un diagnóstico precoz y de una técnica accesible y no invasiva justifica el empleo creciente de la ecografía para la evaluación y seguimiento de la función diafragmática y del esfuerzo inspiratorio⁶⁶. Sus limitaciones residen en la variabilidad inter e intraobservador y en la posibilidad de aplicar el estudio dinámico (excursión diafragmática) solo en pacientes sin VM⁶⁷⁻⁷⁰. Por otra parte, son varios los estudios que han demostrado buena precisión y reproducibilidad de los ultrasonidos en la valoración de la función diafragmática, tanto en voluntarios sanos como en pacientes críticos^{52,69}.

El grosor diafragmático (como signo de atrofia), la fracción de acortamiento y el estudio de la movilidad diafragmática (como signo de actividad diafragmática) son los parámetros más evaluados por ecografía.

Excursión diafragmática

Para valorar el desplazamiento diafragmático debemos utilizar una sonda de 3,5-5 MHz, que se posicionará debajo de la parrilla costal a nivel de la línea medioclavicular, dirigiendo el haz de ultrasonidos perpendicular al tercio posterior de dicho hemidiafragma. Durante la inspiración, el diafragma normal se desplaza de forma caudal y, por tanto, se acercará al transductor (fig. 1).

Los valores normales en pacientes no ventilados sanos son diferentes para hombres y mujeres (18±3 y 16±3 mm, respectivamente)⁶⁹, siendo similares a valores basales encontrados en pacientes ventilados mecánicamente⁷¹. Se define disfunción diafragmática como una excursión menor de 10 mm o una excursión negativa (o movimiento paradójico). Estos valores serían también buenos predictores de un fracaso en la desconexión del paciente⁷².

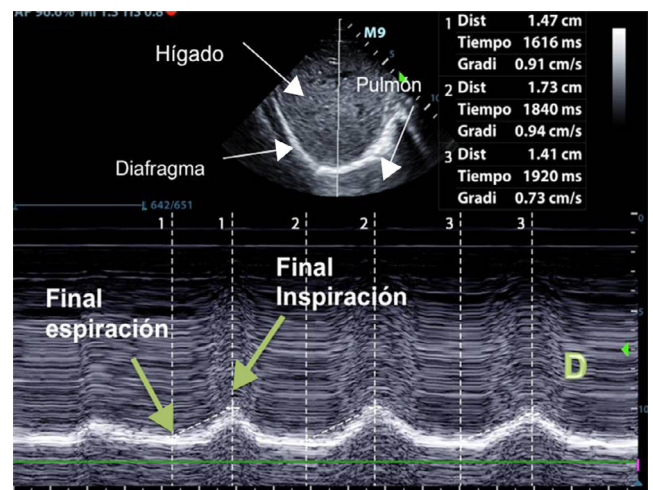


Figura 1. Medición mediante modo-M de la excursión diafragmática durante una inspiración normal. El diafragma se puede observar como línea hiperecogénica marcada con una flecha. La excursión se mide como la diferencia entre el final de la inspiración y el final de la espiración (cm).

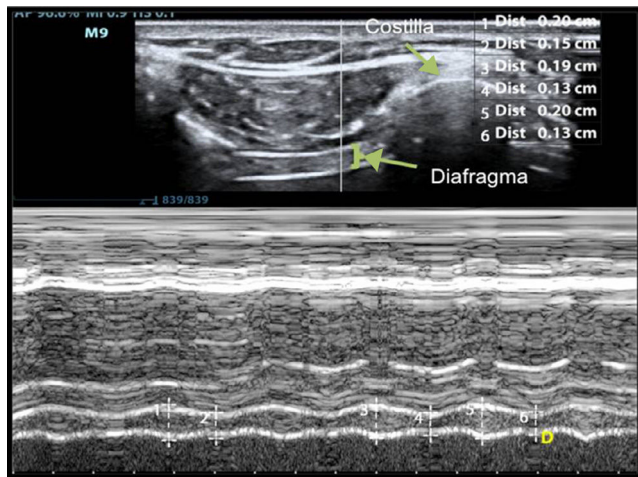


Figura 2. Medición de la variación del grosor diafrágico mediante modo-M a nivel de hemidiafragma derecho. El diafragma se visualiza como 3 líneas paralelas: 2 hiperecogénicas con una central hipocogénica y de mayor grosor. El número 1 representa el grosor inspiratorio y el número 2, el grosor espiratorio. La fracción de acortamiento diafrágico es la diferencia entre el grosor inspiratorio y el grosor espiratorio.

Grosor diafrágico

El grosor del diafragma depende de la masa muscular, y esta se correlaciona con la capacidad vital forzada⁷³. La disminución del grosor diafrágico se asocia al descenso de amplitud valorada por electromiografía y puede indicar la presencia de atrofia^{23,74}.

El grosor diafrágico es cuantificable de forma sencilla por ultrasonografía, siendo el hemidiafragma derecho, a través de su ventana hepática, más accesible que el izquierdo⁵¹. Para medir el grosor utilizaremos una sonda de 10-12 MHz, colocándola de manera perpendicular sobre el 9.º-10.º espacio intercostal en la línea axilar anterior, para observar parte de la zona de aposición del diafragma con la caja torácica. En esta área, el diafragma se observa como 3 capas de distintas densidades dispuestas paralelamente (pleura, diafragma y peritoneo)^{51,70}. El grosor diafrágico se mide mediante la realización de un modo M o con la imagen 2D durante una espiración no forzada (fig. 2). El grosor diafrágico normal en pacientes ventilados es de $2,4 \pm 0,8$ mm, indicando atrofia valores por debajo de 2 mm⁵¹. Se consideran valores normales ratios de 1,8, aceptándose como límite inferior ratios de 1,2⁶⁸.

Variación del grosor diafrágico

La variación del grosor diafrágico puede calcularse usando un modo M mediante la fórmula que se muestra en la figura 3. La variación del grosor diafrágico puede utilizarse como un indicador de la capacidad diafrágica para generar presión^{52,75}. Una variación <20% podría ser considerada como un predictor de fracaso de la desconexión de la VM⁵⁴, con una mejor predicción que el uso del índice de Tobin⁷⁶.

El grupo de Grosu encontró un descenso diario del 6% del grosor diafrágico dentro de las primeras 48 h de ventilación mediante modalidades asistidas⁶⁷. En el estudio de Schepens et al., donde la mayoría de pacientes recibían ventilación en modalidad control, este valor fue del 10,9%⁷¹. Aunque no se encontró una asociación directa entre el grosor y la ventilación en modalidad control,

$$\text{Variación grosor diafrágico} = \frac{\text{Grosor al final de la inspiración} - \text{Grosor al final de la espiración}}{\text{Grosor al final de la espiración}}$$

Figura 3. Fórmula para el cálculo de la variación del grosor diafrágico.

los datos anteriormente mencionados muestran un mayor descenso del grosor en los pacientes principalmente ventilados con modalidad controlada.

En pacientes sometidos a VM, al contrario que la excursión diafrágica, el cambio de grosor diafrágico reflejaría realmente la contracción diafrágica activa. Así lo demuestra el estudio del grupo de Goligher, el cual no observa variaciones del mismo en pacientes relajados y sí en voluntarios sanos y pacientes sometidos a distintos métodos de VM⁷⁴. En pacientes no ventilados la variación del grosor ha demostrado estar relacionada de forma directa con los volúmenes pulmonares^{70,77,78} y con la presión inspiratoria máxima⁷⁹ y, por lo tanto, supondría una medición indirecta de la actividad contráctil y de la carga de trabajo del diafragma.

Marcadores analíticos

En análisis de sangre no se ha hallado relación entre la aparición de atrofia de la musculatura respiratoria y un aumento en las cifras de enzimas de origen muscular como la creatinina o la mioglobina⁹. Un aumento de la proteína esquelética troponina I podría ser, en un futuro, utilizado como un marcador de lesión muscular diafrágica⁸⁰⁻⁸².

Conclusiones

La disfunción diafrágica del paciente ventilado mecánicamente es una patología todavía desconocida e infradiagnosticada. Aparece de forma prematura desde el inicio de la VM, está asociada a factores de riesgo como la sepsis y el fallo multiorgánico, y afecta a un porcentaje elevado de pacientes, siendo motivo de fracaso de la extubación.

Son necesarios futuros estudios para determinar los procesos iniciales que desencadenan el inicio de la alteración proteica y para el desarrollo de técnicas no invasivas y accesibles en la cabecera del paciente que permitan establecer un diagnóstico temprano, con un papel cada vez más importante para la ultrasonografía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Sra. Marta Gas, del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital del Mar de Barcelona, por su predisposición y amable colaboración.

Bibliografía

- Hermans G, van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19:274.
- Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2001;344:1986–96.
- Dreyfuss D, Saumon G. State of the art: Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294–323.
- Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:430–7.
- Jubran A. Critical illness and mechanical ventilation: Effects on the diaphragm. *Respir Care*. 2006;51:1054–61.
- Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ. Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction — human studies confirm animal model findings! *Crit Care*. 2011;15:206.
- Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:213–9.
- Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: A prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14:R127.

9. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310:1591–600.
10. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:410–20.
11. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med*. 2009;37:3047–53.
12. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: A major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:931–41.
13. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:364–71.
14. Supinski GS, Ann Callahan L. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17:R120.
15. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: The contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33:1266–71.
16. 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*. 2008;177:170–7.
17. Heunks LMA, Doorduyn J, van der Hoeven JG. Monitoring and preventing diaphragm injury. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:34–41.
18. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:336–41.
19. Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol*. 2002;92:2585–95.
20. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol*. 2002;92:1851–8.
21. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2016;16:19–25.
22. Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med*. 2009;37 Suppl:S347–53.
23. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia M, Budak M, Powers SK, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358:1327–35.
24. Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, Smuder AJ. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: Cause and effect. *AJP Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305:464–77.
25. Shanely A, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1369–74.
26. Capdevila X, Lopez S, Bernard N, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Effects of controlled mechanical ventilation on respiratory muscle contractile properties in rabbits. *Intensive Care Med*. 2003;29:103–10.
27. Radell P, Edström L, Stibler H, Eriksson LI, Ansvet T. Changes in diaphragm structure following prolonged mechanical ventilation in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:430–7.
28. Bernard N, Matecki S, Py G, Lopez S, Mercier J, Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med*. 2003;29:111–8.
29. Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, Saftig P, Nishino I. Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:521–9.
30. Le Bourdelles G, Viies N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1539–44.
31. Criswell DS, Shanely RA, Betters JJ, McKenzie MJ, Sellman JE, Van Gammeren D, et al. Cumulative effects of aging and mechanical ventilation on in vitro diaphragm function. *Chest*. 2003;124:2302–8.
32. Davis RT, Bruells CS, Stabley JN, McCullough DJ, Powers SK, Behnke BJ. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs oxygen delivery and uptake. *Crit Care Med*. 2012;40:2858–66.
33. Shanely RA, Van Gammeren D, Deruisseau KC, Zergeroglu M, McKenzie MJ, Yarasheski K, et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:994–9.
34. Hudson MB, Smuder AJ, Nelson WB, Bruells CS, Levine S, Powers SK. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. 2013;40:1254–60.
35. Hussain SNa, Mofarrahi M, Sigala I, Kim HC, Vassilakopoulos T, Maltais F, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1377–86.
36. Hooijman PE, Beishuizen A, Witt CC, de Waard MC, Girbes ARJ, Spoelstra-de Man A, et al. Diaphragm muscle fiber weakness and ubiquitin-proteasome activation in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1126–38.
37. Barreiro E, Sznajder JI, Nader GA, Budinger GRS. Muscle dysfunction in patients with lung diseases. A growing epidemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:616–9.
38. Picard M, Azuelos I, Jung B, Giordano C, Matecki S, Hussain S, et al. Mechanical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J Appl Physiol*. 2015;118:1161–71.
39. Whidden MA, Smuder AJ, Wu M, Hudson MB, Nelson WB, Powers SK. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J Appl Physiol*. 2010;108:1376–82.
40. Falk DJ, Deruisseau KC, van Gammeren DL, Deering MA, Kavazis AN, Powers SK. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol*. 2006;101:1017–24.
41. Vesali RF, Cibicek N, Jakobsson T, Klaude M, Wernerman J, Rooyackers O. Protein metabolism in leg muscle following an endotoxin injection in healthy volunteers. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118:421–7.
42. Maes K, Testelmans D, Cadot P, DeRuisseau K, Powers SK, Decramer MA, et al. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1219–26.
43. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K, Powers SK, et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med*. 2006;34:3018–23.
44. Sassoon CSH, Zhu E, Pham HT, Nelson RS, Fang L, Baker M, et al. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve*. 2008;38:1161–72.
45. Callahan LA, Supinski GS. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Crit Care*. 2014;18:R88.
46. Tang H, Lee M, Khuong A, Wright E, Shrager JB. Diaphragm muscle atrophy in the mouse after long-term mechanical ventilation. *Muscle Nerve*. 2013;48:272–8.
47. Welvaart WN, Paul M, Stienen GJM, van Hees HWH, Loer S, Bouwman R, et al. Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann Surg*. 2011;254:1044–9.
48. Doering LV, Imperial-Perez F, Monsein S, Esmailian F. Preoperative and postoperative predictors of early and delayed extubation after coronary artery bypass surgery. *Am J Crit Care*. 1998;7:37–44.
49. Futier E, Constantin J-M, Combaret L, Mosoni L, Roszyk L, Sapin V, et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care*. 2008;12:R116.
50. Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Maes K, Răcz GZ, Cadot P, Zádor E, et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit Care Med*. 2005;33:2804–9.
51. 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*. 2015;41:642–9.
52. Vivier E, Dessap AM, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thile A, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012;38:796–803.
53. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. Papel de la oxigenoterapia de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda. *Med Intensiva*. 2015;39:505–15.
54. 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*. 2016;42:853–61.
55. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring S, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:520–31.
56. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359:2095–104.
57. Hamnegard CH, Wragg S, Mills G, Kyroussis D, Road J, Daskos G, et al. The effect of lung volume on transdiaphragmatic pressure. *Eur Respir J*. 1995;8:1532–6.
58. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Twitch pressures in the assessment of diaphragm weakness. *Thorax*. 1989;44:990–6.
59. Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29:1325–31.
60. Gilbert R, Auschincloss JH, Peppi D. Relationship of rib cage and abdomen motion to diaphragm function during quiet breathing. *Chest*. 1981;80:607–12.
61. Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2009;135:401–7.
62. Kera T, Aihara A, Inomata T. Reliability of airway occlusion pressure as an index of respiratory motor output. *Respir Care*. 2013;58:845–9.
63. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: A pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19:1–10.
64. Ko R, Ramos L, Chalela JA. Conventional weaning parameters do not predict extubation failure in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2009;10:269–73.
65. Fernandez R, Raurich JM, Mut T, Blanco J, Santos A, Villagra A. Extubation failure: Diagnostic value of occlusion pressure (P0.1) and P0.1-derived parameters. *Intensive Care Med*. 2004;30:234–40.
66. 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. *Respirology*. 2011;16:1136–43.
67. Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2012;142:1455–60.
68. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47:884–9.
69. Bousuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography. *Chest*. 2009;135:391–400.

70. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol.* 1997;83:291–6.
71. Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: A longitudinal cohort study. *Crit Care.* 2015;19:422.
72. 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.* 2011;39:2627–30.
73. Noda Y, Sekiguchi K, Kohara N, Kanda F, Toda T. Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity. *Muscle Nerve.* 2015;53:522–7.
74. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation: impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1–56.
75. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39:801–10.
76. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014;69:423–7.
77. Summerhill EM, el-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest.* 2008;133:737–43.
78. Polkey MI, Hamnegård C, Hughes PD, Rafferty GF, Green M, Moxham J. Influence of acute lung volume change on contractile properties of human diaphragm. *J Appl Physiol.* 1998;85:1322–8.
79. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* 1995;50:1157–61.
80. Foster GE, Nakano J, Sheel AW, Simpson JA, Road JD, Reid WD. Serum skeletal troponin I following inspiratory threshold loading in healthy young and middle-aged men. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112:3547–58.
81. Nedergaard A, Karsdal Ma, Sun S, Henriksen K. Serological muscle loss biomarkers: An overview of current concepts and future possibilities. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013;4:1–17.
82. Simpson JA, van Eyk J, Iscoe S. Respiratory muscle injury, fatigue and serum skeletal troponin I in rat. *J Physiol.* 2004;554:891–903.