

R. 15542

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

T.O.
C/79

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 32 número 52 del libro
correspondiente. - 8 SET. 1989
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alena Laffite

ALTERACIONES DE LA MUSCULATURA
RESPIRATORIA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRONICA. MECANISMOS DE LA FATIGA
MUSCULAR Y DE LA SENSACION DE DISNEA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Depositado en
de la
de esta Universidad desde el día
hasta el día
Sevilla de
EL DIRECTOR DE de 19



Francisco Capote Gil

A mi hija.

A José Castillo Gómez, por su
constante estímulo.

Mi agradecimiento más sincero a mis
compañeros Francisco Rodríguez Panadero
y Antonio Pereira Vega, así como al
personal del Laboratorio de Función
Pulmonar del Hospital Universitario
Virgen del Rocío, muy especialmente a
Encarnación Salvador.

INDICE

INTRODUCCION	1
- Fuerza de los músculos respiratorios	4
- Fatiga de los músculos respiratorios	14
- Sensación de disnea y músculos respiratorios	30
- Función de los músculos respiratorios en la EPOC	47
OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO	80
MATERIAL Y METODOS	85
- Material	86
- Métodos	88
RESULTADOS	96
- Tablas y figuras de resultados	107
DISCUSION	171
CONCLUSIONES	211
RESUMEN	214
BIBLIOGRAFIA	218

INTRODUCCION

En el organismo sólo hay dos músculos -o grupos musculares- estriados que deben contraerse y relajarse, de manera rítmica y sin interrupción, durante toda la vida: el miocardio y los músculos respiratorios. A pesar de su importancia vital, y con la excepción de un prestigioso tratado al respecto publicado en 1970 (1), hasta finales de la década de los 70 y principios de los 80 se prestaba muy poca atención al estudio de los músculos respiratorios y sus alteraciones. En una original revisión bibliográfica (2) sobre los nueve tratados de Fisiología más manejados en la citada época, se encuentra que el número de páginas dedicadas a los músculos respiratorios representa del 0,5 al 7% de las consagradas a la respiración mientras que, en contraste, las que describen el transporte de gases por la sangre alcanzan del 9,7 al 28%.

A partir, sobre todo, del comienzo de esta década, empieza a asumirse la importancia de la musculatura respiratoria y sus alteraciones (debilidad, fatiga) en la fisiopatología de muchos procesos respiratorios, así como la posibilidad de detectar dichas alteraciones, con las potenciales implicaciones terapéuticas que ello conlleva (3). La debilidad irreversible, y generalmente progresiva, de la musculatura respiratoria constituye el factor primario en el desarrollo de insuficiencia respiratoria en diversas enfermedades neuromusculares crónicas (4), como la esclerosis múltiple (5), la esclerosis lateral amiotrófica (6), la miastenia gravis (7), la poliomielitis (8), así como en los traumatismos medulares (9,10) y en otros procesos (11,12,13,14). En todas estas entidades la alteración primaria es de la "bomba" (formada por el sistema neuromuscular respiratorio y la caja torácica) que ventila a los pulmones (órgano intercambiador de gases) (15). Por otro



lado, los procesos que afectan primariamente al órgano intercambiador de gases, cuyo prototipo podría ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se caracterizan por una patología primaria de los intercambios; no obstante, el papel de las alteraciones secundarias de los músculos respiratorios en diversos aspectos clínicos, evolutivos y terapéuticos de la EPOC parece, en el momento actual, incuestionable. En esencia, en la EPOC está aumentado el trabajo respiratorio y, por otra parte, la fuerza máxima que los músculos respiratorios pueden desarrollar está disminuida (16,17,18,19), siendo ambos factores los que hacen a los pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas especialmente susceptibles de sufrir fatiga muscular (3,18).

Al analizar las alteraciones de la musculatura respiratoria en la EPOC y sus consecuencias potenciales, hay que señalar en primer lugar que casi todo el trabajo de la respiración es llevado a cabo por los músculos inspiratorios, particularmente por el diafragma pero también por los intercostales externos, escaleno y esternocleidomastoideo. Este hecho está demostrado mediante estudios mecánicos y electromiográficos (20). La espiración, incluso en estos pacientes en que la obstrucción es predominantemente espiratoria, es un mecanismo pasivo facilitado por las propiedades elásticas del sistema respiratorio; no obstante, aunque la contracción de los músculos espiratorios (abdominales e intercostales internos) no suele producirse durante la respiración a volumen corriente, se ha demostrado que dichos músculos si trabajan activamente a niveles altos de esfuerzo ventilatorio (21).

FUERZA DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS

Después de estas consideraciones preliminares, es necesario hacer referencia a los factores que tienen influencia sobre la fuerza de los músculos en general y de los músculos respiratorios en particular. Obviamente, la fuerza de un músculo depende en primer lugar de la integridad estructural y funcional de los mecanismos celulares; asumiendo que dichos mecanismos están intactos, la fuerza contractil muscular está influida por tres variables: la frecuencia de estimulación, la velocidad de acortamiento durante la contracción y la longitud de reposo del músculo (22).

Con respecto a la relación fuerza-frecuencia, la fuerza máxima del diafragma se produce tras una estimulación tetánica del nervio frénico a 100 Hz, disminuyendo a medida que baja la frecuencia de estimulación hasta llegar a ser del 30% del valor máximo cuando dicha frecuencia es de 10 Hz (23,24). Las curvas fuerza-frecuencia del diafragma se determinan midiendo las presiones transdiafragmáticas producidas como respuesta a la estimulación percutánea del frénico en el cuello.

La relación fuerza-velocidad hace referencia a que, manteniendo constantes los otros dos factores (frecuencia de estimulación y longitud del reposo), la fuerza contractil es mayor cuando se impide que el músculo se acorte (contracción isométrica); a medida que la velocidad de acortamiento aumenta disminuye de manera hiperbólica la fuerza de contracción (25,26) la presión transdiafragmática obtenida durante esfuerzos voluntarios máximos con la vía aérea abierta es de, aproximadamente, el 20% de la que se produce durante esfuerzos también

máximos pero estáticos (con la vía aérea ocluida) y ello parece deberse a que la velocidad de acortamiento del diafragma es mucho menor en este último supuesto (26).

La relación fuerza-longitud (o longitud-tensión) probablemente sea la de mayor importancia en la fisiopatología de los músculos respiratorios. El desarrollo de fuerza por parte de un músculo depende de la longitud de dicho músculo previa a la contracción (longitud de reposo). Cada músculo tiene una longitud de reposo óptima (L_0), a la cual la fuerza de una contracción isométrica, suscitada por una estimulación supramáxima, es máxima. A longitudes de reposo mayores o (sobre todo) menores que L_0 , la fuerza contractil disminuye. Con respecto a los músculos respiratorios, el factor que tiene mayor influencia en su longitud es el volumen pulmonar (25,27). Los músculos espiratorios están más cerca de su L_0 a volúmenes pulmonares altos, cercanos a la capacidad pulmonar total (TLC), por lo que son capaces de desarrollar más fuerza a nivel de estos volúmenes; a volúmenes más bajos los músculos espiratorios se acortan y generan menos fuerza. En cuanto a los músculos inspiratorios, ocurre lo contrario: a volúmenes pulmonares bajos, alrededor del volumen residual (RV) y de la capacidad residual funcional (FRC), tienen su longitud de reposo óptima, desarrollando sus mayores tensiones y presiones; a medida que aumenta el volumen pulmonar y se acerca a TLC, los músculos inspiratorios se acortan y disminuye la fuerza que son capaces de producir. Entre los músculos inspiratorios es el diafragma el que, potencialmente, está más influido por el volumen pulmonar. En un estudio sobre 22 sujetos normales en el que se estimó la longitud del diafragma a distintos volúmenes pulmonares por procedimientos radiológicos (27), se demostró un acortamiento de dicho músculo que oscilaba entre el 30 y el 40% al

aumentar el volumen pulmonar desde RV a TLC. Por otro lado, según trabajos experimentales (28), la longitud de reposo óptima del diafragma se sitúa a un volumen pulmonar entre el 50 y el 40% de la TLC teórica, es decir, entre RV y FRC.

Existe un acuerdo general acerca de que, en el espectro de volúmenes comprendidos entre RV y TLC teórica, los efectos perjudiciales de la hiperinsuflación sobre la fuerza de los músculos inspiratorios se explican a través de la relación fuerza-longitud, por la disminución de L_0 a medida que aumenta el volumen pulmonar (25,26,27,28). En esta gama de volúmenes la forma de la cúpula diafragmática cambia relativamente poco (29). Sin embargo, a volúmenes superiores a la TLC teórica (que pueden existir en la EPOC, particularmente cuando hay un grado importante de enfisema pulmonar), hay un segundo mecanismo que puede determinar disminución de la fuerza contractil ejercida por el diafragma: a estos niveles de hiperinsuflación el diafragma se aplana, es decir, sus fibras se orientan más transversalmente y su radio de curvatura aumenta. Según la ley de Laplace, al aumentar dicho radio de curvatura cualquier grado de tensión contractil se traducirá en una menor presión transdiafragmática. Muy recientemente, y a partir de trabajos experimentales en perros anestesiados y vagotomizados, se ha propuesto un tercer factor adicional para explicar los efectos nocivos de la insuflación sobre el desarrollo de fuerza por parte de los músculos respiratorios (30): se trataría de una disminución de la capacidad de acortamiento de dichos músculos a partir de la longitud de reposo inicial.

Con respecto a los restantes músculos inspiratorios, en general su longitud también disminuye al aumentar el volumen pulmonar, aunque en un grado menos intenso que el diafragma (31,32).

En definitiva, la hiperinsuflación, que es uno de los rasgos fisiopatológicos fundamentales de la EPOC, coloca a los músculos inspiratorios en una posición mecánicamente desventajosa a la hora de generar fuerza contractil.

En cuanto a los métodos de medida, la aproximación práctica más factible para cuantificar la fuerza ejercida por los músculos respiratorios es la medida de las presiones máximas que generan. La disminución de la potencia muscular también repercute en los volúmenes pulmonares, aunque solo como uno más entre otros diversos posibles factores causantes de restricción; no obstante, los volúmenes pulmonares pueden considerarse como parámetros (indirectos y poco sensibles) de la fuerza de los músculos respiratorios (33).

La práctica de una espirografía necesita de esfuerzo muscular. Concretamente, la capacidad vital forzada (FVC) requiere una inspiración y una espiración máximas y, por lo tanto, los procesos que cursan con debilidad muscular pueden dar lugar a una disminución de la FVC (34). Para espirar desde FRC hasta RV hace falta un esfuerzo de los músculos espiratorios; por consiguiente, los procesos que ocasionan debilidad selectiva de la musculatura espiratoria disminuyen la FVC a través de la amputación del volumen de reserva espiratorio, hecho que condiciona un aumento del RV. Por otro lado, para inspirar desde FRC hasta TLC se requiere un esfuerzo muscular inspiratorio; por lo tanto, la debilidad de dichos músculos inspiratorios origina un descenso de la FVC y de la TLC a expensas de la capacidad inspiratoria (33).

No obstante, la disminución del volumen pulmonar (concretamente, de la FVC) es un parámetro muy poco específico de debilidad de los músculos respiratorios, ya que hay causas mucho más frecuentes de este fenómeno; por otro lado la existencia de un síndrome restrictivo

es también un índice poco sensible de disminución de la fuerza muscular respiratoria: estudios realizados en pacientes con procesos miopáticos (35) y en sujetos normales curarizados (36) muestran que la repercusión sobre la FVC de la debilidad muscular respiratoria es casi inapreciable hasta que la fuerza contractil se reduce en un 50%; no obstante, cuando la fuerza disminuye hasta el 25% del valor teórico, la FVC baja escarpadamente.

A pesar de sus evidentes limitaciones, la determinación de los volúmenes pulmonares tiene en ocasiones una verdadera utilidad práctica a la hora de detectar debilidad de los músculos respiratorios. Como principio general, la comprobación de un síndrome restrictivo en ausencia de enfermedad pulmonar aparente, debe hacer descartar patología neuromuscular (34); como dato de interés más concreto, una disminución del 30% o mayor de la FVC en decúbito con respecto a la FVC realizada con el sujeto sentado es muy sugestiva de parálisis diafragmática bilateral (37).

El estudio de las curvas flujo-volumen (curvas MEFV) puede ofrecer una información similar a la obtenida mediante espirografía con respecto a la detección de debilidad muscular respiratoria (38).

Una aproximación mucho más directa, sensible y específica para la evaluación de la fuerza muscular respiratoria, es la determinación de las presiones que dichos músculos generan. Antes de cualquier otra consideración, hay que recordar la influencia del volumen pulmonar sobre la fuerza muscular (25,27): las presiones inspiratorias máximas se conseguirán a volúmenes bajos (RV o FRC), mientras que las mayores presiones espiratorias se lograrán a TLC. También como consideración preliminar, y en relación asimismo con el volumen pulmonar al que se determina la presión muscular, hay que decir que la única posición



neutra, en la que no influye la recogida elástica del sistema respiratorio, es FRC (33) a este volumen, el único componente de la presión máxima medida en la boca es la presión muscular, mientras que a RV y a TLC hay que descontar un porcentaje aproximado del 30% debido a la presión de recogida elástica del sistema respiratorio. La medida de las presiones musculares máximas en la boca es un procedimiento rápido y sencillo (33,34,39,40): el sujeto debe realizar un esfuerzo inspiratorio o espiratorio máximo contra una vía aérea ocluida. La presión se mide en la boca, por detrás de la oclusión, con un manómetro o transductor de presión. Esta es la técnica descrita por Black e Hyatt (40). La presión inspiratoria máxima (P_Imax) puede medirse a RV o a FRC; aunque la longitud de reposo de los músculos inspiratorios cambia poco entre estos dos volúmenes, la P_Imax a RV suele ser algo mayor que a FRC; no obstante este último volumen ofrece la ventaja de que no hay que sustraer el valor de la presión de recogida elástica del sistema respiratorio, que es nula a FRC (33). La presión espiratoria máxima (P_Emax) se determina haciendo que el sujeto realice un esfuerzo espiratorio máximo desde TLC. Para impedir que los músculos faciales contribuyan con su contracción a la P_Emax, es conveniente que el tubo tenga una pequeña grieta, así como que el sujeto coloque sus manos sobre las mejillas (40,41).

Algunos autores han propuesto un índice de fuerza muscular respiratoria global (RMS) resultante de la media aritmética de los valores de P_Imax y P_Emax, expresado como porcentaje del valor teórico (42). También se han propuesto otros parámetros para corregir las presiones musculares máximas medidas en la boca por el volumen pulmonar al que se han determinado; la finalidad de este hecho es clara: en el caso concreto de los músculos inspiratorios, un valor bajo de P_Imax

puede significar que existe una verdadera debilidad muscular, o bien que dichos músculos se encuentran en situación de desventaja mecánica por hiperinsuflación (33,40,43). El índice más sencillo para corregir los efectos del volumen pulmonar sobre las presiones musculares se basa en expresar el volumen al que se ha medido la presión como porcentaje de la TLC teórica; en el caso de la P_{Imax} determinada a FRC, el índice de fuerza inspiratoria corregido por el volumen (If) vendría dado por:

$$If = P_{Imax} \cdot FRC \text{ real} / TLC \text{ teórica} \quad (40,43).$$

Los valores normales de P_{Imax} y P_{E_{max}} están en función de la edad y el sexo y hay numerosos estudios al respecto (35,39,40,41,44,45,46). En adultos, como regla general, la fuerza de los músculos respiratorios disminuye alrededor de un 1% por año entre los 20 y los 70 años; en mujeres los valores son, aproximadamente, un 70-75% de los normales en hombres (35,39,40). No obstante, se trata de parámetros sujetos a una marcada variabilidad; por una parte, como ocurre con la mayoría de los músculos estriados, las personas más atléticas y con mayor actividad física tienen músculos respiratorios más potentes que los sujetos sedentarios (39); por otro lado, al tratarse de esfuerzos voluntarios máximos, los factores motivacionales y de aprendizaje o entrenamiento son muy importantes (46). Por todo ello, el coeficiente de variación medio de las presiones respiratorias máximas es del 25%, mientras que otros parámetros comunes de función respiratoria como la capacidad vital (VC) tienen un coeficiente de variación del 10-15% (33). Esto quiere decir que un valor de VC inferior al 70-80% de su teórico es inequívocamente anormal, mientras que para tener esa seguridad ante una cifra aislada de P_{Imax} o P_{E_{max}}, dicho valor debe ser inferior al 50% del teórico. Como norma de valor práctico, si la P_{Imax} es superior a 60-80 cm H₂O y la P_{E_{max}} supera los 80-100

cm H₂O, es improbable que exista una debilidad muscular respiratoria significativa (33,34). El coeficiente de variación intraindividual de tests repetidos es mucho menor, de alrededor de un 8%, por lo que estos parámetros son muy útiles para seguir el curso de una enfermedad, para comprobar fatiga (incapacidad de ejercer la fuerza muscular requerida) tras un esfuerzo y para evaluar los resultados del tratamiento (descanso o entrenamiento muscular) (34).

Con procedimientos algo más complejos técnicamente pueden determinarse las presiones pleural (Ppl), gástrica o intraabdominal (Pga) y transdiafragmática (Pdi). Para medir estos parámetros es necesario introducir un catéter con balón en el tercio inferior del esófago para la Ppl y otro en el estómago para la Pga. La diferencia entre ambas es la diferencia de presión a través del diafragma o presión transdiafragmática ($Pdi = Pga - Ppl$). Estudios experimentales han mostrado que la Pdi determinada de esta forma refleja con fidelidad la tensión producida por el diafragma al contraerse (28).

Las presiones pleurales inspiratorias máximas son muy similares a las presiones obtenidas en la boca, ya que a volúmenes pulmonares bajos (como RV o FRC) la presión de recogida elástica pulmonar es pequeña; no obstante, a volúmenes próximos a TLC dicha presión de recogida elástica pulmonar es considerable, por lo que la presión pleural espiratoria máxima suele ser mucho mayor que la medida en la boca (33).

Así como las presiones respiratorias máximas medidas en la boca son parámetros sencillos y que pueden determinarse en la clínica diaria, la medida de Pdi suele reservarse a estudios de investigación. La Pdi puede cuantificarse tras esfuerzos voluntarios máximos y tras estimulación supramáxima del frénico en el cuello, obteniéndose valores

similares mediante ambos procedimientos en un mismo individuo (47).

La técnica más extendida para determinar la Pdi inspiratoria máxima (Pdi max) es, al igual que la PImax en la boca, la realización de un esfuerzo estático inspiratorio máximo contra una vía aérea ocluida. Así mismo este procedimiento tiene la desventaja de su amplia variabilidad (48,49). Se han intentado introducir modificaciones en la técnica para paliar este inconveniente, como el "sniff" voluntario máximo, con el que algunos autores han encontrado resultados más reproducibles (50). Más recientemente se han empleado otras técnicas con las que se consiguen valores de Pdi superiores, a expensas de aumentar el componente de presión intraabdominal; la maniobra expulsiva consiste en realizar un esfuerzo expulsivo máximo, lo que implica que el diafragma y los músculos abdominales se contraen en sentido opuesto, contribuyendo ambos a aumentar la Pga (51). En sujetos colaboradores se ha conseguido practicar una maniobra combinada, con esfuerzos inspiratorio y expulsivo máximos simultáneos (49,51). En general, con las maniobras expulsiva y combinada, dependiendo del volumen pulmonar, se consiguen valores de Pdi entre el 10 y el 50% mayores que con la maniobra inspiratoria forzada (49,51). Para explicar estos hallazgos, Hershenson y cols. (51) postulan que en los esfuerzos respiratorios máximos que implican la activación simultánea de dos o más músculos (o grupos musculares) de la caja torácica, las diferencias en potencia entre ellos condicionan que la actividad del músculo más fuerte sea submáxima, para que no se produzcan cambios en la configuración toracoabdominal. Con otras palabras, en las distintas maniobras utilizadas para registrar la Pdi intervienen grupos musculares diversos (diafragma-músculos de la caja torácica en la maniobra inspiratoria y diafragma-abdominales en la expulsiva) y las presiones máximas obtenidas

estarían limitadas por el músculo, o grupo muscular, más débil.

FATIGA DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS

Además de la fuerza, la otra cualidad de los músculos que suele evaluarse funcionalmente es la resistencia. La resistencia y la fatiga muscular tienen una relación conceptual inversa: aparece fatiga cuando, tras un esfuerzo demasiado prolongado y/o intenso se sobrepasa la resistencia muscular. El tiempo de resistencia, antes de que aparezca la fatiga, se denomina tiempo límite (Tlim).

La fatiga muscular suele definirse como la incapacidad de un músculo o grupo muscular para desarrollar o mantener la fuerza que se requiere (3,15). Aldrich (52), con la finalidad de diferenciar la fatiga de otras situaciones patológicas similares, la define como "una disminución de la fuerza muscular inducida por el esfuerzo y reversible". Al ser reversible, puede distinguirse de la debilidad muscular crónica (y, generalmente, progresiva) propia de las enfermedades neurológicas y de las miopatías; el requisito de que la fatiga sea consecuencia de un esfuerzo permite separarla de la debilidad muscular reversible de causa metabólica o farmacológica. Roussos y Macklem (15) definen la fatiga de los músculos respiratorios como "la incapacidad de seguir generando la presión necesaria para que la ventilación alveolar sea adecuada".

Al hablar de las causas y del mecanismo de producción de la fatiga muscular hay que hacer referencia a los factores que pueden dar lugar a una alteración en el balance entre demandas y suministros de energía. En esencia, las demandas de energía dependen de tres factores: el trabajo de la respiración, la fuerza de los músculos respiratorios y su eficiencia (una eficiencia baja viene definida por un mayor consumo de O₂ para realizar un trabajo determinado) (3). Los suministros se

traducen en el aporte de O_2 y sustancias energéticas a los músculos respiratorios a través del flujo sanguíneo. Hay diversos factores, metabólicos y mecánicos, que pueden originar un aumento de las demandas y/o una disminución del aporte energético a los músculos respiratorios.

En primer lugar, es conceptualmente indudable que tanto la fuerza como la duración de la contracción muscular pueden condicionar la aparición de fatiga. Con respecto a la fuerza, Roussos y Macklem (53) mostraron en 1977 que cuando la Pdi desarrollada en cada respiración era superior al 40% de la Pdi max del sujeto, se producía fatiga; por debajo de este valor del cociente $Pdi/pdi\ max$, el tiempo límite del diafragma humano era infinito (no llegaba a producirse fatiga). Este concepto fue posteriormente completado por Bellemare y Grassino (54,55), que añaden el factor duración de la contracción al factor fuerza, como determinantes potenciales de la aparición de fatiga. Los músculos inspiratorios en general, y el diafragma en particular se contraen intermitentemente, constituyendo la espiración un periodo de descanso y recuperación. La hipótesis de estos autores se resume en que, a una misma fuerza ($Pdi/Pdi\ max$) desarrollada por el diafragma se producirá o no fatiga dependiendo de la duración de la inspiración con respecto al tiempo total de la respiración ($Ti/Ttot$). Para comprobar esta hipótesis estudiaron a sujetos normales a los que aplicaban cargas inspiratorias resistivas, asegurándose que mantenían patrones respiratorios constantes en cuanto a $Pdi/Pdi\ max$ y $Ti/Ttot$ y midiendo el tiempo ($Tlim$) durante el que puede soportarse la carga. Los patrones respiratorios abarcaron una amplia gama de valores de $Pdi/Pdi\ max$ (de 0,15 a 0,90) y de $Ti/Ttot$ (de 0,15 a 1). En cuanto a sus resultados, el $Tlim$ estaba inversamente relacionado tanto con $Pdi/Pdi\ max$ como con $Ti/Ttot$ y, por lo tanto, con el producto de ambos, o índice tensión-

tiempo del diafragma ($ITT_{di} = P_{di}/P_{di \max} \times T_i/T_{tot}$). El ITT_{di} basal en los sujetos normales era de 0,02 como valor medio. Existía un valor crítico del ITT_{di} , de 0,15, por debajo del cual no se producía fatiga (T_{lim} infinito); por encima de este valor, T_{lim} disminuía como función del ITT_{di} (54). La conclusión básica de los autores es que la fatiga del diafragma debe estar condicionada por limitación del flujo sanguíneo a dicho músculo: un aumento del cociente $P_{di}/P_{di \max}$ implica unas demandas mayores de perfusión y un aumento de la fracción T_i/T_{tot} significa que el tiempo de perfusión (la espiración, en la que el diafragma se relaja) está disminuido (54,55).

El mismo equipo de trabajo encuentra nuevos datos que apoyan su hipótesis en un estudio experimental (56) en el que determinan el flujo sanguíneo que llega al diafragma a diversos niveles de ITT_{di} ; durante las contracciones intermitentes del músculo la perfusión aumentaba progresivamente hasta un ITT_{di} de 0,20, disminuyendo a partir de este punto hasta llegar a cero cuando el ITT_{di} era de 0,80. Este comportamiento sería similar al de otros músculos esqueléticos, en los que se desarrolla fatiga en función de la fuerza y duración de la contracción, cuando su perfusión se hace insuficiente (57). Este concepto, sin embargo, no es aceptado unánimemente; otros trabajos también experimentales (58,59) mostraron que el flujo sanguíneo del diafragma en perros aumentaba de manera proporcional al trabajo respiratorio, sin encontrar ningún dato a favor de que se produzca limitación de la perfusión a ningún nivel de esfuerzo contractil. Estos resultados se ven apoyados por el hecho de que el diafragma tiene características anatómicas que facilitan un excelente suministro de sangre: es un músculo laminar sin planos fasciales que puedan comprimir a las arterias nutricias y los vasos intramusculares se anastomosan libremente,

con los capilares en estrecho contacto con las fibras musculares (60).

Aunque hay controversias acerca de si la fuerza y la duración de la contracción muscular pueden limitar el flujo sanguíneo al diafragma, esta limitación de la perfusión sí parece demostrada en casos de shock circulatorio, existiendo además una correlación entre la disminución de la perfusión diafragmática por descenso del gasto cardíaco y la aparición de fatiga muscular e insuficiencia respiratoria (61).

El aporte de oxígeno a los músculos respiratorios no sólo depende del flujo sanguíneo dirigido a dichos músculos, sino también del contenido de O₂ en la sangre arterial. En sujetos normales, la disminución de la fracción inspiratoria de O₂ hasta el 13% aceleraba la aparición de fatiga de los músculos respiratorios, cuando se los sometía a cargas resistivas, a través de un descenso en la presión parcial de O₂ en sangre arterial (53,62).

Recientemente se ha demostrado la influencia de diversos factores metabólicos en el desarrollo de fatiga de los músculos respiratorios. En estudios experimentales se ha demostrado que la aparición de fatiga se acompaña de disminución de las concentraciones de ATP, glucógeno y creatinfosfato, así como de aumento en la concentración de lactato en el diafragma, mientras que durante el periodo de recuperación se producían cambios inversos (63,64). En sujetos normales, por otro lado, la producción de fatiga de los músculos respiratorios al respirar concentraciones bajas de O₂, se asociaba con un incremento en la concentración sérica de lactato (62). También se ha demostrado en personas normales que la hipercapnia disminuye la contractilidad del diafragma y acelera la aparición de fatiga, probablemente a través de

la producción de acidosis respiratoria (65). Estudios in vitro con preparaciones de diafragma han mostrado que la fatiga (tanto la de baja como la de alta frecuencia) se acompaña de descenso del pH intracelular (66) y los autores concluyen que este hecho se debe, al menos parcialmente, a los efectos nocivos de la acidosis intracelular sobre el acoplamiento excitación-contracción.

Para terminar con los factores metabólicos y bioquímicos relacionados con la fatiga, es necesario señalar la importancia del transporte de calcio en el fenómeno de la contracción muscular. En cada despolarización, el calcio entra en el sarcoplasma desde el retículo sarcoplásmico, uniéndose con la troponina para anular la acción inhibidora de esta sobre la interacción actina-miosina; durante la repolarización, el calcio en exceso debe salir del sarcoplasma. Hay autores que señalan el posible papel de las alteraciones del transporte de calcio en la producción de fatiga muscular (67).

Dependiendo del lugar en que se produzca la alteración primaria, se han descrito dos tipos de fatiga (15,52): central y periférica; ésta, a su vez, puede localizarse en algún nivel del trayecto nervioso motor (fatiga de transmisión) o en las propias células musculares (fatiga contractil). En la fatiga central, la disminución de la fuerza muscular inducida por un esfuerzo se debería a un impulso respiratorio central inadecuado, producido a su vez por reflejos inhibidores procedentes del propio músculo, a partir de estímulos químicos o propioceptivos (68,69). Es decir, la fatiga central estaría originada por el uso excesivo de la musculatura respiratoria y tendría una finalidad protectora de la integridad orgánica de dichos músculos, evitando la producción de lesiones en los mismos por la acción de productos tóxicos de la contracción muscular. En la fatiga central hay una dismi-

nución de las presiones musculares respiratorias máximas alcanzadas mediante esfuerzos voluntarios, aunque la respuesta muscular a la estimulación frénica es normal. El componente central de la fatiga diafragmática puede, por tanto, detectarse midiendo tras un esfuerzo fatigante las Pdi producidas por maniobras voluntarias máximas y por estimulación frénica supramáxima: si la estimulación frénica logra un aumento adicional de la Pdi sobre la conseguida por esfuerzos voluntarios, ello significa que hay un componente central de la fatiga (47,69).

En la fatiga de transmisión la alteración se localizaría a cualquier nivel del trayecto nervioso motor o en la unión neuromuscular. En este tipo de fatiga están disminuidas las presiones musculares respiratorias producidas tanto tras esfuerzos voluntarios como por estimulación frénica, pero son normales las originadas por estimulación directa del músculo (70). La estimulación directa del músculo requiere practicar un bloqueo neuromuscular transitorio (curarización), con el objeto de evitar que resulten también estimuladas ramas intramusculares del frénico (en el caso del diafragma) (70); por tal motivo, se trata de un procedimiento no practicable en personas. Para detectar fatiga de transmisión en humanos se requiere que, tras estimulación frénica, se compruebe un descenso de la presión transdiafragmática mientras que se mantiene normal el electromiograma diafragmático (23). La importancia relativa del componente de transmisión y del componente contractil de la fatiga de los músculos respiratorios sigue siendo un tema de debate en la actualidad (70,71).

En la fatiga contractil tiene lugar una alteración de la respuesta muscular a impulsos centrales normales y normalmente transmi-

tidos. Se caracteriza por disminución de las presiones respiratorias máximas, además de tras esfuerzos voluntarios y tras estimulación frénica, tras la estimulación directa del músculo (70). Mediante estimulación frénica, y a diferencia de la fatiga de transmisión, hay una disminución tanto de la Pdi como de los potenciales de acción en el EMG diafragmático (23). Se ha comprobado la existencia de dos tipos de fatiga contractil, separables según las características de la respuesta muscular a la estimulación frénica después de un esfuerzo fatigante (23,72). La fatiga de alta frecuencia es transitoria (desaparece al cabo de pocos minutos) y se manifiesta por reducción de las presiones musculares en respuesta a frecuencias de estimulación altas, del orden de 50 a 100 Hz. La fatiga de baja frecuencia se caracteriza por reducción persistente (durante 24 horas al menos) de la respuesta muscular a la estimulación frénica de baja frecuencia, de 100 a 20 Hz, cuando ya se ha normalizado la respuesta a frecuencias altas (23). Debido a su diferente secuencia, existe la creencia de que ambos tipos de fatiga se deben a causas distintas. Para explicar la fatiga de alta frecuencia, transitoria, se ha invocado la acumulación de productos tóxicos procedentes de la contracción muscular, así como la depleción de ATP (23,52). La fatiga de baja frecuencia se ha atribuido a alteración en el transporte de calcio desde el retículo sarcoplásmico al sarcoplasma (23), así como a pequeñas lesiones orgánicas en el músculo que deben ser reparadas antes de que se recupere la función normal (52).

Las manifestaciones clínicas de la fatiga de los músculos respiratorios se han estudiado, casi exclusivamente, en pacientes a los que se intenta desconectar de ventilación mecánica. Varios grupos de trabajo han encontrado que diversos signos clínicos en estos pacientes

se correlacionan con datos objetivos de fatiga muscular inspiratoria (obtenidos mediante EMG diafragmático y/o registro de presiones musculares) y con fracaso de la tentativa de "destete" (3,73,74,75).

Además de los períodos de taquipnea y del empleo del escaleno y del esternocleidomastoideo, en los pacientes fatigados en los que fracasa el intento de desconexión del respirador es particularmente frecuente la respiración paradójica, en la que el abdomen se reprime durante la inspiración. Normalmente, y debido a la contracción diafragmática, la caja torácica y el abdomen se desplazan hacia fuera en la inspiración y ello se acompaña de una Pga positiva y una Ppl negativa, siendo la diferencia entre ambas la presión transdiafragmática. El desplazamiento hacia dentro de la pared abdominal durante la inspiración que caracteriza a la respiración paradójica traduce debilidad o fatiga diafragmática, de manera que la presión pleural negativa originada por la contracción de los músculos de la caja torácica se transmite, a través del diafragma flácido, a la cavidad abdominal (3,73). En este sentido, se ha comprobado que la existencia de respiración paradójica se acompaña de disminución de la Pdi y de valores negativos de la Pga (74). Este tipo de respiraciones suele alternar con otras en las que el diafragma (después de un período de reposo) vuelve a contraerse durante la inspiración, produciéndose entonces el desplazamiento normal hacia fuera de la pared abdominal (73). La respiración alterna, por lo tanto, se caracteriza por períodos en que la inspiración corre a cargo de los músculos de la caja torácica y otros en los que es el diafragma el que asume la mayor parte del trabajo respiratorio.

Los métodos para detectar fatiga de los músculos respiratorios tienen todos un problema común: cuando en un paciente se

sospecha fatiga muscular y se realiza un test diagnóstico, no suele ser posible comparar los parámetros obtenidos con índices teóricos de normalidad, ya que estos parámetros son únicos para cada sujeto y cada circunstancia de medida. Para intentar solucionar este problema hay dos tipos de procedimientos: comprobar un descenso de las presiones musculares tras un esfuerzo fatigante (**tests directos**) o detectar fenómenos que reflejan un patrón de contracción potencialmente fatigante (**tests indirectos**) (52). Estos últimos tienen, como inconveniente teórico principal, el hecho de que un patrón de contracción fatigante no tiene que desembocar necesariamente en fatiga; sin embargo son, en general, más sencillos técnicamente y más precoces, ya que suelen detectar alteraciones antes de que se produzca la caída de presiones que caracteriza a la fatiga muscular.

Los **tests directos** de fatiga muscular son, en general, los mismos que se utilizan para evaluar la resistencia, ya que se produce fatiga cuando se "sobrepasa" la resistencia muscular. Todas estas técnicas se basan en comprobar un descenso de las presiones musculares respiratorias tras un esfuerzo fatigante, estableciendo el tiempo transcurrido desde el comienzo del esfuerzo hasta que se produce la caída de presiones (Tlim) (52,76).

La medida de las presiones musculares puede realizarse tras **esfuerzos voluntarios máximos** o tras **estimulación frénica**. Estudios basados en datos indirectos han sugerido que las presiones inspiratorias (concretamente la Pdi) conseguidas mediante esfuerzos voluntarios eran submáximas (27); no obstante, trabajos posteriores en los que se determinaba la Pdi tanto tras maniobras voluntarias máximas como mediante estimulación frénica, demostraron que ambos métodos proporcionaban valores comparables en ausencia de fatiga central (47,69), lo que

implica que el esfuerzo voluntario puede dar lugar a activación de todas las unidades motoras del diafragma. Las principales ventajas de obtener las presiones musculares tras estimulación frénica son, por una parte, que los esfuerzos voluntarios están sujetos a indudables factores motivacionales (76); por otro lado, la estimulación frénica permite establecer si la fatiga es central, de transmisión o contractil (23,47,69,76). Sus principales inconvenientes son que origina intenso dolor en el cuello y que es necesario realizar simultáneamente un EMG diafragmático para comprobar que la intensidad del estímulo que alcanza al nervio es verdaderamente máxima y constante de un estímulo a otro; por estos motivos, la estimulación del frénico se considera una técnica de investigación (52).

Una vez medidas las presiones musculares, es necesario llevar a cabo un esfuerzo fatigante, para medir el tiempo de resistencia de los músculos respiratorios. El procedimiento más utilizado es la carga inspiratoria resistiva externa (23,53,55). Menos utilizada es la carga inspiratoria de umbral en la que, para comenzar la inspiración, es necesario que el sujeto realice una determinada presión que sea capaz de abrir un dispositivo valvular (77). Con ambos tipos de carga es necesario establecer condiciones standard para la prueba en cada laboratorio, ya que la resistencia de los músculos respiratorios puede cambiar según el patrón ventilatorio y otras variables (78). En el curso del esfuerzo fatigante, la aparición de fatiga muscular se detecta por un descenso de las presiones inspiratorias máximas ($P_{I\max}$ o $P_{di\max}$) previamente determinadas. También puede cuantificarse la resistencia muscular midiendo el tiempo (T_{lim}) durante el que puede mantenerse una determinada fracción de $P_{I\max}$ o de $P_{di\max}$ (53,54).

La medida de la máxima ventilación voluntaria (MVV) y de la

fracción de ésta que puede sostenerse durante 15 minutos o más, o máxima ventilación sostenible (MVS) sólo es aplicable, como procedimiento para evaluar la resistencia de los músculos respiratorios, en sujetos sin obstrucción de las vías aéreas; en pacientes con EPOC estos parámetros están más condicionados por el grado de obstrucción que por el estado de los músculos respiratorios (79,80).

La presión de oclusión de la vía aérea a los 100 milisegundos de iniciada la inspiración ($P_{0,1}$), es otro parámetro directo pero imperfecto para evaluar el estado de la musculatura respiratoria, ya que depende sobre todo del impulso respiratorio central; no obstante, se utiliza como detector de fatiga de la musculatura inspiratoria en los pacientes a los que se intenta desconectar de la ventilación mecánica (81).

Los tests indirectos de fatiga muscular tienen su fundamento en la detección de fenómenos, eléctricos o mecánicos, que reflejan un patrón potencialmente fatigante de contracción.

El EMG del diafragma puede obtenerse mediante electrodos de superficie colocados en el quinto, sexto o séptimo espacio intercostal, en la zona adyacente a las uniones condrocostales, para captar la actividad de la porción costal del diafragma (82). El principal inconveniente de estos electrodos de superficie es que pueden captar también actividad de los músculos intercostales y abdominales. El empleo de un electrodo esofágico permite obtener el EMG de la porción crural del diafragma, sin interferencias de otros músculos (82). Al igual que en otros músculos esqueléticos, las contracciones potencialmente fatigantes determinan en el EMG diafragmático una disminución de los potenciales de frecuencias altas y un aumento relativo de los potenciales a



frecuencias bajas (55,73,76,83). Para cuantificar esta alteración se utiliza la relación de los potenciales de alta frecuencia respecto a los potenciales de baja frecuencia, o índice Hi/Lo, que disminuye cuando se está produciendo un esfuerzo fatigante o hay fatiga muscular establecida. El mismo objetivo tiene la medida de la frecuencia centroide, o frecuencia que divide el espectro de potenciales en dos bandas iguales, una con potenciales de mayor frecuencia que ella y otra con potenciales de menor frecuencia. La relación Hi/Lo y la medida de la frecuencia centroide tienen similar sensibilidad para detectar contracción fatigante del diafragma, aunque la variabilidad del segundo parámetro es menor (83). Las alteraciones del EMG diafragmático acontecen precozmente, antes de que se produzca la caída de presiones que caracteriza a la fatiga establecida (55,76) y antes también de que puedan detectarse signos clínicos de fatiga muscular (73). No se conocen los mecanismos fisiopatológicos de las citadas alteraciones en el EMG diafragmático, aunque pueden influir cambios metabólicos producidos por la contracción muscular (55).

El **enlentecimiento en la velocidad de relajación** de los músculos respiratorios, y concretamente del diafragma, tiene un significado similar al de las alteraciones en el EMG. La técnica no es compleja y puede realizarse con presiones inspiratorias medidas en la boca o con presiones transdiafragmáticas (84,85). Después de un esfuerzo inspiratorio, el diafragma se relaja en una primera fase de manera abrupta y luego de forma exponencial. Cuando el músculo se contrae con patrón fatigante o hay fatiga establecida, la velocidad de relajación disminuye. Los parámetros habitualmente utilizados son la velocidad de relajación máxima (MRR) en la primera fase de la curva y la constante de tiempo de relajación (T_r) determinada en la fase exponencial

(84,85). Se han encontrado diferencias en ambos parámetros en un mismo sujeto entre las contracciones voluntarias obtenidas mediante sniffs y las consecutivas a estimulación del frénico, así como entre las producidas por estimulación unilateral y bilateral de dicho nervio en el cuello (85). El Tr es independiente del valor absoluto de presión, mientras que el MRR debe ser corregido por dicho valor (MRR/P_{di}) (84,85).

Otros procedimientos diagnósticos de fatiga muscular están basados en la detección de fenómenos mecánicos que reflejan un patrón de contracción fatigante. Ya se ha hecho mención al índice tensión-tiempo del diafragma (ITTDi) (54,55), que combina los factores fuerza ($P_{di}/P_{di\ max}$) y duración (T_i/T_{tot}) de la inspiración. El valor medio en sujetos normales es de 0,02 y el valor crítico, que supone un patrón de contracción potencialmente fatigante (con tiempo límite finito) es 0,15. Los valores intermedios entre ambos supondrían una disminución de la reserva funcional, en el sentido de que cualquier factor capaz de aumentar el trabajo respiratorio podría precipitar la entrada en zona fatigante (54).

Además de la fuerza y de la duración de la inspiración, hay otros factores mecánicos que pueden hacer fatigante un patrón de contracción muscular, como el volumen pulmonar y el flujo inspiratorio medido como la relación entre el volumen circulante y el tiempo inspiratorio (V_T/T_i). Estudios realizados por Roussos y cols. (15,53) han mostrado que, con una relación T_i/T_{tot} mantenida entre 0,4 y 0,5 y un V_T/T_i de 0,5 a un l/s, hay una presión transdiafragmática crítica, del 40% de la $P_{di\ max}$, por encima de la cual se desarrolla fatiga. Para el conjunto de los músculos inspiratorios, el valor crítico de la presión

medida en la boca es del 60% de la P_{Imax} cuando el sujeto respira a FRC; no obstante, al aumentar el volumen pulmonar a FRC más la mitad de la capacidad inspiratoria (FRC + 1/2 IC), el valor crítico de PI disminuye hasta un 25-30% de la P_{Imax} (15).

El flujo inspiratorio (VT/Ti) es el último factor a considerar entre los que pueden condicionar que un patrón respiratorio sea fatigante, ya que su valor es un índice aproximado de la velocidad de acortamiento de los músculos respiratorios y, a medida que dicha velocidad aumenta, disminuye de forma hiperbólica la fuerza desarrollada con respecto al valor máximo obtenido en la contracción isométrica (25, 26).

Existe un importante y amplio cuerpo doctrinal con respecto a los factores determinantes de la fatiga de los músculos respiratorios, a sus variedades según la localización de las alteraciones a diversos niveles del sistema neuromuscular y a las técnicas para detectarlas. La cuestión que se plantea de inmediato hace referencia a las implicaciones clínicas de la fatiga muscular respiratoria. Su relación con la sensación de disnea y su importancia en procesos como la EPOC, así como las potenciales consecuencias terapéuticas de ambos hechos, son cuestiones que se plantearán más adelante. En otras dos situaciones, la fatiga muscular respiratoria probablemente tenga relevancia clínica: los intentos para desconectar a pacientes de la ventilación mecánica y la limitación del ejercicio físico.

En los pacientes, con diversos procesos patológicos, a los que se intenta extubar y desconectar de la ventilación mecánica, se considera actualmente necesario evaluar la función de los músculos respiratorios, con el objeto de detectar signos de fatiga que puedan hacer fracasar la tentativa (86). En un grupo de siete pacientes con

patologías diversas se encontró que aquellos en los que fracasaba el "destete" tenían un aumento de la Pdi durante el intento de desconexión, que se correlacionaba con un aumento de la PaCO₂ (87). Este hecho, que fue interpretado por los autores como un dato a favor de que no existía pérdida de fuerza por parte del diafragma, puede considerarse también como expresión de un aumento del trabajo respiratorio, condicionante del fracaso. En apoyo de esta segunda interpretación están los datos de otros estudios, en los que se demuestra aumento de la relación Pdi/Pdi max, acompañado por una frecuente negatividad de la Pga, aumento de la P_{O,1}, disminución del índice Hi/Lo en el EMG diafragmático y signos clínicos del tipo de la respiración paradójica y alternante, en los pacientes en los que fracasa la tentativa de "destete" (73,74,81). Es decir, la existencia de signos indicadores de fatiga muscular, o de patrón de contracción fatigante de los músculos respiratorios, se considera en la actualidad un importante índice predictivo del fracaso de la desconexión de ventilación mecánica.

Se acepta, en general, que los factores limitantes del ejercicio físico en sujetos normales son el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno de los músculos que están trabajando, mientras que la bomba ventilatoria suele adaptarse para trabajar de manera más económica y no suele constituir un elemento limitador del ejercicio (88). No obstante, en estudios aislados se han encontrado datos sugestivos de fatiga de los músculos respiratorios en personas normales que realizan ejercicios físicos muy intensos. En corredores de marathón se ha demostrado una disminución de las presiones respiratorias máximas (P_Imax, P_Emax y P_{di} max) y de la máxima ventilación voluntaria al terminar la prueba, con respecto a los valores basales (89). También se han encontrado alteraciones en el EMG diafragmático de sujetos normales que realizaban

ejercicios intensos, así como disminución de la presión transdiafrágica inmediatamente después de haber terminado el ejercicio en los mismos sujetos (90). No obstante, con los datos disponibles en la actualidad, solo es posible decir que en ocasiones la fatiga de los músculos respiratorios acompaña al ejercicio físico extremo, pero no está demostrado que sea un factor limitante del mismo. En pacientes con patología respiratoria, y sobre todo en los que padecen EPOC, sí es frecuente que el ejercicio esté limitado por la ventilación, concretamente por la fatiga de los músculos respiratorios. Este hecho es fácil de entender si se considera que un paciente con EPOC puede tener una máxima ventilación voluntaria de 30 a 40 litros por minuto, mientras que su ventilación por minuto (VE) en reposo suele ser de 10 a 15 litros; es decir, su reserva funcional respiratoria (VE/MVV) es muy escasa y pueden necesitar una fracción muy alta de la MVV para realizar esfuerzos pequeños, con lo que es frecuente que excedan el umbral del 60-70% de la MVV que puede mantenerse sin que aparezca fatiga (máxima ventilación sostenible) (52). La principal implicación de carácter clínico que tienen estos hechos es que en pacientes con EPOC, y quizás también en personas normales, las medidas terapéuticas que mejoren la función de los músculos respiratorios podrían mejorar asimismo la capacidad de ejercicio físico.

SENSACION DE DISNEA Y MUSCULOS RESPIRATORIOS

La respiración, en sujetos normales en reposo, es un proceso automático y generalmente inconsciente. No obstante, en pacientes con diversos procesos respiratorios, cardiovasculares y neuromusculares, así como en personas normales durante esfuerzos intensos, es frecuente que el acto de respirar se haga consciente y se acompañe de sensaciones desagradables. Estas sensaciones constituyen el síntoma denominado disnea o "cortedad de respiración" (91). La definición más sencilla y, probablemente, más ajustada de la disnea es la de "sensación de respiración laboriosa o dificultosa" (92). Sin embargo, además de los aspectos sensoriales, la disnea tiene también componentes afectivos nitidamente influenciados por el contexto en que surge el síntoma y por la personalidad del sujeto que lo sufre. En este sentido, la intensidad de la sensación puede ser similar en un paciente con enfermedad respiratoria avanzada que tiene disnea de reposo y en un sujeto sano que la experimenta durante el ejercicio; no obstante en el primer caso, y debido al diferente contexto situacional, el componente de displacer suele ser mayor que en el segundo. En otras palabras, la disnea como síntoma patológico es una sensación de respiración laboriosa o dificultosa y, además, desagradable por presentarse en un contexto no adecuado (91).

Con respecto a los factores determinantes de la disnea, desde un punto de vista clínico se trata de un síntoma causado por muy diversos procesos patológicos, habitualmente respiratorios, cardiológicos o neuromusculares. En una primera aproximación, la sensación de disnea puede considerarse como una función del esfuerzo realizado al respirar (91). De acuerdo con este concepto, la disnea en las entidades

patológicas citadas puede surgir por aumento de las resistencias de las vías aéreas o de la elasticidad pulmonar o en presencia de debilidad o alteración de la eficacia mecánica de los músculos respiratorios; en cualquiera de estas situaciones el esfuerzo realizado al respirar y, por consiguiente, la disnea se intensifican cuando aumenta el nivel de ventilación, como ocurre durante el ejercicio.

Desde un punto de vista sensorial, se trata de un proceso complejo que requiere una serie de pasos sucesivos: un estímulo (o estímulos) que activa a receptores sensoriales, la transmisión aferente de las señales sensoriales al sistema nervioso central y el procesamiento de estas señales por los centros cerebrales superiores para formar una impresión central que se interpreta a la luz de la experiencia, generándose una sensación consciente. En el complejo camino entre el estímulo y la respuesta sensorial evocada, el primer problema es la identificación de los **receptores** sensitivos que constituyen el escalón inicial de la sensación de disnea. Con respecto a esta cuestión, se han considerado diversos sistemas sensoriales implicados en el control automático de la respiración.

El sistema de control químico parte de los **quimiorreceptores** periféricos (carotídeos) y cerebrales y está encargado de ajustar el nivel de ventilación a las necesidades metabólicas del organismo. Sus estímulos son la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis y las señales sensoriales se transmiten a centros respiratorios medulares, que se encargan de ajustar la ventilación. La influencia de la estimulación de los **quimiorreceptores** como posible fuente de la sensación de disnea se ha estudiado fundamentalmente en sujetos que realizaban apneas voluntarias mantenidas, hasta que la sensación de disnea (de "hambre de aire") lo hacía imposible; se ha comprobado que el tiempo de apnea se prolon-

gaba si el sujeto, cuando se encontraba en el momento límite, respiraba una mezcla gaseosa pobre en O₂ y rica en CO₂, de manera que no cambiaba la composición del gas alveolar (94). La conclusión que puede extraerse de este estudio parece obvia: la sensación de disnea, al menos la experimentada en el momento límite de una apnea voluntaria, no debe estar mediada por cambios en los gases arteriales ni, por lo tanto, por estimulación de los quimiorreceptores. A la misma conclusión se llega en otro estudio en el que se somete a sujetos normales a ventilación mecánica (y, por consiguiente, poniendo en reposo a los músculos respiratorios) mientras se les hace respirar concentraciones crecientes de CO₂ (92). De ambos estudios parece deducirse que el papel de los quimiorreceptores en la génesis de la disnea sería indirecto. Su estimulación incrementaría el impulso central motor a los músculos respiratorios, el cual sería percibido como sensación de esfuerzo (93).

El escalón inicial en el camino sensorial que conduce a la sensación evocada consciente de disnea podría ser también la estimulación de los mecanorreceptores del pulmón y las vías aéreas (receptores pulmonares de estiramiento, fibras C intersticiales, receptores de las vías aéreas). Sin embargo, el bloqueo vagal parece no influir en la detección de cargas ni en el tiempo de apnea mantenida, por lo que no es probable que la sensación de disnea provenga directamente de la estimulación de los mecanorreceptores (92,93). Más bien, al igual que ocurre con el sistema químico, tendrían un papel indirecto, a través de la acción de los reflejos vagales sobre el nivel de impulso motor central dirigido a los músculos respiratorios.

En los músculos respiratorios hay, asimismo, mecanorreceptores de cuya estimulación podría partir la sensación de disnea (91,92). En los músculos intercostales hay abundantes husos musculares

localizados en las fibras intrafusales, dispuestas en paralelo con las fibras principales, las extrafusales; el diafragma, por su parte, contiene pocos husos musculares y abundantes órganos tendinosos. Una de las primeras teorías que concedía un papel central a los músculos respiratorios en la génesis de la sensación de disnea es la teoría de la "desproporción longitud-tensión" (95). Según esta hipótesis, la sensación que acompaña a las cargas respiratorias añadidas se origina a través de una alteración en la relación entre la tensión desarrollada por los músculos respiratorios y el cambio resultante en la longitud muscular. En este sentido, un desfase en el acortamiento de las fibras extrafusales respecto a las intrafusales daría lugar a un estiramiento de los husos musculares, con aumento de las descargas aferentes procedentes de los mismos.

En el momento actual se piensa que la actividad de los músculos inspiratorios está estrechamente relacionada con la sensación de disnea; no obstante, durante dicha actividad muscular es posible diferenciar diversas sensaciones distintas derivadas de ella (93). La sensación de tensión (o fuerza) se relaciona con la tensión desarrollada por el músculo y parece mediada por señales aferentes procedentes de la estimulación de receptores musculares (husos y órganos tendinosos). La sensación de desplazamiento traduce la extensión y la velocidad de la contracción muscular y parte también de los receptores musculares. La sensación de esfuerzo está relacionada con la intensidad de las órdenes motoras procedentes del sistema nervioso central; la percepción consciente de dichas órdenes motores estaría mediada por colaterales hacia centros sensoriales altos (91,93).

Los estudios acerca del substrato fisiopatológico de la sensación de disnea se han basado en la aplicación de cargas elásticas



o resistivas, o bien en tests de esfuerzo, generalmente en sujetos normales, en los que se correlaciona el grado de disnea con diversos parámetros funcionales. Los primeros estudios al respecto (96) pusieron de manifiesto que la magnitud percibida de una carga inspiratoria externa (elástica o resistiva) aumentaba a medida que lo hacía la magnitud de la carga añadida. En las cargas resistivas, además, se relacionaba con la velocidad del flujo aéreo y con la duración de la inspiración; en las elásticas, con el volumen corriente y la duración de la inspiración (96). Trabajos posteriores (97,98) demostraron que la relación entre la magnitud percibida de una carga externa y la magnitud de dicha carga es indirecta y se establece a través de la actividad de los músculos inspiratorios. La magnitud percibida está en relación directa con la presión inspiratoria medida en la boca, que refleja la fuerza ejercida por los músculos inspiratorios (97). Está también correlacionada con la duración de la inspiración, reflejada en el cociente T_i/T_{tot} (97,98); no obstante, en la percepción de la carga influye más la fuerza que la duración de la contracción muscular, de manera que puede establecerse la relación: $\Phi = k \cdot P^{1,23} \cdot T_i^{0,62}$ (98), en donde Φ es la magnitud percibida de la carga, P la presión inspiratoria, T_i el tiempo inspiratorio y k una constante.

De los estudios referidos podría deducirse que la sensación de fuerza o tensión en los músculos inspiratorios sería equivalente a la sensación de disnea. No obstante, dicha sensación de tensión no explica la disnea que se produce en algunas situaciones, como el ejercicio o la debilidad (orgánica o funcional) de los músculos respiratorios. Durante el ejercicio, la intensidad de la disnea aumenta a medida que aumenta la intensidad del esfuerzo; en sujetos normales la disnea no suele llegar a ser máxima porque los músculos esqueléticos de las

extremidades inferiores se fatigan antes (99). Durante el ejercicio, la presión ejercida por los músculos inspiratorios (sensación de tensión) es relativamente pequeña, pero la velocidad y la extensión de la contracción (sensación de desplazamiento) llegan a ser grandes (93). En caso de debilidad de los músculos respiratorios puede haber disnea aunque la fuerza ejercida por dichos músculos está disminuida (91,92). Sin embargo, tanto durante el ejercicio como en las situaciones que dan lugar a debilidad de los músculos respiratorios, la **sensación de esfuerzo** (relacionada con las órdenes motoras procedentes del sistema nervioso central) es intensa. En general, las personas normales pueden distinguir la sensación de tensión y la de esfuerzo (93). En una serie de sujetos normales a los que se aplicaban cargas elásticas, tanto a FRC como a volúmenes pulmonares altos (en los que se produce debilidad funcional de los músculos inspiratorios por desventaja mecánica) (100), la sensación de tensión aumentaba en intensidad a medida que lo hacía la presión inspiratoria, pero era independiente del volumen pulmonar; por el contrario, la disnea como tal y la sensación de esfuerzo aumentaban significativamente cuando se incrementaban tanto la presión inspiratoria como el volumen pulmonar. Para los autores, estos resultados sugieren que la sensación de disnea y la sensación de esfuerzo son idénticas desde un punto de vista psicofísico, mientras que la tensión se percibe a través de un mecanismo distinto (100). Con respecto a las correlaciones fisiopatológicas de estas sensaciones, la de fuerza o tensión estaría reflejada en la presión muscular inspiratoria (PI). Por otro lado, si se considera que durante un esfuerzo máximo se genera una presión inspiratoria máxima (PI max), la relación entre la presión producida por los músculos inspiratorios al respirar (PI) y la PI max puede considerarse el substrato funcional de la sensación de esfuerzo

(91).

En la actualidad, por lo tanto, se considera que la disnea es, en gran parte, la sensación de esfuerzo respiratorio, que traduce el nivel de impulso motor central y que puede expresarse como función de la relación PI/PI_{max} (91,92,93,100). En los procesos que cursan con debilidad muscular la PI no está elevada (no lo está, tampoco, la sensación de tensión), pero sí lo está la relación PI/PI_{max} y, por lo tanto, la sensación de esfuerzo. El ejercicio da lugar a una debilidad funcional (originada por factores mecánicos) de los músculos respiratorios, al aumentar su velocidad de acortamiento y, probablemente, al disminuir su longitud de reposo por aumento de la FRC (101); este hecho probablemente explique por qué la sensación de esfuerzo (y de disnea) sea intensa durante el ejercicio a pesar de que la PI se eleva mucho menos que cuando se aplica una carga externa (99,100,101).

Aunque la sensación de esfuerzo respiratorio es el principal determinante de la disnea, en la cualidad de esta última sensación probablemente influyan otros factores, como las sensaciones de tensión y desplazamiento, así como el contexto situacional en el que se produce el síntoma y la personalidad (emotividad) del sujeto que lo sufre (91,92,93).

Las relaciones entre sensación de disnea y fatiga de los músculos respiratorios son estrechas y relativamente poco estudiadas. La fatiga muscular se produce cuando no puede mantenerse por más tiempo la fuerza requerida (3,15). La disnea, que es fundamentalmente sensación de esfuerzo, podría constituir una señal de alarma antes de que se desarrolle fatiga. Ambas situaciones están influidas por la fuerza y la duración de la contracción muscular inspiratoria (índice tensión-tiempo). En el desarrollo de fatiga muscular ambos factores parecen tener

igual importancia (54,55), de manera que por encima de valores de ITT di de 0,15-0,20 aparece fatiga sea cual sea la contribución relativa de la fuerza $P_{di}/P_{di\ max}$ y de la duración de la contracción (T_i/T_{tot}). Por el contrario, en la sensación de disnea la influencia de la fuerza o presión parece ser mayor que la de la duración inspiratoria (91,97,98). El patrón respiratorio rápido y superficial que suele observarse en pacientes con patología pulmonar avanzada minimiza la presión inspiratoria y tiende a reducir la sensación de disnea aunque no cambie el ITT di (91).

En otra perspectiva de las relaciones entre disnea y fatiga muscular, algunos estudios han sugerido que la fatiga de los músculos respiratorios, per se, aumenta la sensación de esfuerzo y de disnea durante la aplicación de cargas respiratorias (102,103). En uno de estos trabajos (102) se aplicaban cargas resistivas de tipo umbral (en las que tiene que mantenerse una presión determinada) a sujetos normales, en los que se comprobaba mediante EMG diafragmático que el patrón de contracción era fatigante. La sensación de esfuerzo aumentaba progresivamente durante el desarrollo de fatiga muscular respiratoria, mientras que la presión inspiratoria para una carga determinada permanecía constante. Para los autores, de este hecho se pueden extraer dos conclusiones importantes: por una parte, la ratificación de que la sensación de tensión y la sensación de esfuerzo son distintas; por otro lado, que la fatiga de los músculos respiratorios incrementa la sensación de esfuerzo y de disnea. En otro estudio con la misma metodología, también en personas normales (103), los autores utilizan un índice tensión-tiempo a partir de presiones medidas en la boca ($ITT = P_i/P_{i\ max} \cdot T_i/T_{tot}$). Este índice se mantenía en un valor del 24% del máximo durante todas las pruebas en todos los individuos, aunque unos lo

conseguían con valores altos de PI/PI_{max} y valores bajos de Ti/T_{tot} y otros al contrario. En todos los casos se producía fatiga muscular respiratoria (evaluada por EMG diafragmático y por comprobación de descenso de la PI_{max}) y un aumento progresivo con el tiempo de la sensación de esfuerzo. La velocidad con que se producía fatiga muscular era independiente del patrón de contracción; por el contrario, la sensación de esfuerzo aumentaba más rápidamente con el patrón caracterizado por una relación PI/PI_{max} alta y un cociente Ti/T_{tot} bajo. La conclusión de los autores es que la fatiga muscular aumenta la sensación de disnea, aunque también influye el patrón de contracción.

Los resultados de los estudios citados (102,103), en el sentido de que la fatiga de los músculos respiratorios incrementa la sensación de disnea, concuerdan con los de un trabajo clásico de Rochester y Braun (104), en el que se comprueba desaparición de la disnea coincidiendo con el cese de la actividad eléctrica del diafragma, cuando se sometía a ventilación mecánica a sujetos con diversas patologías respiratorias.

Sin embargo, también hay datos a favor de que la fatiga de los músculos respiratorios (al menos la fatiga del diafragma, principal músculo inspiratorio) no influye de forma independiente en la sensación de disnea. En una serie, también de voluntarios normales, Bradley y cols. (105) estudian, tras aplicarles cargas resistivas, la relación entre la sensación de esfuerzo y el patrón de contracción diafragmática. Con un volumen corriente y un cociente Ti/T_{tot} constantes, los sujetos realizaban series de contracciones diafragmáticas fatigantes y no fatigantes, evaluándose la existencia de fatiga mediante la relación $P_{di}/P_{di_{max}}$ y el EMG diafragmático. Por otro lado, los individuos de la serie fueron entrenados para conseguir un determinado valor de P_{di} con



distintas contribuciones de Pga y Ppl. La sensación de esfuerzo respiratorio no se relacionaba con el ITT di (ni, por lo tanto, con la relación $P_{di}/P_{di\ max}$, ya que el T_i/T_{tot} era constante), por lo que podía considerarse independiente de la fatiga del diafragma; por el contrario, había una estrecha correlación entre la sensación de esfuerzo y la presión pleural, ya fuera expresada en valores absolutos (Ppl) como relacionada con la máxima (Ppl/Ppl max). La conclusión de los autores es que la fatiga del diafragma no parece contribuir directamente a la sensación de esfuerzo (105). No obstante, los resultados de este estudio pueden ser compatibles con los previamente citados de Supinski y cols. (102,103), en los que se demostraba que la fatiga muscular respiratoria global, reflejada por las presiones inspiratorias medidas en la boca (PI/PI max), sí influía directamente en la sensación de esfuerzo. Es decir la disnea o sensación de esfuerzo parece estar más en relación con las presiones inspiratorias globales, medidas en la boca o en el esófago (Ppl) que con las presiones transdiafragmáticas (Pdi) y abdominales (Pga) (102,103,105). En otro estudio, también realizado a personas normales (106), se demuestra que la sensación de esfuerzo inspiratorio está relacionada con la presión pleural, independientemente de que ésta esté generada principalmente por el diafragma (patrón de respiración abdominal) o por los músculos de la caja torácica. Por último, se ha encontrado que la sensación de esfuerzo producida durante el desarrollo de fatiga del diafragma en individuos normales no está relacionada con la intensidad de la contracción diafragmática (Pdi) ni con el nivel de activación de dicho músculo (determinado mediante la amplitud del EMG integrado); por el contrario, sí existía una correlación entre la sensación de esfuerzo y el nivel de activación de los músculos de la caja torácica y el esternocleidomastoideo (107).

Es decir, la sensación de dificultad respiratoria podría traducir la intensidad de la orden motora dirigida al conjunto de los músculos inspiratorios o, incluso, preferentemente a los músculos de la caja torácica y no al diafragma.

En suma, las relaciones entre disnea (sensación de esfuerzo) y fatiga muscular son estrechas: ambas dependen, en esencia, de la fuerza (relacionada con la fuerza máxima) y de la duración de la contracción de los músculos inspiratorios, aunque en desigual medida. Por otro lado, parece ser que la fatiga de los músculos inspiratorios (aunque no específicamente la fatiga del diafragma) influye directamente en la sensación de esfuerzo y de disnea.

En el apartado de la evaluación y medida de la sensación de disnea, es necesario referirse a un viejo prejuicio acerca de que las sensaciones no son susceptibles de ser cuantificadas, debido a que son subjetivas y no pueden ser comparadas independientemente frente a un "patrón oro" (93). Sin embargo, a través de la psicofísica se pueden conseguir procedimientos de evaluación de diversas sensaciones y, concretamente de la disnea, útiles y válidos.

Los métodos indirectos no evalúan la intensidad de la sensación (disnea), sino la limitación funcional causada por ella (en general, limitación del esfuerzo). La disnea, como síntoma patológico, se reconoce cuando aparece a un nivel de actividad en el que no se espera y su intensidad se establece indirectamente: está inversamente relacionada con la intensidad de la actividad funcional necesaria para producirla (93). Los procedimientos clínicos más sencillos se basan en establecer retrospectivamente la magnitud del esfuerzo y/o tareas de la vida cotidiana que dan lugar al síntoma disnea (108). Así, las escalas del Medical Research Council de Gran Bretaña, de la Pneumoconiosis

Research Unit o de la American Thoracic Society (109) clasifican la disnea en cuatro o cinco grados, según una escala que va desde la disnea de reposo o con mínimos esfuerzos (como peinarse) hasta la que aparece sólo con esfuerzos intensos (subir cuestas o escaleras) que, sin embargo, no originan disnea en personas sanas de la misma edad. En general, estos procedimientos son útiles para la práctica clínica y epidemiológica y, en grandes series, muestran correlación con los parámetros funcionales habituales; no obstante, proporcionan una caracterización muy grosera de la sensación de dificultad al respirar, son imprecisos y no lo suficientemente sensibles para detectar cambios sintomáticos pequeños (91,92). Se han descrito recientemente otros métodos clínicos de evaluación de la disnea menos imperfectos pero, necesariamente, más complejos. Mahler y cols. (110) evalúan la disnea combinando tres aspectos indirectos: limitación funcional, magnitud de la tarea y magnitud del esfuerzo. Con estos tres componentes elaboran un índice de disnea basal (que establece la intensidad del síntoma en un momento determinado) y un índice de disnea de transición, que indica los cambios producidos desde la situación basal. Los autores encuentran en su estudio que el índice basal tiene una alta correlación con la capacidad de ejercicio y una correlación más modesta, pero significativa, con diversos parámetros de función pulmonar. Estos índices han sido modificados por otros autores (111), que demuestran una correlación significativa de los mismos con parámetros de función muscular respiratoria como la Pdi max.

Los tests de tolerancia al ejercicio, ya sea empleando el tapiz rodante o la bicicleta ergométrica (para lo cual deben realizarse en el laboratorio de función pulmonar) o procedimientos más sencillos como el test de los doce minutos andando (112) tienen, como principal

inconveniente, que el ejercicio suele estar limitado por factores distintos a la disnea, aunque pueden ser útiles para seguir la evolución clínica y evaluar los beneficios potenciales de determinadas modalidades terapéuticas.

Los métodos directos para medir la disnea se basan en técnicas psicofísicas. El sistema perceptual humano puede considerarse como un instrumento de medida que es capaz de identificar, cuantificar e interpretar los estímulos físicos que actúan sobre su aparato sensorial. El estudio de las relaciones cuantitativas entre las variaciones en las características o en las dimensiones de los estímulos físicos y la magnitud y los atributos de las sensaciones se denomina psicofísica (113). La investigación psicofísica es la base del conocimiento actual sobre la percepción auditiva y visual y se ha empleado también para el estudio de las sensaciones respiratorias.

En la evaluación de la disnea suelen utilizarse diversos procedimientos de estimulación experimentales: hipoxia, hipercapnia, cargas ventilatorias externas elásticas o resistivas y ejercicio. Las técnicas psicofísicas permiten establecer las relaciones entre magnitud del estímulo (por ejemplo, magnitud de la carga ventilatoria añadida) y magnitud de la sensación de disnea provocada. Asimismo, ofrecen la posibilidad de correlacionar el cambio producido en diversos parámetros funcionales respiratorios (como la presión muscular inspiratoria) cuando se aplica la carga, con la intensidad de la sensación respiratoria suscitada (91).

Los métodos psicofísicos habitualmente utilizados para el estudio de las sensaciones respiratorias son la detección del umbral y las escalas de magnitud directa (91,92,113). Las técnicas de detección del umbral determinan la magnitud del cambio en la intensidad física de

un estímulo que se necesita para producir la mínima diferencia perceptible (**just noticeable difference**) en la sensación, o diferencia umbral. En la mayor parte de las modalidades sensoriales la diferencia umbral aumenta proporcionalmente con la intensidad basal del estímulo, de forma que la relación entre ambas (fracción de Weber) es constante a lo largo de un amplio espectro de intensidades del estímulo (91). En algunas modalidades sensoriales está demostrada la producción de procesos de adaptación en la detección del umbral: un determinado cambio en la intensidad de un estímulo luminoso (como el producido al encenderse una bombilla) da lugar a una sensación visual menos intensa cuando el nivel basal del estímulo es alto (si el sujeto está a la luz del día) que si dicho nivel basal es bajo (en la oscuridad). Algunos autores (114) piensan que el proceso de adaptación ocurre en determinadas enfermedades respiratorias. Al aplicar una carga resistiva externa a sujetos normales, según la ley de Weber, la mínima diferencia perceptible en la resistencia al flujo aéreo aumenta en proporción a la resistencia basal, de manera que la relación entre ambas (fracción de Weber) es constante. Según los citados autores (114), en pacientes con EPOC (y, por tanto, con una resistencia basal crónicamente elevada) la fracción de Weber estaría incrementada, como expresión de un proceso de adaptación. Como podrá verse más adelante, no hay unanimidad de criterios con respecto a esta hipótesis.

Las **escalas de magnitud directa** se basan en la comparación de un **continuum** (por ejemplo, números) con otro, según unas reglas predeterminadas. En las **escalas de razón o de relación abiertas**, un estímulo se presenta en un amplio espectro de intensidades y con cada presentación el sujeto responde asignando un valor numérico proporcional a la magnitud de la sensación; si un estímulo se percibe con el

doble de intensidad que otro, se le asigna un número dos veces mayor. Pueden emplearse números enteros, decimales o fracciones y no hay valores de referencia máximos ni mínimos (escala abierta). Con estas escalas, los cambios proporcionales en la magnitud del estímulo y los cambios proporcionales en la magnitud de la sensación son fijos para una determinada modalidad sensorial y permanecen constantes a lo largo de todo el espectro de estimulación (ley de Stevens) (115), lo cual puede expresarse mediante la ecuación $\Psi = k \Phi^n$, donde Ψ es la magnitud de la sensación, Φ la intensidad del estímulo, k una constante y el exponente n un índice de la velocidad de crecimiento de la sensación a medida que aumenta el estímulo en magnitud, por lo que puede considerarse una medida de la sensibilidad perceptual (113). Con respecto a las sensaciones respiratorias, se han establecido sus relaciones según esta ley con diferentes estímulos (ejercicio, cargas ventilatorias, etc.). Utilizando cargas ventilatorias externas, se ha observado que la magnitud percibida de las mismas (Ψ) está en relación con la fuerza ejercida por los músculos respiratorios (PI) y con la duración de la inspiración (TI), según la siguiente ecuación (98): $\Psi = k \cdot PI^{1,23} \cdot TI^{0,62}$. Las escalas de razón abiertas constituyen un pilar fundamental en la investigación de los factores determinantes de la sensación de disnea; sin embargo, como los sujetos eligen libremente sus propios números y no hay valores de referencia, no son aplicables a la comparación interindividual; incluso la comparación en el mismo individuo a lo largo del tiempo es cuestionable (93).

Las escalas de categoría se basan en enfrentar estímulos físicos a categorías definidas como "ligero", "moderado" o "intenso", existiendo unos límites concretos que, en el caso de la sensación respiratoria, son "ninguna disnea" y "disnea máxima". Es decir, se

trata de escalas cerradas, en las que se asume que la intensidad de la sensación tiene una ubicación entre el umbral y la máxima intensidad (93). La escala visual analógica es una línea recta, habitualmente de 100 o de 150 milímetros de longitud, con las palabras "ninguno" y "máximo" en cada uno de sus extremos. Los sujetos indican la intensidad de la sensación moviendo un cursor o haciendo una marca en el punto que creen adecuado (116). Otra escala de categoría simple es la primitiva **escala de Borg**, diseñada para evaluar la percepción de esfuerzo durante el ejercicio y que consta de 15 grados con números que van del 6 al 20 y una descripción verbal en cada número impar.

Las escalas de categoría permiten la comparación entre distintos sujetos, pero no obedecen reglas de razón o proporcionalidad: una distancia doble en longitud a lo largo de la línea no indica una magnitud doble de la sensación. Para obviar este inconveniente se ha introducido una modificación en la escala de Borg, que le confiere propiedades de razón a la vez que conserva propiedades de intensidad absoluta (117). La **escala de Borg modificada** va numerada del 0 al 10 (que corresponden, respectivamente, a los términos "ninguna" y "máxima") y las descripciones verbales van colocadas de manera que un aumento del doble en el grado numérico corresponde a un incremento de dos veces en la intensidad de la sensación. El fundamento de esta escala es simple: se asume que los términos descriptivos sencillos utilizados en la experiencia diaria ("ligero", "moderado", "intenso") tienen una ubicación bastante precisa en el espectro de intensidades del estímulo que va desde cero hasta máximo; se asume, por otro lado, que tales términos tienen propiedades de razón (proporcionalidad) unos con respecto a los otros. La escala de Borg modificada, por sus ventajas teóricas y por su facilidad de aplicación, se ha convertido en un

procedimiento ampliamente utilizado en la evaluación de la sensación de disnea, tanto en la práctica clínica como en el terreno de la investigación (91,92,93,108).

FUNCION DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS EN LA EPOC

La función de los músculos respiratorios en la EPOC está profundamente alterada. Aunque en este hecho influyen múltiples factores interrelacionados, realizando un esfuerzo de síntesis puede decirse que, por un lado en este proceso patológico están aumentados el trabajo y el coste energético de la respiración y, por otra parte, la capacidad de los músculos respiratorios para soportar este incremento en la carga ventilatoria está marcadamente disminuida (18,118). Además, el coste energético de la respiración suele ser desproporcionadamente alto en relación con el aumento del trabajo respiratorio, lo que implica que la eficiencia muscular está disminuida (18).

En el aumento del trabajo respiratorio influyen tres características mecánicas prácticamente constantes en la EPOC. En primer lugar, el incremento de las resistencias de las vías aéreas que define la obstrucción (aumento del trabajo resistivo) y que tiene lugar tanto en la inspiración como en la espiración (18,118); por otro lado, el mayor trabajo elástico condicionado por la hiperinsuflación, que hace al paciente respirar en la parte más plana (con menos **compliance**) de la curva presión-volumen y que repercute exclusivamente sobre la inspiración (119). Por último, el patrón respiratorio, sobre todo en los pacientes con EPOC e hipercapnia, se caracteriza por un aumento de la frecuencia que condiciona una duración de la espiración demasiado corta para que el sistema respiratorio pueda alcanzar su posición neutra de reposo (120). Por este motivo, se asume en la EPOC un hecho que ha sido demostrado en el asma bronquial: los músculos inspiratorios contribuirían, mediante una contracción tónica mantenida, al aumento de la FRC por encima de la posición neutra de reposo del sistema respiratorio

(121,122), lo cual significa un incremento adicional en el trabajo y coste energético de la respiración.

El **coste energético de la respiración** se refleja en el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios. En sujetos normales el consumo de O₂ de la respiración es, aproximadamente, de 2,5 ml/min, mientras que enfermos con EPOC llega a alcanzar 30 ml/min, lo que representa el 15% del consumo total de O₂ por el organismo (mientras que en personas normales es sólo el 1-2%) (123).

A pesar de que en la EPOC la limitación al flujo aéreo es particularmente intensa durante la espiración, son los **músculos inspiratorios** los que llevan a cabo la práctica totalidad del trabajo respiratorio, como se ha demostrado mediante parámetros mecánicos y electromiográficos (20). Los pacientes con EPOC hacen uso de los músculos accesorios de la inspiración incluso en reposo (18). Con respecto a los músculos abdominales (de acción espiratoria), habitualmente no se contraen durante la respiración a volumen corriente, aunque sí lo hacen a niveles altos de esfuerzo ventilatorio (21). No obstante, en la EPOC los músculos abdominales pueden tener una acción facilitadora de la inspiración. Su contracción espiratoria da lugar a un descenso de la FRC, colocando al diafragma en una posición mecánica más favorable en la curva fuerza-longitud; por otra parte, se almacena energía elástica en el abdomen durante la espiración, la cual es liberada durante la inspiración siguiente (123). Hay pacientes con EPOC que tienen menos disnea cuando se inclinan hacia delante (o, incluso, en decúbito supino) que cuando están de pie o sentados y este hecho se pone en relación con un efecto hidrostático del contenido abdominal, que produce un desplazamiento hacia arriba del diafragma, estirando sus fibras y, por lo tanto, favoreciendo su relación fuerza-longitud (118,123).

La hiperinsuflación es el evento fisiopatológico fundamental para explicar las alteraciones de la función de los músculos inspiratorios (particularmente el diafragma) en la EPOC (18,118,122,123). En los individuos normales el RV suele representar sobre el 30% de la TLC teórica, mientras que la FRC es, aproximadamente, el 50% de dicha TLC teórica; en los pacientes con EPOC la TLC suele aumentar de forma moderada (un 10-20%), pero el RV y la FRC se incrementan mucho más, alcanzando el 75 y el 80% de la TLC teórica, respectivamente (19,20).

El principal mecanismo mediante el que la hiperinsuflación afecta a la función de los músculos inspiratorios en la EPOC ya ha sido comentado en parte con anterioridad: se trata de la relación fuerza-longitud. Los músculos inspiratorios se acortan a volúmenes pulmonares altos, por lo que su longitud de reposo es menor que la óptima y disminuye la fuerza que son capaces de generar (25,26,27,28). Entre el RV y la TLC teórica el diafragma se acorta en, aproximadamente, un 35% (19) y en la EPOC tanto el RV como la FRC están cerca de los valores de la TLC teórica; a este grado de hiperinsuflación la PI max disminuye alrededor de un 20% con respecto a la obtenida a volúmenes normales (18). Los músculos espiratorios, por el contrario, tienen su longitud de reposo óptima a volúmenes pulmonares altos, de manera que la hiperinsuflación no supone para ellos ninguna desventaja mecánica.

Cuando la hiperinsuflación es aguda, como en las crisis de asma bronquial, el diafragma se acorta porque también lo hace cada sarcómera; en los estados de hiperinsuflación crónicos, como en la EPOC, el diafragma está permanentemente acortado y se ha pensado que en estas circunstancias podrían producirse mecanismos de compensación. En estudios de experimentación animal, concretamente en hamsters con enfisema producido por instilación intratraqueal de elastasa (124,125), se

ha encontrado que la hiperinsuflación crónica daba lugar a un acortamiento del diafragma producido fundamentalmente por disminución del número de sarcómeras, de forma que las restantes volvían a su longitud normal; este hecho se acompañaba de unas fuerzas contráctiles normales. Es decir, los datos de estos trabajos experimentales parecen indicar que la pérdida de sarcómeras en los estados patológicos caracterizados por hiperinsuflación crónica puede representar un mecanismo de compensación que establece una nueva relación fuerza-longitud, con una longitud óptima de reposo menor. Sin embargo, este mecanismo de compensación no se ha demostrado en humanos. En pacientes con EPOC, tanto las estimaciones radiológicas de la longitud diafragmática (27), como la medida de la masa, espesor y longitud de dicho músculo en estudios necrópsicos (126) han estado dentro de límites normales en relación con el volumen pulmonar. Ello hace pensar que en la hiperinsuflación crónica de la EPOC no se produce el mecanismo de compensación observado en la experimentación animal.

El segundo mecanismo mediante el cual la hiperinsuflación puede interferir con la función generadora de fuerza del diafragma es alterando su radio de curvatura. El diafragma, para funcionar como un músculo inspiratorio, debe estar curvado con su convexidad hacia arriba (127). A medida que se aplanan y aumenta el radio de su curvatura, disminuye la presión generada para una determinada tensión tangencial, según establece la ley de Laplace ($P = 2T/R$). Este mecanismo probablemente tenga escasa importancia en la mayoría de los casos de EPOC, ya que el radio de curvatura del diafragma cambia relativamente poco a volúmenes pulmonares por debajo de la TLC teórica (29); no obstante, puede influir perjudicialmente en los pacientes con EPOC muy avanzada y con enfisema predominante, en los que la hiperinsuflación es muy inten-

sa, con valores de RV y FRC por encima de la TLC teórica. En casos de hiperinsuflación extrema, con el diafragma plano (radio de curvatura infinito) o, incluso, con la convexidad dirigida hacia abajo, dicho músculo tendría una función espiratoria (118).

Un tercer mecanismo a través del cual la hiperinsuflación puede interferir con la función diafragmática se relaciona con la unión mecánica entre la porción crural y la costal de este músculo. A volúmenes pulmonares normales, las porciones crural y costal del diafragma están dispuestas mecánicamente en paralelo (128), lo que implica que la fuerza desarrollada por el diafragma sea la suma de la fuerza ejercida por cada una de sus partes. Con el aumento de volumen pulmonar que supone la hiperinsuflación, las dos porciones del diafragma se disponen mecánicamente en serie, con lo cual el volumen desplazado por la contracción diafragmática es la suma del volumen movilizado por cada parte, pero la fuerza ejercida es menor (122).

También hay que hacer referencia a la alteración que origina el aumento de los volúmenes pulmonares en la interacción entre el diafragma y los músculos de la caja torácica. La hiperinsuflación disminuye el área de aposición entre las fibras de la porción costal del diafragma y la parte interior de la caja torácica (129,130). Esta zona de aposición expone a la caja torácica a los cambios en la presión abdominal; el aumento en dicha presión abdominal por contracción del diafragma y/o de los músculos abdominales, desplaza hacia fuera a la parte inferior de la caja torácica, a través de su unión con las fibras costales del diafragma. Al disminuir el área de aposición por efecto de la hiperinsuflación, el aumento de la presión abdominal origina una menor expansión de la caja torácica. Cuando el grado de hiperinsuflación es muy intenso y el diafragma desciende y se aplanan cambia la

orientación de sus fibras, de manera que la contracción diafragmática durante la inspiración da lugar a un desplazamiento hacia dentro (retracción) de la parte inferior y lateral de la caja torácica (signo de Hoover) (131). Estudios experimentales recientes, en perros intactos y parcialmente eviscerados, han confirmado de manera matizada la influencia de la presión intraabdominal en los desplazamientos de la caja torácica inferior (132).

La hiperinsuflación también ejerce efectos directos (independientes de su acción sobre el diafragma) sobre los restantes músculos inspiratorios. En general, estos músculos también se acortan al aumentar el volumen pulmonar, de forma que la hiperinsuflación los coloca en una posición mecánica poco ventajosa (31,32). El aumento de volumen pulmonar horizontaliza las costillas y dificulta la expansión de la caja torácica originada por los intercostales externos al elevar los arcos costales.

Hay numerosos estudios acerca de la fuerza de los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC, evaluada mediante la determinación de las presiones inspiratorias (PI max) y espiratorias (PE max) medidas en la boca (16,19,133,134,135). En todos ellos se observa una disminución significativa de la PI max determinada a RV y a FRC. El principal factor causal de este hecho es la hiperinsuflación que, como se ha visto anteriormente, da lugar a que los músculos inspiratorios trabajen de manera mecánicamente desfavorable. En algunos de los estudios citados (133,135), la disminución de las presiones respiratorias máximas se corregía cuando se relacionaban con el volumen pulmonar aumentado, lo que sugiere que los músculos inspiratorios en la EPOC son intrínsecamente normales y que el único factor que influye en el descenso de la PI max es la hiperinsuflación. Byrd e Hyatt, en otro de

los trabajos al respecto (134), encontraron que muchos de los pacientes con EPOC tenían valores de PI max y PE max supernormales cuando se corregían por el volumen pulmonar y estos autores especulaban con una posible hipertrofia muscular respiratoria como explicación de sus hallazgos. Sin embargo, los resultados de este estudio fueron revisados por Rochester y cols. (16), demostrando que cuando se corregían los valores de PI max y PE max teniendo en cuenta la presión de recogida elástica del sistema respiratorio, dichos parámetros se normalizaban en relación con el volumen. En sus series de pacientes con EPOC, Rochester y cols. (16,19) observaron que en el 50% de los enfermos el descenso de la PI max era atribuible de forma exclusiva a la hiperinsuflación, ya que sus valores se normalizaban al corregirlos por el volumen pulmonar y, además, mostraban una relación con la longitud del diafragma (estimada por procedimientos radiológicos) idéntica a la de los sujetos sanos. En el 50% restante de los casos, por el contrario, la PI max seguía estando disminuida en relación con el volumen y con la estimación radiológica de la longitud diafragmática. En este segundo grupo de pacientes, asimismo, las presiones espiratorias máximas también mostraban valores bajos, mientras que en el primer grupo eran normales. Como los músculos espiratorios no se encuentran en situación de desventaja mecánica en la EPOC (su longitud de reposo óptima se sitúa a volúmenes pulmonares altos), los autores concluyen que en el segundo grupo de enfermos debe existir una debilidad muscular generalizada (16,18,19). Dichos autores piensan que las causas de esta debilidad muscular generalizada en un grupo de pacientes con EPOC pueden ser múltiples: hipoxemia, hipercapnia, alteración del metabolismo energético (disminución de los niveles de ATP y glucógeno), disfunción de la membrana muscular, desnutrición y/o atrofia (19). Hay datos a favor de que la

hipoxemia (53,62) y la hipercapnia (65) pueden afectar a la función de los músculos respiratorios y también hay datos experimentales que hablan de descenso de las concentraciones de ATP, glucógeno y creatinofosfato en el diafragma fatigado (63,64). No obstante, los autores antes citados conceden una importancia especial a la desnutrición como posible causa principal de la debilidad muscular generalizada que propugnan para explicar sus hallazgos (16,18,19). En un estudio comparativo entre sujetos bien nutridos e individuos desnutridos sin enfermedad respiratoria, se demostró que los segundos tenían valores significativamente menores de PI max, PE max, índice de fuerza muscular respiratoria ($RMS = \% PI \text{ max} + \% PE \text{ max} / 2$) y MVV que los primeros (79). Como no había ninguna otra aparente diferencia entre ambos grupos, se atribuyó a la desnutrición la disminución de fuerza de los músculos respiratorios. En otro estudio realizado por el mismo grupo de trabajo (136) se determinaron la masa, el espesor, el área y la longitud del diafragma en necropsias de sujetos sin patología respiratoria, clasificados según el peso corporal y la muscularidad. Los individuos desnutridos tenían una disminución significativa de los citados parámetros diafragmáticos en relación con los sujetos normales respecto a peso y desarrollo muscular. La conclusión de este grupo de autores es que una proporción no despreciable de pacientes con EPOC, sobre todo los que tienen un grado importante de enfisema, tienen un peso corporal por debajo del ideal y que este factor debe influir en la disminución de presiones respiratorias no explicable por la hiperinsuflación que se observa en un subgrupo de estos enfermos (16,18,19).

Hay menos estudios en relación con las presiones pleural, gástrica y transdiafragmática en los pacientes con EPOC, debido a que su determinación es más compleja. A pesar de ello, está demostrado que

estos pacientes tienen presiones transdiafragmáticas claramente disminuidas respecto a las personas normales y que esta disminución afecta (en términos absolutos) a sus dos componentes: la presión pleural es menos negativa y la presión gástrica menos positiva (en algunos casos llega a ser negativa) de manera que, cuando la hiperinsuflación es intensa, el valor de Pdi max es de, aproximadamente, un tercio del normal (43,137). El hecho de que la Pga sea con frecuencia negativa durante la inspiración en los pacientes con EPOC y marcada hiperinsuflación, tiene dos posibles explicaciones: si se acompaña de un desplazamiento inspiratorio del abdomen hacia dentro, la causa debe ser que la presión negativa intratorácica generada por los músculos inspiratorios de la caja torácica se transmite al abdomen a través de un diafragma no funcionando; si, por el contrario, el abdomen se mueve hacia fuera durante la inspiración, el motivo más probable es la contracción de los músculos abdominales durante la espiración, con relajación subsiguiente en la inspiración y el consiguiente descenso de la presión intraabdominal (43,137).

En definitiva, en la EPOC están disminuidas las presiones inspiratorias máximas (PI max, Pdi max) y el factor determinante fundamental de este hecho es la hiperinsuflación, que coloca a los músculos inspiratorios en situación mecánica desfavorable. Es posible que en algunos pacientes influyan también otros factores, como la desnutrición, que originen debilidad muscular generalizada, con disminución también de las presiones espiratorias máximas en estos casos.

En lo que respecta al impulso respiratorio central y al patrón de la respiración en pacientes con EPOC, diversos estudios sugieren que en los parámetros que reflejan ambos factores se producen alteraciones progresivas desde los sujetos normales hasta los pacientes

con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica agudizada, pasando por los enfermos con EPOC en estado estable normocápnicos e hipercápnicos (120,123,138). La presión de oclusión en la boca (PO1) y la relación entre el volumen corriente y el tiempo inspiratorio (flujo inspiratorio medio o V_t/T_i) son parámetros que, aunque influidos por factores mecánicos, reflejan el impulso respiratorio central. En pacientes con EPOC estabilizada, tanto la PO1 como el V_t/T_i suelen ser mayores que en sujetos normales (123,138), dato que se interpreta como indicio de que en estos pacientes suele haber un aumento del impulso respiratorio central, encaminado a que puedan generarse las presiones musculares necesarias para llevar a cabo un trabajo respiratorio incrementado. Esta interpretación es concordante con los resultados de uno de los estudios mencionados, en el que se demuestra un importante aumento adicional de la PO1 cuando los pacientes están en fase de agudización (138), situación en la que la carga mecánica que deben soportar es especialmente intensa. De hecho, ya se ha comentado anteriormente que los valores particularmente elevados de PO1 en enfermos con EPOC a los que se intenta desconectar de la ventilación mecánica, reflejan un factor respiratorio fatigante que no puede mantenerse durante largo tiempo y se utilizan como índice predictivo del fracaso de la tentativa de desconexión (81).

Con respecto al patrón respiratorio los pacientes con EPOC suelen tener una mayor frecuencia respiratoria que los sujetos normales y en los enfermos con hipercapnia dicha frecuencia suele ser mayor que en los normocápnicos (120,123). En cuanto al volumen circulante (V_t), el comportamiento es variable: en algunos estudios el V_t de los pacientes con EPOC, tanto hipercápnicos como normocápnicos, era mayor que en personas normales (123), mientras que en otros estaba disminuido,

particularmente en aquellos enfermos retenedores de CO₂ (120). Como consecuencia lógica de lo anterior, también hay discrepancias con respecto a la ventilación por minuto (VE), que puede ser normal o estar incrementada en la EPOC. Por último, estos pacientes suelen tener una relación T_i/T_{tot} disminuida con respecto a los sujetos normales (123,138), debido a que la espiración suele estar prolongada, con el consiguiente aumento del T_e . Este hecho puede tener un efecto protector relativo sobre el desarrollo de fatiga muscular, ya que significa una duración menor de la contracción de los músculos inspiratorios y un mayor periodo de descanso durante la espiración (54,55).

Ya ha sido mencionado que en la EPOC están aumentados el trabajo y el coste energético de la respiración, la capacidad de los músculos respiratorios (inspiratorios) para desarrollar este incremento en el trabajo está disminuida y, por último, también es menor la eficiencia muscular (18,118). Esta combinación de factores explica suficientemente que en los pacientes con EPOC la resistencia de los músculos respiratorios sea menor que en las personas normales y, en consecuencia, estén expuestos al desarrollo de fatiga muscular cuando se producen pequeños aumentos adicionales en la carga ventilatoria (18,118,123).

La resistencia ventilatoria suele determinarse en términos de máxima ventilación sostenible (MVS), o fracción de la MVV que puede sostenerse durante 15 minutos o más. Los sujetos normales tienen valores de MVS entre el 60 y el 80% y en los pacientes con EPOC la MVS es igual o, incluso, mayor (18,33). No obstante, los valores absolutos de MVV y, por lo tanto, de MVS están marcadamente disminuidos en la EPOC. En un estudio (80) el valor medio de la MVV en 8 sujetos normales era de 146 l/min, mientras que en 16 enfermos con EPOC era de 55 l/min.

Mientras que en los individuos sin patología respiratoria el principal factor determinante de la MVV es la fuerza de los músculos respiratorios (79), en la EPOC es la conductancia de las vías aéreas, aunque los parámetros de fuerza muscular respiratoria (PI max, PE max y RMS) juegan también un papel importante (80). Los llamados tests de resistencia de hiperventilación se basan en la capacidad de disminuir la presión parcial de CO₂ en el aire espirado mediante hiperventilación voluntaria; se postula que, a diferencia de la MVV, la hiperventilación sostenida está limitada sobre todo por la capacidad de trabajo aeróbico de los músculos respiratorios. En un estudio comparativo de pacientes con EPOC y sujetos normales se encontró que en los primeros la hiperventilación mantenida conseguía menor grado de descenso en la presión parcial de CO₂ del aire espirado y, a diferencia de los individuos normales, la tentativa se acompañaba de signos de fatiga muscular en el EMG del diafragma y de los músculos intercostales (139). La conclusión de este trabajo es que en los enfermos con EPOC la capacidad para disminuir la presión de CO₂ en el aire espirado y, por consiguiente, la PaCO₂ no está exclusivamente limitada por la alteración en los intercambios, sino que también interviene, en mayor o menor medida, el desarrollo de fatiga de los músculos respiratorios.

De la misma manera que ocurría en sujetos normales, en la EPOC la aproximación más directa para estudiar la resistencia y la fatiga de los músculos respiratorios es la determinación de la fuerza y la duración de la contracción diafragmática. Bellemare y Grassino (54,55) demostraron en sujetos normales que el ITT di crítico por encima del cual se producía fatiga diafragmática tenía un valor de 0,15 a 0,20. La reserva funcional de los individuos normales era amplia, ya que el ITT di basal medio en los sujetos de su serie era de 0,02, de

forma que debía aumentar de 8 a 10 veces para que se alcanzara el umbral de la fatiga (54). En la EPOC uno de los componentes del ITT di, la relación T_i/T_{tot} , suele tener valores inferiores que en los sujetos normales (123,138), debido a que el tiempo espiratorio se alarga. Sin embargo, el otro componente ($P_{di}/P_{di\ max}$) suele estar muy por encima de las cifras de normalidad; por un lado, la presión necesaria para la inspiración a volumen corriente (P_{di}) está aumentada a consecuencia del mayor trabajo respiratorio que debe desarrollarse; por otra parte, las presiones máximas que pueden generar los músculos respiratorios y, concretamente, la $P_{di\ max}$, están disminuidas (43,137) por causa de la hiperinsuflación y quizás también (en algunos pacientes) por la existencia de una debilidad muscular generalizada (16,18,19). Para determinar la influencia de T_i/T_{tot} y $P_{di}/P_{di\ max}$ en la producción de fatiga muscular en la EPOC, los mismos Bellemare y Grassino (140) estudiaron a un grupo de 20 pacientes en condiciones basales y a 5 de ellos, además, mientras modificaban voluntariamente su patrón respiratorio con el objeto de alcanzar valores de ITT di del orden de los que constituyen el umbral de la fatiga en personas normales (0,15-0,20). En situación basal, el ITT di de los 20 pacientes tenía un valor medio de 0,05, aunque había una amplia variación interindividual (valores extremos de 0,01 a 0,12). En los 5 pacientes que modificaron su patrón ventilatorio para incrementar voluntariamente el ITT di se detectaron, desde el comienzo, signos en el EMG diafragmático de que estaban realizando un esfuerzo fatigante. El valor medio del ITT di durante el esfuerzo fue de 0,17, aunque uno de los pacientes sólo alcanzó 0,08. Las conclusiones de los autores, en resumen, fueron que el umbral de la fatiga es similar en pacientes con EPOC y en sujetos normales, aunque la reserva funcional de los primeros es nitidamente inferior: sólo pueden

aumentar 3 veces su ITT di basal para alcanzar el umbral de la fatiga, mientras que las personas normales pueden incrementarlo de 8 a 10 veces. Es decir, pequeños cambios en el patrón ventilatorio (aumento del $Ti/Ttot$) o incrementos también escasos en el trabajo respiratorio (incremento de $Pdi/Pdi\ max$), como puede ocurrir en el curso de una infección bronquial aguda, son capaces de colocar a los enfermos con EPOC en situación potencial de fatiga de los músculos respiratorios (140).

Aunque los trabajos de Bellemare y Grassino sobre el ITT di en sujetos normales (54,55,56) y en enfermos con EPOC (140) han marcado un hito en la fisiopatología de los músculos respiratorios y constituyen en la actualidad una referencia obligada en todos los estudios al respecto, posteriormente se han realizado pocos trabajos similares. En uno de ellos (141) se encontró que el valor crítico del ITT di era de 0,20, aunque había algunas diferencias metodológicas con los estudios de Bellemare y Grassino. En otra serie (142) el ITT di basal de 8 pacientes con EPOC era de 0,06, prácticamente idéntico al de los enfermos estudiados por Bellemare y Grassino.

Los estudios acerca de los factores determinantes de la sensación de disnea en personas normales son muy numerosos; no ocurre así en los pacientes con EPOC, en los cuales se ha investigado, sobre todo, si la percepción sensorial de las cargas ventilatorias añadidas está atenuada. Otra cuestión teóricamente importante como es la relación entre sensación de disnea y fatiga muscular respiratoria, ha sido poco investigada en estos enfermos.

Con respecto al primer punto, durante cierto tiempo se ha considerado un hecho probado que en los pacientes con EPOC la percepción de cargas resistivas añadidas estaba mitigada, como expresión de

un proceso de adaptación a unas resistencias de la vía aérea crónicamente elevadas (91,114,143). En un estudio de sujetos normales, y pacientes con asma bronquial y con EPOC (114) a los que se aplicaban cargas resistivas externas, se encontró que tanto la detección del umbral como la estimación de magnitud de la sensación respiratoria eran similares en los normales y en los asmáticos; por el contrario, en los sujetos con EPOC el umbral de detección estaba aumentado, mientras que la estimación de magnitud era menor para una carga determinada. Es decir, en los enfermos con obstrucción crónica de las vías aéreas estaría alterada la percepción de cambios en la resistencia de dichas vías aéreas, no ocurriendo así en los portadores de un asma bronquial, en los que el grado de obstrucción muestra oscilaciones agudas. En un trabajo posterior, el mismo grupo de trabajo (143) intentó comprobar si la causa de esta respuesta mitigada de los pacientes con EPOC ante las cargas ventilatorias se debía a que el nivel de fuerza muscular desarrollado era menor o si se trataba de anomalías específicas en la sensación respiratoria. Los resultados de esta serie volvieron a poner de manifiesto una menor intensidad de la sensación de disnea en los pacientes con EPOC que en un grupo de individuos normales para una determinada carga; por el contrario, la presión inspiratoria medida en la boca era similar en ambos grupos, así como la percepción de fuerza muscular respiratoria durante maniobras estáticas. Para los autores, estos datos sugieren que el mecanismo de adaptación en los pacientes con EPOC se lleva a cabo a través de alteraciones en el procesamiento de la información sensorial por parte del sistema nervioso central (143).

Los resultados de estos trabajos (114,143) tienen una relevancia clínica potencialmente grande: la incapacidad de los enfermos

con EPOC para detectar incrementos en la resistencia de las vías aéreas podría condicionar el desarrollo de hipoventilación alveolar durante episodios de broncoespasmo o de infección ventilatoria (144). No obstante, otros estudios han puesto en entredicho las conclusiones del referido grupo de trabajo. Por una parte, Ward y Stubbing (145) comparan la intensidad de la sensación de disnea ante cargas resistivas en voluntarios normales y pacientes con EPOC, no encontrando diferencias entre ambos grupos cuando se corrigen el factor edad y el patrón respiratorio. En la misma línea están los resultados de un estudio realizado en nuestro servicio (146), en el que no se encuentran diferencias en el umbral de detección de la disnea ante cargas resistivas entre sujetos normales y pacientes con asma bronquial y con EPOC.

Las aparentes discrepancias entre los trabajos citados acerca de si en los enfermos con EPOC se produce o no un mecanismo de adaptación ante los aumentos de la resistencia de las vías aéreas, pueden resolverse a la luz de los datos aportados por un interesante estudio (147) sobre la magnitud de la sensación percibida por sujetos normales a los que se aplican cargas externas antes y después de aumentar subrepticamente la resistencia del circuito. Los autores no encuentran diferencias significativas en la magnitud percibida de la carga entre las dos situaciones excepto (en el límite de la significación estadística) con las cargas añadidas más pequeñas. Extrapolando sus resultados con personas normales a las que se les incrementan artificialmente las resistencias, a los pacientes con EPOC y resistencias intrínsecamente elevadas, aventuran la hipótesis siguiente: ante un aumento de la carga ventilatoria, se produciría un proceso de adaptación al cabo de cierto tiempo (un paciente con EPOC se adaptaría a su

nivel basal de obstrucción); sin embargo, la percepción de cargas adicionales (del incremento agudo de las resistencias en un enfermo con EPOC que sufre una crisis de broncoespasmo) no estaría atenuada excepto, quizás, en el caso de cargas muy pequeñas, cercanas al nivel basal de estimulación.

La segunda cuestión relevante acerca de la sensación de disnea en la EPOC es la que hace referencia a las relaciones entre dicha sensación de disnea y la fatiga de los músculos respiratorios. Ya se ha comentado que en individuos normales el conjunto de datos disponibles parece señalar que la fatiga global de los músculos inspiratorios (pero no específicamente la fatiga del diafragma) puede influir per se en la sensación de esfuerzo y de disnea (102,103,105,106,107), de manera que suele encontrarse una relación entre la sensación respiratoria ante cargas externas y la presión de los músculos inspiratorios medida en la boca (PI) o en el esófago (Ppl), aunque no así con la presión transdiafragmática (Pdi). En los pacientes con EPOC esta cuestión ha sido objeto de muy pocos estudios. Ya se ha citado también el trabajo de Rochester y Braun (104) sobre pacientes con EPOC y otros procesos patológicos respiratorios, en los que desaparecía la sensación de disnea coincidiendo con el cese de la actividad eléctrica del diafragma cuando se los sometía a ventilación mecánica. Grassino y cols. (148), por el contrario, encuentran poca relación entre la fatiga del diafragma y la sensación de disnea, en pacientes con EPOC a los que someten a cargas ventilatorias y a tests de esfuerzo. Kongragunta y cols. (149), por su parte, estudian a enfermos con EPOC a los que aplican cargas resistivas y someten a ejercicio en bicicleta ergométrica hasta que la sensación de disnea los obliga a detenerse. Durante el ejercicio en bicicleta, no encuentran signos de fatiga diafragmática

a pesar de que todos los pacientes tenían un grado máximo de disnea; por el contrario, mientras respiraban con resistencias externas añadidas había signos de fatiga diafragmática en todos los casos.

Como resumen de estos estudios, al igual que en las personas normales, en los enfermos con EPOC no se encuentra una relación constante entre la sensación de esfuerzo y la fatiga del diafragma. Sin embargo, no hay estudios acerca de si existe dicha relación con los parámetros que reflejan la fatiga global de los músculos inspiratorios (PI, Fp1).

IMPLICACIONES CLINICAS Y TERAPEUTICAS DE LA ALTERACION DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS EN LA EPOC

Ya se ha hecho referencia previamente a la importancia de la fatiga de los músculos respiratorios en el desenlace de la tentativa de desconexión de la ventilación mecánica y en la limitación al esfuerzo en pacientes con EPOC. No obstante, quizás la cuestión con implicaciones clínicas y terapéuticas potenciales más importantes es si la fatiga de los músculos respiratorios contribuye, por una parte a la hipercapnia crónica que se produce en los pacientes con EPOC evolucionada y, por otro lado, si constituye un factor determinante en las agudizaciones de la insuficiencia respiratoria crónica en dichos pacientes.

La disminución de la fuerza (debilidad) de los músculos respiratorios puede dar lugar a **retención crónica de CO₂**, incluso sin que exista aumento del trabajo respiratorio. Ello está bien documentado en pacientes con procesos neuromusculares crónicos (35), en los que se produce hipercapnia cuando las presiones inspiratorias máximas disminuyen hasta alcanzar valores inferiores a la mitad de los normales; en los mismos pacientes, asimismo, la intensidad de la retención de CO₂ es proporcional a la intensidad de la debilidad muscular respiratoria. Si la debilidad orgánica, crónica e irreversible, de los procesos miopáticos puede originar hipercapnia, la debilidad funcional y potencialmente reversible que define a la fatiga de los músculos respiratorios (3,15,52) podría, igualmente, producirla desde un punto de vista teórico. Tanto más si, como ocurre en la EPOC se acompaña de un aumento del trabajo respiratorio.

Los factores determinantes de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial están sintetizados en la ecuación respiratoria: $P_aCO_2 =$

$k \cdot V_{CO_2}/V_A$, donde k es una constante de proporcionalidad, V_{CO_2} es la producción de anhídrido carbónico y V_A la ventilación alveolar. Si se presupone constante la V_{CO_2} , la hipercapnia puede considerarse equivalente a hipoventilación alveolar. Como $V_A = V_E - V_D$ (donde V_E es la ventilación global y V_D la ventilación del espacio muerto), una disminución de la ventilación alveolar puede deberse a disminución de V_E (como podría ser el caso de la debilidad o fatiga de los músculos respiratorios) y/o a un aumento del V_D , como ocurre en los procesos que cursan con alteración del cociente ventilación-perfusión. En la EPOC, desde un punto de vista meramente conceptual, es obvio que se producen desigualdades de la relación ventilación-perfusión con aumento del V_D y este es el factor primario en la producción de hipercapnia (150). No obstante, por acción de la musculatura respiratoria puede tener lugar una hiperventilación compensadora (aumento de V_E) que mantenga una ventilación alveolar adecuada y, por tanto, una $P_a CO_2$ dentro de límites normales. De hecho, los pacientes con EPOC en estado estable suelen tener una V_E normal o aumentada (120,151) y, a pesar de ello, algunos tienen una hipercapnia crónica. La cuestión que se plantea a renglón seguido es si la fatiga de los músculos respiratorios, de manera directa o indirecta, contribuye a que no pueda mantenerse el mecanismo de compensación hasta el punto que asegure cifras normales de $P_a CO_2$. Roussos (152) es el autor de una atractiva y elaborada hipótesis que, en síntesis, establece que la hipercapnia de la EPOC es, en una fase inicial, consecuencia de alteraciones en el patrón ventilatorio que tienen la finalidad de proteger a los músculos respiratorios de la fatiga, sin que se produzcan cambios en la V_E ; en un estadio posterior, si llega a producirse fatiga muscular, disminuiría la V_E y aumen-

taría el grado de hipercapnia. Desarrollando someramente esta teoría, una determinada VE puede conseguirse mediante contribuciones variables del volumen corriente (V_t) y de la frecuencia respiratoria (f), ya que $VE = V_t \cdot f$. El respirar con un V_t pequeño supone una maniobra favorable para los músculos inspiratorios ya que implica, por una parte, menor desventaja mecánica (menor desviación de la longitud de reposo muscular), por otro lado que la presión inspiratoria (al tener que desplazar un menor volumen) sea menor y, por último, una duración inferior de la contracción (un menor T_i) siempre que el flujo se mantenga constante. Sin embargo, para conservar la misma VE con un V_t más bajo debe aumentar la frecuencia respiratoria, lo cual da lugar a un aumento funcional del espacio muerto (concretamente, de la relación V_t/V_D), con el consiguiente incremento en la Pa_{CO_2} . En un estadio posterior, cuando se produce un descenso de la VE con aumento adicional de la Pa_{CO_2} , Roussos especula con que el factor determinante podría ser una disminución de las órdenes motoras (es decir, fatiga central), con la finalidad de preservar la integridad de los músculos respiratorios (152).

La hipótesis de Roussos se apoya en los resultados de estudios comparativos entre pacientes con EPOC normocápnicos e hipercápnicos. En uno de ellos se encontró que los enfermos hipercápnicos tenían una VE similar a los normocápnicos, pero menor V_t y mayor frecuencia respiratoria (120); en otro, la hipercapnia se asociaba con una VE significativamente más baja (151). Es decir, los resultados de cada uno de estos trabajos reflejarían las dos fases de afectación de la musculatura respiratoria propuestas por Roussos (152).

A pesar de la indudable brillantez especulativa de la citada hipótesis, los datos objetivos acerca de si en la EPOC en estado esta-

ble existe fatiga crónica de los músculos respiratorios son contradictorios y, en el mejor de los casos, se trata de datos indirectos. En una serie de pacientes con EPOC (19), aquellos cuya PI max estaba por debajo de la mitad de los valores normales tenían hipercapnia manifiesta (Pa CO₂ de 50 mm Hg o mayor) y, por otro lado, el 44% de la variación en la Pa CO₂ se debía a la PI max. En otra serie de 242 pacientes con EPOC (153) los autores miden las resistencias pulmonares (RL) como expresión de la carga ventilatoria y la PI max, que reflejaría la reserva de fuerza muscular inspiratoria. El índice RL/PI max estaba en relación con la Pa CO₂, de manera que los pacientes con hipercapnia tenían valores de dicho índice de 0,4 o mayores. Este hallazgo parece sugerir que la combinación de disminución de la fuerza muscular inspiratoria y elevación de las resistencias pulmonares daba lugar a retención de CO₂, quizás como resultado de fatiga muscular crónica. En resumen, los estudios citados (19,153) demuestran que en la EPOC hay una relación entre la alteración de la musculatura respiratoria y la hipercapnia crónica; no obstante, no aportan datos objetivos acerca de que los pacientes hipercápnicos tengan fatiga de los músculos respiratorios y, por otro lado, los casos con mayor alteración muscular suelen ser también los más afectados desde el punto de vista mecánico (con mayor grado de obstrucción y de hiperinsuflación) y de los intercambios, por lo que es difícil establecer el papel preciso de los músculos respiratorios en la génesis de la hipercapnia.

Otros datos, también indirectos a favor de que la obstrucción de las vías aéreas puede dar lugar a hipercapnia a través de la producción de fatiga de los músculos inspiratorios, provienen de estudios experimentales en los que se somete a voluntarios normales a cargas resistivas externas hasta la extenuación (154); al final de la

prueba los sujetos mostraban signos clínicos de fatiga (respiración paradójica) acompañados de desaturación de O₂ y de retención de CO₂ y, por otro lado, la resistencia ventilatoria estaba en relación directa con la fuerza de los músculos inspiratorios evaluada por la PI max.

Por último, quizás los argumentos de más peso a favor de que en la EPOC puede haber un estado de fatiga crónica de los músculos respiratorios proceden de trabajos en los que se evalúan los efectos del descanso intermitente de la musculatura inspiratoria con respiradores de presión negativa externa tipo coraza. En una serie de pacientes con EPOC avanzada, al cabo de un período medio de cinco meses de aplicar esta modalidad terapéutica durante 4 a 10 horas al día, la Pa CO₂ había disminuido de 54 a 45 mm Hg y se había producido un aumento significativo de las presiones musculares máximas inspiratorias y espiratorias (155). En otro trabajo posterior (156) se evaluaba el efecto del descanso de los músculos respiratorios mediante la aplicación de respiradores de presión negativa externa durante períodos de tiempo corto (3 a 6 horas al día durante tres días consecutivos) en pacientes con EPOC avanzada, en comparación con un grupo control de pacientes con un grado comparable de afectación pulmonar. Se comprobó que el descanso de la musculatura respiratoria se traducía en aumento de las presiones musculares (PI max y PE max), de la máxima ventilación sostenible y de la Pa O₂, mientras que la Pa CO₂ disminuía significativamente en los pacientes hipercápnicos; en el grupo control no hubo ningún cambio significativo en los citados parámetros. Los resultados de estos estudios sí constituyen un argumento, indirecto pero importante, a favor de la existencia de fatiga crónica de los músculos respiratorios, sobre todo porque otros parámetros de función pulmonar (como los que reflejan el grado de obstrucción y de hiperinsuflación) no cambiaban tras las

sesiones de descanso (156), por lo que solo es posible atribuir el descenso de la Pa CO₂ a la mejoría de la función muscular respiratoria.

A pesar del acúmulo de datos indirectos existente, no hay evidencia objetiva de que los pacientes con EPOC en estado estable sufran fatiga de los músculos respiratorios. En este sentido, el previamente mencionado estudio de Bellemare y Grassino (140) pone de manifiesto que los pacientes con EPOC estabilizada respirando espontáneamente tienen un ITT di (aunque superior al de los sujetos normales) por debajo del establecido como umbral de la fatiga muscular y, además, no muestran signos de fatiga en el EMG diafragmático; por otro lado, el ITT di en los mismos pacientes estaba correlacionado significativamente con la resistencia de las vías aéreas, pero no así con la Pa CO₂. En otras series (142), también se ha encontrado que el ITT di de los enfermos con EPOC en fase intercrítica está situado en una zona no fatigante.

En la EPOC con insuficiencia respiratoria crónica agudizada, por el contrario, hay pocas dudas acerca de que uno de los principales factores que contribuyen a desencadenar la insuficiencia respiratoria es la fatiga muscular. En los enfermos estudiados por Cohen y cols. (73) se comprobó que la existencia de signos clínicos y electromiográficos de fatiga de la musculatura inspiratoria precedían al descenso del volumen minuto y al incremento de la Pa CO₂. El hallazgo de que los enfermos con EPOC agudizada a los que no se consigue desconectar de la ventilación mecánica tienen valores de P01 particularmente altos (81,157), es un índice de que tales pacientes están desarrollando un patrón respiratorio particularmente fatigante. No existen estudios en los que se determine el ITT di en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada debida a EPOC, debido a que dichos enfermos no



suelen estar en condiciones de realizar maniobras respiratorias forzadas. No obstante, recientemente se ha realizado una estimación indirecta del citado parámetro en dichos pacientes (158), basándose en los resultados de otros estudios y concluyéndose que el ITT di debe situarse en un valor aproximado de 0,27, muy por encima del establecido como umbral de la fatiga (0,15-0,20).

En definitiva, en la EPOC en estado estable hay datos indirectos de diversa índole a favor de que, en los pacientes hipercápnicos, puede haber un estado de fatiga muscular respiratoria crónica, aunque este hecho no se ha podido demostrar con parámetros directos y objetivos. Por el contrario, en los enfermos con EPOC agudizada suele poder comprobarse la existencia de fatiga la cual, probablemente, constituya uno de los factores determinantes de la insuficiencia respiratoria aguda.

El capítulo de las medidas terapéuticas encaminadas a mejorar la función de los músculos respiratorios en la EPOC se encuentra en pleno desarrollo en la actualidad. Con contadas excepciones, hasta hace pocos años el tratamiento de la EPOC se basaba exclusivamente en intentar mejorar el grado de obstrucción, prevenir las complicaciones y tratar, con medidas conservadoras o con ventilación mecánica, los episodios de agudización de la insuficiencia respiratoria. Aunque la disminución del grado de obstrucción y de hiperinsuflación actúa indirectamente sobre la función de los músculos respiratorios, al disminuir el trabajo que deben desarrollar y mejorar sus condiciones mecánicas, ambos fenómenos son en gran parte irreversible en la EPOC.

Con respecto al tratamiento directamente dirigido a mejorar la función muscular puede dividirse, esquemáticamente, en cuatro apartados: proporcionar un aporte energético adecuado (en los casos en que

esté previamente comprometido), los fármacos que (presuntamente) actúan sobre la contractilidad muscular, el entrenamiento y el descanso de la musculatura respiratoria.

En cuanto al primer apartado, la normalización del balance hídrico y electrolítico, el aporte de O₂ y la mejoría de la función circulatoria pueden ayudar a reestablecer el equilibrio entre demandas y suministros de energía a la musculatura respiratoria (52). Dentro de este apartado, el capítulo de los aportes nutritivos merece una mención especial. Ya se ha referido que algunos autores encuentran en un subgrupo de pacientes con EPOC una disminución de la fuerza muscular inspiratoria mayor de la que podría esperarse por la hiperinsuflación (16,18,19). Basándose en este hecho y en estudios clínicos (79) y necrópsicos (136) de sujetos desnutridos sin patología respiratoria, especulan con que la desnutrición debe influir en la debilidad muscular generalizada que observan en algunos pacientes con EPOC y bajo peso corporal. Aunque es evidente que los pacientes manifiestamente desnutridos deben recibir aportes suplementarios, no está claro hasta qué punto éste es un problema frecuente en la EPOC, ni tampoco el impacto de dicha medida sobre la función de los músculos respiratorios. En un estudio reciente (159) no se encuentran diferencias en los parámetros de función muscular respiratoria entre pacientes con EPOC bien nutridos y desnutridos; por otro lado, el aporte nutritivo suplementario no produjo cambios en los índices de fuerza muscular de los pacientes con EPOC y desnutrición.

El capítulo de la farmacoterapia de los músculos respiratorios, como corresponde a su incipiente estado de desarrollo, es también un tema sujeto a amplias discrepancias. La teofilina, una metilxantina extensamente empleada en la EPOC por su acción broncodila-

tadora, es el fármaco sobre el que hay un cuerpo de doctrina más amplio. En estudios experimentales (160,161), así como en sujetos normales (162) y en pacientes con EPOC (163) se ha encontrado que la teofilina, a dosis que producen niveles séricos dentro del margen terapéutico, da lugar a un aumento de la fuerza del diafragma, mientras que sobre la fatiga de dicho músculo tiene efectos profilácticos (retrasa su aparición) y terapéuticos (acelera su desaparición). Con respecto al mecanismo de actuación de la teofilina, se especula con un efecto de dicho fármaco sobre el metabolismo del calcio (161,163). Los autores piensan que, al igual que el miocardio pero al contrario que los restantes músculos esqueléticos, la contracción del diafragma es dependiente de la concentración extracelular de calcio y que la teofilina incrementaría la entrada del mismo a través de la membrana celular. Sin embargo, en otros trabajos no se ha encontrado ninguna acción significativa de la teofilina sobre los músculos respiratorios de voluntarios normales (164) y pacientes con EPOC (149). Uno de los autores más escépticos respecto a la utilidad clínica de la presunta acción de las teofilinas sobre los músculos respiratorios es Moxham (165), entre cuyos argumentos críticos no falta la alusión a que ha sido fundamentalmente un solo grupo de trabajo (160,161,162, 163) el que ha encontrado tales efectos beneficiosos. El citado Moxham (165) opina que la acción muscular de las teofilinas es escasa y dosis-dependiente por lo que al tratarse además de drogas con un margen terapéutico estrecho, su utilidad clínica es mínima o nula.

En estudios aislados se ha encontrado también un efecto inotrope positivo sobre los músculos respiratorios de otros fármacos como la cafeína (también una metilxantina) (102), estimulantes beta-adrenérgicos como la terbutalina (166) y la digoxina (167). En el caso

de la digoxina, su presunta acción sobre el diafragma es utilizada por los autores (167) para apoyar su hipótesis acerca de las similitudes funcionales entre dicho músculo y el miocardio.

El entrenamiento de la musculatura respiratoria plantea una serie de cuestiones previas conceptuales. En primer lugar, si es aplicable a los músculos respiratorios (que se están "entrenando" de por vida) lo que a los restantes músculos esqueléticos. En segundo lugar, y en el supuesto de que en la EPOC exista un estado de fatiga crónica (155,156), si es factible el entrenamiento de unos músculos fatigados. Por último, problemas metodológicos: si se evalúa la respuesta a los programas de entrenamiento a través del cambio en los parámetros de fuerza y de resistencia de los músculos respiratorios, hay que tener en cuenta el factor aprendizaje; si la respuesta se mide mediante tests de esfuerzo global, es necesario considerar que en la limitación al ejercicio físico intervienen otros factores, como los cardiovasculares y la fatiga de los músculos de las piernas (93,99). Para terminar con las cuestiones metodológicas, las diversas técnicas de entrenamiento empleadas, así como las diferencias en el tiempo de aplicación de dichas técnicas y en la selección de los pacientes, hacen muy difícil la comparación de los resultados de las series publicadas sobre este tema.

Los métodos de entrenamiento de la musculatura respiratoria se clasifican, de una forma probablemente artificial, según estén encaminados a incrementar la fuerza o la resistencia muscular. El entrenamiento de la fuerza de los músculos respiratorios se lleva a cabo realizando maniobras inspiratorias y espiratorias estáticas (contra una vía aérea ocluida) máximas repetidas (168). El entrenamiento de resistencia admite tres modalidades: la hiperventilación isocápnica voluntaria (168), la aplicación de cargas resistivas inspiratorias

(169) y la carga inspiratoria de umbral (77), además del ejercicio físico global, que constituye un procedimiento inespecífico de entrenamiento de resistencia muscular respiratoria. Aunque en la mayoría de los trabajos citados, tanto en voluntarios normales (168) como en pacientes con EPOC (77,169) se comprueba mejoría de los parámetros de fuerza y de resistencia de los músculos respiratorios, lo variable de la respuesta, así como los problemas metodológicos antes mencionados, hacen pensar a autores como Moxham (76) que "el entrenamiento de los músculos respiratorios es difícil, sus beneficios es posible que sean pequeños y es improbable que el entrenamiento específico de los músculos respiratorios ocupe un lugar en el manejo de la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada".

El descanso de la musculatura respiratoria, mediante respiradores de diverso tipo, probablemente constituya la modalidad terapéutica más prometedora. En la insuficiencia respiratoria aguda debida a EPOC, cuando fracasan las medidas conservadoras está indicada la ventilación mecánica, a través de un tubo endotraqueal o de traqueostomía (158), generalmente con respiradores volumétricos. La finalidad de la ventilación mecánica en esta situación patológica es doble: por un lado, dar tiempo a que se solucione el factor desencadenante de la agudización; por otra parte, permitir el descanso de una musculatura respiratoria fatigada (158). Los criterios para indicar la ventilación mecánica en un paciente agudizado con EPOC suelen ser clínicos y gasométricos, no utilizándose índices objetivos de fatiga por su excesiva complejidad en un contexto clínico crítico. Por el contrario, y ya se ha comentado con anterioridad, la medida de la P_{O_1} se ha propuesto como un parámetro válido para predecir el probable desenlace de la tentativa de desconexión del respirador (81,157).

El descanso intermitente, generalmente en el ámbito ambulatorio, de los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC avanzada en fase estable, constituye una modalidad terapéutica en pleno desarrollo. Su presupuesto teórico es que en dichos enfermos puede existir un estado de fatiga crónica de los músculos inspiratorios que, de otra forma, no tendrían tiempo suficiente para recuperarse porque deben trabajar frente a una carga aumentada de manera continua durante toda la vida. Si la fatiga sobreviene cuando las demandas de energía por parte del músculo son superiores a los suministros (3,15), el descanso de dicho músculo da lugar a una disminución del gasto (y, por tanto, de las demandas) energético, reestableciéndose así el balance.

Los respiradores utilizables para la ventilación intermitente a largo plazo pueden ser de dos tipos: los de presión negativa externa tipo tanque ("pulmón de acero") o coraza dan lugar a valores de presión alveolar inspiratoria por debajo de la presión atmosférica; los de presión positiva en la vía aérea originan durante la inspiración una presión alveolar superior a la atmosférica (170). Con respecto a los respiradores de presión negativa externa, el primero en ser ampliamente utilizado fue el respirador tipo tanque o "pulmón de acero", cuyo empleo se remota a la poliomielitis epidémica de los años 50 (171). Posteriormente se han desarrollado otros procedimientos para la ventilación con presión negativa, como las corazas (torácica o toracoabdominal) y el respirador tipo "poncho" (170). El mecanismo de funcionamiento es similar en todos los tipos: consiste en originar una presión negativa (inferior a la atmosférica) entre el respirador y la pared externa del tórax, de manera que la caja torácica se desplaza hacia fuera, creándose una presión alveolar negativa que propicia la inspiración. En general, con estos respiradores la espiración es pasiva y se

lleva a cabo por la acción de la recogida elástica pulmonar; no obstante, también puede producirse una presión positiva espiratoria para aumentar el flujo (170). Los respiradores de presión positiva en la vía aérea, que son los habitualmente utilizados en la insuficiencia respiratoria aguda, suelen requerir la práctica de una traqueostomía para su empleo ambulatorio, lo que constituye un factor limitante de gran importancia. Sin embargo, las investigaciones sobre el síndrome de apneas durante el sueño han dado lugar al desarrollo de las mascarillas de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), cuya aplicación está comenzando a sobrepasar los límites de la patología obstructiva durante el sueño (171).

A raíz del amplio uso de los respiradores tipo tanque en la era de la poliomielitis, las indicaciones de la ventilación intermitente (habitualmente nocturna) domiciliaria, a través de respiradores de diverso tipo, se fueron extendiendo a otros procesos que originaban debilidad de los músculos respiratorios, como las secuelas de lesiones medulares (172) y otros procesos neuromusculares (173), así como a la insuficiencia respiratoria secundaria a alteraciones de la caja torácica del tipo de la cifoescoliosis y la toracoplastia (174, 175). Globalmente considerados, los resultados a corto plazo de estos estudios muestran una mejoría inmediata de los parámetros gasométricos ($P_a O_2$ y $P_a CO_2$) (174,175). A largo plazo, después de períodos prolongados de ventilación nocturna, los pacientes muestran mejoría subjetiva de la disnea durante el día y las cifras de $P_a O_2$ y $P_a CO_2$, también durante la respiración espontánea, mejoran significativamente con respecto a las existentes antes de instaurar el programa de ventilación domiciliaria (173).

En la EPOC en fase estable, la ventilación mecánica para proporcionar descanso intermitente a los músculos respiratorios ha sido, hasta la fecha, un procedimiento terapéutico poco investigado. Ya se ha hecho referencia a algunos trabajos al respecto (155,156) que demostraban cómo la ventilación intermitente durante períodos de tiempo prolongados (155) y breves (156) aplicada a enfermos hipercápnicos con EPOC estabilizada, daba lugar a mejorías significativas en los parámetros gasométricos y en los índices de fuerza y de resistencia muscular respiratoria, sin que se produjeran cambios en los volúmenes pulmonares y en el grado de obstrucción que permitieran atribuir la mejoría a factores otros que los musculares. En el primero de estos trabajos (155) se pudo observar, por otro lado, que la ventilación intermitente a largo plazo daba lugar a una muy importante disminución del número de días de hospitalización por año. En el segundo estudio citado (156) se comprobó que la mejoría producida por el descanso de los músculos respiratorios desaparecía al cabo de pocos días de suspender su aplicación, lo que hace pensar que esta modalidad terapéutica, si se confirma su utilidad, debe emplearse de forma crónica. Recientemente se han estudiado, en pacientes con EPOC avanzada en fase estable, procedimientos de ventilación externa más sofisticados, como la aplicación de oscilaciones de alta frecuencia a la pared torácica (142), encontrándose mejoría gasométrica y disminución del ITT di durante los períodos de ventilación mecánica con respecto a los valores previos.

En el momento actual se están llevando a cabo en diversos centros (entre ellos, en el Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla) estudios encaminados a confirmar la utilidad del descanso intermitente de los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC avanzada. Recientemente, PT Macklem ha hecho referencia a la importan-

cia potencial de estos trabajos estimando que, de confirmarse su utilidad, aproximadamente 100.000 pacientes en EEUU podrían beneficiarse de esta modalidad terapéutica, lo que constituye un número tres veces mayor que el de los enfermos sometidos a diálisis crónica (176).

OBJETIVOS E HIPOTESIS
DE TRABAJO

Este trabajo se ha realizado de forma prospectiva, a lo largo de cinco años. Su objetivo genérico ha sido el estudio funcional del estado de la musculatura respiratoria en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para llevarlo a cabo, dicho estudio ha sido dividido en tres secciones.

SECCION I.- Su objetivo ha sido la evaluación de la fuerza de los músculos respiratorios en la EPOC (a través de la determinación de las presiones máximas medidas en la boca), así como el estudio de los factores funcionales que pueden condicionar la alteración de dicha fuerza, haciendo especial hincapié en las relaciones presión muscular-volumen pulmonar.

Nuestra hipótesis ha sido que mediante el estudio, a través de diversas vías, de la relación entre las presiones respiratorias y el grado de hiperinsuflación, podrían extraerse datos acerca del papel desempeñado por el incremento del volumen pulmonar en la patogenia de la alteración de los músculos respiratorios en la EPOC.

Los caminos que hemos seguido para intentar cumplir el objetivo y verificar la hipótesis han sido:

1.- Determinación de las presiones respiratorias máximas medidas en la boca (PI max, PE max) en los pacientes con EPOC en relación con un grupo de personas normales.

2.- Estudio de las relaciones presión muscular inspiratoria-volumen pulmonar, mediante:

- Corrección de los valores absolutos de PI max por el grado de hiperinsuflación (FRCr/TLCT), estableciendo un índice de fuerza muscular inspiratoria (If) teóricamente independiente de la acción del volumen.

- Comparación de un grupo de pacientes con grados extremos de hiperinsuflación manifestados por una FRC real superior a la TLC teórica (EPOC tipo enfisema) con otro grupo (EPOC tipo bronquitis crónica) con grados menores de alteración de los volúmenes, con la finalidad de comprobar si la hiperinsuflación extrema, a través de la ley de Laplace, ejercía efectos adicionales sobre la alteración funcional de los músculos respiratorios.

- Establecer la existencia o no de correlación entre la PI max (el parámetro de referencia en esta sección I) y otros índices funcionales pulmonares.

3.- Evaluación de los efectos potenciales de factores metabólicos, como la PaCO₂, en la función de los músculos inspiratorios, mediante la comparación de dos grupos de pacientes con similar grado de afectación mecánica pero diferenciados por la existencia o no de hipercapnia.

SECCION II.- El estudio de los pacientes con EPOC englobados en esta sección ha tenido el objetivo de analizar los factores funcionales subyacentes al desarrollo de **fatiga de los músculos inspiratorios**, prestando especial atención a los índices que reflejan la fuerza (Pdi/Pdi max) y la duración (Ti/Ttot) de la contracción del diafragma.

Con este estudio hemos pretendido confirmar la hipótesis (54,55,140) de que los enfermos con EPOC tienen el umbral de la fatiga muscular inspiratoria al mismo nivel del índice tensión-tiempo del diafragma ($ITT_{di} = Pdi/Pdimax \cdot Ti/Ttot$) que las personas normales, así como cuantificar la contribución relativa de cada uno de los componentes del ITT_{di} a la fatiga del diafragma.

Hemos llevado a cabo el trabajo en esta serie de pacientes con EPOC analizando los parámetros ventilatorios y de presión muscular en condiciones basales, durante un esfuerzo respiratorio fatigante frente a una carga resistiva y al detectarse signos de fatiga muscular inspiratoria. La comparación de dichos parámetros en las tres situaciones descritas nos permitiría detectar aquellos que son más importantes (al menos como fenómenos acompañantes) en el desarrollo de fatiga.

SECCION III.- Su objetivo ha consistido en analizar los parámetros que detectan el estado de los músculos inspiratorios cuando los enfermos con EPOC alcanzan el umbral de la sensación de disnea, al respirar frente a cargas resistivas externas progresivas. El estudio tenía una doble vertiente: por un lado, comparar el comportamiento de los citados parámetros de función muscular en el umbral de la disnea y durante el desarrollo de fatiga; por otra parte establecer, mediante determinación de las presiones inspiratorias medidas en la boca (PI) y de las presiones transdiafragmáticas (Pdi), cuáles son los músculos o grupos musculares inspiratorios cuya actividad se relaciona más estrechamente con la producción de disnea. Marginalmente, en un grupo de sujetos normales de referencia, hemos intentado comprobar si los cambios en la función muscular inspiratoria que se producen en ellos al comenzar a percibir la sensación de disnea, son de la misma índole que los originados en los pacientes con EPOC.

Nuestras consideraciones apriorísticas han sido, en primer lugar, que las alteraciones en la función de los músculos inspiratorios probablemente sean cualitativamente similares en el desarrollo de fatiga y en el umbral de la disnea, aunque la intensidad de la alteración debe ser mayor en la primera de dichas situaciones (la

disnea sería un heraldo de la fatiga). Por otro lado, teníamos dudas acerca de si la determinación de las Pdi aportaría datos adicionales a la medida de las PI en la boca (técnicamente mucho más sencilla) con respecto a los cambios funcionales musculares subyacentes a la sensación de disnea.

Para desarrollar estos planteamientos iniciales hemos cuantificado, en los sujetos estudiados, las modificaciones producidas en los índices ventilatorios y de función muscular inspiratoria desde la situación basal hasta el umbral de la disnea, con especial referencia a los parámetros relacionados con la duración y la fuerza de la contracción de los músculos inspiratorios en general (T_i/T_{tot} , PI, PI max, ITT) y del diafragma en particular (T_i/T_{tot} , Pdi, Pdi max, ITT di).

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Hemos estudiado a 109 pacientes con EPOC y a 43 sujetos normales. El estudio ha sido dividido en tres secciones. En la sección I se han investigado las relaciones de las presiones respiratorias máximas con otros índices funcionales basales en 74 pacientes y 32 sujetos normales. La sección II está compuesta por 14 pacientes con EPOC estudiados basalmente y durante un esfuerzo respiratorio fatigante mediante aplicación de una carga resistiva. En la sección III se estudiaron 21 pacientes, en condiciones basales y al alcanzar el umbral de la sensación de disnea; en esta sección se compararon los datos de los pacientes con los de un grupo de 11 sujetos normales, que constituyen la referencia de normalidad en nuestro laboratorio en los estudios sobre la sensación de disnea.

Todos los pacientes con EPOC habían sido estudiados en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. El diagnóstico de EPOC se realizó de acuerdo con criterios clínicos, radiológicos y funcionales (177,178). Los criterios clínicos fueron la existencia de tos y expectoración crónicas y de disnea de esfuerzo continua. Los radiológicos, signos de hiperinsuflación con o sin signos de hipertensión arterial pulmonar precapilar. Por último, los criterios funcionales fueron la comprobación de obstrucción de las vías aéreas, manifestada por un índice de Tiffeneau (FEV1Z) inferior al 70%, así como de ausencia de reversibilidad con broncodilatadores de dicha obstrucción.

Se excluyeron aquellos pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas que, además, tuvieran cardiopatías izquierdas, alteraciones de la caja torácica (toracoplastia, cifoescoliosis) o

procesos neuromusculares crónicos. En el momento del estudio todos los enfermos se encontraban en fase de intercrisis y estaban administrándose la medicación broncodilatadora habitual. Todos los pacientes se prestaron voluntarios para el estudio tras ser informados.

Los 74 pacientes con EPOC estudiados en la sección I fueron separados en dos grupos, siguiendo los criterios clínicos y radiológicos de Nash, Briscoe y Cournand (179): se etiquetaron de EPOC tipo enfisema (tipo A) 17 enfermos y de EPOC tipo bronquitis crónica (tipo B) los 57 restantes.

El grupo control de la sección I estaba formado por 32 sujetos enviados al Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Universitario Virgen del Rocío para ser sometidos a evaluación funcional respiratoria previa a cirugía abdominal reglada. Todos se prestaron voluntarios para que se les ampliara el estudio previsto. Los 11 sujetos normales que constituyen el grupo de referencia de la sección III eran trabajadores del hospital los cuales, asimismo, se prestaron voluntarios para el estudio. A todos los individuos de ambos grupos se les realizó un breve cuestionario para excluir la existencia de enfermedades respiratorias.

METODOS

Todas las exploraciones se realizaron por la mañana, con el paciente sentado y respirando aire ambiente.

SECCION I.- En esta sección sólo se determinaron parámetros respiratorios en condiciones basales.

La espirografía se practicó en un espirógrafo de campana tipo Stead-Wells (Volumograph Mijnhardt) previamente calibrado con una jeringa de 5 litros. Se exigieron, como mínimo, tres curvas de capacidad vital forzada reproducibles, escogiéndose la mejor de ellas. Se determinaron la capacidad vital forzada (VC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), la relación porcentual entre el FEV1 y la VC (índice de Tiffeneau ó FEV1%) y el flujo máximo mesoespiratorio, entre el 25 y el 75% de la VC (MMEF). Todos los parámetros espirográficos fueron corregidos a temperatura corporal y presión saturada de vapor de agua (BTPS). Se emplearon como tablas de normalidad las de Kamburoff y se siguió la normativa propuesta por la Sociedad Española de Patología Respiratoria (180).

La capacidad residual funcional (FRC) se determinó en la mayoría de los casos mediante la técnica de dilución de helio en circuito cerrado, utilizando un espirógrafo Mijnhardt conectado a un analizador de helio UG-45. El tiempo mínimo de la prueba fue de 20 minutos, prolongándose en caso necesario hasta lograr la estabilización total de los valores; en el curso de la misma se realizaron tres maniobras de capacidad vital para mantener el nivel respiratorio. Una vez establecido el valor de FRC, la capacidad pulmonar total (TLC) se calculó sumándole la capacidad inspiratoria (IC) espirográfica. El volumen residual (RV) se estableció como la diferencia entre la TLC y

la VC. Alternativamente, se determinó la FRC pletismográficamente, como el volumen de gas intratorácico medido por el método de interrupción (181). Los volúmenes pulmonares estáticos también se corrigieron a BTFS. El grado de hiperinsuflación se cuantificó como la relación entre la FRC real y la TLC teórica (FRC_r/TLC_t).

Las resistencias de las vías aéreas (R_{aw}) se midieron en el lazo inspiratorio, a un flujo de 0,5 l/s, con el sujeto respirando a volumen corriente y a una frecuencia de 40 respiraciones por minuto inducida con un metrónomo, en un pletismógrafo de volumen constante Jaeger (920 litros). Se eligieron, como mínimo 10 curvas reproducibles y se halló la media de ellas, expresando el resultado en cm H₂O/l/s.

La gasometría arterial (sólo practicada a los pacientes) se efectuó con muestras de sangre procedentes de la arteria humeral o de la radial. La medida de P_{aO_2} , P_{aCO_2} y pH se llevó a cabo en dos analizadores de gases, Corning-168 y AVL-945.

Las presiones inspiratorias máximas se midieron en la boca, en el curso de esfuerzos inspiratorios máximos frente a una vía aérea ocluida mediante la interrupción eléctrica de una válvula conectada a la línea inspiratoria. Se utilizó un transductor de presión Jaeger y se exigió que la presión se mantuviera al menos durante un segundo, para efectuar la medida con la presión "meseta". Se determinaron las presiones inspiratorias máximas partiendo de RV ($PI_{max RV}$) y de FRC ($PI_{max FRC}$). En ambos casos se realizaron tres curvas que se inscribían en el eje Y de un aparato registrador X-Y, eligiendo la que mostrara valores de presión más altos y expresándola en cm H₂O.

Las presiones espiratorias máximas (PE_{max}) se midieron con la misma sistemática, durante esfuerzos espiratorios máximos frente a una vía aérea cerrada, partiendo de TLC. Para evitar el cierre de la

glotis, la válvula espiratoria tenía una pequeña fisura; por otro lado, se intentaba obviar la contribución de los músculos faciales a la presión espiratoria obtenida haciendo que el sujeto colocara sus manos sobre las mejillas en el curso de la maniobra.

Para corregir la PI max (FRC) por el grado de hiperinsuflación se calculó el índice de fuerza muscular inspiratoria (If) (40,43), como el producto de dicha presión por la relación FRCr/TLct (If = PI max FRC . FRCr/TLct).

Los tests estadísticos aplicados en esta sección fueron la t no pareada para la comparación de medias entre la serie de sujetos normales y el conjunto de pacientes con EPOC, el test de Mann et Whitney para el estudio comparativo entre los distintos grupos de pacientes con EPOC, así como el coeficiente de correlación (r) de Pearson.

SECCION II.- A los pacientes de la sección II se les practicaron las mismas exploraciones basales, con idéntica metodología, que a los de la sección precedente. Además, también en situación basal, se estudió el patrón ventilatorio y se midió la presión transdiafragmática durante la respiración normal (Pdi) y en el curso de maniobras inspiratorias máximas (Pdi max).

El patrón ventilatorio se determinó con el paciente respirando aire ambiente y conectado a un neumotacógrafo tipo Fleish. La señal del neumotacógrafo, integrada como volumen, se recogía en un registro X-Y en el que se anulaba el eje X, con una velocidad del papel de 25 mm por segundo. El paciente permanecía, respirando tranquilamente a través del neumotacógrafo, durante 15 minutos para conseguir la estabilización de los parámetros ventilatorios. A continuación se

registraba el espirograma durante 3 minutos. El volumen circulante (V_t) se calculó como la media de todos los valores registrados durante los 3 minutos. A partir del V_t y de la frecuencia respiratoria (f), calculada teniendo en cuenta la velocidad del papel, se obtuvo la ventilación por minuto ($VE = V_t \cdot f$). Por otra parte, se midieron también el tiempo inspiratorio (T_i) y el tiempo total (T_{tot}) de una respiración, calculados como la media de los obtenidos durante todo el registro. A partir de los valores de V_t , f , T_i y T_{tot} se determinaron el flujo medio inspiratorio (V_t/T_i) y la relación T_i/T_{tot} , para realizar el análisis de la ventilación según sus componentes de "driving" (V_t/T_i) y "timing" (T_i/T_{tot}), a través de la ecuación $VE = V_t/T_i \cdot T_i/T_{tot}$ (182).

Para medir la presión transdiafragmática se utilizaron dos sistemas de catéter con globo (de 10 cm de longitud), colocados uno de ellos en el tercio inferior del esófago (para medir la presión pleural) y otro en el estómago (para establecer la presión gástrica). Se comprobó que cada uno de ellos estaba correctamente situado mediante comprobación, por separado, de las presiones inspiratorias que registraban (negativa la P_{pl} y positiva la P_{ga}). Posteriormente se conectaron ambos catéteres a un transductor de presión diferencial Jaeger, que obtenía directamente la magnitud de la presión transdiafragmática (P_{di}). Para calcular la P_{di} el sujeto respiraba espontáneamente a volumen corriente durante 15 minutos, hallándose la media de los valores obtenidos una vez conseguida la estabilización.

La P_{di} max se determinó pidiendo al sujeto que realizara un esfuerzo inspiratorio máximo contra una vía aérea ocluida, partiendo de FRC. La maniobra se repitió, al menos, tres veces, con intervalos de 2 minutos entre cada una de ellas, eligiendo como P_{di} max el valor más alto obtenido. Las presiones transdiafragmáticas se expresaron en cm

H2O.

El índice tensión-tiempo del diafragma (ITT di) de Bellemare y Grassino (54) se calculó en condiciones basales como el producto de la relación $P_{di}/P_{di\ max}$ y el cociente T_i/T_{tot} ($ITT\ di = P_{di}/P_{di\ max} \cdot T_i/T_{tot}$).

Una vez determinados los parámetros basales, a los pacientes con EPOC que componen esta sección se les aplicó una resistencia externa constante, consistente en un cilindro de 12 mm de longitud y 4 mm de diametro interno, colocada en la línea inspiratoria; la resistencia de este dispositivo, a un flujo de 1 l/s, era de 45 cm H2O/l/s. En un registrador de 4 canales se recogían los parámetros ventilatorios y la P_{di} . Se exhortaba a los sujetos para que mantuvieran constante durante la prueba la P_{di} desarrollada desde el comienzo del test fatigante, sin intentar controlar de forma semejante ninguno de los parámetros ventilatorios. Fueron eliminados del estudio aquellos pacientes incapaces de mantener dentro de límites estrechos la P_{di} .

Se consideró que se había producido fatiga muscular y, por lo tanto, se dió por finalizada la prueba cuando, después de haberse mantenido constante desde el comienzo, se producía un descenso de la P_{di} , o bien cuando el paciente manifestaba que era incapaz de continuar.

Los parámetros analizados en situación basal (b), durante el esfuerzo fatigante (x) y en el momento de producirse fatiga de los músculos respiratorios (f) fueron los siguientes: V_t , f , VE , V_t/T_i , T_i/T_{tot} , $P_{di}/P_{di\ max}$ e $ITT\ di$. Durante el test fatigante se midieron estos parámetros en el registro minuto a minuto y cada uno de ellos se expresó como la media de todas las medidas (x). El tiempo de

resistencia (T_{lim}), expresado en minutos, se estableció desde el comienzo del test hasta que se detectó fatiga.

Los test estadísticos aplicados en esta sección fueron la t pareada y el test de Wilcoxon para la comparación de los parámetros citados en las tres situaciones referidas, así como el coeficiente de correlación (r) de Pearson.

SECCION III.- A los 21 pacientes con EPOC estudiados en esta sección les fueron efectuadas las mismas exploraciones basales que a los enfermos de la sección II: espirografía, determinación de volúmenes pulmonares estáticos (por dilución de helio y/o por el método de interrupción), resistencia de las vías aéreas por pletismografía, gasometría arterial, determinación de presiones inspiratorias medidas en la boca y presiones transdiafragmáticas con sistema de doble balón, así como el patrón de ventilación. Además, a los pacientes de este grupo les fue medida en la boca la presión de oclusión ($P_{0,1}$). A los 11 sujetos normales de referencia no se les practicó gasometría arterial, ni tampoco se les determinaron las presiones transdiafragmáticas ni la $P_{0,1}$.

La presión de impulsión se registró en los pacientes en la misma sesión que el estudio de la ventilación. Para ello, respiraban a través de un circuito dividido en línea inspiratoria y espiratoria por una válvula de doble vía cuya resistencia era de 0,5 cm H₂O/l/s a un flujo de 5 l/s. Además del neumotacógrafo conectado a la línea inspiratoria para la medición de los parámetros ventilatorios, en dicho circuito inspiratorio estaba intercalada una válvula de oclusión, que se accionaba de forma automática e inadvertida para el paciente al final de la espiración, de manera que permanecía cerrada al comienzo de la siguiente inspiración y durante los primeros 0,2-0,4 segundos de la

misma. La presión, registrada en la boca por detrás de la oclusión se medía con un transductor Jaeger y se recogía en un registro X-Y con una velocidad del papel de 40 mm/s. La $P_{0,1}$ se midió como la presión boca en los 100 primeros milisegundos después de la oclusión.

Cuando se les habían practicado todas las exploraciones basales, se aplicaba a los sujetos de esta sección una carga resistiva externa para establecer el umbral de la sensación de disnea. La resistencia consistía en un tubo de 3 cm de diámetro interno, con un diafragma en su interior. El explorador, mediante un mecanismo externo, podía colocar el diafragma en siete posiciones distintas, que disminuían progresivamente (desde la posición 1 a la posición 7) la luz del tubo. Este sistema, colocado en la línea inspiratoria, ofrecía una resistencia que oscilaba desde 0 (posición 1) a 7,6 cm H₂O/l/s (posición 7), a un flujo de 1 l/s. En los casos en que el sujeto no llegaba a percibir disnea con la resistencia máxima de este sistema, se colocaba un cilindro de 5 mm de diámetro interno y 12 mm de longitud, que ofrecía una resistencia de 15 cm H₂O/l/s a un flujo de 1 l/s.

Antes de conectarlos a la resistencia externa se pedía a los sujetos que señalaran el momento en que comenzaran a notar dificultad respiratoria. Una vez que empezaban a respirar a través del sistema descrito, este se colocaba en posición 1 (resistencia de 0 cm H₂O/l/s) durante 3 minutos, eliminándose del estudio a aquellos que referían disnea en estas condiciones; en caso contrario, se procedía a aumentar gradualmente la resistencia inspiratoria hasta que el individuo manifestara sensación de disnea. Cada posición del diafragma se mantenía durante 3 minutos y, una vez establecido el umbral, el explorador procedía a aumentar o disminuir aleatoriamente la

resistencia externa, exigiéndose que el individuo explorado experimentara disnea en todas las resistencias superiores al umbral y en ninguna de las inferiores.

La magnitud de la sensación de disnea en el umbral se establecía con la escala de Borg modificada (117), numerada del 0 ("ninguna dificultad respiratoria") al 10 ("máxima dificultad").

Los parámetros determinados a los pacientes con EPOC en situación basal (b) y al llegar al umbral de la disnea (u) fueron los siguientes: V_t , f , VE , V_t/T_i , T_i/T_{tot} , PI , PI/PI_{max} , ITT , P_{di} , $P_{di}/P_{di_{max}}$, ITT_{di} , $P_{O,1}$ y R_{aw} . En los individuos normales de referencia no se midieron la $P_{O,1}$ ni tampoco las presiones transdiafragmáticas y los parámetros derivados de ellas.

El estudio estadístico aplicado consistió en la t pareada y el test de Wilcoxon para comparar los citados parámetros en condiciones basales y en el umbral de la disnea.

RESULTADOS

SECCION I

De los 74 pacientes con EPOC estudiados en esta sección, 68 eran hombres y sólo 7 mujeres. La edad media era de $57,35 \pm 6,41$ años, con valores extremos de 40 y 75. El grupo control de 32 voluntarios normales estaba formado por 13 hombres y 19 mujeres, siendo su edad media de $34,64 \pm 11,75$ años y las edades extremas de 17 y 69 años.

En las tablas I y II aparecen los datos de la exploración funcional basal de los individuos normales. En las tablas III, IV y V se expresan los mismos parámetros del grupo de pacientes con EPOC, además de los datos de la gasometría arterial (que no se practicó en los sujetos normales). Los pacientes del 1 al 17 inclusive cumplían criterios clínicos y radiológicos de EPOC con predominio de enfisema. Del caso 18 al 74 (57 casos) se trataba de enfermos con EPOC tipo bronquitis crónica. A su vez, estos últimos se clasificaron en tres subgrupos, según el grado de afectación funcional: el grupo BC-I se caracterizaba por valores normales de VC (iguales o superiores al 80% de los teóricos) y constaba de 18 pacientes (del 18 al 35 inclusivos). El grupo BC-II estaba compuesto por 28 enfermos (del 36 al 63) con disminución de la VC pero sin retención de CO₂. Por último, los 11 pacientes del grupo BC-III (del 64 al 74, inclusivos) mostraban tanto descenso de la VC como hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg). En conjunto, los 74 pacientes con EPOC presentaban un cuadro funcional típico: obstrucción puesta de manifiesto por descenso del FEV₁ e incremento de las Raw, hiperinsuflación (con aumento de FRC y RV, así como del cociente FRCr/TLct) y alteración gasométrica manifestada globalmente por hipoxemia aislada de grado moderado.

Como era de esperar (tabla VI), los parámetros que miden el

grado de obstrucción (FEV1%, Raw) y la alteración de los volúmenes pulmonares (VC, FRCr/TLct), factores que caracterizan a las EPOC, muestran nítidas diferencias significativas al comparar a los pacientes con los sujetos normales. Con respecto a los parámetros de función muscular (tabla VI, figuras 1, 2 y 3) hay que destacar que las presiones espiratorias máximas son similares en los normales ($112,9 \pm 12,9$) y en los pacientes con EPOC ($109,0 \pm 17,6$). Por el contrario, las presiones máximas inspiratorias están claramente disminuidas en la EPOC. La PI max (RV) es de $76,6 \pm 19,3$ frente a valores de $97,2 \pm 10,8$ en los individuos normales ($p < 0,001$) y la PI max (FRC) de $63,3 \pm 19,1$, siendo los valores normales de $90,8 \pm 12,7$ ($p < 0,001$). Sin embargo, en el caso de la PI max (FRC) sus valores se hacían superponibles a los normales cuando se corregían por el grado de hiperinsuflación, expresando mediante el índice de fuerza (If) el producto de ambos parámetros: $If = PI \text{ max (FRC)} \cdot FRCr/TLct$. El If de los sujetos normales ($53,0 \pm 10,9$) y el de los pacientes con EPOC ($58,0 \pm 18,5$) no eran significativamente diferentes. Considerando como límites de normalidad del If en nuestra serie los valores de 31,2 y 74,8 (media \pm 2 D.E. de la serie de individuos normales), de los 74 casos de EPOC, 55 (74,3%) mostraban cifras de If dentro de los citados límites. En 12 casos (16,2%) el If estaba aumentado y en los 7 restantes (9,5%) sus valores eran inferiores a los normales. Estos 7 enfermos con If disminuido pertenecían a los grupos con mayor afectación funcional global (5 casos al grupo BC-II y 2 casos al grupo BC-III); por el contrario, de los 12 casos con valores super-normales de If, 6 de ellos eran pacientes del grupo BC-I (EPOC tipo bronquitis crónica con conservación de la VC) distribuyéndose los otros 6 por los restantes subgrupos.

Por otro lado, en la tabla VII puede observarse cómo existe una correlación significativa, en el grupo de 74 pacientes con EPOC, entre la PI max (FRC) y los parámetros que reflejan la alteración de los volúmenes como la VC ($p < 0,001$) y el índice FRCr/TLct ($p < 0,01$). Con respecto a los índices que miden la intensidad de la obstrucción, las presiones inspiratorias máximas están significativamente correlacionadas ($p < 0,01$) con las Raw inspiratorias; no ocurre así con un parámetro como el FEV1%, que refleja el grado de obstrucción espiratoria en una maniobra forzada. La correlación entre la PI max (FRC) y la PaCO₂ está en el límite de la significación estadística ($p < 0,05$). Por último existe una nítida relación ($p < 0,001$) entre las presiones inspiratorias y espiratorias máximas.

La comparación entre los pacientes con EPOC y predominio de enfisema (17 casos) y aquellos otros con predominio de la bronquitis crónica (57 casos) se expresa en la tabla VIII y en las figuras 4, 5 y 6. Con respecto a los volúmenes pulmonares, la VC ($p < 0,02$) y el grado de hiperinsuflación medido por la relación FRCr/TLct ($p < 0,05$) son algo superiores en el grupo de enfisematosos. De los parámetros que miden la intensidad de la obstrucción, el FEV1% es casi idéntico en ambos grupos, mientras que las Raw (inspiratorias) son más altas en el grupo de bronquíticos crónicos ($p < 0,05$). En cuanto a los datos gasométricos, el grado de hipoxemia y las cifras de PaCO₂ son mayores también en los bronquíticos, aunque sólo la PaCO₂ alcanza significación estadística frente a los valores obtenidos en los enfisematosos ($p < 0,02$). A pesar de las diferencias encontradas entre los dos grupos de pacientes en la mecánica y en los intercambios, los índices de función muscular son, todos ellos, similares en ambos grupos, tanto expresados en valores absolutos como corregidos por el grado de hiperinsuflación (If).

Hay que destacar que los pacientes con enfisema tenían, como valores medios, un peso corporal de $60,76 \pm 14,2$ kg para una talla de $1,66 \pm 0,10$ m, mientras que los enfermos con EPOC tipo bronquitis crónica tenían un peso de $69,28 \pm 15,6$ kg y una talla de $1,63 \pm 0,11$ m. El índice de masa corporal, obtenido al dividir el peso en kilogramos por la altura (en metros) al cuadrado, era significativamente mayor en los bronquíticos crónicos que en los enfisematosos, con valores de $25,87 \pm 3,40$ y $22,38 \pm 4,28$, respectivamente ($p < 0,002$).

El estudio comparativo, dentro de los pacientes con EPOC tipo bronquitis crónica, entre los subgrupos BC-II (VC disminuida pero PaCO₂ normal) y BC-III (VC baja y aumento de PaCO₂) se expresa en la tabla IX y en las figuras 7, 8 y 9. Como es lógico, se encuentran claras diferencias significativas en los parámetros gasométricos; los índices de obstrucción (FEV₁% y Raw) y la VC mostraban valores superponibles entre ambos grupos, mientras que la relación FRCr/TLcT era ligeramente superior en la BC-III, de $107,3 \pm 25,0$ frente a $91,5 \pm 15,8$ ($p < 0,02$). Todos los índices de función muscular fueron similares en ambos grupos. Es decir, dos grupos de pacientes con EPOC tipo bronquitis crónica, cuyas condiciones mecánicas (obstrucción y alteración de los volúmenes) eran superponibles, pero con alteraciones gasométricas de diferente intensidad, tenían el mismo grado de alteración muscular respiratoria.

SECCION II

Los 14 pacientes con EPOC que realizaron un esfuerzo fatigante mediante la aplicación de una carga resistiva externa de intensidad

progresiva eran todos hombres, con una edad de $57,2 \pm 9,8$ años (valores extremos de 37 y 71).

En las tablas X y XI pueden observarse los datos de la exploración funcional basal de los 14 pacientes. Como grupo se trataba de enfermos con un grado de obstrucción de moderado a intenso (FEV1% de $45,1 \pm 22,3$ y Raw de $4,65 \pm 1,93$), hiperinsuflación (FRC del 143,1% de su valor teórico) y una afectación gasométrica ligera, con PaO₂ de $73,3 \pm 9,7$ mm Hg y normocapnia. Sólo un paciente (nº 12) tenía retención de CO₂ en el momento de ser estudiado.

El tiempo límite de resistencia (T_{lim}) fue de $8,85 \pm 3,01$ minutos, con valores mínimo y máximo de 5 y 14 minutos, respectivamente.

En las tablas XII, XIII, XIV, XV, XVI y XVII, y en las figuras 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 se expresan los parámetros estudiados antes y a lo largo del proceso de producción de fatiga de los músculos respiratorios. Cada uno de estos índices se determinó basalmente (b), durante el esfuerzo (expresándose como x el valor medio durante la prueba) y al detectarse fatiga muscular (f), ya fuera por comprobación de un descenso de la Fdi y/o porque el sujeto fuese incapaz de continuar la prueba. Los resultados de la comparación entre las tres situaciones estudiadas con la t pareada y con el test de Wilcoxon fueron superponibles, con una muy ligera tendencia a una menor significación de las diferencias con el último de los citados, aunque en ninguno de los parámetros hubo cambios cualitativos de la significación.

Con respecto a los parámetros ventilatorios, el Vt (tablas XII y XVII, figura 10) aumenta significativamente durante el esfuerzo

fatigante ($p < 0,001$), para acercarse de nuevo a los valores basales cuando se detecta fatiga muscular. Por el contrario, no hay cambios en la frecuencia respiratoria (tablas XII y XVII, figura 11) en ninguna de las tres situaciones. El incremento de la ventilación por minuto (VE) durante la prueba ($p < 0,001$) se debe, por tanto, al aumento del V_t (tablas XIII y XVII, figura 12).

Los índices de la forma de ventilar se comportan de manera distinta entre sí. El flujo inspiratorio, o V_t/T_i (tablas XIII y XVII, figura 13), en su valor medio, es prácticamente idéntico en las tres situaciones, aunque existe una amplia variabilidad entre los pacientes. La duración de la inspiración, reflejada por el parámetro T_i/T_{tot} (tablas XIV y XVII, figura 14), sí aumenta significativamente ($p < 0,001$) durante el esfuerzo fatigante con respecto al valor basal (un 138%), manteniéndose elevada al detectarse la fatiga. Durante la aplicación de la carga resistiva el valor medio de la fracción T_i/T_{tot} era de $0,50 \pm 0,07$, lo que implica que la inspiración ocupaba la mitad del tiempo total, mientras que basalmente sólo representaba algo más de la tercera parte ($0,36 \pm 0,05$). Es de destacar que solo en un paciente ($n = 2$) no aumentó el valor de este índice durante la realización del test.

La relación entre la P_{di} y la $P_{di \max}$ (tablas XV y XVII, figura 15) aumentaba en los 14 pacientes durante la prueba, con un incremento medio (desde $0,14 \pm 0,06$ hasta $0,42 \pm 0,12$) del 300% y una indudable significación estadística ($p < 0,001$). En 9 pacientes la P_{di} representaba el 40% o más de la $P_{di \max}$ durante la aplicación de la carga resistiva, mientras que en los 5 restantes estaba por debajo de dicha cifra. Como era de esperar (ya que uno de los criterios para terminar la prueba fue la comprobación de un descenso de P_{di}), la $P_{di}/P_{di \max} (f)$ ($0,31 \pm 0,14$) era algo inferior a la $P_{di}/P_{di \max} (x)$

($p < 0,05$).

En cuanto al índice tensión-tiempo del diafragma, o ITT di (tablas XVI y XVII y figura 16), su valor medio basal era de $0,05 \pm 0,01$ y aumentaba hasta $0,20 \pm 0,06$ (un 400%) durante el esfuerzo fatigante ($p < 0,001$). A este hecho contribuía tanto el aumento de T_i/T_{tot} como, en mayor medida, el incremento de $P_{di}/P_{di \max}$. En todos los casos menos en uno (paciente nº 14) el ITT di (x) igualaba o superaba el valor de 0,15. Una vez detectada la fatiga, y al igual que ocurría con la relación $P_{di}/P_{di \max}$, el ITT di (f) disminuía significativamente ($p < 0,01$). No se encontró correlación entre los valores de ITT di (b) e ITT di (x) y el T_{lim} , ni tampoco entre dichos índices y los parámetros basales de función pulmonar como VC, FEV1 y Raw (tabla XVIII).

Los casos con $P_{di}/P_{di \max} > 40\%$ y aquellos que mostraban valores inferiores se estudiaron separadamente, para comparar en ambos grupos otros parámetros que pueden influir en el desarrollo de fatiga, como la duración de la inspiración (T_i/T_{tot}) y un índice indirecto de la intensidad del impulso respiratorio, como V_t/T_i . El cociente T_i/T_{tot} (x) (figura 17) era comparable en ambos grupos, pero V_t/T_i , expresado como relación basal/fatiga (figura 18), era superior en los casos con $P_{di}/P_{di \max}$ menor del 40% ($p < 0,01$). Es decir, los pacientes con menores aumentos de la P_{di} son también los que suelen tener valores de V_t/T_i más bajos al finalizar la prueba que en condiciones basales.

SECCION III

Los 21 pacientes con EPOC estudiados en el umbral de la disnea eran hombres, con $60,7 \pm 7,4$ años de edad media (extremos de 43 y 74 años). El grupo de 11 personas sanas, que en nuestro laboratorio constituye la referencia de normalidad en los estudios sobre la sensación de disnea, tenían una edad media claramente inferior, de $28,2 \pm 4,6$ años, con valores extremos de 23 y 37.

Los datos funcionales basales de los pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas figuran en las tablas XIX y XX. En los pacientes estudiados en esta sección, también puede observarse el patrón mecánico de obstrucción e hiperinsuflación, con ligera afectación gasométrica. Es de señalar que los valores medios de PI max eran ligeramente superiores que los de Pdi max ($77,7 \pm 21,1$ y $68,1 \pm 17,6$ cm H₂O, respectivamente), medidas ambas a FRC. En 14 de los 21 pacientes el valor de PI max era superior al de Pdi max.

Los parámetros determinados en situación basal y en el umbral de la disnea aparecen en las tablas XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI y XXVII y en las figuras 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31. La t pareada y el test de Wilcoxon obtuvieron resultados prácticamente idénticos en todos los parámetros estudiados.

En cuanto a los índices ventilatorios (tablas XXI y XXVII, figuras 19, 20 y 21), el Vt muestra cifras similares en las dos situaciones estudiadas, mientras que la frecuencia respiratoria y, como consecuencia, el VE son significativamente más bajos cuando los pacientes alcanzan el umbral de la disnea ($p < 0,01$).

El análisis del patrón de la respiración (tablas XXII y XXVII, figuras 22 y 23) pone de manifiesto un descenso del índice Vt/Ti ($p < 0,02$) desde la situación basal hasta el umbral de la disnea, mien-

tras que la duración de la inspiración con respecto al tiempo total (T_i/T_{tot}) es prácticamente idéntica en ambas situaciones, de $0,42 \pm 0,06$ y $0,43 \pm 0,06$.

Las presiones inspiratorias medidas en la boca, tanto en valores absolutos (PI) como en relación con la PI max, aparecen en las tablas XXIII y XXVII y en las figuras 24 y 25. Ambos parámetros se incrementan, en grado notable y en todos los pacientes, en el umbral de la disnea con respecto a los valores basales, con un aumento medio superior al 800% en ambos. La PI pasa de unos valores de $0,53 \pm 0,18$ a $4,54 \pm 3,85$ cm H₂O ($p < 0,001$) y la relación PI/PI max de $0,007 \pm 0,003$ a $0,059 \pm 0,051$ ($p < 0,001$).

En lo que respecta a las presiones transdiafragmáticas (tablas XXIV y XXVII, figuras 26 y 27), tanto la Pdi como el cociente Pdi/Pdi max aumentan de manera modesta (un 126%) pero bastante constante (en 17 de los 21 pacientes) desde la situación basal hasta que el paciente experimenta disnea. La Pdi basal es de $10,1 \pm 5,1$ cm H₂O, pasando a ser de $12,8 \pm 5,8$ ($p < 0,005$) en el umbral. Los valores de Pdi/Pdi max son de $0,15 \pm 0,08$ y $0,19 \pm 0,09$ ($p < 0,002$), respectivamente.

El índice tensión-tiempo realizado a partir de las presiones inspiratorias medidas en la boca ($ITT = PI/PI \text{ max} \cdot T_i/T_{tot}$) y el ITT diafragmático se expresan en las tablas XXV y XXVII y en las figuras 28 y 29. Como consecuencia del marcado incremento en el umbral de las PI medidas en la boca, el ITT (u) es también 8 veces mayor que el ITT (b), concretamente de $0,026 \pm 0,026$ frente a $0,003 \pm 0,001$ ($p < 0,0002$). El incremento del ITT di en el umbral es menor, pasando de $0,06 \pm 0,03$ a $0,08 \pm 0,04$ ($p < 0,003$). Es de señalar que sólo en un paciente (caso nº 1) el ITT di en el umbral de la disnea llega a sobrepasar el valor de

0,15.

La P01 (tablas XXVI y XXVII, figura 30) muestra valores superponibles en las dos situaciones estudiadas.

Las Raw (tablas XXVI y XXVII, figura 31), como es de esperar, son superiores en el umbral de la disnea obtenido mediante la aplicación de cargas resistivas que en condiciones basales ($p < 0,002$).

Los datos de la serie de sujetos normales de referencia (tabla XXVIII y figura 32) ponen de manifiesto un comportamiento similar de los parámetros estudiados en condiciones basales y en el umbral de la disnea que el mostrado por los pacientes con EPOC. Es de señalar que la disminución de la ventilación (VE) en el umbral ($p < 0,002$) tiene lugar, al contrario que en los enfermos, a expensas del Vt ($p < 0,01$), sin que se modifique significativamente la frecuencia respiratoria. También hay que reseñar el notable incremento experimentado en el umbral ($p < 0,006$) del ITT obtenido a partir de las presiones inspiratorias medidas en la boca, aproximadamente de un 400%. De la misma forma que ocurría en la EPOC, este incremento del ITT se debe por entero al aumento de la relación PI/PI max, ya que el cociente Ti/T_{tot} no se modifica.

TABLAS Y FIGURAS
DE RESULTADOS

TABLA I

SECCION I.- SUJETOS NORMALES

Parámetros funcionales basales: espirografia y volúmenes pulmonares.

Caso nº	VC	FEV1	FEV1%	MMEF	FRC	RV	TLC
1	105	105	82	107	74	100	91
2	114	111	88	107	119	97	110
3	107	102	82	99	89	104	112
4	109	111	86	112	113	113	112
5	90	91	86	92	95	130	100
6	94	88	76	75	95	127	108
7	97	105	77	111	81	99	101
8	87	89	85	95	93	137	112
9	107	109	83	116	108	118	118
10	88	94	88	108	103	140	108
11	112	100	73	70	97	128	112
12	83	85	92	106	111	117	110
13	104	91	74	60	103	135	110
14	92	91	84	91	124	163	114
15	118	112	78	91	128	108	122
16	109	107	76	75	127	121	123
17	95	95	80	90	83	88	99
18	102	101	78	90	110	127	119
19	119	123	90	129	85	83	112
20	100	96	80	105	112	141	114
21	100	100	80	90	91	108	100
22	116	109	80	79	109	161	134
23	99	99	83	97	116	143	113
24	95	96	90	109	113	156	115
25	100	99	85	106	100	137	111
26	86	88	88	79	100	110	108
27	111	108	85	115	140	150	137
28	100	87	75	71	108	92	99
29	107	109	87	115	132	138	115
30	88	96	94	111	94	100	89
31	107	105	85	105	109	119	112
32	92	90	89	113	129	157	127
X	101,0	99,7	83,1	97,5	105,9	123,3	111,4
DE	9,9	9,2	5,5	16,4	16,0	22,1	10,5

Todos los parámetros están expresados en % de sus valores teóricos.

TABLA II

SECCION I.- SUJETOS NORMALES

Parámetros funcionales basales: Índices de presión muscular y Raw

Caso nº	P _{Imax} RV	P _{Imax} FRC	P _{E_{max}} TLC	FRCr/TLCT%	I _f	Raw
1	107	102	111	42	43	2,9
2	85	73	-	52	38	2,6
3	105	105	126	58	61	1,8
4	106	106	126	54	57	2,3
5	104	95	125	52	49	1,4
6	106	101	118	55	56	0,8
7	106	96	120	49	47	1,1
8	107	99	-	51	50	1,6
9	101	92	115	60	55	1,3
10	92	77	-	58	45	1,7
11	87	77	-	56	43	2,9
12	101	72	-	59	43	1,3
13	108	108	126	55	59	2,5
14	108	96	-	69	66	1,7
15	107	101	130	72	72	1,5
16	96	109	96	55	60	0,9
17	105	77	104	46	35	1,0
18	82	77	111	63	49	1,0
19	82	82	122	49	40	1,1
20	106	107	130	64	68	1,2
21	84	82	95	52	42	0,9
22	78	69	87	61	42	1,1
23	86	81	107	66	53	1,4
24	75	71	105	64	46	0,9
25	102	100	130	56	56	1,1
26	83	82	97	-	-	1,5
27	108	106	111	79	80	2,0
28	93	84	107	58	48	1,0
29	100	96	90	72	69	1,1
30	104	92	128	51	47	1,2
31	110	104	111	58	60	1,0
32	86	86	109	74	64	1,7
X	97,2	90,8	112,9	58,4	53,0	1,48
DE	10,8	12,7	12,9	8,6	10,9	0,59

Presiones máximas expresadas en cm H₂O. Raw en cm H₂O/l/s.

TABLA III

SECCION I.- EPOC

Parámetros funcionales basales: espirografía y volúmenes pulmonares.

Caso nº	VC	FEV1	FEV1%	MMEF	FRC	RV	TLC
1	73	65	69	42	183	242	132
2	67	40	45	12	175	217	141
3	122	113	68	48	159	225	158
4	81	50	46	11	174	223	139
5	62	26	33	7	145	209	120
6	42	22	42	8	176	297	127
7	90	44	39	14	183	225	143
8	61	24	30	7	169	235	129
9	78	27	27	8	160	203	122
10	106	90	66	57	165	169	135
11	100	56	43	21	169	187	132
12	78	39	40	10	220	277	169
13	112	78	57	46	144	142	132
14	90	67	60	29	163	221	138
15	51	20	29	6	233	331	155
16	89	67	59	25	168	229	140
17	65	31	38	11	216	343	159
18	86	20	19	5	176	230	138
19	87	55	47	13	148	209	137
20	86	37	34	10	190	223	145
21	102	39	30	15	252	340	186
22	87	74	66	34	154	237	152
23	84	72	64	32	135	144	111
24	108	79	60	44	166	195	123
25	90	80	69	58	116	157	125
26	91	79	66	34	109	145	113
27	93	72	58	22	142	139	114
28	83	54	48	22	134	177	121
29	89	42	37	15	150	168	119
30	80	50	47	14	91	131	105
31	82	49	64	22	108	150	94
32	80	69	65	43	88	120	103
33	92	77	66	49	88	74	85
34	82	56	54	16	119	162	117
35	85	67	65	32	105	141	105
36	64	24	29	7	210	337	146
37	52	23	36	6	190	285	133
38	76	42	41	15	160	203	129
39	74	41	43	12	141	188	119
40	41	28	52	12	165	277	130
41	61	29	35	10	203	267	153
42	56	41	47	16	142	209	111
43	69	43	46	15	175	241	136
44	35	24	50	9	168	225	122
45	34	23	59	9	132	202	98

TABLA III (cont)

Caso nº	VC	FEV1	FEV1%	MMEF	FRC	RV	TLC
46	46	24	42	7	172	258	121
47	48	31	46	10	143	192	108
48	78	45	44	14	153	166	114
49	63	46	54	17	146	198	119
50	37	26	52	10	137	200	102
51	50	22	33	6	159	235	120
52	79	77	69	58	115	169	111
53	73	36	39	10	161	186	122
54	72	44	44	19	135	178	122
55	32	21	50	8	165	220	120
56	74	55	55	17	114	154	108
57	70	45	45	16	175	241	140
58	38	20	43	6	169	290	127
59	54	22	32	7	158	223	122
60	58	33	44	16	131	191	108
61	64	46	53	15	116	155	102
62	68	28	33	9	117	154	100
63	50	20	30	6	142	220	106
64	42	22	41	9	135	212	102
65	58	25	34	7	131	177	106
66	34	13	29	5	155	232	110
67	64	37	42	14	125	146	101
68	46	21	33	6	201	280	144
69	44	22	37	7	119	176	94
70	63	30	63	8	211	304	157
71	56	27	37	6	195	288	141
72	58	40	52	14	169	238	146
73	47	32	54	13	213	350	150
74	35	18	33	6	188	294	131
X	69,3	42,9	46,7	17,5	156,9	214,5	125,5
DE	20,9	20,8	12,7	13,8	32,1	57,2	17,7

Todos los parámetros expresados en % de sus valores teóricos.

TABLA IV

SECCION I.- EPOC

Parámetros funcionales basales: índices de presión muscular

Caso nº	PI max RV	PI max FRC	PE max TLC	FRCr/TLCt%	If
1	80	52	76	105	55
2	90	84	110	104	88
3	75	75	123	92	69
4	55	65	103	104	67
5	70	68	127	84	57
6	89	50	117	101	51
7	82	62	90	106	66
8	102	65	127	102	66
9	65	58	100	92	53
10	58	57	95	97	55
11	62	46	103	97	45
12	55	47	118	138	65
13	80	70	-	84	59
14	76	65	111	95	62
15	43	28	120	137	38
16	73	65	121	95	63
17	90	56	101	124	69
18	105	90	128	102	92
19	106	100	123	87	87
20	75	62	118	114	71
21	92	74	119	146	108
22	105	105	127	89	93
23	96	91	121	79	72
24	62	56	-	94	53
25	72	65	91	70	46
26	80	70	120	65	45
27	106	96	124	83	80
28	92	64	97	80	51
29	88	82	111	83	71
30	95	92	115	55	50
31	102	79	129	62	49
32	86	83	95	53	44
33	90	83	100	53	44
34	90	85	113	70	60
35	91	93	130	60	77
36	101	75	130	122	91
37	60	45	105	103	46
38	82	82	115	97	79
39	86	85	107	84	71
40	65	51	100	97	49
41	78	78	105	126	98
42	94	77	125	84	64
43	55	38	82	103	39
44	37	27	102	105	29
45	69	54	120	80	43

TABLA IV (cont)

Caso nº	PI max RV	PI max FRC	PE max TLC	FRCr/TLCt%	If
46	97	54	117	101	54
47	45	30	122	86	26
48	67	50	125	90	43
49	96	72	124	88	63
50	70	51	-	78	40
51	65	61	111	94	57
52	84	70	129	66	46
53	95	54	124	96	52
54	100	74	115	84	62
55	35	27	100	118	31
56	107	90	-	68	61
57	55	38	82	103	39
58	84	50	130	99	49
59	30	35	73	95	33
60	38	32	97	77	25
61	62	46	130	68	31
62	72	72	81	69	49
63	78	60	113	82	49
64	63	37	111	79	29
65	58	50	127	129	65
66	53	34	42	92	31
67	76	68	88	76	52
68	60	44	74	122	53
69	85	70	130	70	49
70	75	63	90	127	73
71	71	61	101	115	70
72	107	83	120	101	84
73	85	78	89	124	96
74	50	35	92	145	51
X	76,6	63,3	109,0	93,8	58,0
DE	19,3	19,1	17,6	21,4	18,5

Presiones musculares máximas expresadas en cm H₂O.

TABLA V

SECCION I. - EPOC

Parámetros funcionales basales: Raw y gasometría arterial.

Caso nº	Raw	PaO2	PaCO2	pH
1	1,6	91	34	7,47
2	5,1	65	43	7,40
3	6,8	75	36	7,46
4	1,2	82	36	7,43
5	5,0	77	41	7,44
6	4,7	77	35	7,45
7	5,3	68	31	7,42
8	4,5	68	43	7,43
9	3,8	72	35	7,42
10	0,8	85	33	7,43
11	2,4	78	31	7,50
12	3,9	74	40	7,40
13	1,9	87	37	7,43
14	1,6	72	33	7,46
15	3,5	55	56	7,42
16	1,9	70	35	7,45
17	3,2	-	-	-
18	4,6	60	45	7,42
19	2,2	75	42	7,42
20	3,6	66	33	7,45
21	2,8	86	34	7,45
22	2,1	67	34	7,38
23	1,5	82	36	7,45
24	2,4	87	35	7,44
25	3,7	84	36	7,45
26	3,6	-	-	-
27	1,7	71	32	7,50
28	2,7	70	39	7,43
29	2,6	83	35	7,48
30	4,3	72	37	7,41
31	3,5	56	37	7,43
32	5,1	75	39	7,42
33	1,8	76	33	7,42
34	3,8	78	37	7,43
35	2,6	85	42	7,38
36	4,6	63	44	7,41
37	4,5	62	42	7,42
38	6,1	71	42	7,45
39	2,6	75	32	7,45
40	4,0	-	-	-
41	3,7	83	41	7,41
42	5,2	77	35	7,42
43	3,7	-	-	-
44	4,8	73	40	7,43

TABLA V (cont)

Caso nº	Raw	PaO2	PaCO2	pH
45	9,0	73	40	7,42
46	10,0	76	42	7,45
47	6,4	55	36	7,49
48	5,0	58	43	7,43
49	3,6	65	43	7,46
50	8,7	70	42	7,42
51	7,1	-	-	-
52	1,9	75	41	7,43
53	2,7	66	44	7,40
54	5,5	83	36	7,43
55	4,9	74	40	7,43
56	3,5	70	35	7,43
57	3,8	-	-	-
58	11,0	64	40	7,43
59	4,3	60	41	7,44
60	4,9	66	38	7,42
61	3,6	92	35	7,42
62	7,0	-	-	-
63	4,1	57	45	7,41
64	10,0	35	61	7,40
65	4,3	67	47	7,39
66	5,2	49	59	7,35
67	4,5	62	57	7,43
68	3,7	61	50	7,44
69	7,3	60	49	7,41
70	4,0	48	48	7,43
71	5,5	58	46	7,44
72	4,1	63	46	7,45
73	4,0	43	51	7,41
74	6,0	68	50	7,37
X	4,27	70,0	40,4	-
DE	2,10	11,3	6,7	-

Raw en cm H2O/1/s. PaO2 y PaCO2 en mm Hg.

TABLA VI

SECCION I.- NORMALES-EPOC

Medias, D.E., estudio estadístico

Parámetro	NORMALES		EPOC
VC	101,0±9,9	p<0,001	63,3±20,9
FEV1%	83,1±5,5	p<0,001	46,7±12,7
Raw	1,48±0,59	p<0,001	4,27±2,1
FRCr/TLCt%	58,4±8,6	p<0,001	93,8±21,4
PI max (RV)	97,2±10,8	p<0,001	76,6±19,3
PI max (FRC)	90,8±12,7	p<0,001	63,3±19,1
PE max (TLC)	112,9±12,9	NS	109,0±17,6
I _f	53,0±10,9	NS	58,0±18,5



TABLA VII

SECCION I.- EPOC

Estudio estadístico. Coeficiente de correlación

<u>Parámetros</u>	<u>Significación</u>
PI max (FRC) - VC	p<0,001
PI max (FRC) - FRCr/TLCt	p<0,01
PI max (FRC) - Raw	p<0,01
PI max (FRC) - FEV1%	NS
PI max (FRC) - PaCO2	p<0,05
PI max (FRC) - PE max (TLC)	p<0,001

TABLA VIII

SECCION I.- EPOC (ENFISEMA-B. CRONICA)

Medias, D.E., estudio estadístico

Parámetro	ENFISEMA		B. CRONICA
VC	80,4±21,7	p<0,02	65,8±20,3
FEV1%	46,5±14,0	NS	46,8±12,4
FRCr/TLCt%	103,3±15,8	p<0,05	91,0±22,2
Raw	3,4±1,9	p<0,05	4,6±2,1
PaO2	74,7±8,9	NS	68,5±11,6
PaCO2	37,4±6,2	p<0,02	41,3±6,6
PI max (RV)	73,2±15,4	NS	77,6±18,1
PI max (FRC)	59,6±12,8	NS	64,4±16,9
PE max (TLC)	108,8±14,4	NS	109,1±16,3
If	60,5±11,2	NS	57,3±19,3

TABLA IX

SECCION I.- EPOC (BC-II - BC-III)

Medias, D.E., estudio estadístico

Parámetro	BC-II		BC-III
VC	57,7±14,8	NS	49,7±10,6
FEV1%	44,8±9,6	NS	41,4±10,6
FRCr/TLCt%	91,5±15,8	p<0,02	107,3±25,0
Raw	5,2±2,8	NS	5,3±1,9
PaO2	69,9±9,1	p<0,002	55,8±10,6
PaCO2	39,8±3,5	p<0,001	51,3±5,3
PI max (RV)	71,7±21,8	NS	70,7±17,7
PI max (FRC)	56,3±18,6	NS	56,6±17,5
PE max (TLC)	110,1±16,7	NS	96,7±25,5
If	50,7±18,3	NS	59,3±20,7

TABLA X

SECCION II.- EPOC

Parámetros funcionales basales: espirografía y volúmenes pulmonares

Caso nº	VC	FEV1	FEV1%	FRC
1	64	38	42	162
2	46	42	65	136
3	62	28	35	207
4	106	93	66	134
5	70	62	65	91
6	27	20	56	90
7	85	57	57	151
8	60	25	34	219
9	98	61	47	154
10	34	23	52	153
11	69	65	68	128
12	38	33	69	117
13	36	27	59	153
14	65	57	67	108
X	61,4	45,1	55,8	143,1
DE	22,8	22,3	12,2	35,6

Todos los parámetros expresados en % de sus valores teóricos.

TABLA XI

SECCION II.- EPOC

Parámetros funcionales basales: Raw, Pdi max, gasometría arterial

Caso nº	Raw	Pdi max	PaO2	PaCO2
1	5,9	61	-	-
2	3,5	35	-	-
3	6,0	51	67	42
4	2,6	56	90	40
5	3,0	70	76	41
6	5,3	50	61	44
7	3,3	84	82	42
8	6,4	44	78	44
9	1,6	72	72	35
10	9,0	51	73	40
11	3,2	70	75	35
12	5,7	76	56	55
13	5,2	40	84	41
14	4,5	91	66	43
X	4,65	60,8	73,3	41,8
DE	1,93	16,8	9,7	5,1

Raw en cm H2O/l/s. Pdi max en cm H2O. PaO2 y PaCO2 en mm Hg.

TABLA XII

SECCION II.- EPOC

Situación basal = esfuerzo = fatiga

Caso nº	Vt (b)	Vt (x)	Vt (f)	f (b)	f (x)	f (f)
1	462	842	776	17	17	16
2	316	420	346	24	24	23
3	422	573	571	19	23	19
4	460	920	544	18	24	32
5	454	700	334	12	14	28
6	580	683	556	10	14	9
7	399	750	631	21	29	26
8	381	1025	940	26	16	18
9	491	700	600	16	13	10
10	345	1440	1000	25	10	13
11	460	850	369	21	18	29
12	370	490	350	37	31	30
13	565	1070	906	13	12	16
14	411	535	403	24	25	27
X	437	786	595	20,2	19,3	21,1
DE	76	269	231	6,9	6,6	7,7

b = basal; x = esfuerzo; f = fatiga

Vt en cc.

TABLA XIII

SECCION II.- EPOC

Situación basal - esfuerzo - fatiga

Caso nº	VE(b)	VE(x)	VE(f)	Vt/Ti(b)	Vt/Ti(x)	Vt/Ti(f)
1	7,3	14,3	12,4	0,35	0,60	0,48
2	7,6	10,1	7,9	0,32	0,35	0,27
3	8,0	13,3	10,8	0,42	0,52	0,50
4	8,9	22,0	17,4	0,48	0,52	0,54
5	5,4	9,8	8,7	0,37	0,26	0,27
6	5,8	9,6	5,0	0,33	0,37	0,33
7	8,4	21,7	16,4	0,48	0,60	0,50
8	9,9	16,4	17,0	0,41	0,41	0,46
9	7,8	9,1	6,0	0,49	0,22	0,23
10	8,6	14,4	13,0	0,38	0,49	0,49
11	9,6	14,9	10,6	0,52	0,44	0,46
12	13,7	15,2	10,6	0,61	0,43	0,33
13	7,4	12,8	14,5	0,29	0,41	0,41
14	9,8	13,4	10,9	0,55	0,40	0,39
X	8,4	14,1	11,5	0,43	0,43	0,40
DE	2,0	4,0	3,9	0,09	0,10	0,10

b = basal; x = esfuerzo; f = fatiga

VE en litros. Vt/Ti en l/s.

TABLA XIV

SECCION II.- EPOC

Situación basal = esfuerzo = fatiga

Caso nº	Ti/Ttot(b)	Ti/Ttot(x)	Ti/Ttot(f)
1	0,33	0,42	0,47
2	0,42	0,42	0,46
3	0,33	0,41	0,39
4	0,40	0,59	0,63
5	0,26	0,54	0,33
6	0,29	0,42	0,33
7	0,45	0,60	0,56
8	0,38	0,59	0,58
9	0,41	0,49	0,44
10	0,36	0,45	0,38
11	0,31	0,57	0,50
12	0,36	0,49	0,48
13	0,37	0,59	0,55
14	0,37	0,44	0,39
X	0,36	0,50	0,46
DE	0,05	0,07	0,09

b = basal; x = esfuerzo; f = fatiga

TABLA XV

SECCION II.- EPOC

Situación basal - esfuerzo - fatiga

Caso nº	Pdi/Pdimax(b)	Pdi/Pdimax(x)	Pdi/Pdimax(f)
1	0,09	0,40	0,32
2	0,21	0,48	0,38
3	0,24	0,64	0,65
4	0,25	0,41	0,22
5	0,04	0,47	0,22
6	0,16	0,50	0,36
7	0,06	0,27	0,18
8	0,09	0,58	0,54
9	0,16	0,30	0,28
10	0,17	0,45	0,34
11	0,14	0,31	0,11
12	0,10	0,32	0,24
13	0,14	0,42	0,32
14	0,15	0,23	0,18
X	0,14	0,42	0,31
DE	0,06	0,12	0,14

b = basal; x = esfuerzo; f = fatiga

TABLA XVI

SECCION II.- EPOC

Situación basal = esfuerzo = fatiga

Caso nº	ITTdi(b)	ITTdi(x)	ITTdi(f)
1	0,03	0,17	0,15
2	0,09	0,20	0,17
3	0,08	0,26	0,25
4	0,10	0,24	0,14
5	0,01	0,25	0,07
6	0,04	0,21	0,11
7	0,02	0,16	0,10
8	0,03	0,34	0,31
9	0,06	0,15	0,12
10	0,06	0,20	0,12
11	0,04	0,17	0,05
12	0,03	0,15	0,11
13	0,05	0,24	0,17
14	0,05	0,10	0,07
X	0,05	0,20	0,14
DE	0,01	0,06	0,07

b = basal; x = esfuerzo; f = fatiga

TABLA XVII

SECCION II.- EPOC

Situación basal - esfuerzo - fatiga.
Medias, D.E., estudio estadístico.

Parámetro	BASAL		ESFUERZO		FATIGA
Vt	437±76	p<0,001	786±269	p<0,05	595±231
Frecuencia	20,2±6,9	NS	19,3±6,6	NS	21,1±7,7
VE	8,4±2,0	p<0,001	14,1±4,0	NS	11,5±3,9
Vt/Ti	0,43±0,09	NS	0,43±0,10	NS	0,40±0,10
Ti/Ttot	0,36±0,05	p<0,001	0,50±0,07	NS	0,46±0,09
Pdi/Pdimax	0,14±0,06	p<0,001	0,42±0,12	p<0,05	0,31±0,14
ITTDi	0,05±0,01	p<0,001	0,20±0,06	p<0,01	0,14±0,07

TABLA XVIII

SECCION II.- EPOC

Correlación ITT di

ITT di (b)	---	NS	---	Tlim	---	NS	---	ITT di (x)
ITT di (b)	---	NS	---	VC	---	NS	---	ITT di (x)
ITT di (b)	---	NS	---	FEV1	---	NS	---	ITT di (x)
ITT di (b)	---	NS	---	Raw	---	NS	---	ITT di (x)

b = basal; x = esfuerzo

TABLA XIX

SECCION III.- EPOC

Parámetros funcionales basales: espirografía, volúmenes y Raw

Caso nº	VC	FEV1	FEV1%	FRC	Raw
1	109	83	59	139	1,4
2	88	79	69	140	1,9
3	71	42	45	136	4,5
4	30	24	69	95	5,7
5	110	84	61	160	1,4
6	91	79	64	133	5,7
7	89	68	54	152	1,9
8	48	23	34	170	9,2
9	66	37	41	141	5,1
10	103	82	58	154	2,2
11	93	77	61	145	1,8
12	78	38	35	145	8,0
13	101	86	67	142	1,0
14	109	81	53	195	4,3
15	75	46	45	152	4,1
16	90	66	53	136	6,1
17	111	60	39	240	5,6
18	72	43	44	174	5,3
19	107	80	56	127	3,5
20	61	39	48	105	5,1
21	55	45	63	111	2,5
X	83,6	60,1	53,3	147,2	4,11
DE	22,7	21,6	11,9	32,6	2,26

VC, FEV1 y FRC expresados en % de sus valores teóricos.
Raw en cm H₂O/l/s.

TABLA XX

SECCION III.- EPOC

Parámetros funcionales basales: presiones musculares y gasometría arterial.

Caso nº	PI max	Pdi max	PaO2	PaCO2
1	60	49	62	51
2	92	48	56	48
3	54	64	66	60
4	89	62	86	40
5	87	63	77	36
6	54	51	76	40
7	71	64	69	45
8	58	60	83	39
9	55	54	78	41
10	74	75	87	37
11	92	92	64	44
12	67	70	80	38
13	128	96	80	41
14	45	38	71	39
15	95	95	68	44
16	63	56	83	40
17	72	58	70	45
18	102	103	74	43
19	81	75	68	36
20	110	78	-	-
21	83	80	-	-
X	77,7	68,1	73,6	42,5
DE	21,1	17,6	8,6	5,8

PI max y Pdi max en cm H2O. PaO2 y PaCO2 en mm Hg.

TABLA XXI

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea

Caso nº	Vt(b)	Vt(u)	f(b)	f(u)	VE(b)	VE(u)
1	615	432	32	31	19,7	13,4
2	940	760	16	13	15,0	9,9
3	687	614	25	22	17,0	13,5
4	508	462	20	16	10,1	7,4
5	800	1140	22	20	17,6	22,8
6	983	950	12	10	11,8	9,8
7	841	900	16	13	13,4	11,7
8	550	572	26	20	14,3	10,3
9	591	412	24	36	14,1	14,9
10	839	735	16	18	14,4	13,2
11	742	795	24	20	17,8	15,9
12	393	233	32	28	12,6	6,6
13	1080	1000	20	12	21,6	12,0
14	493	333	21	19	10,3	10,2
15	1125	991	12	12	13,5	11,9
16	714	554	20	17	14,2	9,4
17	1114	1266	22	20	24,5	25,3
18	716	771	21	16	15,0	12,4
19	875	653	24	20	21,0	13,1
20	685	987	16	10	10,5	9,9
21	692	830	28	20	19,4	16,6
X	761	733	21,4	18,7	15,4	13,1
DE	206	273	5,6	6,6	4,4	4,5

b = basal; u = umbral
 Vt en cc. VE en l.

TABLA XXII

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea

Caso nº	Vt/Ti(b)	Vt/Ti(u)	Ti/Ttot(b)	Ti/Ttot(u)
1	0,59	0,45	0,50	0,54
2	0,90	0,42	0,37	0,48
3	0,68	0,49	0,45	0,45
4	0,67	0,56	0,23	0,28
5	0,80	0,84	0,44	0,48
6	0,48	0,43	0,49	0,50
7	0,63	0,51	0,38	0,33
8	0,64	0,44	0,46	0,44
9	0,59	0,53	0,47	0,47
10	0,54	0,49	0,44	0,45
11	0,74	0,79	0,40	0,40
12	0,63	0,26	0,42	0,51
13	0,90	0,42	0,37	0,37
14	0,47	0,27	0,45	0,37
15	0,60	0,48	0,42	0,38
16	0,48	0,34	0,48	0,48
17	1,59	1,15	0,29	0,46
18	0,59	0,51	0,43	0,42
19	0,87	0,48	0,43	0,46
20	0,43	0,44	0,45	0,42
21	1,04	0,66	0,40	0,41
X	0,71	0,53	0,42	0,43
DE	0,26	0,24	0,06	0,06

b = basal; u = umbral

TABLA XXIII

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea

Caso nº	PI (b)	PI (u)	PI/PI _{max} (b)	PI/PI _{max} (u)
1	0,50	2,65	0,008	0,043
2	0,41	5,33	0,005	0,057
3	0,43	1,50	0,007	0,027
4	0,71	1,56	0,008	0,017
5	0,48	2,56	0,005	0,029
6	0,31	2,03	0,006	0,037
7	0,36	2,50	0,005	0,035
8	0,40	2,84	0,007	0,032
9	0,50	2,95	0,009	0,053
10	0,38	1,92	0,005	0,026
11	0,59	4,15	0,006	0,045
12	0,55	16,70	0,008	0,249
13	0,85	10,60	0,007	0,083
14	0,69	2,03	0,015	0,045
15	0,46	2,03	0,004	0,021
16	0,38	4,26	0,006	0,068
17	0,96	9,46	0,013	0,131
18	0,40	2,34	0,004	0,023
19	0,59	8,42	0,007	0,104
20	0,39	5,92	0,003	0,054
21	0,87	4,77	0,010	0,057
X	0,53	4,54	0,007	0,059
DE	0,18	3,85	0,003	0,051

b = basal; u = umbral
 PI en cm H₂O

TABLA XXIV

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea

Caso nº	Fdi (b)	Fdi (u)	Fdi/Pdimax(b)	Fdi/Pdimax(u)
1	9,3	17,6	0,19	0,36
2	11,7	12,0	0,24	0,25
3	3,1	6,7	0,05	0,10
4	16,5	20,1	0,26	0,34
5	4,3	7,2	0,07	0,11
6	5,8	8,5	0,11	0,16
7	5,6	5,3	0,09	0,08
8	19,9	18,2	0,33	0,30
9	4,8	6,1	0,07	0,11
10	7,7	8,2	0,10	0,11
11	18,1	22,7	0,20	0,25
12	4,2	5,2	0,07	0,08
13	6,2	10,3	0,06	0,11
14	6,1	6,7	0,16	0,18
15	12,9	10,3	0,14	0,11
16	13,0	15,0	0,23	0,27
17	17,6	16,0	0,30	0,28
18	13,0	21,0	0,13	0,21
19	8,4	18,3	0,11	0,24
20	12,8	20,1	0,16	0,26
21	11,2	12,8	0,13	0,15
X	10,1	12,8	0,15	0,19
DE	5,1	5,8	0,08	0,09

b = basal; u = umbral
Fdi en cm H₂O

TABLA XXV

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea

Caso nº	ITT(b)	ITT(u)	ITTdi (b)	ITTdi (u)
1	0,004	0,023	0,09	0,19
2	0,002	0,027	0,08	0,12
3	0,003	0,012	0,02	0,04
4	0,002	0,004	0,05	0,09
5	0,002	0,013	0,03	0,05
6	0,003	0,018	0,05	0,08
7	0,002	0,011	0,03	0,02
8	0,003	0,014	0,14	0,13
9	0,004	0,024	0,03	0,05
10	0,002	0,011	0,04	0,04
11	0,002	0,018	0,08	0,10
12	0,003	0,126	0,03	0,04
13	0,002	0,030	0,02	0,04
14	0,007	0,016	0,07	0,06
15	0,002	0,007	0,05	0,04
16	0,003	0,032	0,11	0,12
17	0,004	0,060	0,08	0,12
18	0,002	0,009	0,05	0,08
19	0,003	0,047	0,04	0,11
20	0,001	0,022	0,07	0,10
21	0,004	0,023	0,05	0,06
X	0,003	0,026	0,06	0,08
DE	0,001	0,026	0,03	0,04

b = basal; u = umbral

TABLA XXVI

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea

Caso nº	P0,1 (b)	P0,1 (u)	Raw (b)	Raw (u)	E. BORG (u)
1	1,7	1,5	1,4	8,5	2
2	2,4	2,6	1,9	17,3	2
3	2,7	1,7	4,5	5,6	2,5
4	1,1	1,1	5,7	7,2	2
5	0,9	1,0	1,4	3,1	1
6	0,5	0,5	5,7	4,5	2
7	2,7	2,5	1,9	5,3	2,5
8	2,5	2,3	9,2	10,1	2
9	2,7	1,8	5,1	6,5	2,5
10	0,8	1,4	2,2	3,5	2,5
11	2,9	2,8	1,8	3,4	2
12	2,6	3,7	8,0	34,0	4
13	1,0	1,2	1,0	5,3	2
14	1,1	1,4	4,3	6,1	1
15	3,7	3,8	4,1	7,5	1,5
16	1,5	2,0	6,1	17,5	5
17	3,7	4,3	5,6	9,1	2
18	2,0	1,8	5,3	7,0	2,5
19	1,7	2,0	3,5	10,1	4
20	2,3	2,0	5,1	17,9	2
21	1,8	1,5	2,5	3,4	2,5
X	2,02	2,04	4,11	9,19	-
DE	0,93	0,97	2,26	7,27	-

b = basal; u = umbral

P0,1 en cm H2O. Raw en cm H2O/l/s

TABLA XXVII

SECCION III.- EPOC

Situación basal - umbral disnea
Medias, D.E., estudio estadístico.

Parámetro	BASAL		UMBRAL
Vt	761±206	NS	733±273
Frecuencia	21,4±5,6	p<0,01	18,7±6,6
VE	15,4±4,4	p<0,01	13,1±4,5
Vt/Ti	0,71±0,26	p<0,02	0,53±0,24
Ti/Ttot	0,42±0,06	NS	0,43±0,06
PI	0,53±0,18	p<0,001	4,54±3,85
PI/PI _{max}	0,007±0,003	p<0,001	0,059±0,051
P _{di}	10,1±5,1	p<0,005	12,8±5,8
P _{di} /P _{di} _{max}	0,15±0,08	p<0,002	0,19±0,09
ITT	0,003±0,001	p<0,0002	0,026±0,026
ITT _{di}	0,06±0,03	p<0,003	0,08±0,04
P _{O,1}	2,02±0,93	NS	2,04±0,97
Raw	4,11±2,26	p<0,002	9,19±7,27

TABLA XXVIII

SECCION III.- NORMALES

Situación basal - umbral disnea
Medias, D.E., estudio estadístico.

Parámetro	BASAL		UMBRAL
Vt	760±291	p<0,01	566±225
Frecuencia	19,4±6,2	NS	18,6±6,4
VE	13,6±5,2	p<0,02	10,0±4,1
Vt/Ti	0,73±0,39	p<0,02	0,49±0,22
Ti/Ttot	0,44±0,04	NS	0,43±0,08
PI	0,31±0,09	p<0,005	1,44±1,40
PI/PImax	0,004±0,001	p<0,01	0,018±0,018
ITT	0,002±0,001	p<0,006	0,008±0,008
Raw	1,12±0,23	p<0,01	3,61±2,91

P. MUSCULAR NORMALES – EPOC

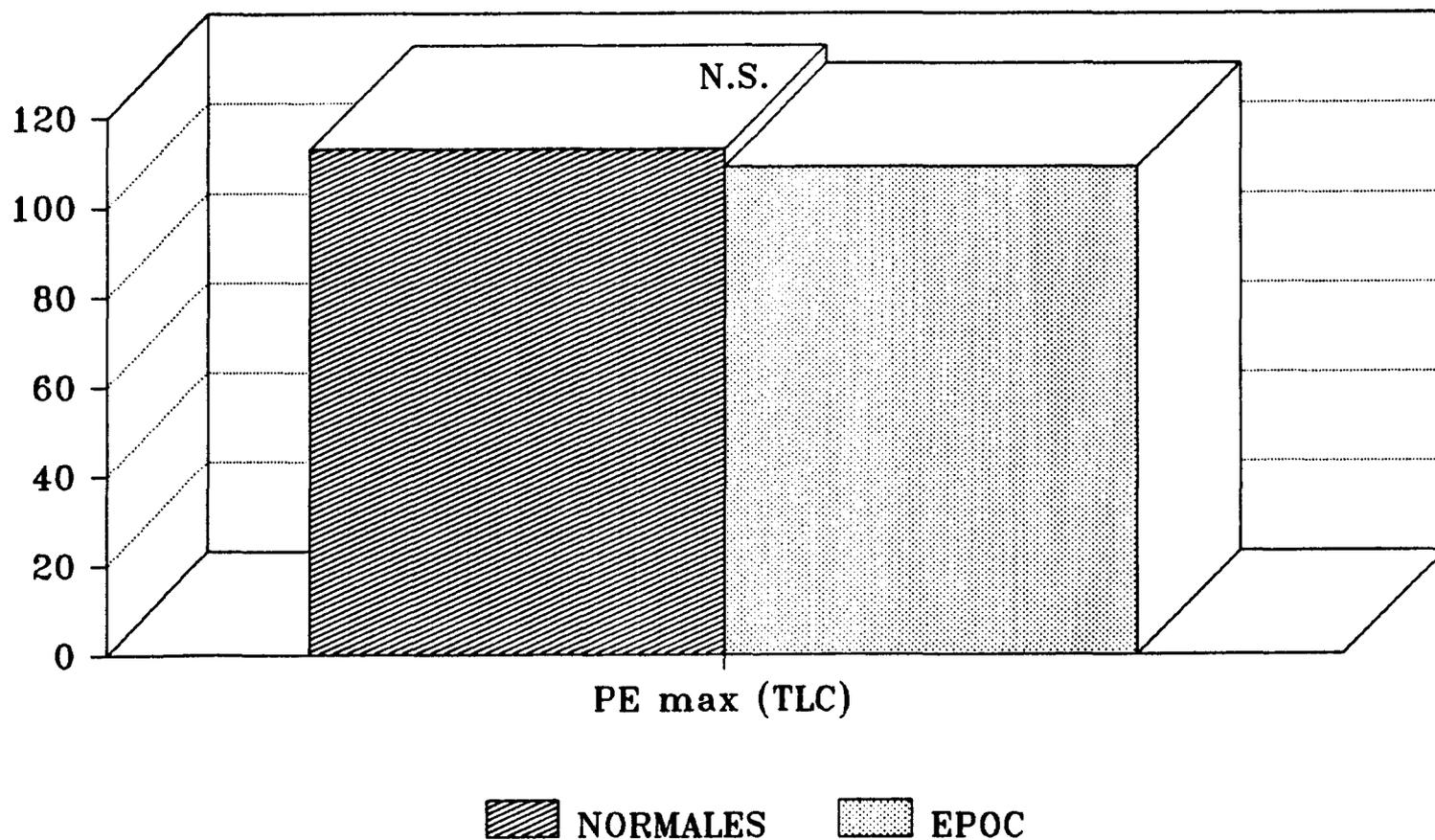


Figura 1

P. MUSCULAR NORMALES - EPOC

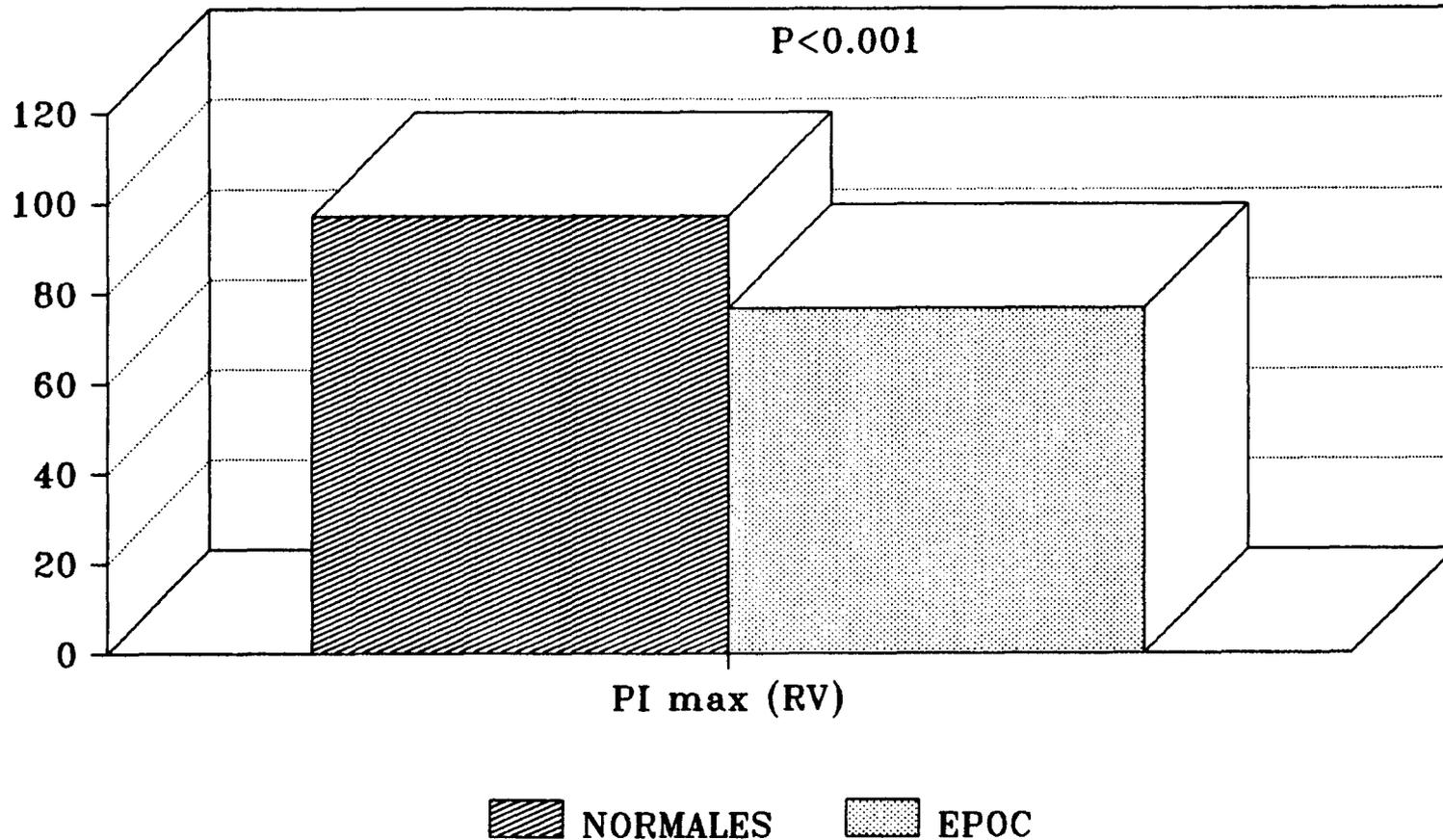


Figura 2

P. MUSCULAR – VOLUMEN

NORMALES – EPOC

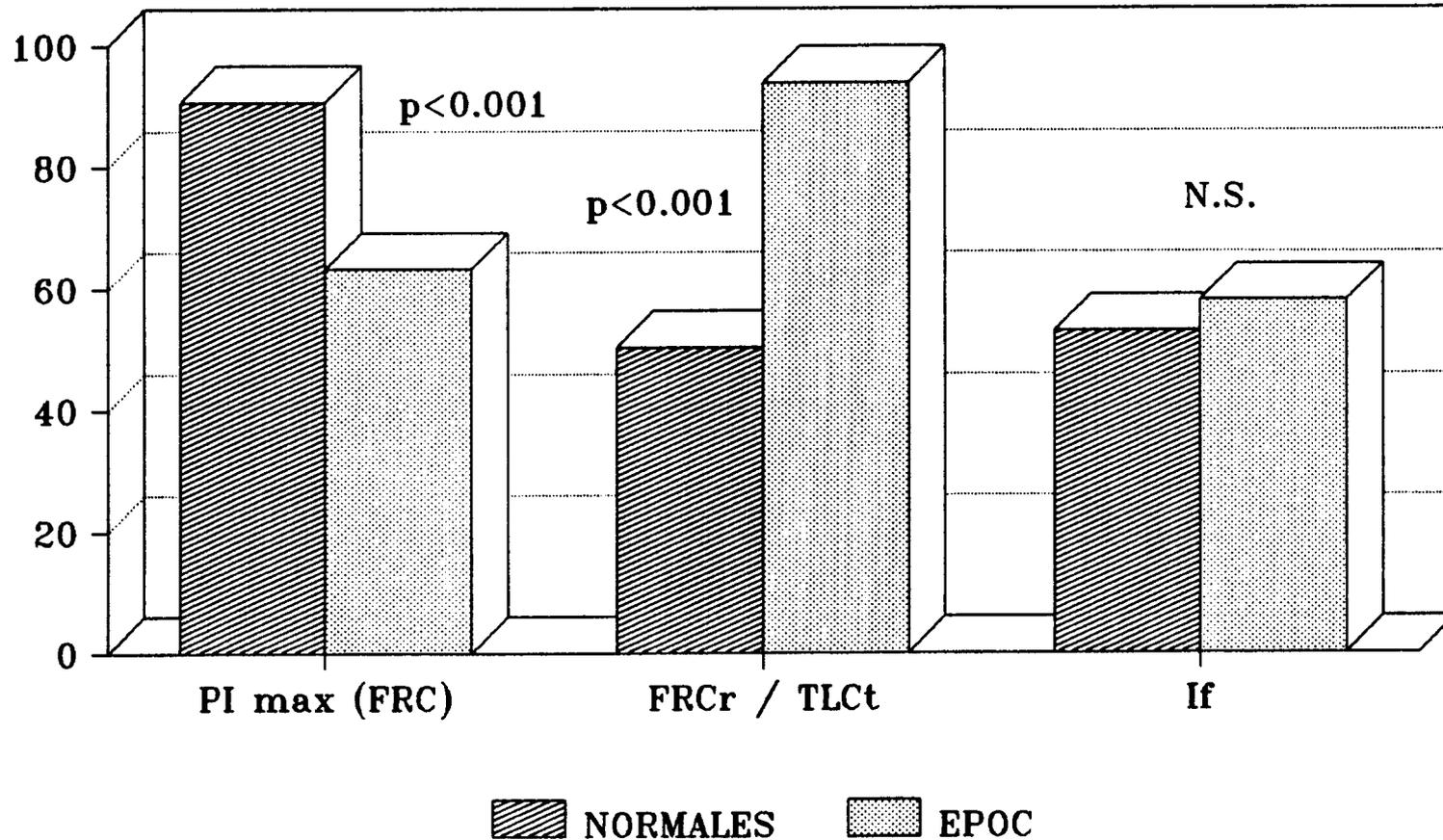


Figura 3

P. MUSCULAR

ENFISEMA – BRONQUITIS CRONICA

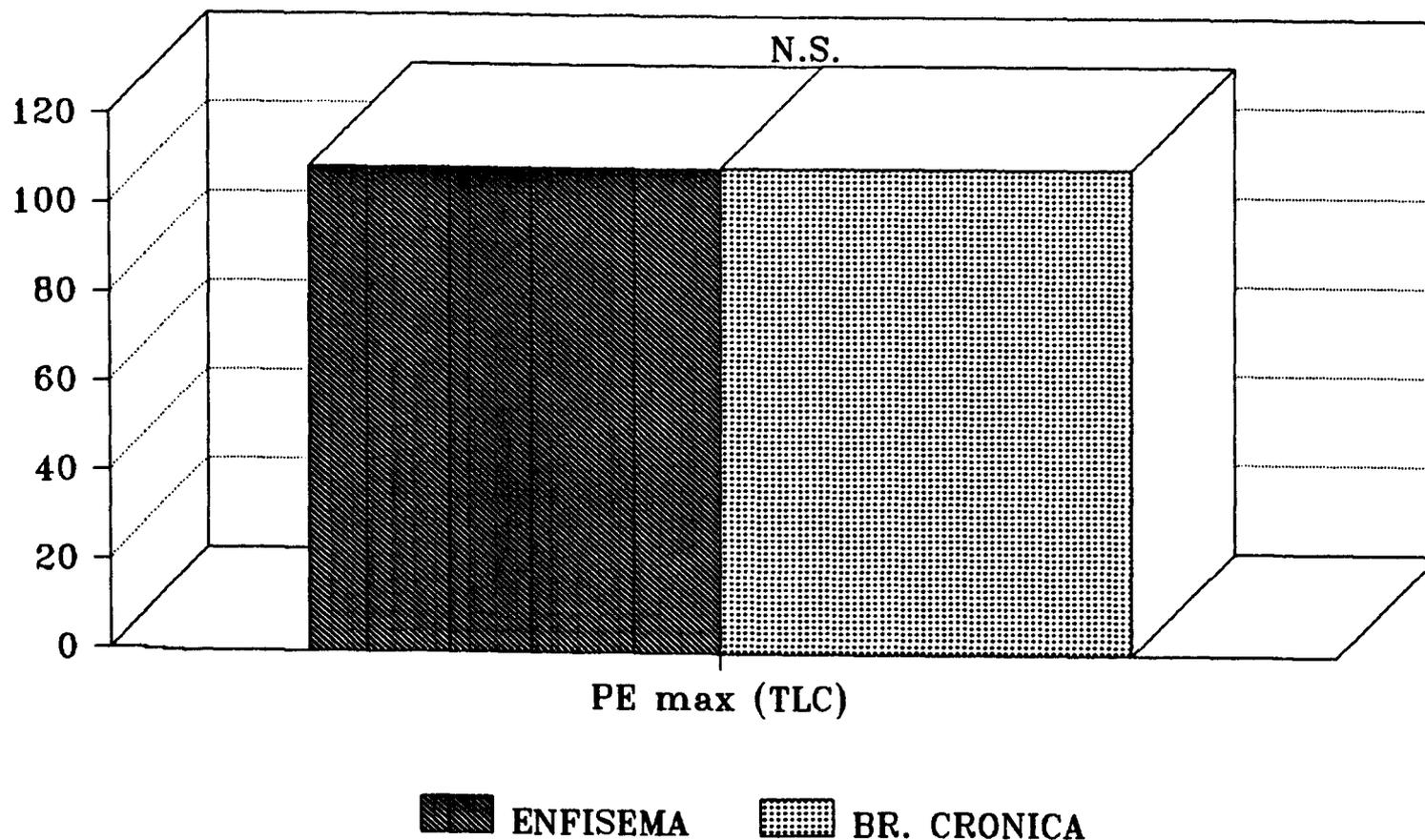


Figura 4

P. MUSCULAR

ENFISEMA – BRONQUITIS CRONICA

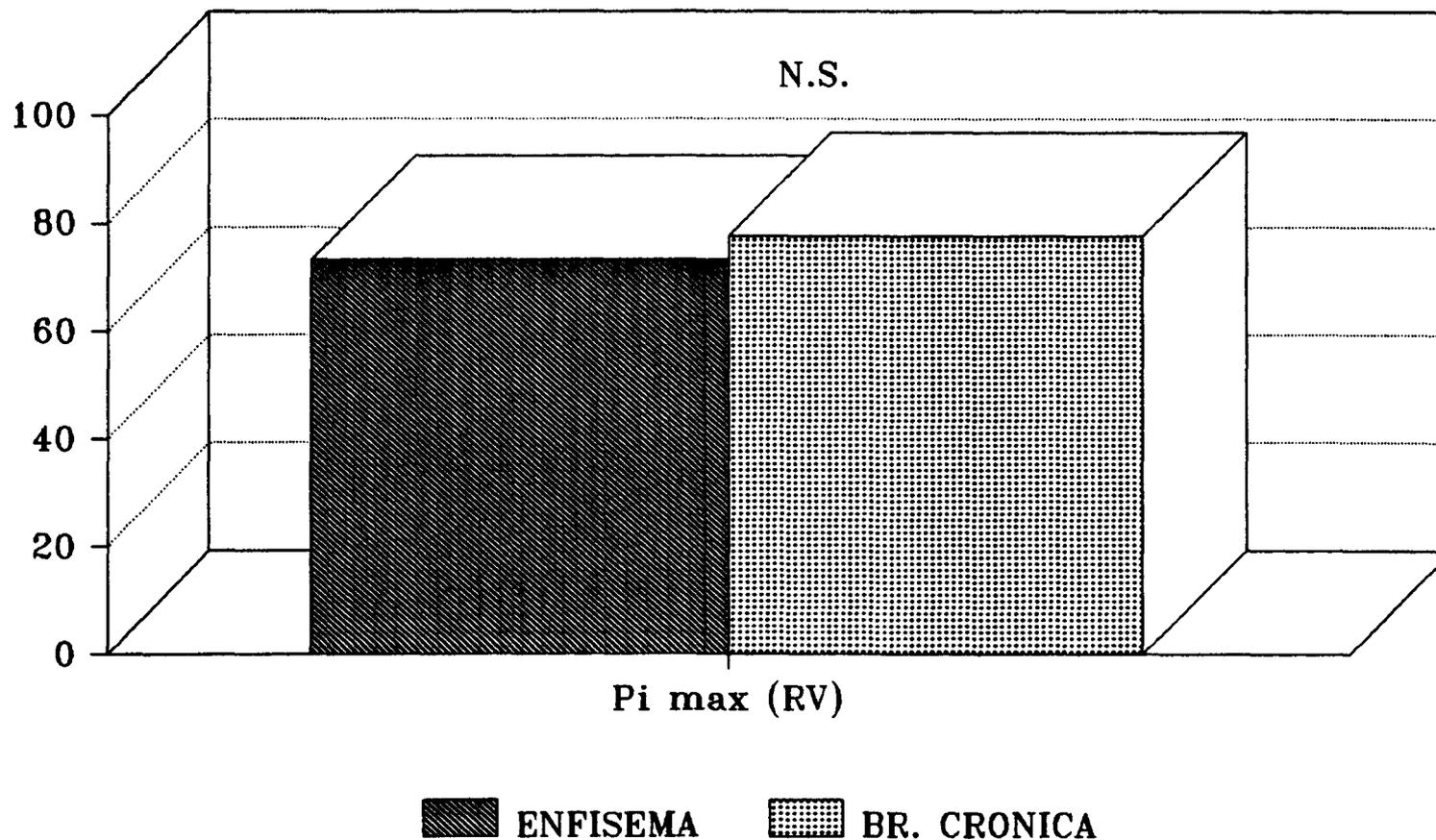


Figura 5

P. MUSCULAR – VOLUMEN

ENFISEMA – BRONQUITIS CRONICA

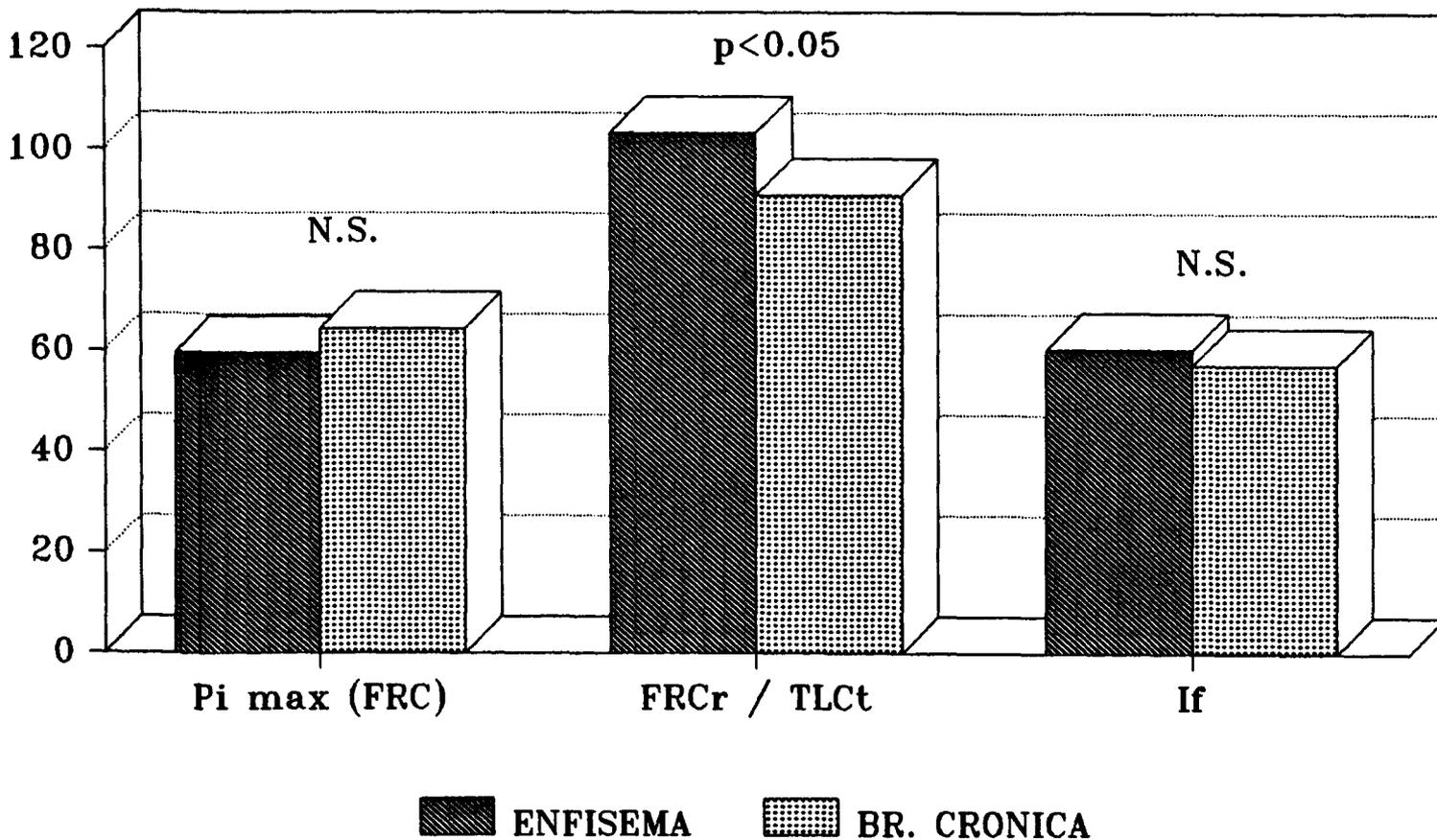


Figura 6

P. MUSCULAR

BR. CRONICA-I - BR. CRONICA-II

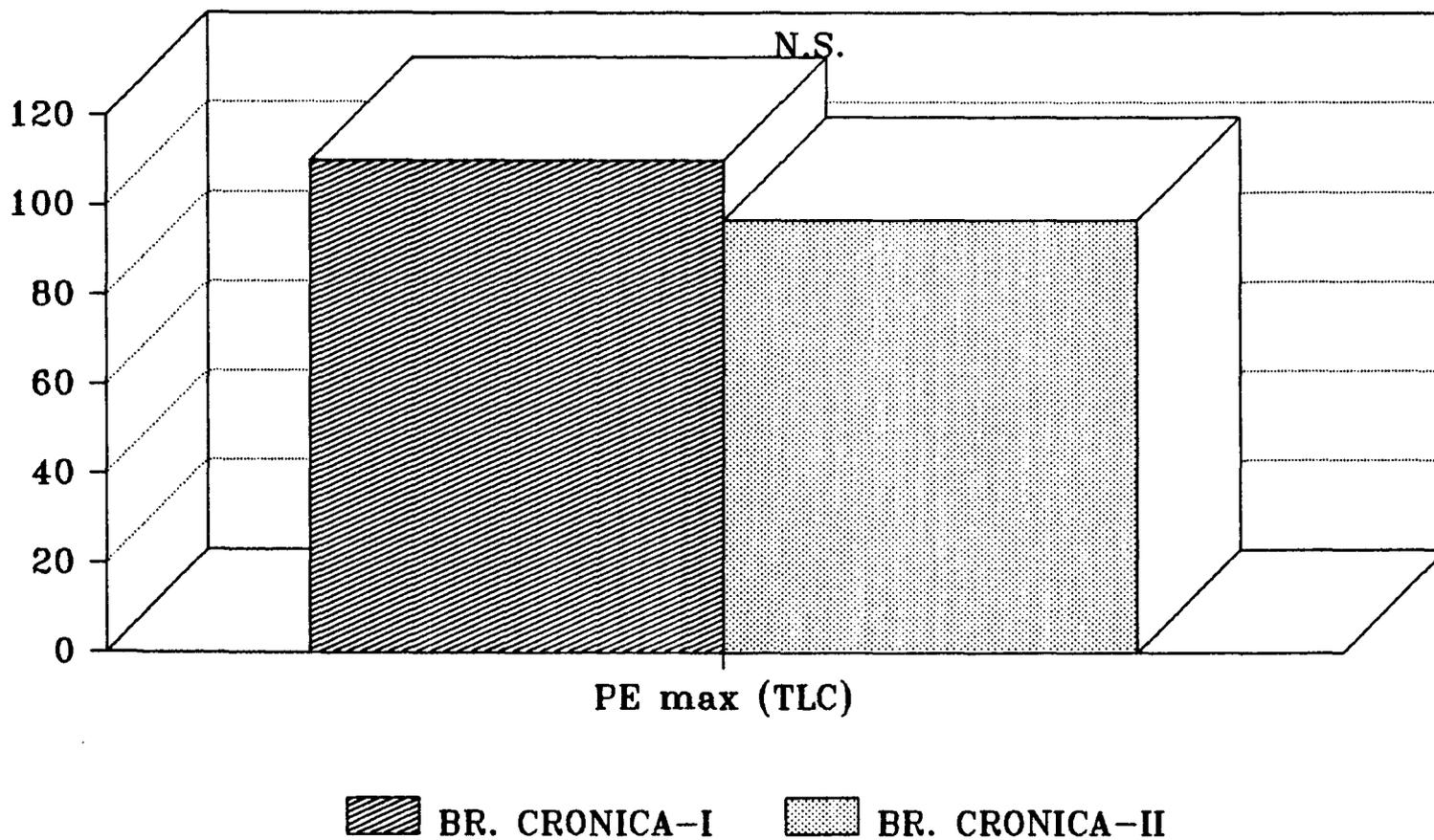


Figura 7

P. MUSCULAR

BR. CRONICA-I - BR. CRONICA-II

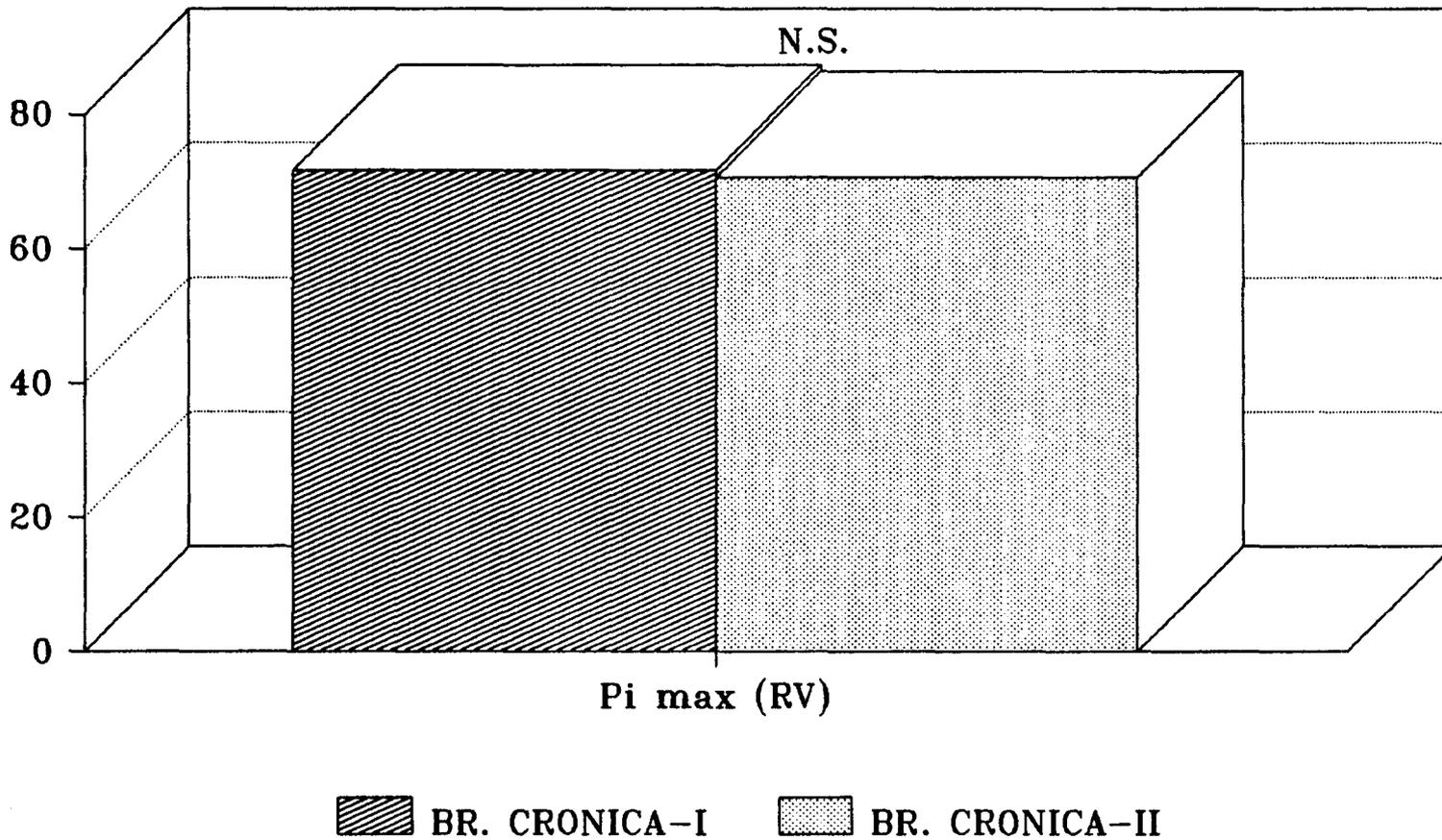


Figura 8

P. MUSCULAR – VOLUMEN

BR. CRONICA-I – BR. CRONICA-II

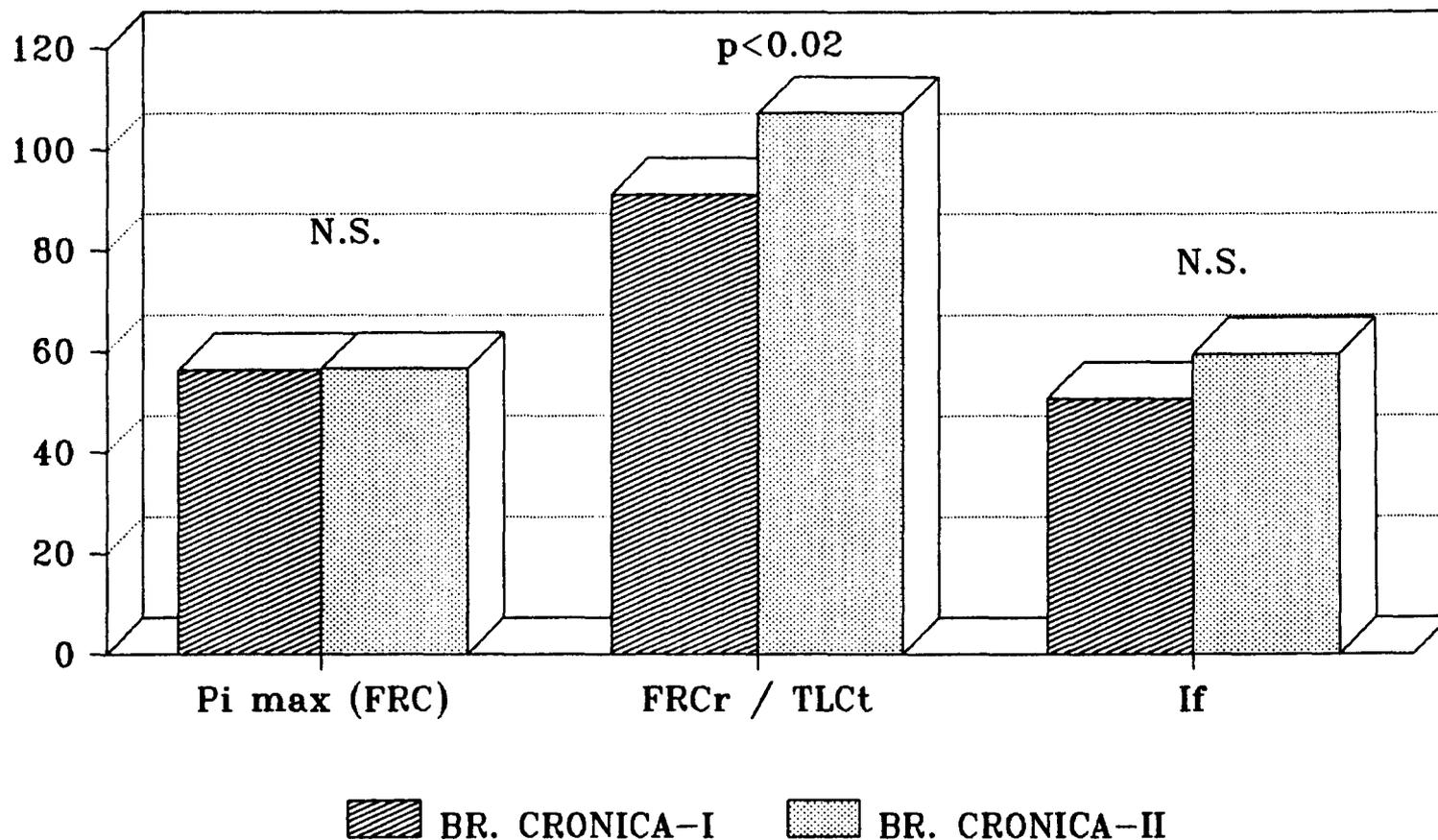


Figura 9

FATIGA (EPOC)

Vt (cc)

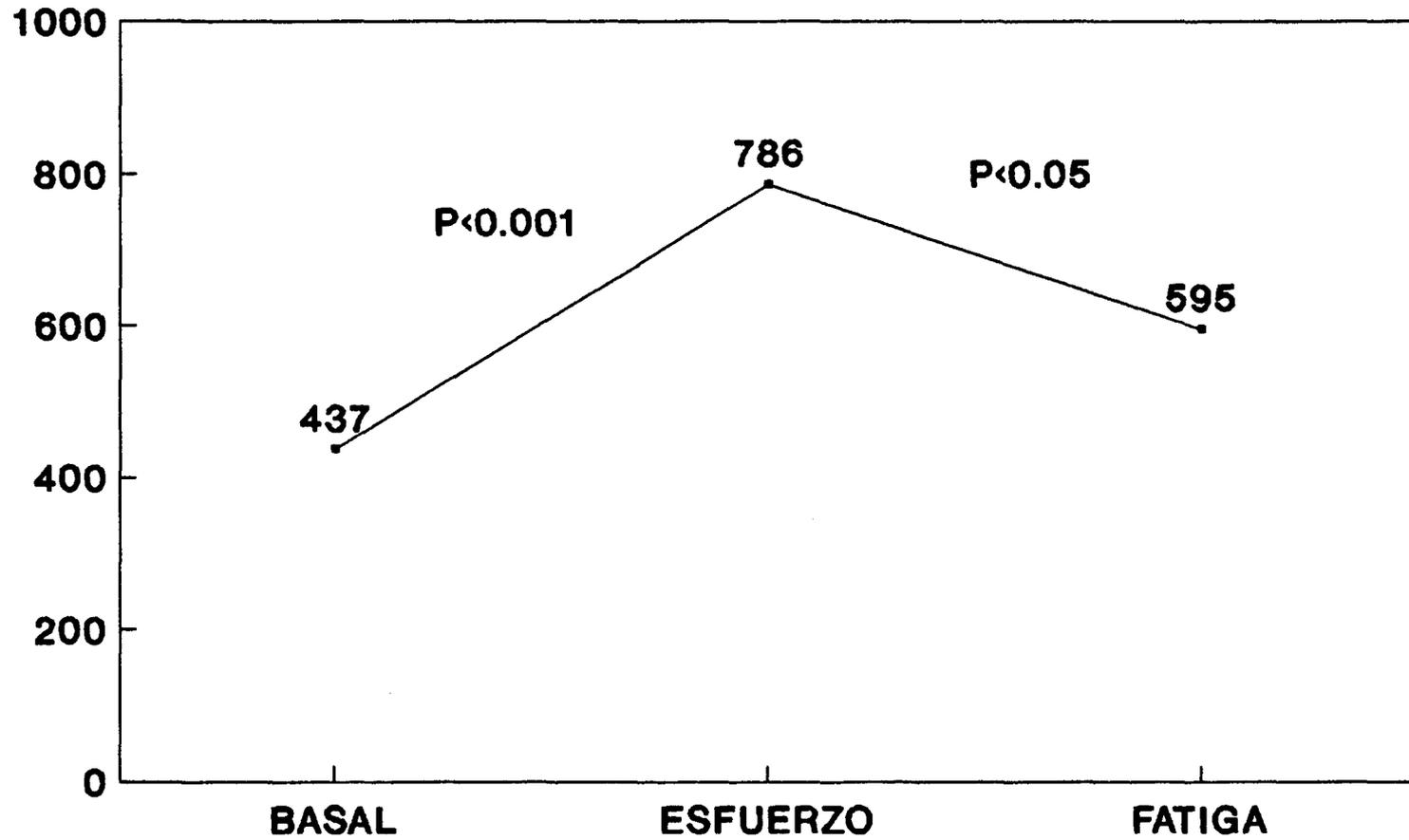


Figura 10

FATIGA (EPOC)

Frecuencia respiratoria

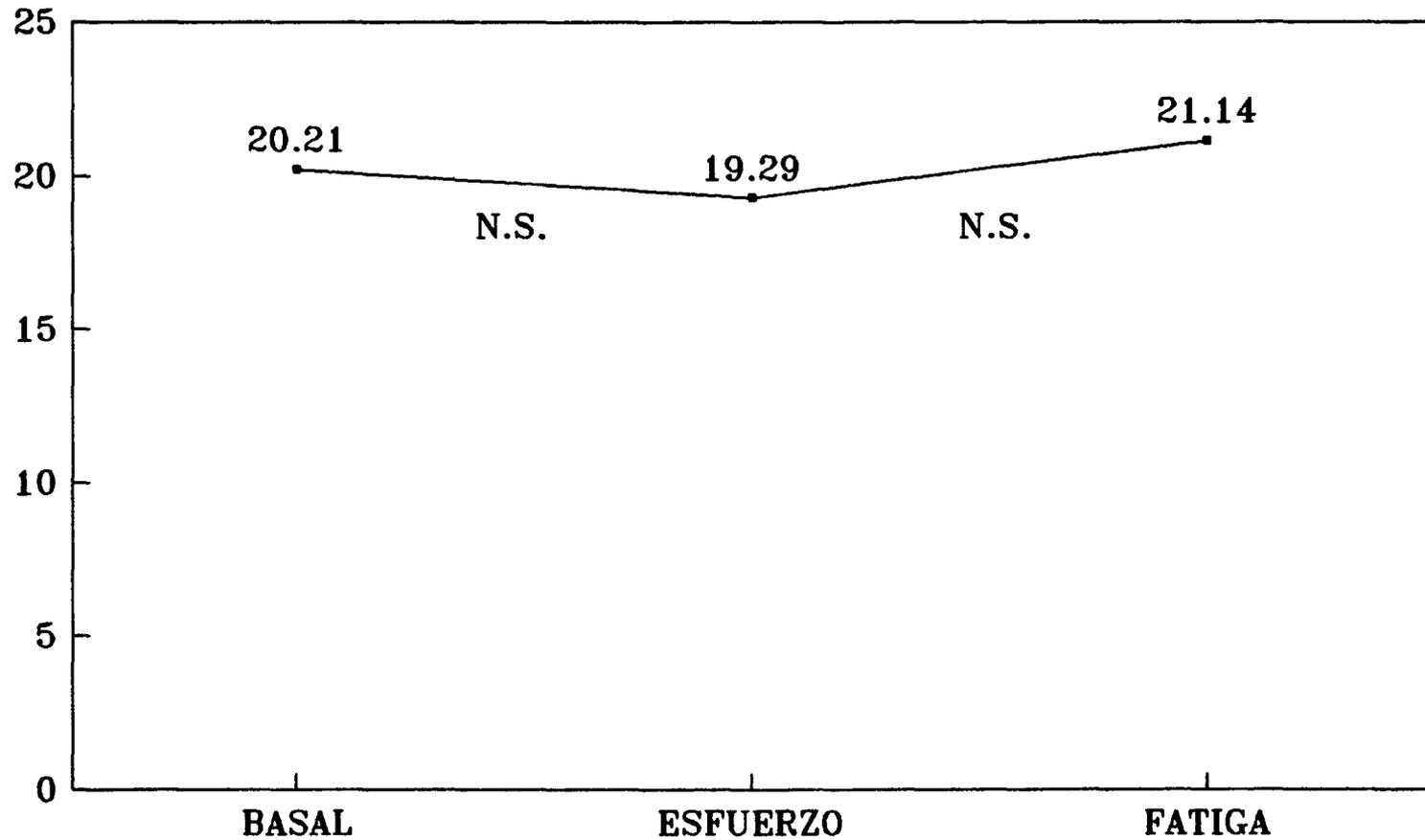


Figura 11

FATIGA (EPOC)

VE (litros)

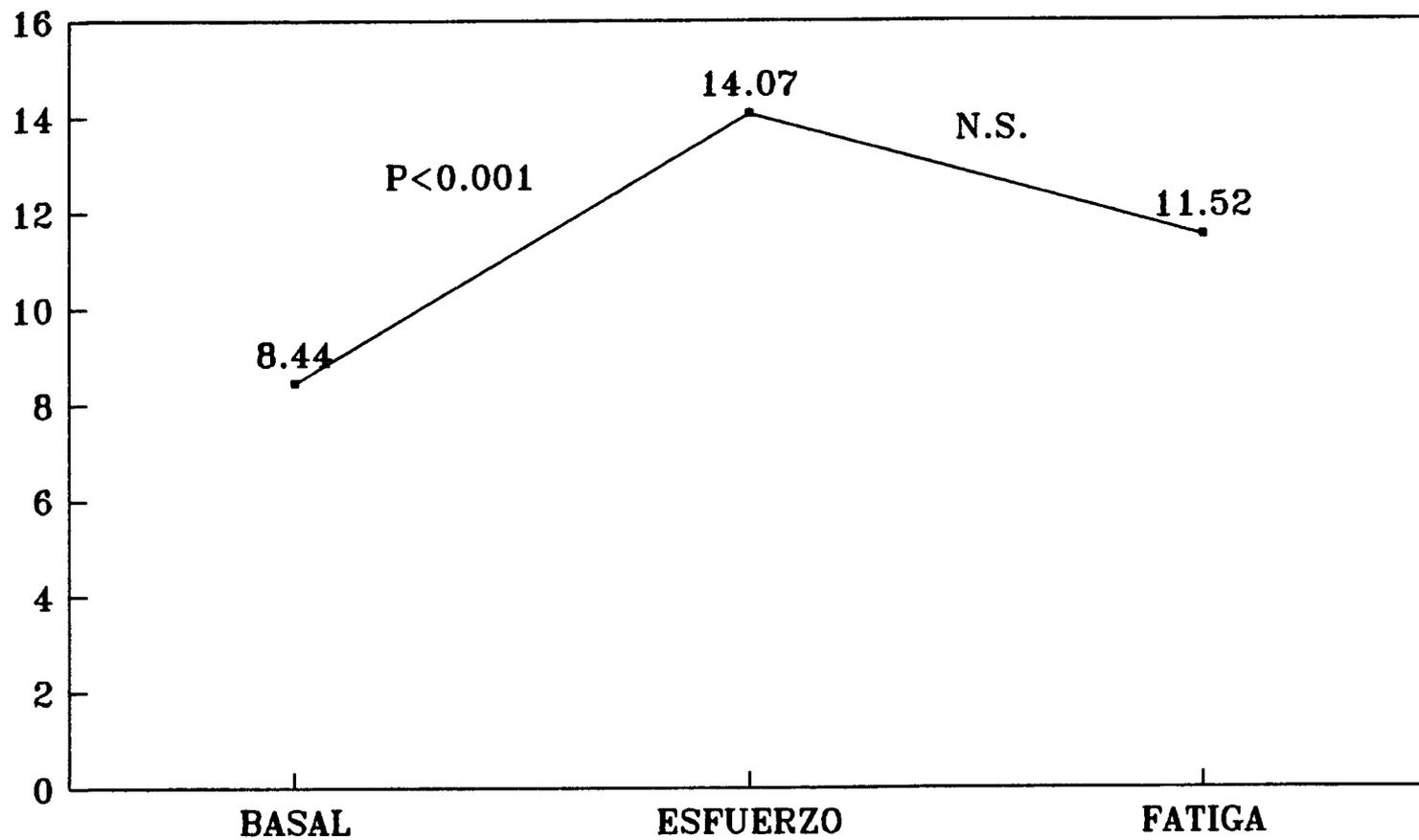


Figura 12

FATIGA (EPOC)

V_t / T_i

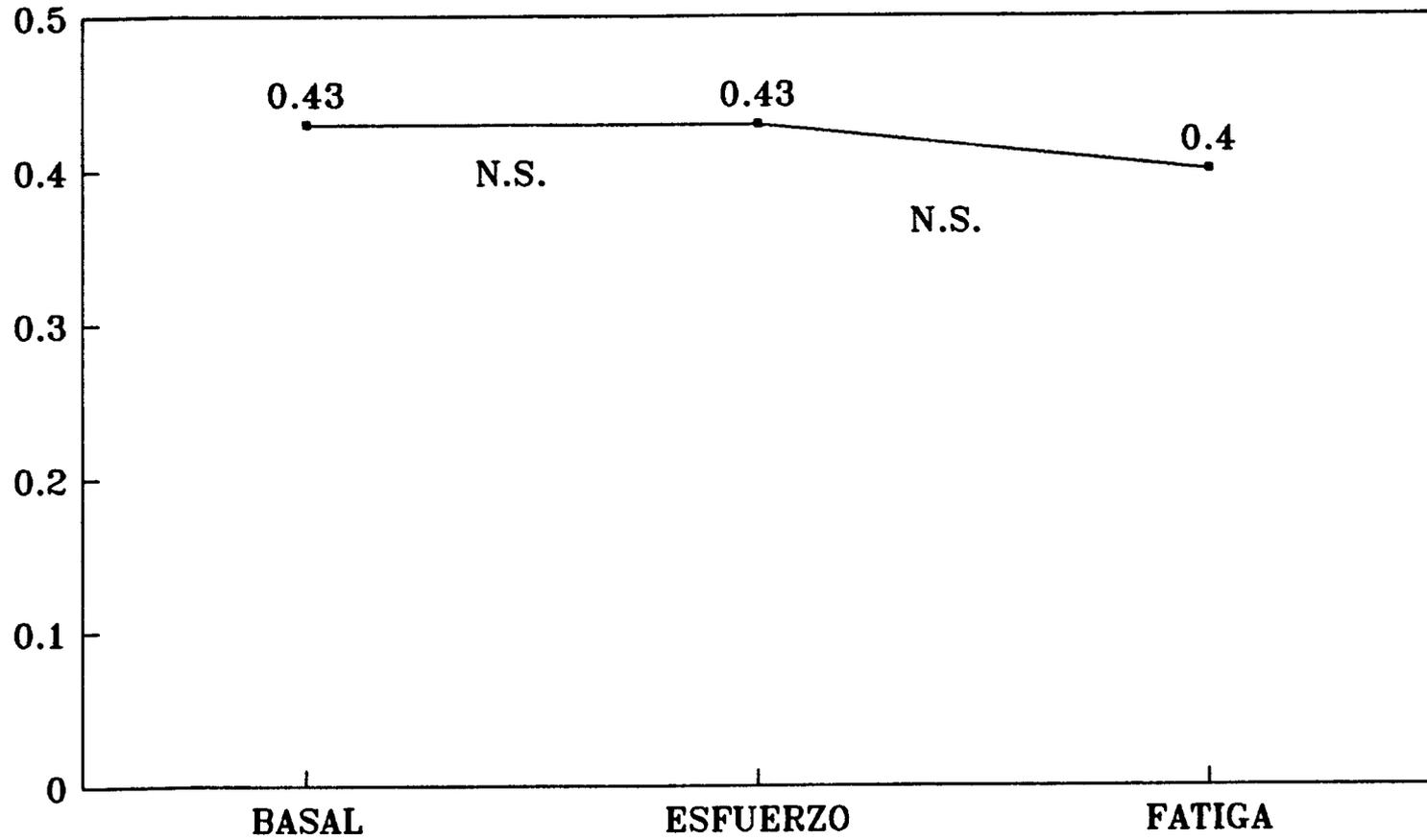


Figura 13

FATIGA (EPOC)

Ti / Ttot

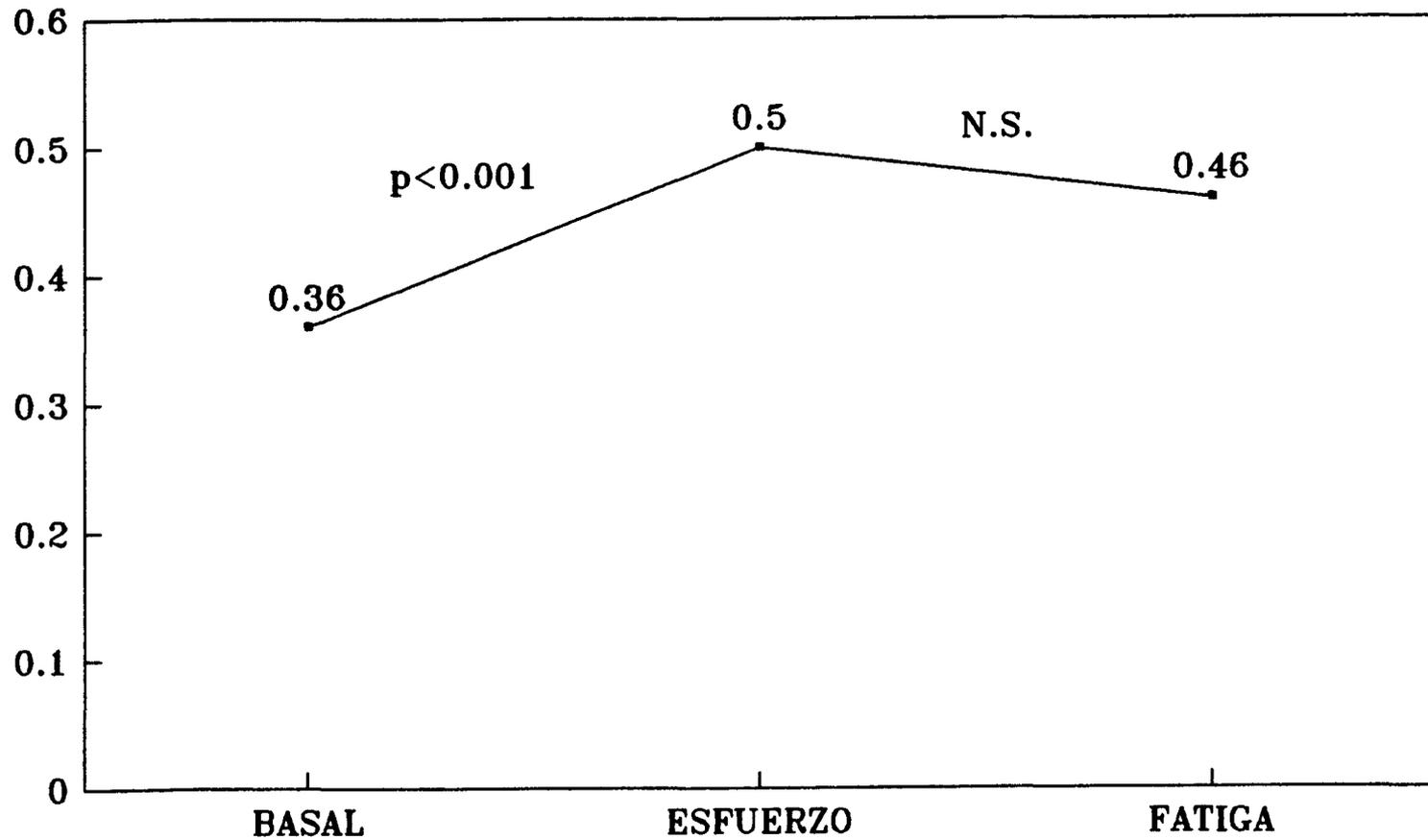


Figura 14

FATIGA (EPOC)

Pdi / Pdi max

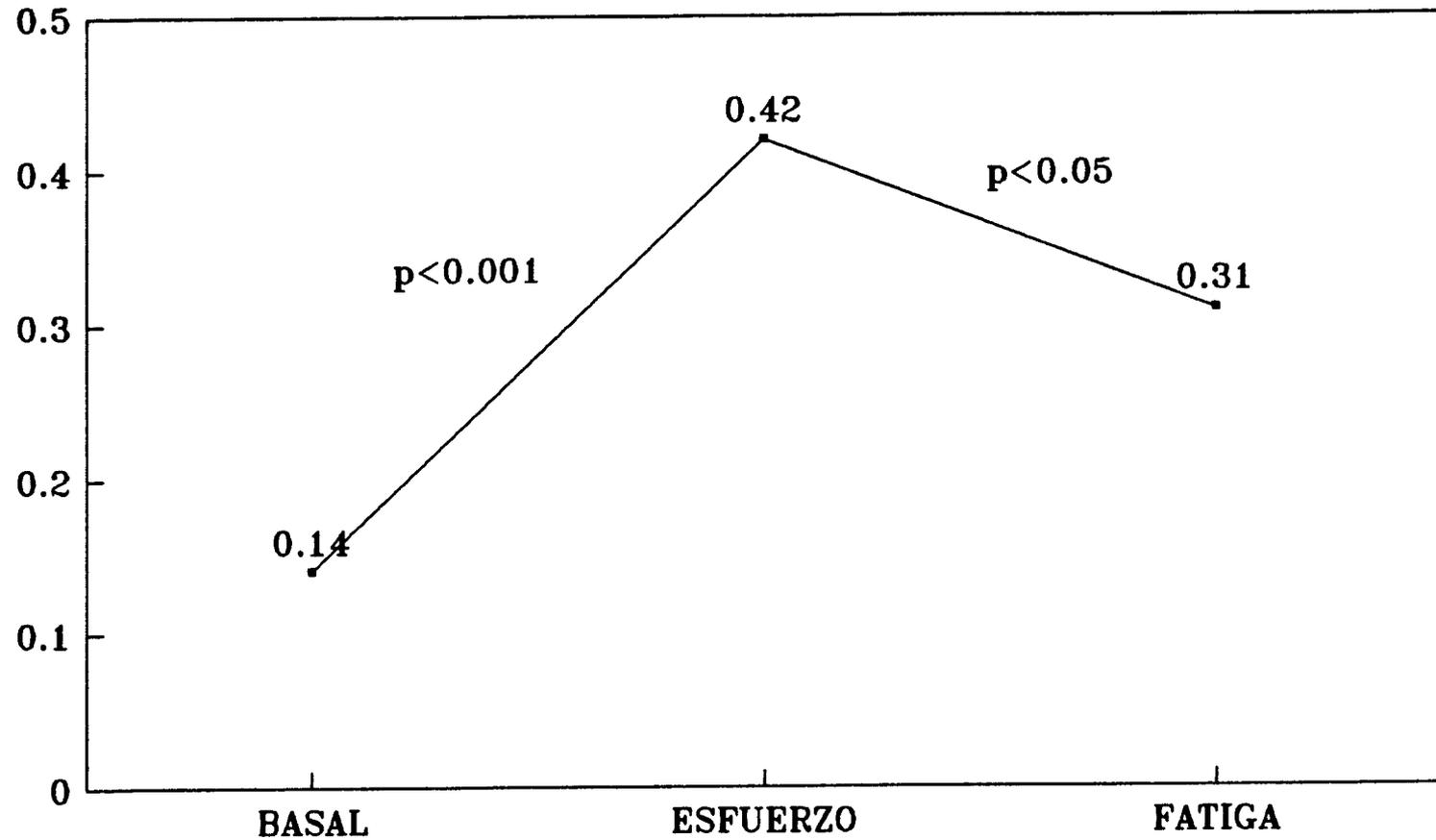


Figura 15

FATIGA (EPOC)

ITT di

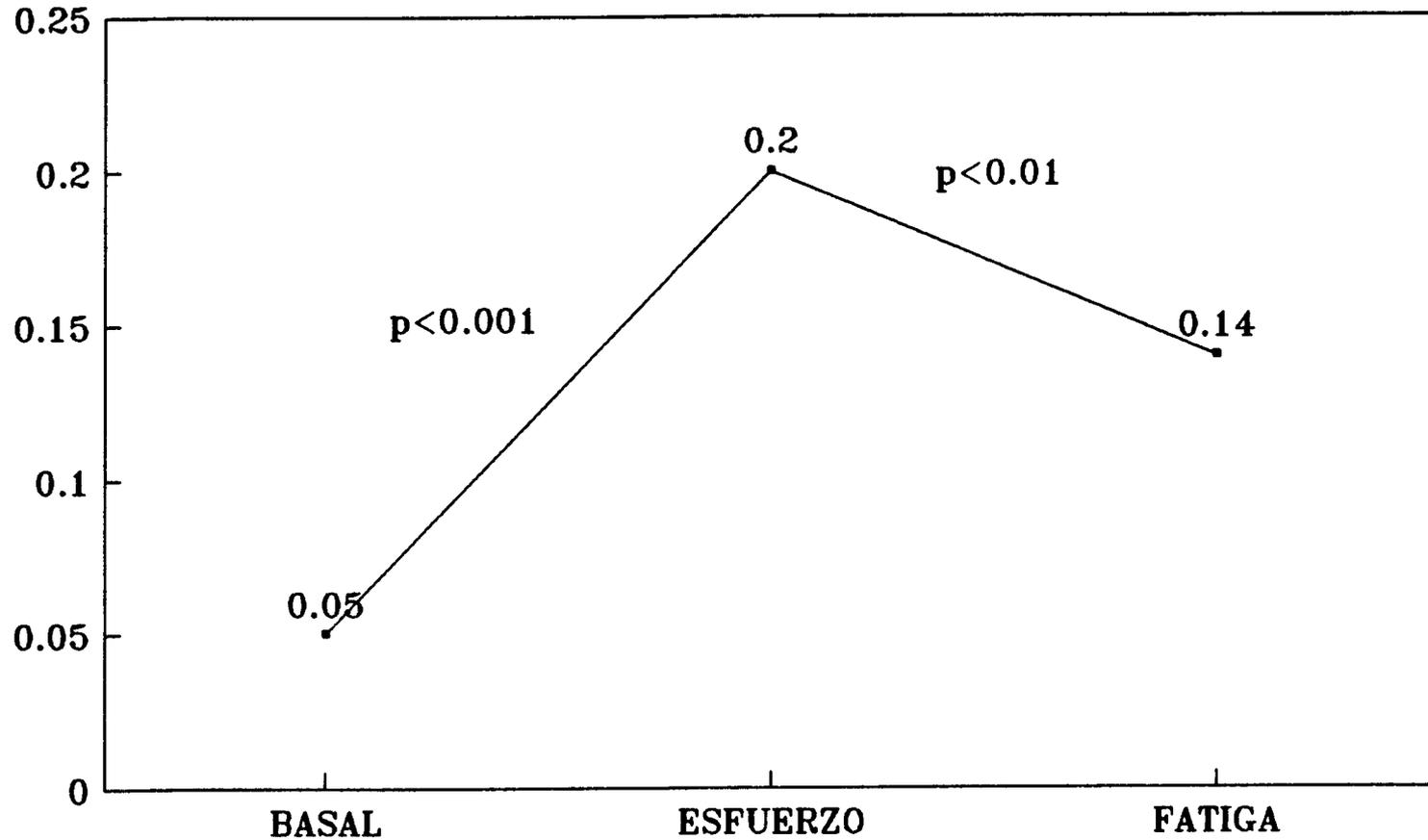


Figura 16

FATIGA (EPOC)

Ti / Ttot (esfuerzo)

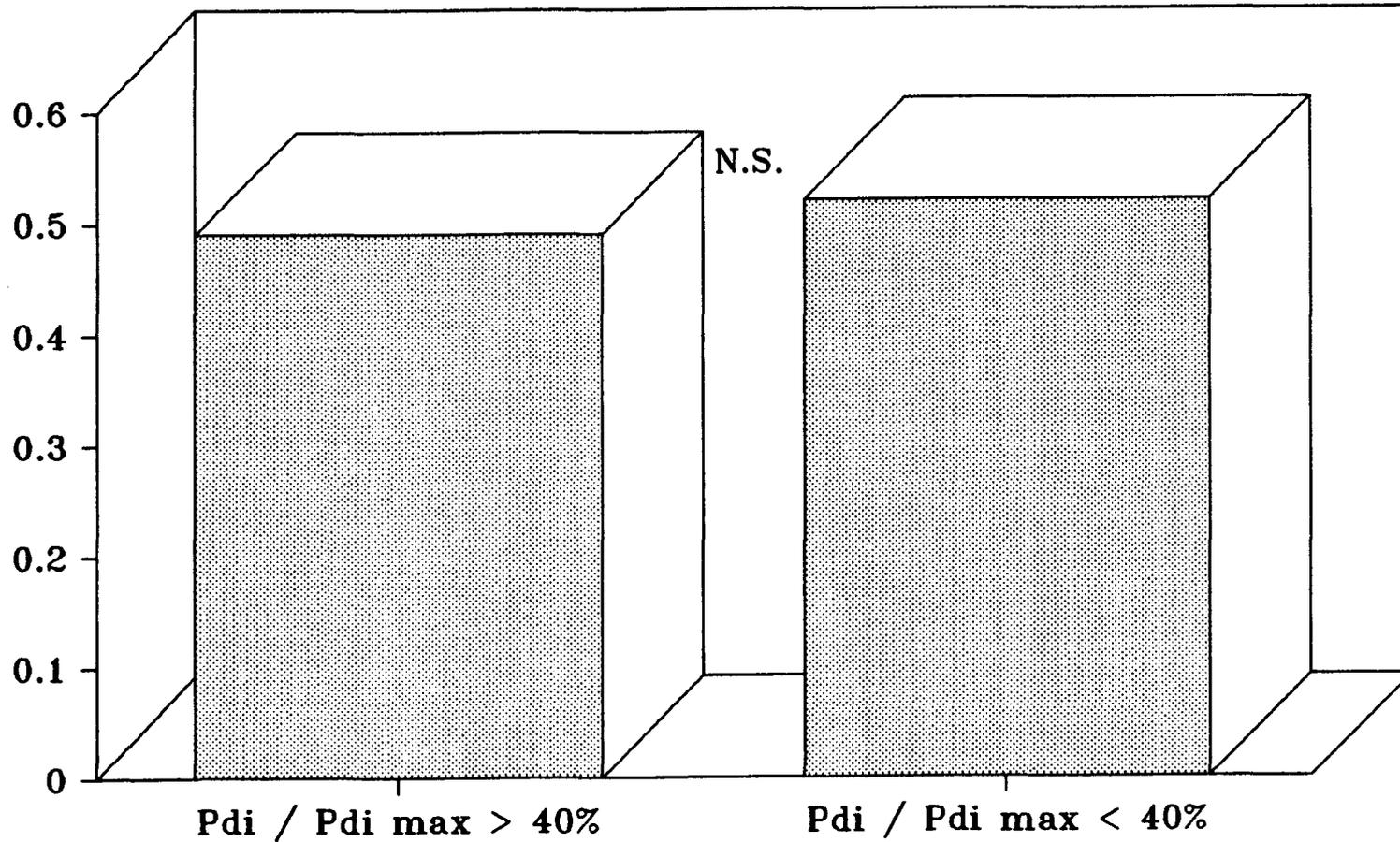


Figura 17

FATIGA (EPOC)

Vt / Ti (basal / final)

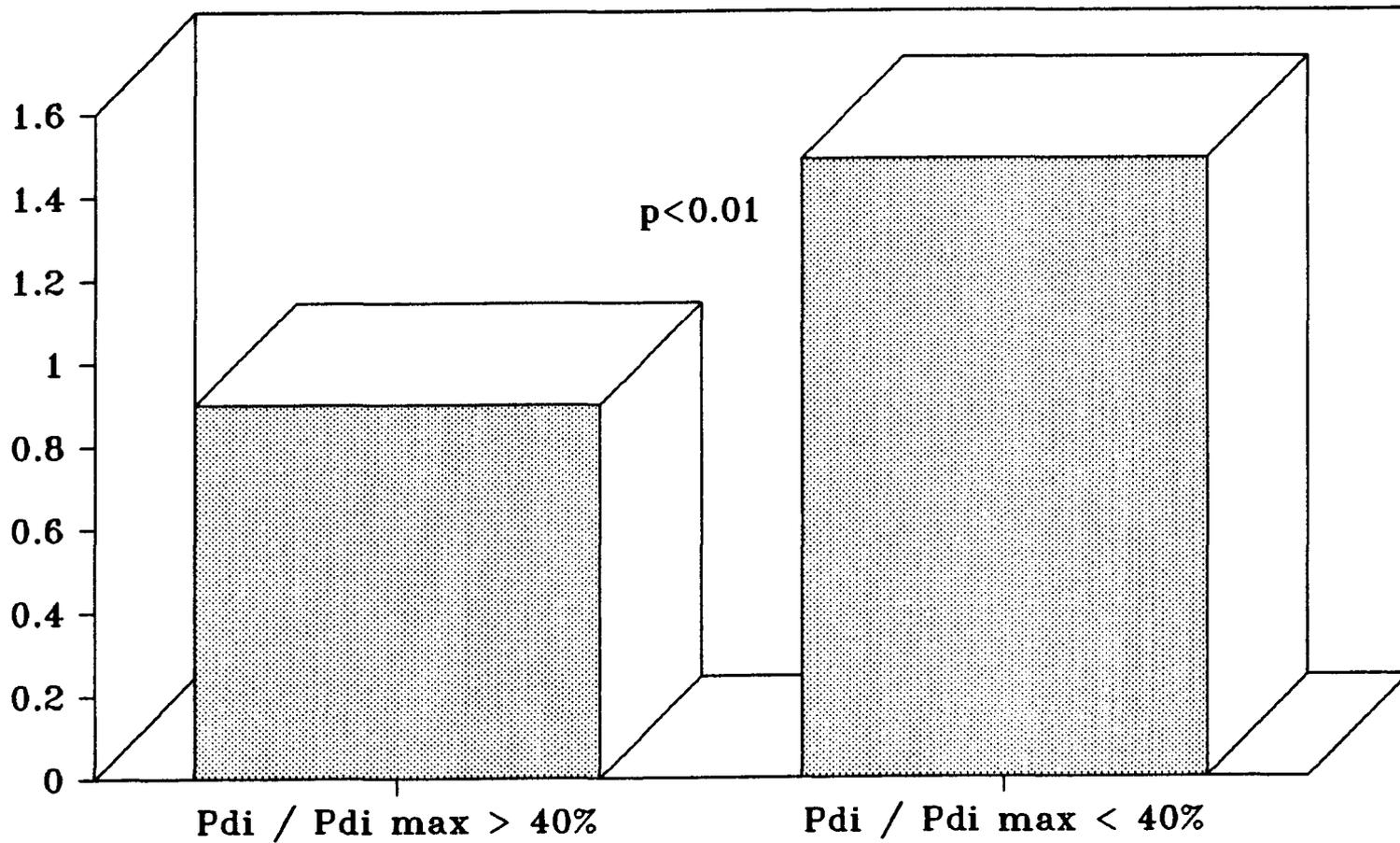


Figura 18

UMBRAL DISNEA (EPOC)

Vt (cc)

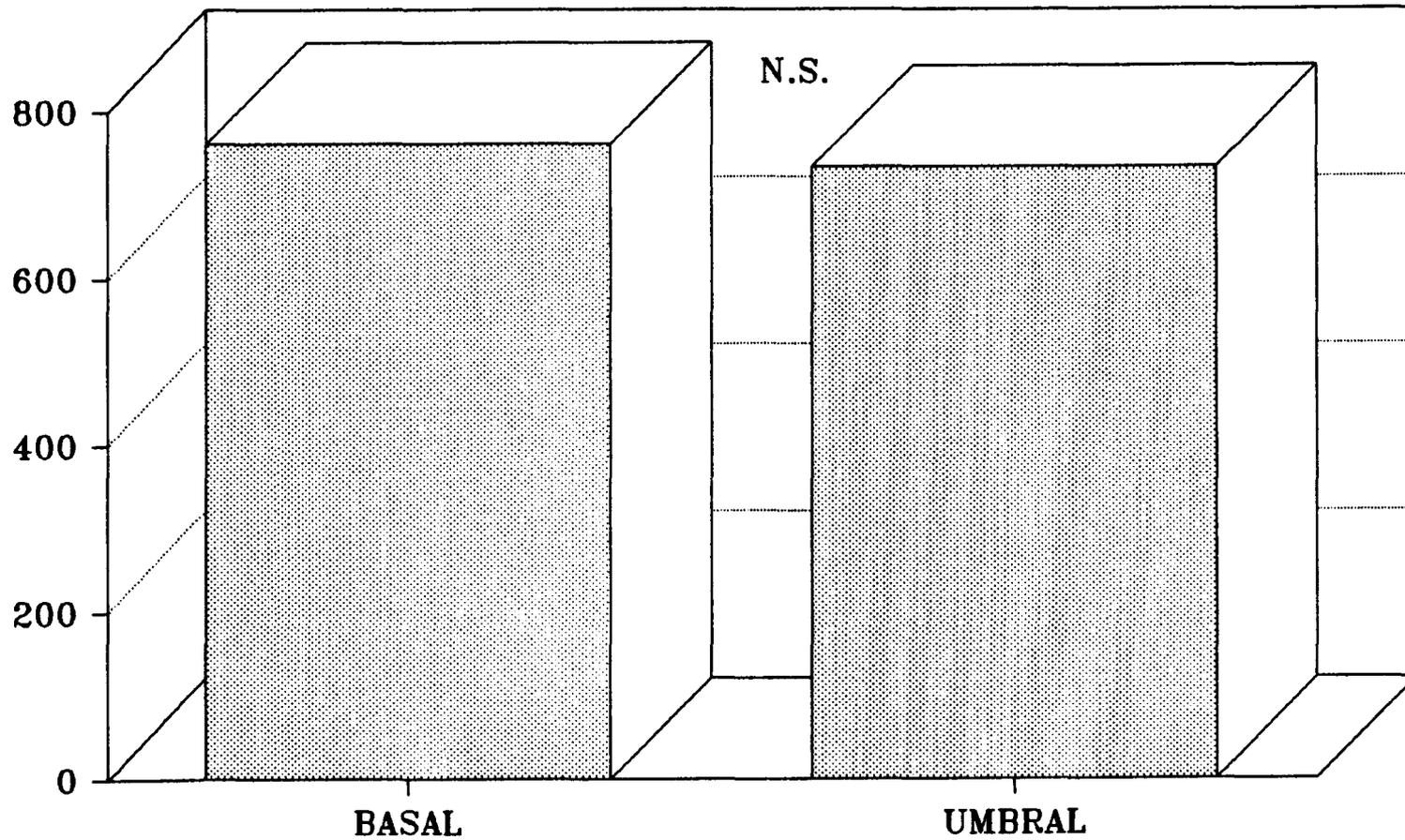


Figura 19

UMBRAL DISNEA (EPOC)

Frecuencia

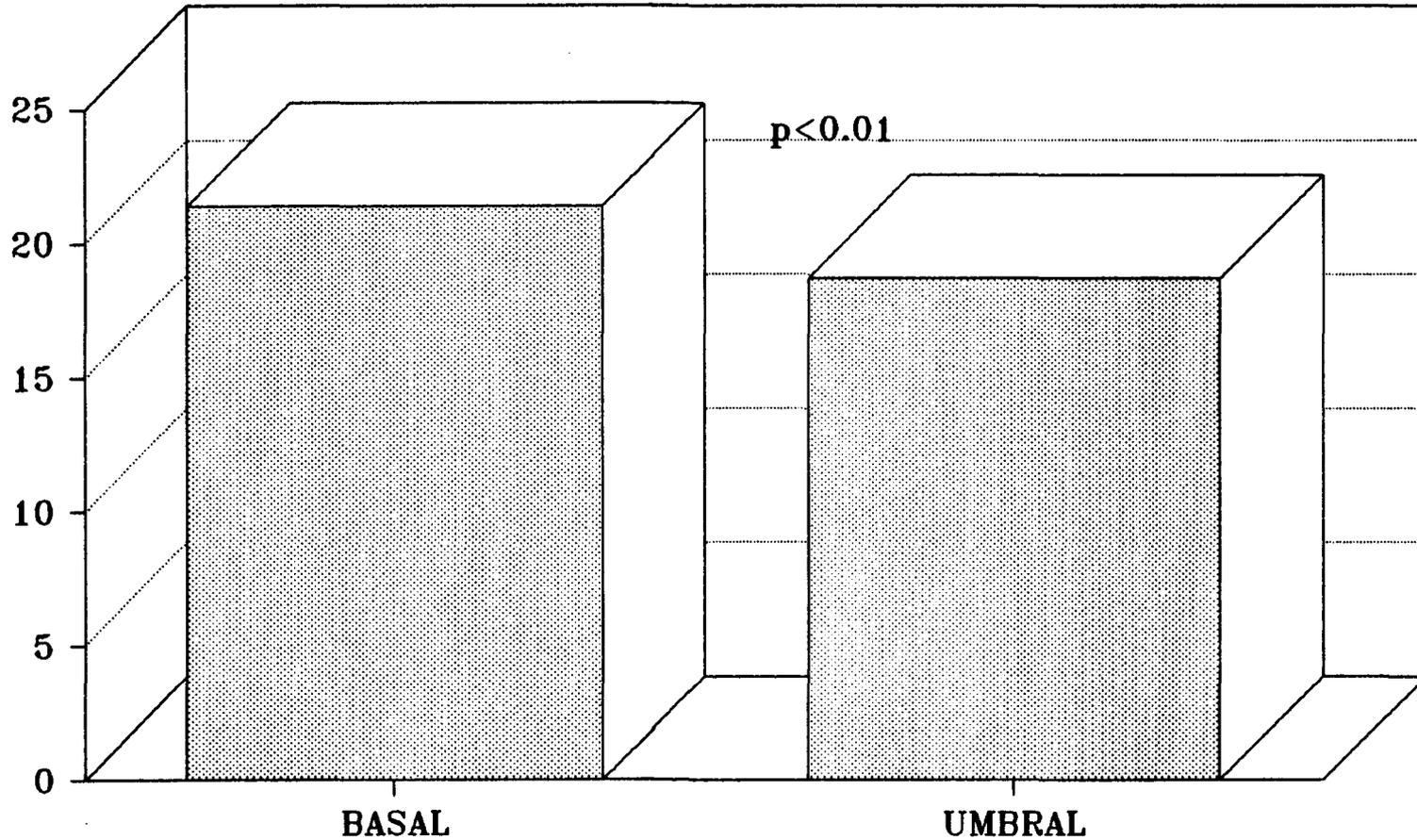


Figura 20

UMBRAL DISNEA (EPOC)

VE (litros)

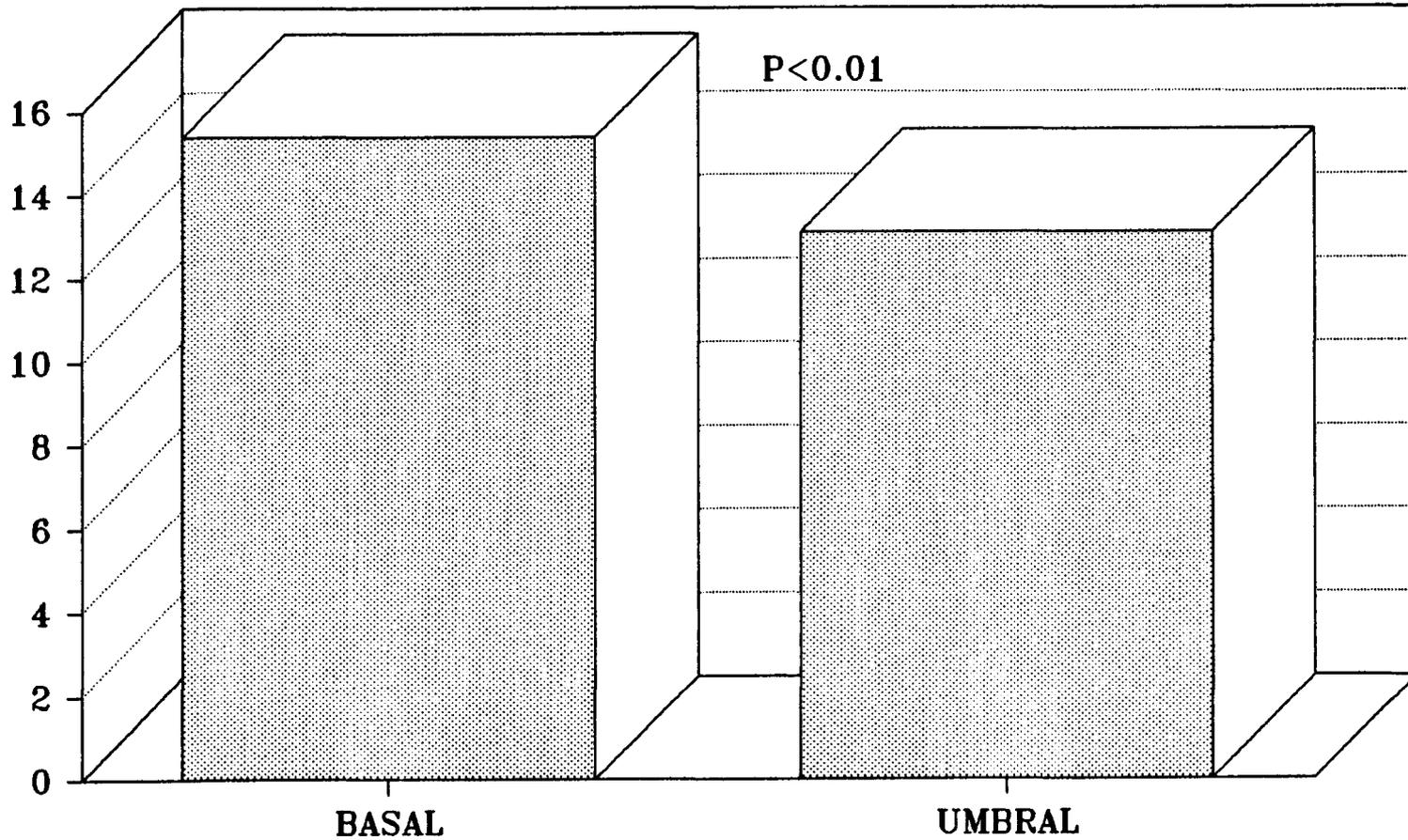


Figura 21



UMBRAL DISNEA

V_t / T_i

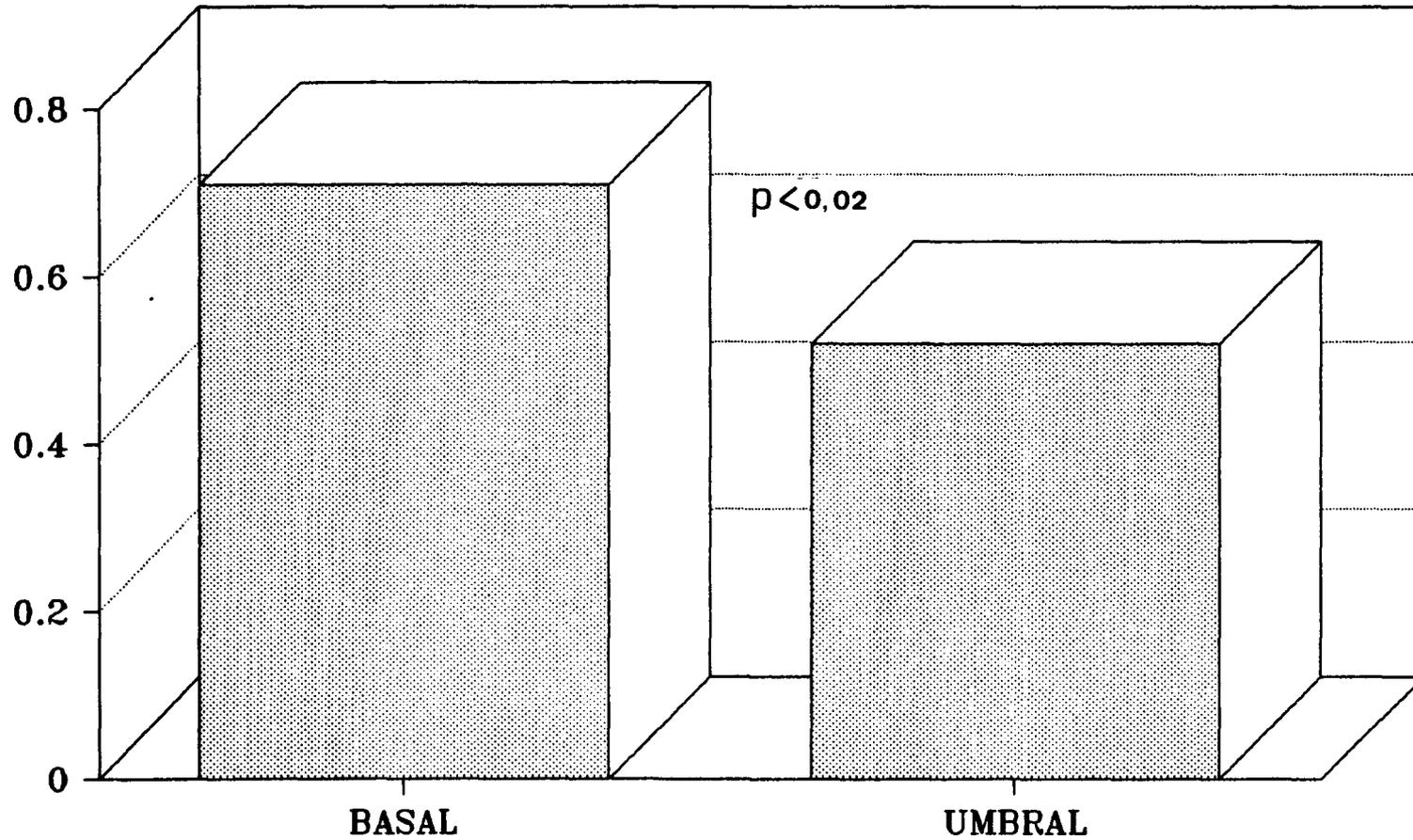


Figura 22

UMBRAL DISNEA (EPOC)

T_i / T_{tot}

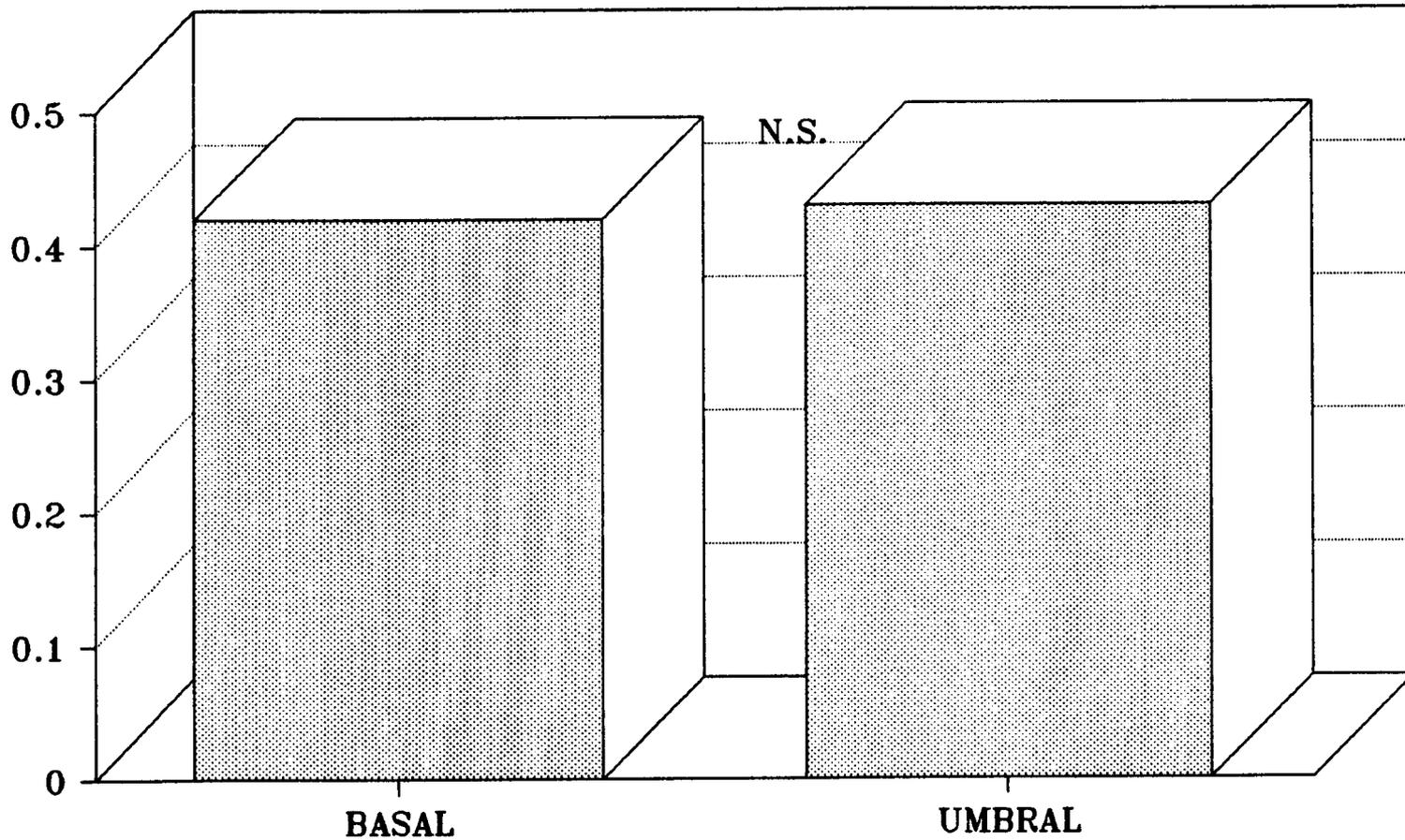


Figura 23

UMBRAL DISNEA (EPOC)

PI

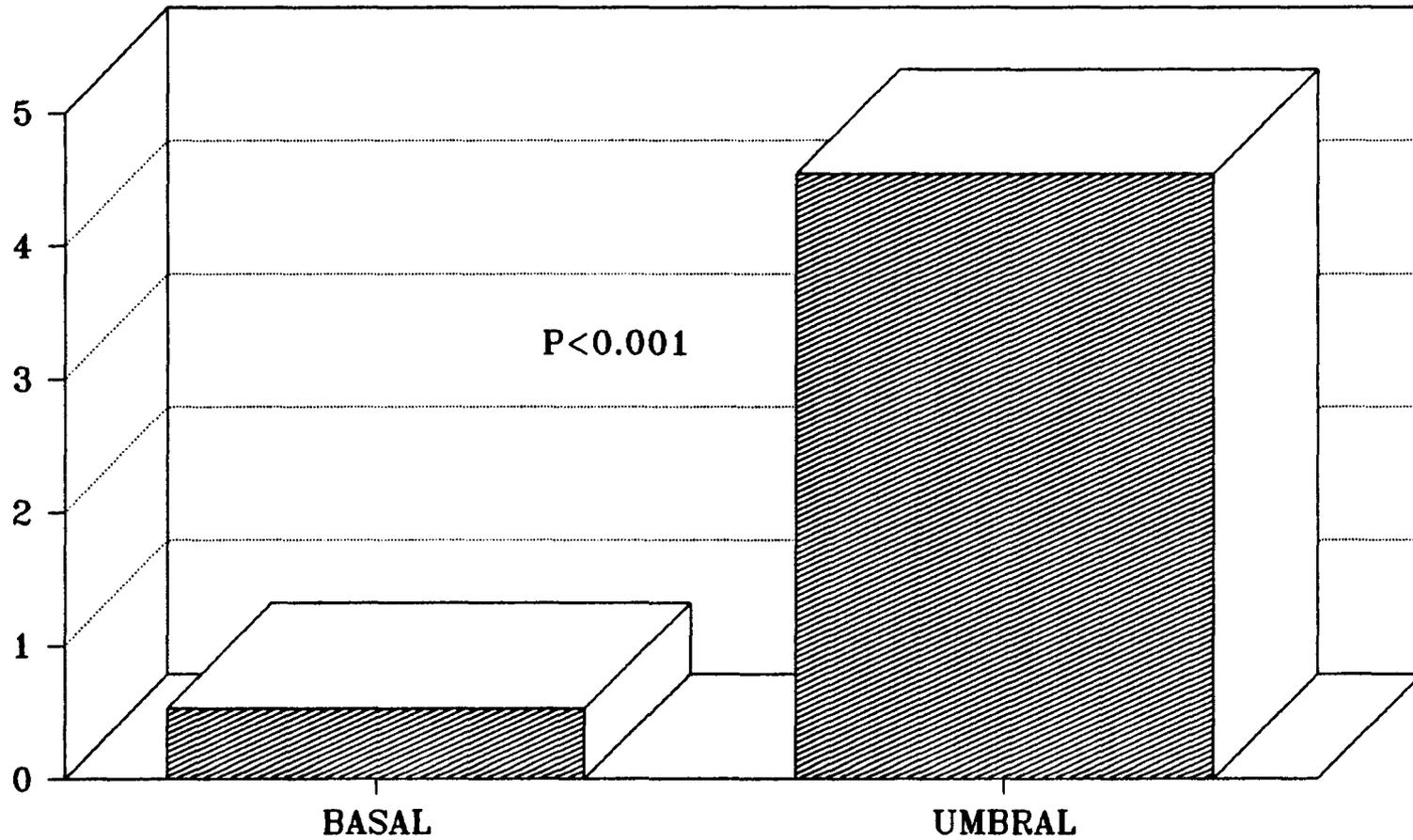


Figura 24

UMBRAL DISNEA (EPOC)

PI / PI max

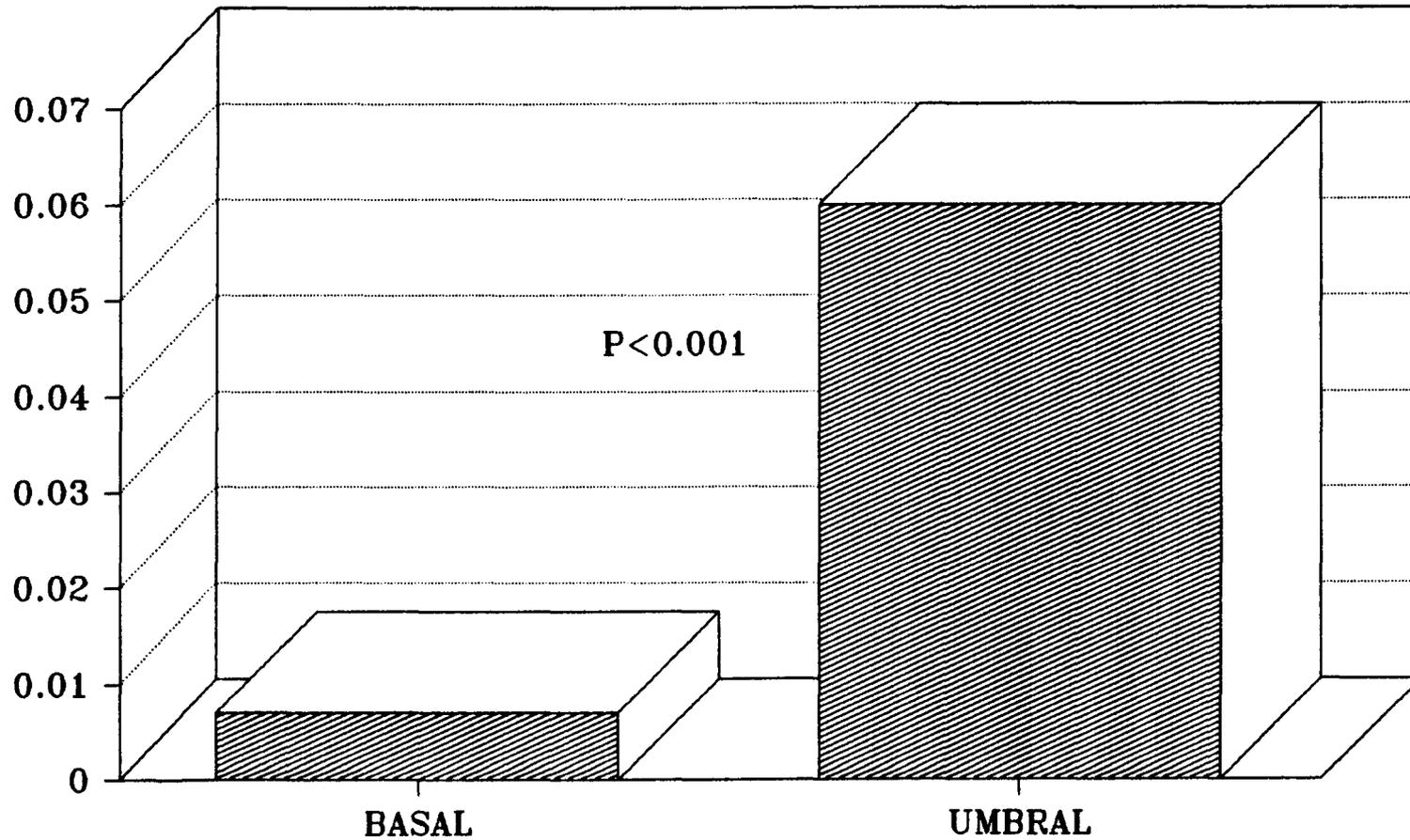


Figura 25

UMBRAL DISNEA (EPOC)

P_{di}

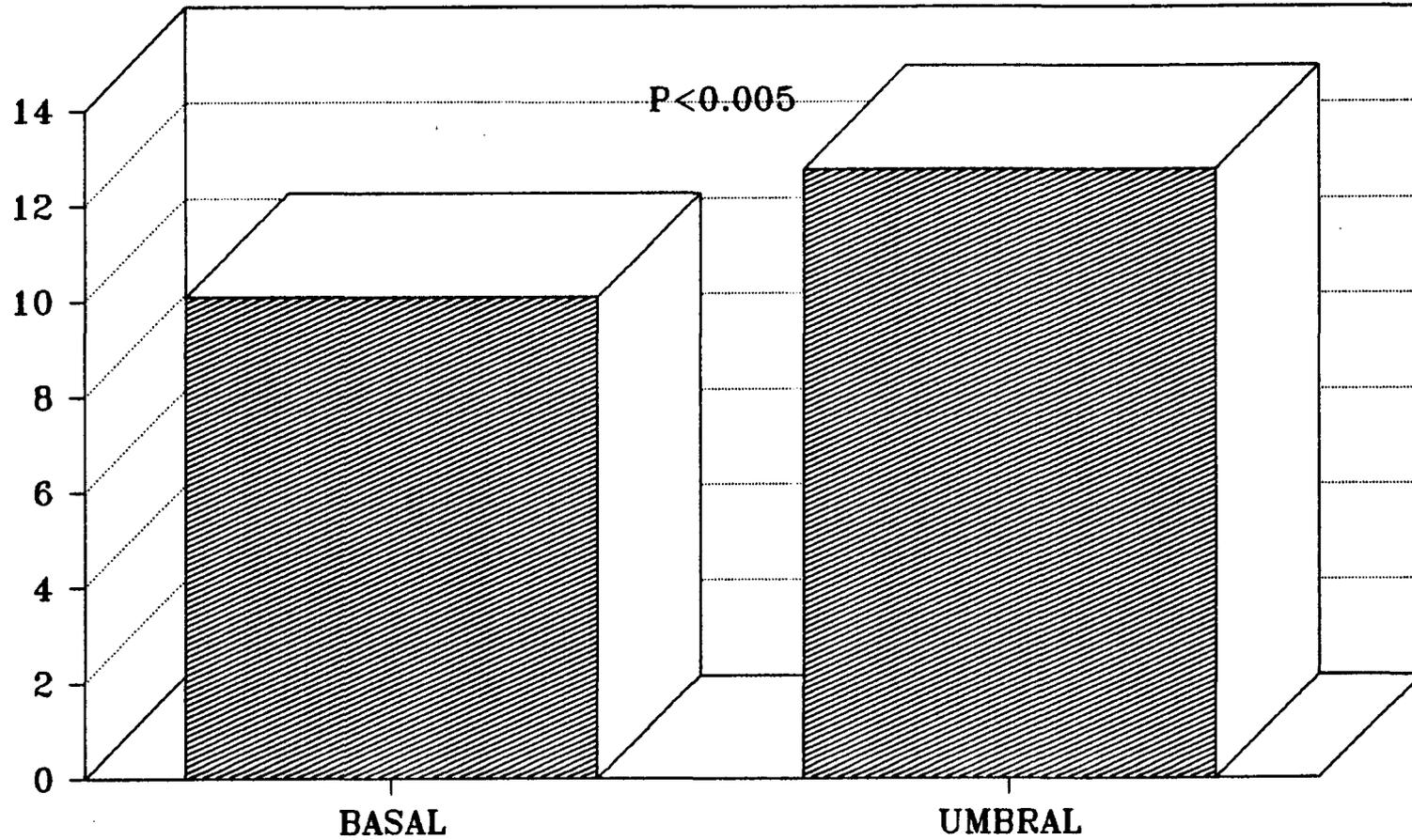


Figura 26

UMBRAL DISNEA (EPOC)

$P_{di} / P_{di\ max}$

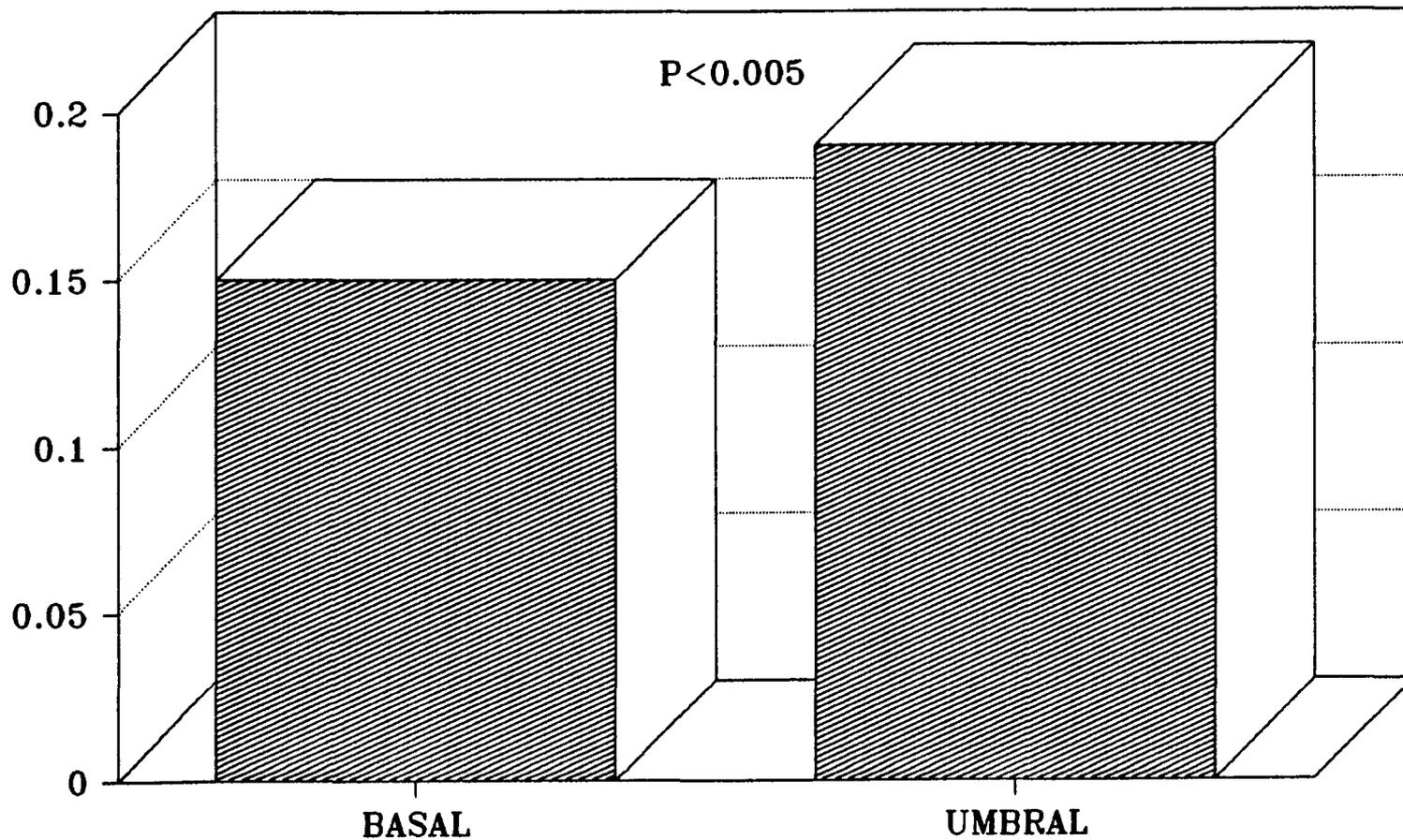


Figura 27

UMBRAL DISNEA (EPOC) ITT

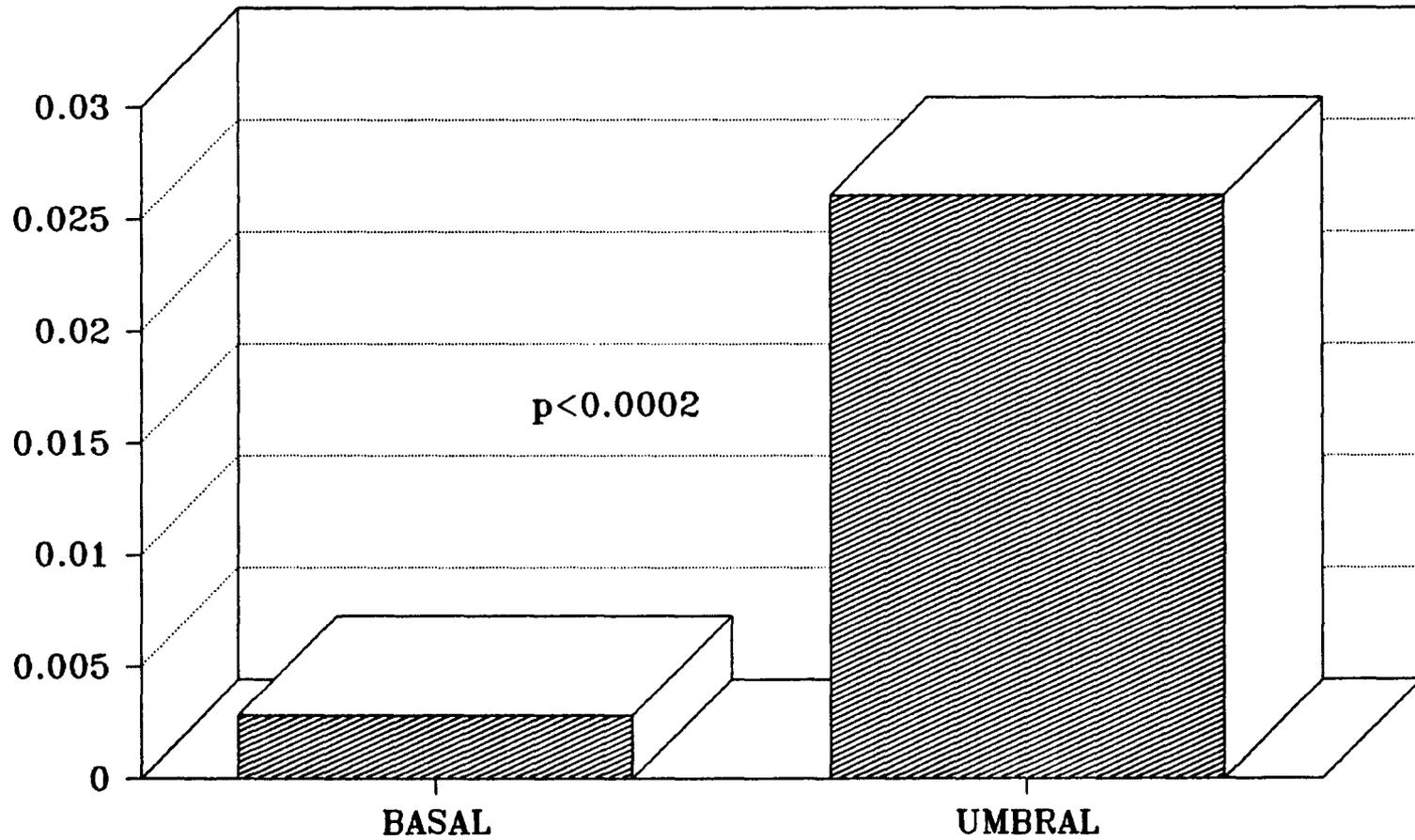


Figura 28

UMBRAL DISNEA (EPOC)

ITT di

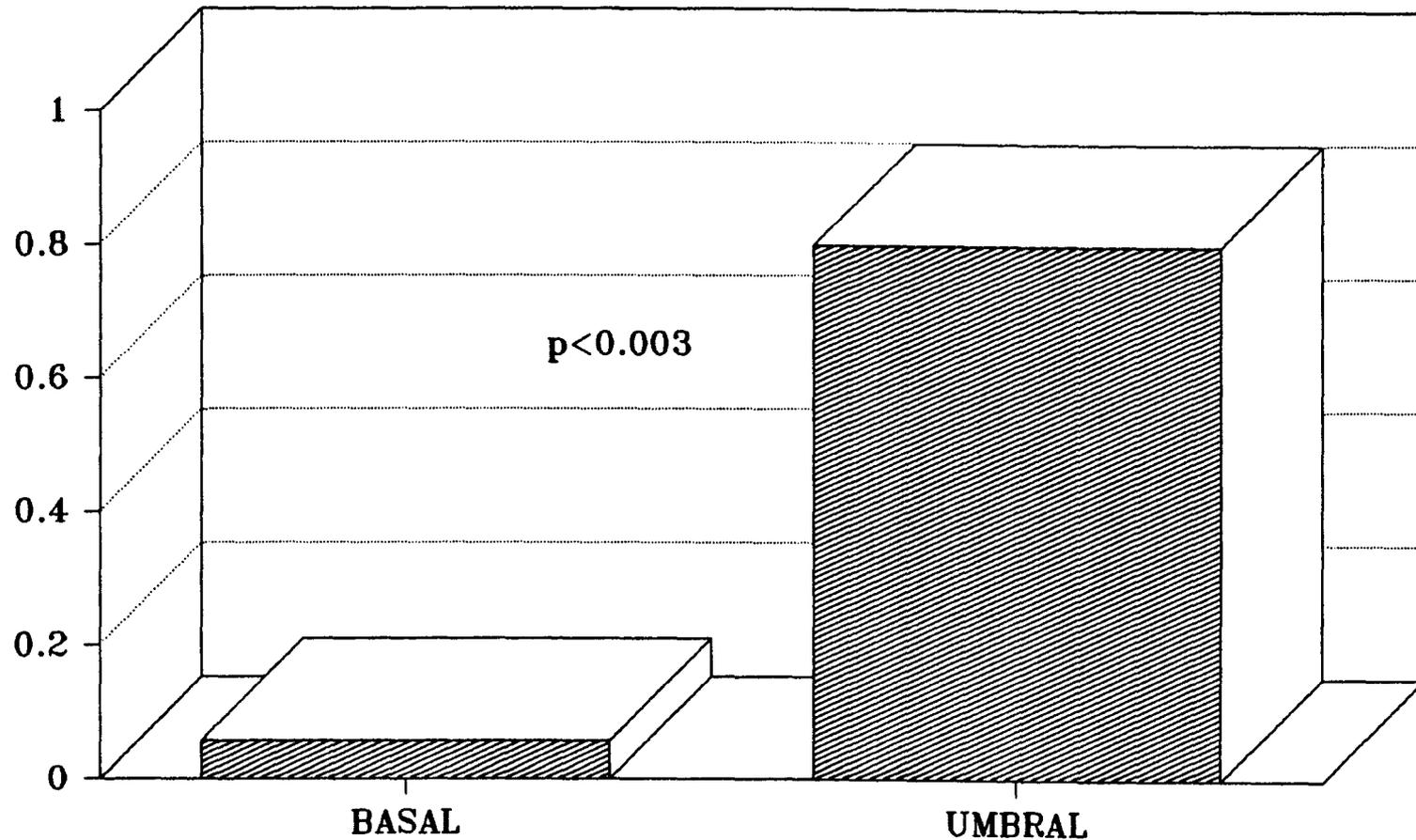


Figura 29

UMBRAL DISNEA (EPOC)

P 0.1

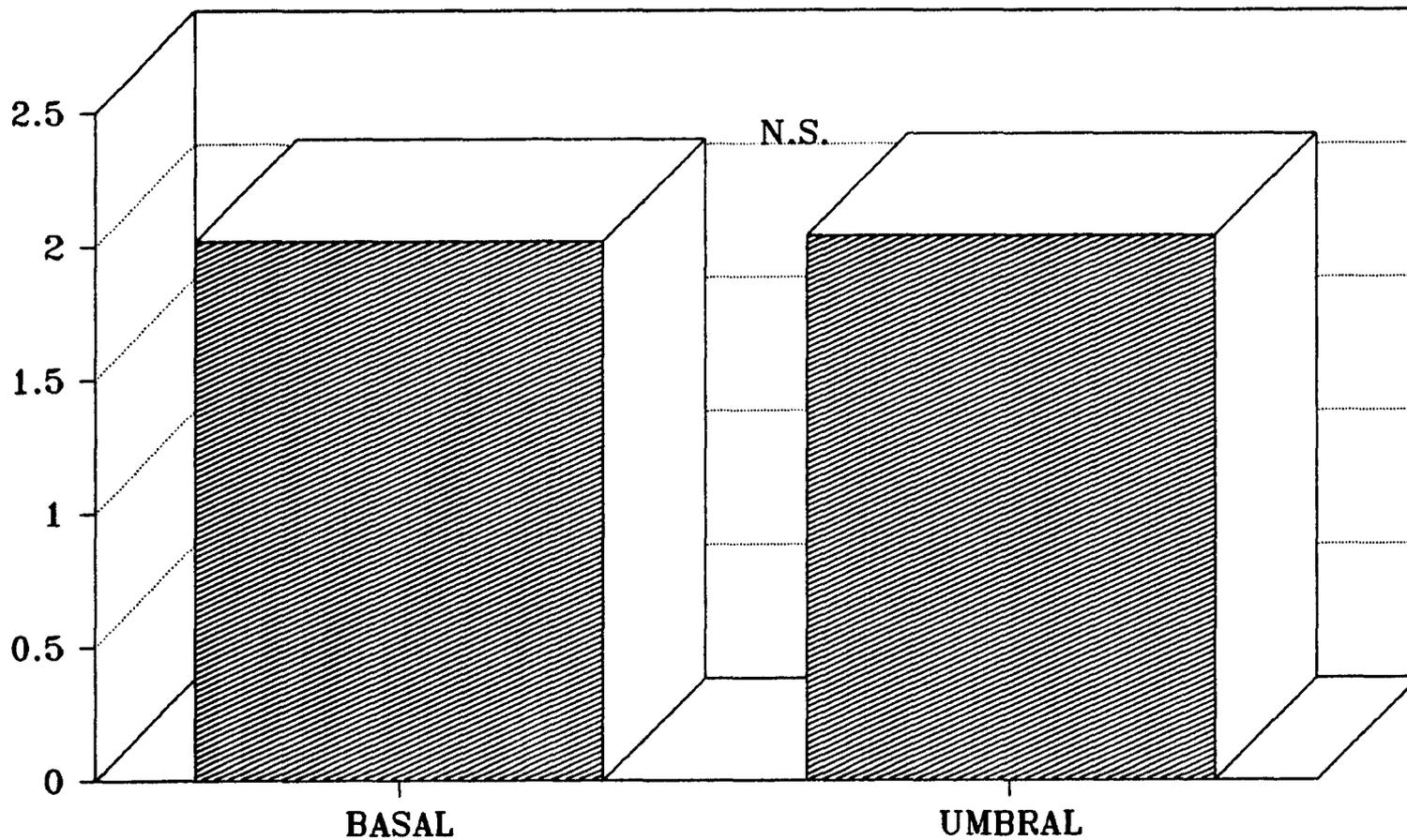


Figura 30

UMBRAL DISNEA (EPOC)

Raw

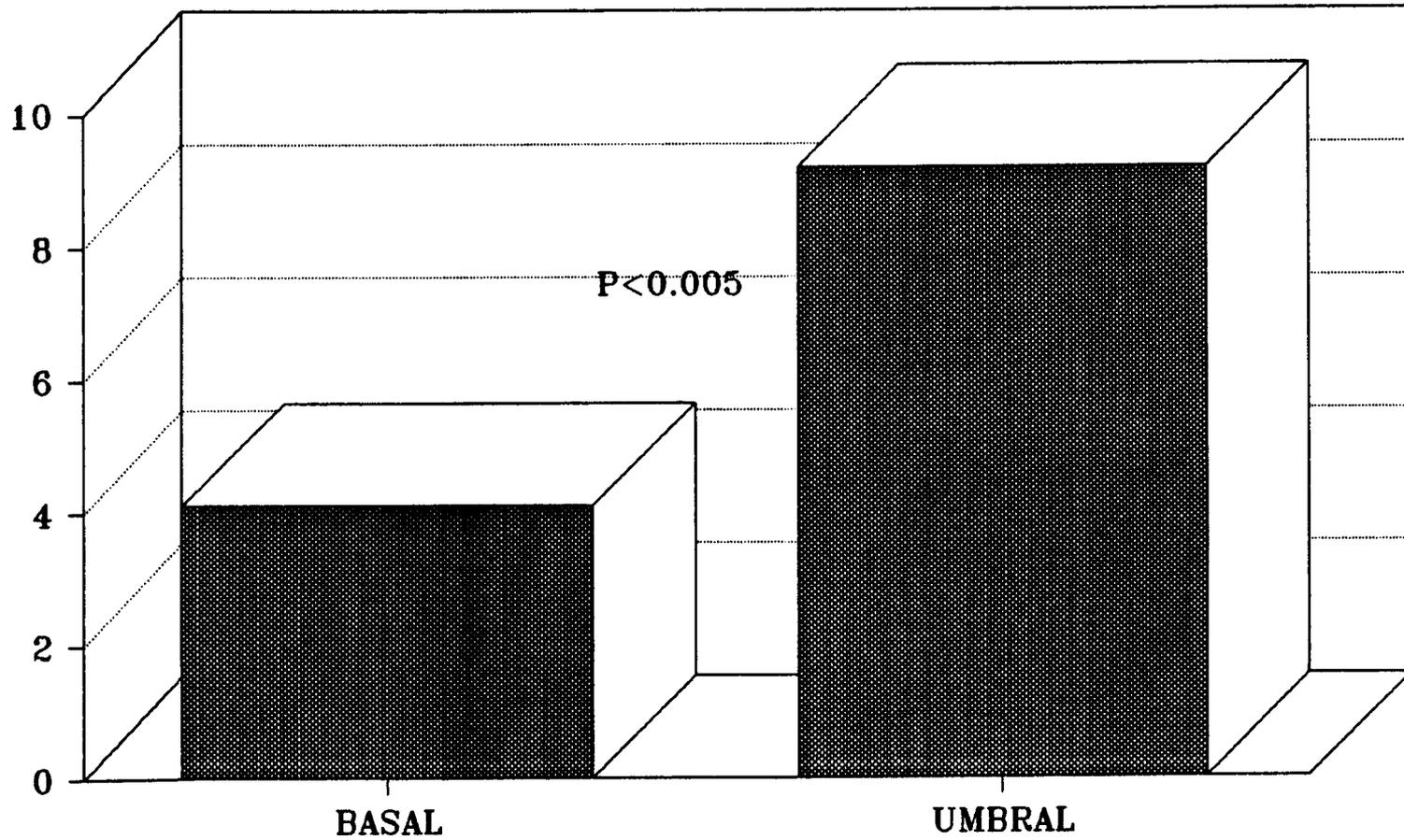


Figura 31

UMBRAL DISNEA (NORMALES) ITT

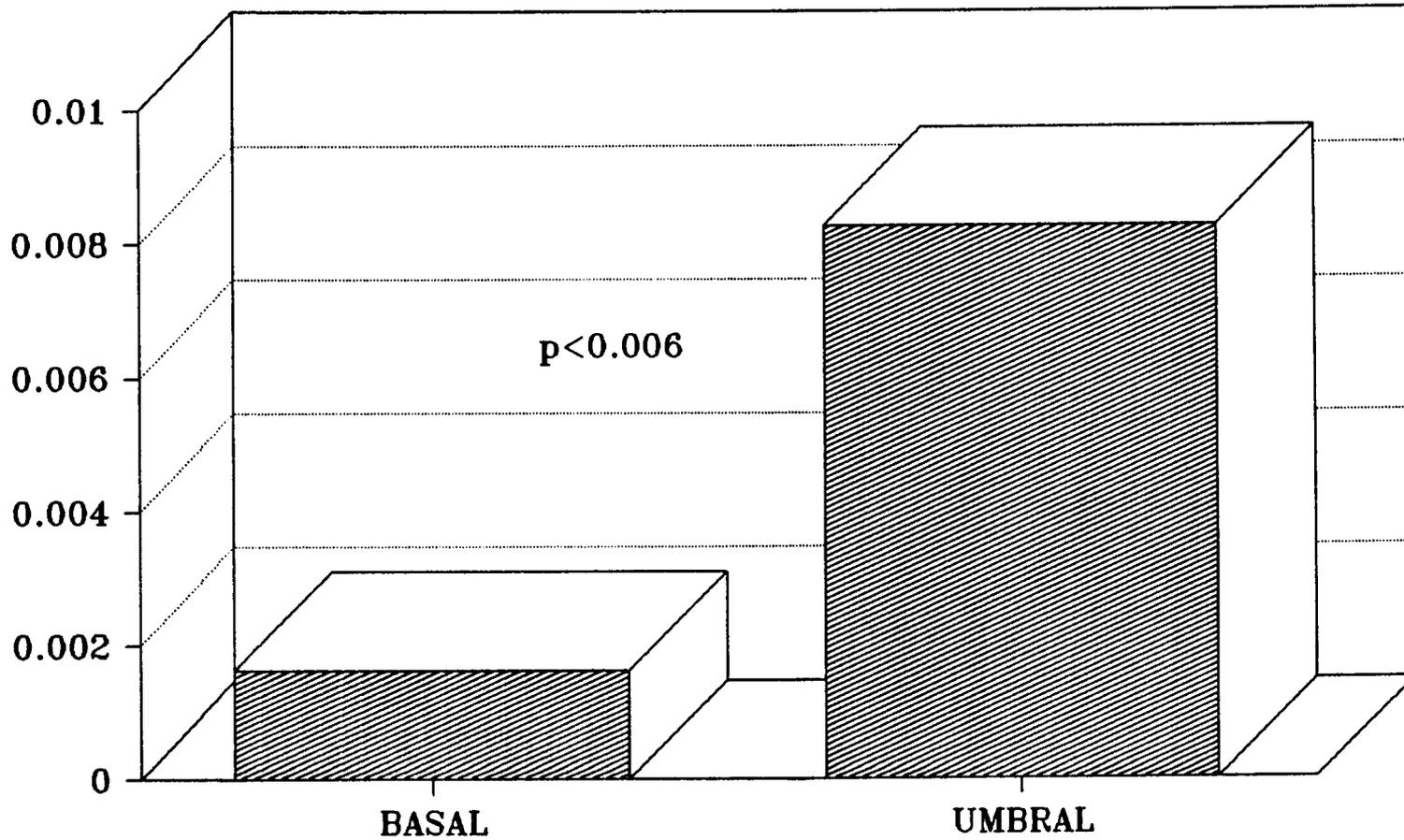


Figura 32

DISCUSSION

Los datos de la exploración funcional basal de los 74 pacientes con EPOC estudiados en la sección I confirman la existencia de alteraciones mecánicas, como la obstrucción y la hiperinsuflación, que son los factores condicionantes fundamentales del aumento del trabajo que debe llevarse a cabo por parte de los músculos respiratorios (18,118,119). Los parámetros que reflejan el grado de obstrucción, como el FEV1% y las Raw (inspiratorias), difieren significativamente de los encontrados en el grupo control de 32 sujetos normales. Lo mismo sucede con los volúmenes pulmonares, de manera que un índice de hiperinsuflación, como la relación FRCr/TLcT%, es, en su valor medio, superior al 90% en los pacientes con EPOC, lo que quiere decir que la FRC de estos enfermos ocupa casi la totalidad de su capacidad pulmonar total teórica.

En este contexto mecánico que presupone un aumento del trabajo, la capacidad de los músculos respiratorios (inspiratorios) para llevarlo a cabo depende de la fuerza máxima que sean capaces de generar (3,15,18,118). En los pacientes de nuestra serie, las presiones musculares inspiratorias máximas medidas en la boca eran nítida y significativamente inferiores a las encontradas en el grupo de normales. La PI max (RV) era de $76,6 \pm 19,3$ en los enfermos y de $97,2 \pm 10,8$ en los individuos sanos, mientras que los valores de PI max (FRC) eran de $63,3 \pm 19,1$ y $90,8 \pm 12,7$ cm H₂O, respectivamente. El grupo control tenía una edad media claramente inferior a la del conjunto de pacientes y este hecho podría condicionar en parte que tuviera presiones musculares respiratorias máximas superiores; sin embargo, y en sentido contrario, en el citado grupo control había predominio de mujeres (19 de 32) y la influencia del sexo es tanto o más importante que la de la edad (39). De hecho, las presiones espiratorias (PE max TLC) también

están sujetas a las influencias del sexo y de la edad y eran comparables en los individuos normales ($112,9 \pm 12,9$) y en los enfermos con EPOC ($109 \pm 17,6$) de nuestra serie.

En cualquier caso, la disminución de las presiones inspiratorias máximas medidas en la boca en los pacientes con EPOC es un hecho habitual y suficientemente documentado (16,19,133,134,135). En lo que no hay unanimidad es con respecto a los factores que contribuyen a esta disminución de la fuerza de los músculos inspiratorios. Por supuesto, para la mayoría de los autores es la hiperinsuflación el principal factor determinante, a través de la alteración que produce en la relación fuerza-longitud de la musculatura inspiratoria, particularmente del diafragma (25,26,27,28). En algunas de las series citadas previamente (133,135) el descenso de la PI max se corregía por completo cuando se ponía en relación con el volumen pulmonar aumentado, lo que parece atribuir a la hiperinsuflación el papel exclusivo de dicho descenso. No obstante, en los trabajos de Rochester y cols. (16,19), sólo en el 50% de los casos de EPOC la disminución de la PI max era achacable por entero a la hiperinsuflación (cuantificada funcional y radiológicamente). En el otro 50% de los pacientes la PI max corregida por el volumen seguía siendo baja; en este segundo grupo, por otro lado, las PE max también estaban disminuida, mientras que eran normales en el primer grupo. Los autores atribuyen a una probable debilidad muscular generalizada (originada a su vez por desnutrición, hipercapnia, acidosis u otros factores) el descenso de la PI max no explicable por la hiperinsuflación que encuentran en el 50% de los pacientes con EPOC.

Por otro lado, y en sentido contrario, hay datos extraídos

de estudios experimentales en animales a favor de que en los estados crónicos de hiperinsuflación, como la EPOC, podría tener lugar un mecanismo de adaptación consistente en disminución del número total de sarcómeras del diafragma, de manera que las restantes recuperan una relación fuerza-longitud normal (124,125). Si esto ocurriera también en humanos, podrían explicarse los hallazgos de Byrd e Hyatt (134) de que la PI max en los pacientes con EPOC, disminuida en sus valores absolutos, se hacía supernormal cuando se corregía por el volumen pulmonar aumentado.

Los resultados de nuestra serie estudiada en la sección I parecen apoyar la hipótesis de que la hiperinsuflación, por sí sola, es el factor causal del descenso de las PI max en la gran mayoría de los casos de EPOC, sin que encontremos tampoco datos a favor de que se produzcan mecanismos de compensación como los propuestos por Farkas y Roussos (124,125). En el conjunto de los 74 casos de nuestra serie de pacientes con EPOC, la disminución de la PI max (FRC) se corregía cuando sus valores se multiplicaban por los del cociente $FRCr/TLCT$. El índice de fuerza muscular inspiratoria resultante de este producto ($I_f = PI \text{ max } FRC \times FRCr/TLCT$) es un parámetro propuesto por diversos autores (40,43) para evaluar la fuerza de los músculos inspiratorios eliminando los efectos de la alteración en la relación fuerza-longitud propiciada por la hiperinsuflación. En nuestra serie de individuos normales, el I_f era de $53,0 \pm 10,9$ y no difería significativamente del I_f de los pacientes con EPOC, de $58,0 \pm 18,5$. Los resultados de la serie, considerada globalmente, muestran por lo tanto que la PI max disminuida en la EPOC se normaliza cuando se tiene en cuenta el volumen pulmonar aumentado al que se realiza la medida (FRC). Considerando como márgenes de normalidad del I_f los valores de 31,20 y 74,80 (I_f medio del grupo

de normales ± 2 D.E.), 55 de los 74 pacientes con EPOC (74,3%) mostraban valores normales de I_f , mientras que en 12 casos (16,2%) estaba aumentado y en los 7 restantes (9,5%) sus valores eran bajos. La única aparente asociación de los valores anormales de I_f en la EPOC era con el grado de afectación funcional global: dentro del grupo de EPOC tipo bronquitis crónica, los clasificados como BC-I (con VC conservada) poseían 6 de los 12 casos con valores altos de I_f y ninguno mostraba valores bajos; por el contrario, dentro de los pacientes con disminución de la VC, ya sea normocápnicos (BC-II) o hipercápnicos (BC-III), estaban los 7 casos con I_f inferior a 31,20. Los enfermos más evolucionados con respecto al grado de obstrucción inspiratoria tenían también una afectación más intensa de la función de los músculos inspiratorios, como lo demuestra la correlación inversa existente entre las Raw y la PI max (FRC) ($p < 0,01$). No había relación, sin embargo, entre la PI max (FRC) y un índice de obstrucción espiratoria como el FEV1%.

En nuestra serie, además de la normalidad del I_f en el conjunto de los pacientes, hay otros datos a favor del papel primordial o, incluso, exclusivo de la hiperinsuflación en la génesis de la disminución de la fuerza muscular inspiratoria. Por un lado, la estrecha correlación existente en la serie entre la PI max (FRC) y los parámetros que reflejan la alteración de los volúmenes pulmonares, como la VC ($p < 0,001$) y el índice FRCr/TLct ($p < 0,01$); por otro lado, la PE max (TLC) de los pacientes era superponible a la del grupo control en sus valores medios: $109 \pm 17,6$ frente a $112,9 \pm 12,9$ cm H₂O, respectivamente. Los márgenes de normalidad de la PE max (TLC), obtenidos a partir de los resultados del grupo de personas normales (media ± 2 D.E.) eran de 87,10 y 138,70 cm H₂O. 67 de los 74 casos con EPOC (el 90,5%) tenían

valores de PE max dentro de los citados márgenes, mientras que los 7 pacientes restantes (9,5%) mostraban cifras inferiores a la normalidad. Es de destacar que 6 de estos 7 pacientes pertenecían a los grupos con mayor afectación funcional global (BC-II y BC-III). También es digno de ser apuntado el hecho de que sólo en un paciente (el nº 66, perteneciente al grupo BC-III) coincidían valores bajos de PE max (TLC) y de If. Es decir, en solo 1 de 74 casos de EPOC (1,35%) estaban alterados los dos parámetros funcionales que podrían reflejar la existencia de debilidad muscular generalizada. Dentro también del grupo de pacientes, la PI max (FRC) y la PE max (TLC) estaban correlacionadas ($p < 0,001$); posiblemente ello se deba a que ambas presiones reflejan en parte el grado de desarrollo muscular global de cada individuo.

En resumen, los datos de nuestra serie global de pacientes con EPOC en comparación con el grupo control de normales reflejan, por una parte, la normalidad de las presiones inspiratorias cuando se corrigen por el grado de hiperinsuflación (If); por otro lado, existe una estrecha correlación entre la PI max (FRC) y los parámetros que traducen la alteración de los volúmenes (VC, FRCr/TLCT). Por último, es de destacar la normalidad de las presiones espiratorias máximas. Este conjunto de resultados parece apoyar la hipótesis de que en la gran mayoría de los pacientes con EPOC, la disminución de la fuerza muscular inspiratoria se debe a la desventaja mecánica que, para dichos músculos, supone la hiperinsuflación. No encontramos datos relevantes a favor de que exista, en un porcentaje estimable de estos enfermos, una debilidad muscular generalizada. En el sentido opuesto, nuestros resultados tampoco apuntan a que se produzca en patología humana el mecanismo de adaptación a la hiperinsuflación crónica encontrado en animales por Farkas y Roussos (124,125) y que se traduciría, lógicamen-

te, en unas presiones máximas supernormales una vez corregidas por el volumen. Para intentar aportar más datos a esta cuestión, comparamos los resultados de los pacientes con EPOC tipo enfisema con los clasificados de EPOC tipo bronquitis crónica (según criterios clínicos y radiológicos). Los datos funcionales que suelen caracterizar a los pacientes con EPOC tipo enfisema con respecto a los bronquíticos crónicos con similar grado de obstrucción espiratoria (183) se observan en nuestra actual serie: con un grado de obstrucción espiratoria prácticamente idéntico (FEV1% de 46,5 en los enfisematosos y de 46,8 en los bronquíticos crónicos), la VC era significativamente más alta en los enfermos con enfisema, así como el grado de hiperinsuflación indicado por la relación FRCr/TLcT%, que en los pacientes enfisematosos tenía un valor superior al 100% ($103,0 \pm 15,8$), frente al $91,0 \pm 22,2$ en los bronquíticos crónicos ($p < 0,05$). Asimismo, el grado de obstrucción inspiratoria respirando a volumen corriente, reflejado por las Raw inspiratorias, era menor en el enfisema ($p < 0,05$). Por último, la afectación gasométrica era más intensa en la EPOC tipo bronquitis crónica, alcanzando significación la diferencia en los valores medios de PCO₂: $41,3 \pm 6,6$ mm Hg en los bronquíticos frente a $37,4 \pm 6,2$ en los EPOC tipo enfisema ($p < 0,02$). A pesar de estas diferencias las presiones musculares máximas, tanto inspiratorias como espiratorias, eran similares en ambos grupos de pacientes, así como el índice de fuerza.

Los aspectos de más interés de la comparación entre EPOC tipo enfisema y EPOC tipo bronquitis crónica se relacionan con los efectos potenciales de la hiperinsuflación extrema sobre la función de la musculatura inspiratoria. A volúmenes pulmonares por debajo de la TLC teórica, la hiperinsuflación actúa alterando la relación fuerza-

longitud de dichos músculos, pero sin que se modifique sustancialmente el radio de curvatura del diafragma (29). Sin embargo, a volúmenes superiores a la TLC teórica el diafragma se aplanan y la tensión producida durante la contracción se traduce en una menor presión muscular a medida que aumenta su radio de curvatura, según la ley de Laplace (118,123). Es decir, cuando la hiperinsuflación es extrema y la FRC real supera el valor de la TLC teórica, el deterioro adicional sufrido por la función de los músculos inspiratorios por acción del aplanamiento diafragmático debería traducirse en que las PI max no se normalicen por completo tras corregir su valor por el volumen pulmonar. En nuestros pacientes con EPOC tipo enfisema, este era el caso en cuanto al grado de hiperinsuflación, con una relación FRCr/TLCT superior al 100%; sin embargo, la PI max de estos pacientes, medida tanto a RV como a FRC, era similar a la mostrada por los bronquíticos crónicos, cuyo grado de hiperinsuflación era significativamente menor, concretamente, con un valor medio de la FRC real inferior a la TLC teórica. Al contrario de lo que cabría esperar, el If era, incluso, algo superior ($60,5 \pm 11,2$) en los enfermos con enfisema que en los casos de EPOC tipo bronquitis crónica ($57,3 \pm 19,3$), aunque la diferencia no llega a alcanzar significación. Estos resultados sugieren que la hiperinsuflación actúa sobre la musculatura inspiratoria, fundamentalmente, colocándola en desventaja mecánica por acortamiento de su longitud de reposo, sin que los grados extremos de hiperinsuflación influyan adicionalmente por otros mecanismos.

La comparación de los pacientes enfisematosos y bronquíticos crónicos de nuestra serie pone de manifiesto otro dato que creemos de interés: aunque el índice de masa corporal era significativamente más bajo en los primeros ($p < 0,002$), los parámetros de fuerza muscular

inspiratoria y espiratoria eran, como acabamos de señalar, superponibles en ambos grupos de enfermos. Es decir, de nuevo obtenemos resultados negativos cuando intentamos relacionar la afectación de la musculatura respiratoria en la EPOC con factores otros que la alteración de los volúmenes pulmonares.

Por último, en nuestra serie de la sección I, intentamos relacionar el grado de afectación de los músculos inspiratorios y la PaCO₂. Uno de los factores que podrían influir en la debilidad muscular generalizada invocada por Rochester y cols. (16,19) es la hipercapnia. En este sentido, Juan y cols. encontraron en 4 sujetos normales que la hipercapnia aguda disminuía la contractilidad diafragmática (65), probablemente a causa de acidosis y disminución del pH intracelular (66). Sin embargo, la relación entre la PaCO₂ y la función de los músculos inspiratorios podría ser más compleja: hay datos indirectos a favor de que en los enfermos con EPOC estabilizada hipercápnicos podría existir un estado de fatiga crónica de los músculos respiratorios (19,153,154,155,156), aunque otros estudios (140,142) muestran que los enfermos con EPOC en fase estable tienen un ITTdi bastante por debajo del umbral de la fatiga y que, por otra parte, no existe correlación entre el ITTdi y la PaCO₂.

En nuestra serie global de 74 pacientes con EPOC, la PI max (FRC) y la PaCO₂ mostraban una correlación inversa débil pero significativa ($p < 0,05$). Este hecho, no obstante, puede reflejar que la alteración mecánica (la hiperinsuflación y el consiguiente descenso de la PI max) y la alteración de los intercambios (hipercapnia) sean paralelas en la EPOC; es decir, a medida que avanza la evolución de la enfermedad aumentarían tanto la hiperinsuflación como el deterioro de los inter-

cambios, sin que haya aparente relación causal entre ambos fenómenos. Para intentar evaluar el efecto aislado de la PaCO₂ sobre la PI max, comparamos a los pacientes con EPOC tipo bronquitis con amputación de VC y normocapnia (BC-II) con otro subgrupo de pacientes con similar grado de disminución de la VC pero hipercápnicos (BC-III). Ambas series se diferenciaban nitidamente en los parámetros gasométricos (como era de esperar, al ser gasométrico el criterio de clasificación). Los valores de la VC y el grado de obstrucción determinado por el FEV₁% y las Raw eran comparables en ambos grupos. Sin embargo, y a pesar de que los pacientes hipercápnicos tenían asimismo una relación FRCr/TLcT moderadamente superior a la de los normocápnicos, los parámetros de fuerza muscular inspiratoria y espiratoria y el índice de fuerza eran superponibles en ambos grupos. Es decir, nuestros resultados (aunque la serie de pacientes con retención de CO₂ es pequeña) no van a favor de que el aumento de la PaCO₂ y la disminución de la fuerza de los músculos inspiratorios estén directamente relacionados.

Como resumen global del estudio de nuestras series de sujetos con EPOC y voluntarios normales que constituyen la sección I, los datos obtenidos apoyan la hipótesis de que la hiperinsuflación, a través de la desventaja mecánica que crea en los músculos inspiratorios, es la causa primordial (o, incluso, exclusiva) de la disminución de la PI max encontrada en los enfermos con obstrucción crónica de las vías aéreas. Los parámetros que podrían reflejar la existencia de una debilidad muscular generalizada, como unos valores bajos de If y PE max (TLC) son normales en la serie global de pacientes y sólo en 1 de los 74 casos estaban ambos disminuidos. Por otro lado, no encontramos que la hiperinsuflación extrema, con índice FRCr/TLcT% superior al 100% (como ocurre en nuestra serie de EPOC tipo enfisema), tenga efectos

adicionales sobre la función muscular inspiratoria a través del aumento del radio de curvatura del diafragma. Por último, nuestros datos también van en contra de que exista una relación causal recíproca entre la hipercapnia y el deterioro funcional de los músculos respiratorios ya que, con un grado similar de afectación mecánica, los parámetros de fuerza muscular eran comparables en los pacientes normocápnicos y en los hipercápnicos.

Los 14 pacientes con EPOC estudiados en la sección II mostraban unos parámetros funcionales basales superponibles a los del grupo de enfermos englobados en la sección I. Al igual que éstos, tenían una afectación mecánica (obstrucción e hiperinsuflación) aparentemente más intensa que el deterioro de los intercambios traducido en los gases arteriales. Sólo 1 de los 14 pacientes tenía hipercapnia crónica.

La aplicación de cargas resistivas externas para inducir el desarrollo de fatiga muscular respiratoria es un procedimiento habitualmente utilizado en los trabajos de investigación al respecto (23,54,55). El procedimiento directo para detectar fatiga de los músculos respiratorios en un determinado momento del test fatigante es la comprobación de que ya no puede seguir manteniéndose una cierta presión inspiratoria (PI, Pdi, Ppl) (33). También se considera válido, aunque más subjetivo, que el paciente detenga la prueba por imposibilidad para continuar (140,154). En nuestra serie, los pacientes elegían una determinada Pdi para respirar frente a la carga resistiva e intentaban

mantenerla dentro de límites estrechos mientras les fuera posible. El tiempo límite se medía desde el comienzo del test hasta que se detectaba un descenso de la Pdi y/o hasta que el enfermo interrumpía la prueba. No intentamos que los pacientes mantuvieran constantes otros parámetros (V_t/T_i , T_i/T_{tot}), porque nos interesaba analizar las relaciones de fuerza y duración de la contracción muscular inspiratoria respetando en lo posible el patrón de respiración elegido por los sujetos frente a la carga resistiva; por otro lado, es infrecuente en nuestra experiencia que los pacientes puedan colaborar hasta los niveles requeridos para ello. En nuestra serie el T_{lim} fue de $8,85 \pm 3,01$ minutos. Debido a las cuestiones metodológicas recién apuntadas este índice concreto es poco comparable entre series distintas.

La mayoría de los parámetros, ya sean ventilatorios o presiones musculares, que estudiamos antes y a lo largo del test fatigante muestran la misma secuencia temporal: suelen modificarse durante el esfuerzo (x) respecto a los valores basales (b) y hay cierta tendencia a acercarse a estos niveles basales una vez detectada la fatiga (f).

En cuanto a los parámetros ventilatorios, el V_t (b) era de 437 ± 76 cc, comparable al encontrado en otras series de pacientes con EPOC (123). Es de reseñar que, en estudios como el de Javaheri y cols. (120), los pacientes con EPOC y normocapnia tenían un V_t (de 463 ± 33 cc) significativamente superior al de los hipercápnicos (355 ± 25). Nuestra serie, compuesta en un 92,9% por pacientes normocápnicos, mostraba también valores dentro del margen de los observados por Javaheri y cols. La frecuencia respiratoria basal de nuestra serie era de $20,2 \pm 6,9$ en su valor medio, el cual estaba situado entre los encontrados por el mencionado grupo de autores (120) para enfermos con EPOC normocápnicos ($16,5 \pm 1,3$) e hipercápnicos ($22,2 \pm 1,3$). Como consecuencia de lo expues-

to, el VE (b) (producto del Vt por f) de nuestros pacientes ($8,4 \pm 2,0$ l) era también comparable al de otras series de enfermos con EPOC estabilizada (120,123).

A lo largo del esfuerzo fatigante se produce un evidente incremento del Vt (786 ± 269) con respecto a los valores basales ($p < 0,001$), que se refleja en un aumento igualmente significativo de la ventilación por minuto (que pasa a ser de $14,1 \pm 4,0$ l), ya que la frecuencia respiratoria no cambia de forma significativa durante el test, aunque tiende a disminuir ligeramente. En el momento en que se detecta fatiga muscular respiratoria, el Vt y el VE inician una tendencia a acercarse de nuevo a los valores basales, mientras que la frecuencia respiratoria aumenta de forma no significativa. En los 5 pacientes con EPOC de la serie de Bellemare y Grassino (140) a los que se hace cambiar espontáneamente su patrón ventilatorio para hacerlo fatigante, se encuentra durante el esfuerzo aumento del Vt y disminución de la frecuencia, que no alcanzan significación estadística probablemente por el escaso número de pacientes estudiados en este sentido. En un estudio de voluntarios normales a los que se aplicaban cargas resistivas de intensidad progresiva hasta la extenuación (154) se encontró que la frecuencia respiratoria media durante el esfuerzo fatigante disminuía significativamente con respecto a los valores basales; hacia el final de los tests, cuando se había producido fatiga o esta era inminente, se apreciaba una tendencia a subir de la frecuencia. Los resultados de nuestra serie, así como los datos de los dos últimos estudios citados (140,154) podrían interpretarse, en una primera lectura, como opuestos a las conclusiones del clásico trabajo de Cohen y cols. (73), en el que la taquipnea era una de las manifestaciones de la

fatiga de los músculos inspiratorios en ciertos pacientes a los que se intentaba desconectar de la ventilación mecánica. En nuestra serie y en la de Bellemare y Grassino (140) había una tendencia a la disminución de la frecuencia respiratoria durante el esfuerzo, que alcanzaba significación estadística en el trabajo de Jones y cols. (154). Por otro lado, en esta última serie, dicha frecuencia tendía a subir al final de la prueba, lo mismo que ocurría en nuestra serie con el parámetro $f(f)$ con respecto a $f(x)$. Las aparentes discrepancias con los datos del estudio de Cohen y cols. (73) probablemente se deban a que estos proceden de pacientes en insuficiencia respiratoria agudizada, con fatiga muscular establecida. Por el contrario, nuestro estudio y los otros dos mencionados se ciñen sobre todo a una fase más precoz, la de esfuerzo fatigante, donde la frecuencia tiende a disminuir. Posteriormente, según nuestros datos y los de Jones (154), en el momento en que comienza a haber indicios de fatiga la frecuencia tiende a incrementarse. A la taquipnea propia de la fatiga ya establecida (73) seguirían, ya en una fase terminal, rachas de bradipnea previas a la parada respiratoria, según la hipótesis de Roussos (152).

Otros dos parámetros derivados del estudio del patrón ventilatorio, como el índice V_t/T_i y la relación T_i/T_{tot} , tienen una relación más estrecha con el desarrollo de fatiga muscular respiratoria. El cociente V_t/T_i , además de un índice indirecto del impulso respiratorio central (123,138), refleja la velocidad de acortamiento de los músculos inspiratorios (15,152). En los pacientes con EPOC, el V_t/T_i suele estar aumentado en sus valores basales (123). En nuestra serie, el índice V_t/T_i (b) medio era de $0,43 \pm 0,09$, inferior al encontrado por Javaheri y cols. (120), de 0,50 y, sobre todo, al de los pacientes estudiados por Bellemare y Grassino (140) que era de 0,56. Durante el esfuerzo fatigante



gante, el valor medio del V_t/T_i (x) era idéntico al basal ($0,43 \pm 0,10$) y, asimismo, el V_t/T_i (f) mostraba valores comparables ($0,40 \pm 0,10$). Sin embargo, esta aparente constancia del V_t/T_i desde los valores basales, a lo largo de la prueba y al final de la misma, es el resultado de amplias variaciones individuales en sentido opuesto, que pueden resumirse en dos tipos de comportamiento: unos pacientes tienden a disminuir el flujo inspiratorio cuando se les aplica la carga resistiva y otro grupo de ellos lo aumentan nítidamente. Este hecho, que se presta a diversas interpretaciones, será objeto de discusión más adelante.

La relación T_i/T_{tot} , o duración de la inspiración en relación con el tiempo total de una respiración, es un factor de la mayor importancia en el desarrollo potencial de fatiga muscular: mientras mayor sea la duración de la contracción muscular inspiratoria será mayor el gasto de energía y menor el tiempo de descanso durante la espiración subsiguiente (54,55). En condiciones basales, los pacientes con EPOC suelen tener, como consecuencia del alargamiento de la espiración, un cociente T_i/T_{tot} inferior al de los sujetos normales, siendo en un estudio (123) de 0,35 y de 0,42, respectivamente. En nuestra serie, el T_i/T_{tot} (b) era de $0,36 \pm 0,05$, muy similar al del estudio citado (123), así como a los valores de la serie de Bellemare y Grassino (140), de $0,33 \pm 0,08$. Independientemente de su causa, a la disminución del índice T_i/T_{tot} en la EPOC se le atribuye un papel protector frente al desarrollo de fatiga muscular inspiratoria (123). Durante la respiración a través de la resistencia inspiratoria externa, el T_i/T_{tot} (x) aumentaba en 13 de nuestros 14 pacientes con EPOC, alcanzando un valor medio de $0,50 \pm 0,07$, significativamente mayor que el basal ($p < 0,001$). Aunque el incremento absoluto es modesto, de 1,39 veces,

significa que la inspiración pasa a ocupar la mitad del T_{tot} , mientras que en condiciones basales solo representa algo más de su tercera parte. La relación T_i/T_{tot} es uno de los índices que suele intentar mantenerse constante durante la aplicación de cargas resistivas, por lo que no es válida la comparación con series que apliquen dicha metodología. No obstante, en estudios en los que el patrón respiratorio es, al menos en parte, escogido por los pacientes (140), el valor del T_i/T_{tot} durante el esfuerzo era prácticamente idéntico al mostrado por los pacientes de nuestra serie. El T_i/T_{tot} en el momento en que se detecta fatiga tiende a disminuir con respecto al valor medio durante el esfuerzo fatigante, aunque la diferencia no alcanza significación.

La relación entre la presión inspiratoria de una respiración a volumen corriente y la presión inspiratoria máxima representa probablemente el factor aislado más importante en la producción de fatiga. Los sujetos estudiados por Roussos y Macklem (53) desarrollaban fatiga muscular respiratoria cuando la relación $P_{di}/P_{di\ max}$ era superior al 40%; por debajo de este dintel el tiempo límite del diafragma era infinito y no llegaba a originarse fatiga. Aunque este concepto fue posteriormente matizado y completado por diversos autores (54,55,140), que demostraron la participación en la génesis del proceso fatigante de otros factores, como las relaciones V_t/T_i y, sobre todo, T_i/T_{tot} , no cabe duda acerca de que las presiones inspiratorias y su relación con las presiones máximas constituyen el elemento aislado de mayor influencia en la producción de fatiga, particularmente en los pacientes con EPOC. En estos, las posibilidades de incrementar el V_t/T_i (por la obstrucción al flujo aéreo) y el T_i/T_{tot} (por el alargamiento de la espiración) son limitadas. La relación $P_{di}/P_{di\ max}$ (o $PI/PI\ max$), aunque también está incrementada basalmente en la EPOC, suele disponer

de un margen de aumento mayor (de mayor reserva funcional), por lo que su cambio cuantitativo desde el estado basal hasta la situación de fatiga es, habitualmente, mayor que el de los otros parámetros mencionados.

A la hora de elegir entre las diversas posibilidades de expresar las presiones inspiratorias, hemos escogidos las presiones transdiafragmáticas para poder contrastar nuestros datos con otros estudios sobre los factores mecánicos subyacentes a la fatiga, ya que en todos ellos (54,55,140,141,142) se determinan las Pdi en relación con la Pdi max para establecer el índice tensión-tiempo del diafragma. En el estudio del umbral de la disnea (sección III), no obstante, hemos determinado comparativamente las relaciones PI/PI max (medidas en la boca) y Pdi/Pdi max.

En los pacientes con EPOC, los valores basales del cociente Pdi/Pdi max suelen estar aumentados y este hecho es, conceptualmente, de una lógica incontestable: la Pdi suele incrementarse a consecuencia de la mayor carga resistiva (obstrucción) y elástica (disminución funcional de la "compliance" por la hiperinsuflación) que deben soportar en cada inspiración (18,118,119). La Pdi max (así como las presiones inspiratorias máximas en general) suele estar disminuida, a consecuencia fundamentalmente de la desventaja mecánica que supone la hiperinsuflación. De hecho, en nuestra serie de la sección I, así como en otros muchos estudios (16,19,133,134,135), las PI max a RV y a FRC medidas en la boca eran inferiores en los enfermos con EPOC que en las personas sanas. En otras series (43,137) se ha demostrado también un marcado descenso de la Pdi max en la EPOC.

En nuestra serie de la sección II la Pdi max era de

60,8±16,8 cm H₂O, con unos valores extremos de 35 y 91. Este parámetro se determinó mediante maniobras inspiratorias máximas estáticas, contra una vía aérea ocluida, partiendo de FRC. Otros procedimientos de medida, como la maniobra expulsiva o la combinada (expulsiva e inspiratoria máxima, simultáneamente) se utilizan también para establecer la Pdi max (49,51). En general, estas técnicas consiguen valores de Pdi max entre el 10 y el 50% mayores que con la maniobra inspiratoria estática máxima. Nosotros hemos preferido emplear esta última porque determina la presión efectiva para la respiración que el diafragma es capaz de generar. De poco le vale a la respiración que el citado músculo consiga mayores presiones cuando se contrae, a la vez y en sentido opuesto a los músculos abdominales, en el curso de una maniobra expulsiva máxima. Con esta técnica las mayores Pdi max se deben al aumento de la Pga, mientras que la Ppl suele ser menos negativa que en la maniobra inspiratoria (51). En la serie de 20 pacientes con EPOC estudiados basalmente por Bellemare y Grassino (140) se obtienen valores medios de Pdi max de 89,05 cm H₂O, con valores extremos de 44 y 170. Estos valores, superiores a los de nuestra serie, se explican fácilmente si se tiene en cuenta que en el trabajo citado los pacientes efectúan maniobras inspiratorias máximas y expulsivas para obtener la Pdi max, eligiéndose en cada caso el valor más alto. En otra serie de 8 pacientes con EPOC (142) en los que la Pdi max se determinó mediante la técnica inspiratoria a FRC, su valor medio era de 78±35 cm H₂O; esta amplia variabilidad se debía a que un paciente aislado tenía una Pdi max de 156 cm H₂O, muy superior a las restantes de la serie. Eliminando a este paciente, la Pdi max media de los 7 restantes era de 67 cm H₂O, superponible a la obtenida en nuestros casos (60,8).

El valor medio de la relación Pdi/Pdi max (b) en nuestros 14 pacientes fue de $0,14 \pm 0,06$ es decir, la Pdi basal representaba el 14% de la Pdi max, con valores extremos de 4 y 25%. Los valores del citado índice en la serie de 8 pacientes con EPOC en la que se utilizó una metodología semejante a la nuestra (142) fueron prácticamente idénticos, de 0,14, con cifras extremas de 0,08 (8%) y 0,32 (32%). En la otra serie de EPOC mencionada (140) la relación Pdi/Pdi max basal en los 20 pacientes era también muy similar, de $0,15 \pm 0,10$, con márgenes de 0,03 y 0,37. Los 5 pacientes de este estudio que luego realizaron un esfuerzo potencialmente fatigante fueron elegidos, sin embargo, entre los que tenían un cociente Pdi/Pdi max basal más alto, con un valor medio de $0,24 \pm 0,06$.

La Pdi/Pdi max (x) en nuestros casos, que representa el valor medio de la relación a lo largo de la respiración frente a la carga resistiva externa, es tres veces mayor que la relación basal ($p < 0,001$), de $0,42 \pm 0,12$; en todos los pacientes la Pdi/Pdi max (x) era superior al mismo parámetro en circunstancias basales. En el minuto final de la prueba, cuando se detectaba fatiga, el valor de Pdi/Pdi max (f) disminuía hasta $0,31 \pm 0,14$, estando la diferencia con Pdi/Pdi max (x) en el límite de la significación estadística ($p < 0,05$). Esta disminución de la relación Pdi/Pdi max al final de la prueba probablemente se deba a un factor metodológico: uno de los criterios para darla por finalizada fue la comprobación de un descenso de la Pdi, como expresión del desarrollo de fatiga diafragmática.

Es de señalar que la relación Pdi/Pdi max (x) en 9 de los 14 pacientes era superior al 40%, nivel propuesto por Roussos y Macklem (53) como umbral de la fatiga en sujetos normales. En los restantes 5 enfermos, sin embargo, la citada relación era inferior al 40% durante

el esfuerzo fatigante. En el mismo sentido, los 5 pacientes de la serie de Bellemare y Grassino (140) que modifican su patrón respiratorio para hacerlo fatigante, alcanzan una relación $P_{di}/P_{di\ max}$ de $0,36 \pm 0,15$, muy ligeramente inferior a la de nuestros casos; en 3 de sus pacientes el referido cociente era superior al 40%, siendo inferior a dicha cifra en los otros dos. Ya se ha hecho referencia previamente al hecho de que otros parámetros, además de la relación $P_{di}/P_{di\ max}$, pueden influir en la producción de fatiga de los músculos inspiratorios en general y del diafragma en particular: el cociente V_t/T_i depende del impulso respiratorio central (y de las condiciones mecánicas del sistema respiratorio) (123,138) y refleja la velocidad de acortamiento de los músculos inspiratorios (15,152); la duración de la inspiración, expresada como relación T_i/T_{tot} es el segundo (no en importancia) de estos parámetros (54,55).

En nuestra serie, el valor de T_i/T_{tot} (x) era muy similar en los casos con $P_{di}/P_{di\ max}$ (x) superior al 40% que en aquellos que mostraban porcentajes inferiores. Es decir, no podía atribuirse a la distinta duración de la inspiración el hecho de que unos pacientes desarrollaran fatiga con unas cifras inferiores al 40%, umbral propuesto por Roussos y Macklem (53). El único factor que, en nuestro estudio, diferenciaba a ambos subgrupos de pacientes era el índice V_t/T_i expresado como relación entre los valores basales (b) y los obtenidos al final del test fatigante (f). El cociente V_t/T_i (b/f) era significativamente mayor en los casos en los que $P_{di}/P_{di\ max}$ (x) era inferior al 40%. En otras palabras, los enfermos con menores aumentos de la P_{di} eran también aquellos en los que V_t/T_i disminuía a lo largo de la prueba, con un valor medio del cociente V_t/T_i (b/f) superior a la

unidad, de $1,49 \pm 0,49$, mientras que en el subgrupo de pacientes con $P_{di}/P_{di \text{ max}} (x)$ superior al 40% era de $0,90 \pm 0,19$ ($p < 0,01$). En un principio, este hallazgo puede parecer sorprendente: si hay sujetos que desarrollan fatiga muscular respiratoria a pesar de que, durante el esfuerzo fatigante, la relación $P_{di}/P_{di \text{ max}}$ es inferior al 40%, uno de los factores que podrían explicar esta circunstancia es una mayor velocidad de acortamiento muscular, la cual debería reflejarse en un incremento del índice V_t/T_i . A medida que la velocidad de acortamiento de los músculos inspiratorios aumentan, disminuye de forma hiperbólica la fuerza de contracción muscular (relación fuerza-velocidad) (25,26), de manera que la $P_{di \text{ max}}$ real durante esfuerzos voluntarios con la vía aérea abierta (como ocurre al respirar contra una resistencia externa) puede ser hasta un 20% inferior que la $P_{di \text{ max}}$ basal medida frente a una vía aérea ocluida, en la medida en que ésta representa una contracción isométrica, con velocidad de acortamiento teóricamente nula (26). Siguiendo con esta línea de argumentación, podría esperarse que los pacientes que llegan a la fatiga con una relación $P_{di}/P_{di \text{ max}}$ inferior al 40% tuvieran un incremento del V_t/T_i , por mayor velocidad de acortamiento muscular que condicionaría una $P_{di \text{ max}}$ real inferior a la medida basalmente en condiciones estáticas y, por consiguiente, una infravaloración de la verdadera relación $P_{di}/P_{di \text{ max}} (x)$ en estos casos. Sin embargo, en nuestra serie ocurre lo contrario: en estos pacientes con $P_{di}/P_{di \text{ max}} (x)$ menor del 40%, el V_t/T_i disminuye a lo largo de la prueba. La causa de este hallazgo no está clara, pero existen al menos dos posibles explicaciones. En primer lugar, los tests de resistencia muscular en los que el paciente lleva a cabo esfuerzos voluntarios están sujetos a claras influencias motivacionales (76), de forma que un sujeto puede disminuir la presión inspiratoria que estaba desarrollando

sin haber alcanzado realmente el límite de resistencia muscular (es decir, sin haber llegado a la situación de fatiga). Aunque este supuesto es difícil de descartar con seguridad, en su contra está el hecho de que en 4 de los 5 enfermos de nuestra serie que mostraban valores de $P_{di}/P_{di\ max} (x)$ inferiores al 40%, el $ITT_{di} (x)$ era superior al valor de 0,15 considerado como umbral de la fatiga (54,55,140). La otra posible explicación, aunque especulativa, es perfectamente plausible en nuestra opinión: la relación V_t/T_i es también un índice indirecto del impulso respiratorio central (123,138) y pudiera ocurrir que los pacientes con valores bajos de $P_{di}/P_{di\ max} (x)$, en los que el V_t/T_i disminuye a lo largo de la prueba, hubieran desarrollado fatiga de tipo central, caracterizada porque las órdenes motoras respiratorias son inadecuadas (68,69).

El índice tensión-tiempo del diafragma (ITT_{di}) es un parámetro, introducido por Bellemare y Grassino (54,55) que tiene en cuenta la fuerza (P_{di}) y la duración (T_i) de la contracción inspiratoria del diafragma, expresando ambas variables en función de sus valores máximos: $ITT_{di} = P_{di}/P_{di\ max} \cdot T_i/T_{tot}$. El ITT_{di} máximo posible es la unidad y significaría una contracción diafragmática de intensidad también máxima ($P_{di} = P_{di\ max}$) y continua ($T_i = T_{tot}$). En esta situación, el gasto de energía que implica una contracción muscular intensa y duradera y, por otra parte, la limitación de la perfusión que tiene lugar en estas circunstancias según algunos autores (56), justificarían la rápida aparición de fatiga muscular. Los autores antes citados (54,55), utilizando cargas resistivas externas en sujetos normales que eran capaces de mantener patrones respiratorios con índices T_i/T_{tot} y $P_{di}/P_{di\ max}$ constantes, encuentran que se origina fatiga cuando, inde-

pendientemente de la contribución cuantitativa de cada uno de estos índices, su producto era de 0,15 o superior. Los sujetos normales de estas series tenían un ITT di basal medio de 0,02; por lo tanto, su reserva funcional era amplia ya que debía aumentar unas 8 veces para alcanzar el umbral de la fatiga. Posteriormente, los mismos autores (140) estudiaron basalmente a 20 enfermos con EPOC y a 5 de ellos le hicieron cambiar su patrón respiratorio para hacerlo fatigante, con una metodología menos controlada que en sus series de sujetos normales. El ITT di basal de los pacientes era de $0,05 \pm 0,04$, con valores extremos de 0,01 y 0,12. De los 5 pacientes que efectuaron el esfuerzo fatigante, 4 de ellos desarrollaron signos de fatiga diafragmática a niveles de ITT di superiores al mismo umbral de 0,15 observado en los individuos normales. A pesar de ello, la reserva funcional de los enfermos con EPOC estaba muy disminuida, ya que sólo podían incrementar 3 veces su ITT di basal para llegar al umbral de la fatiga.

Los pacientes con EPOC de nuestra serie tenían un ITT di (b) de $0,05 \pm 0,01$, con valores extremos de 0,01 y 0,10, es decir, totalmente superponibles a los del estudio recién citado (140), así como a los encontrados en la serie de Piquet y cols. (142), cuyo ITT di basal era de $0,06 \pm 0,03$. En nuestros casos la contribución al ITT di (b) de sus dos componentes, $P_{di}/P_{di \text{ max}}$ y T_i/T_{tot} , era de 0,14 y 0,36 respectivamente. En el curso de la respiración frente a la carga resistiva, el ITT di (x) de nuestros pacientes subía hasta $0,20 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), es decir, un valor por encima del umbral de la fatiga. Tan sólo en un caso el ITT di (x) era inferior a dicho dintel, alcanzando sólo un valor de 0,10 (paciente nº 14). El ITT di (x) más alto de nuestra serie de EPOC (paciente nº 8) llegaba a 0,34. En los 5 casos estudiados por Bellemare y Grassino (140), el ITT di medio durante la respiración fatigante fue

de $0,17 \pm 0,06$ y también en uno de los pacientes se mantuvo por debajo de $0,15$. Al aumento de 4 veces del ITT di (x) respecto al basal en nuestros casos contribuye, sobre todo, el cambio de la relación $P_{di}/P_{di\ max}$, que pasa de $0,14$ a $0,42$ de media, mientras que el cociente T_i/T_{tot} se incrementa en menor cuantía, desde $0,36$ hasta $0,50$. En la serie antes mencionada (140), el índice T_i/T_{tot} durante el esfuerzo era de $0,49$ y la relación de la P_{di} con respecto a la $P_{di\ max}$ de $0,36$.

En nuestros casos, el ITT di (f) era significativamente inferior al ITT di (x) ($p < 0,01$), con un valor medio de $0,14 \pm 0,07$, justo por debajo del umbral de la fatiga, aunque 5 de los 14 pacientes mantenían aún cifras iguales o superiores a $0,15$. No hemos encontrado en la literatura sobre el tema ninguna referencia a la evolución del índice tensión-tiempo del diafragma una vez detectada la presencia de fatiga de dicho músculo. No obstante, nuestros resultados parecen atenerse a lo previsible, ya que la fatiga diafragmática está definida por disminución de la P_{di} que se estaba manteniendo hasta entonces. En nuestros casos, la disminución del otro componente del ITT di, la relación T_i/T_{tot} , desde la situación de esfuerzo fatigante hasta la de fatiga establecida, es pequeña y no significativa.

No encontramos correlación entre los valores de ITT di (b) e ITT di (x) y el tiempo límite de resistencia; tampoco entre dichos valores y parámetros funcionales basales como la VC, FEV1 y Raw. En la serie de sujetos normales estudiada por Bellemare y Grassino se comprobó una relación inversa entre el ITT di alcanzado durante el esfuerzo fatigante y el tiempo límite (54), hecho que no se producía en la serie de pacientes con EPOC estudiada por los mismos autores (140).

Como resumen de los resultados obtenidos en la serie de 14

pacientes con EPOC a los que estudiamos a lo largo de un esfuerzo respiratorio fatigante inducido mediante aplicación de una carga resistiva externa, puede decirse que los parámetros estudiados, con la excepción de la frecuencia respiratoria y del flujo inspiratorio medio (V_t/T_i), se incrementan a lo largo del test fatigante (x) desde los valores basales (b), para iniciar una tendencia a bajar a dichos niveles basales en el momento en que se detecta fatiga diafragmática (f). Con respecto a los parámetros ventilatorios, tanto el V_t como el VE aumentan significativamente durante el esfuerzo, mientras que la frecuencia tiende a disminuir de forma no significativa. Esta tendencia al descenso de $f(x)$ respecto a $f(b)$ se encuentra también en otros estudios (140,154), mientras que la frecuencia al final de la prueba, $f(f)$, tendía a incrementarse ligeramente en nuestra serie y en la de Jones y cols. (154). Este último dato es concordante con el hallazgo de taquipnea en los pacientes con fatiga muscular respiratoria establecida estudiados por Cohen y cols. (73). La relación V_t/T_i , aunque con un comportamiento muy variable de unos pacientes a otros, no cambia en su valor medio en el curso de la prueba. En cuanto a los parámetros que determinan el ITT di, la relación T_i/T_{tot} (x) es significativamente mayor que en situación basal, aunque su incremento es modesto, de 1,39 veces. Por el contrario, el índice $P_{di}/P_{di\ max}$ se multiplica por tres durante el test fatigante. En un subgrupo de pacientes el cociente $P_{di}/P_{di\ max}$ (x) era superior al 40% propuesto como umbral de la fatiga (53), mientras que los restantes mostraban valores inferiores a dicho porcentaje. El hecho de que este segundo subgrupo de enfermos desarrollara fatiga diafragmática no se debía a que la relación T_i/T_{tot} (x) fuera más alta en ellos. La única diferencia que encontramos entre ambos subgrupos era que el V_t/T_i tendía a incrementarse a lo largo de

la prueba en los enfermos con $P_{di}/P_{di\ max}$ (x) superior al 40%, mientras que disminuía en los restantes pacientes. Este hallazgo, aparentemente paradójico, podría explicarse si los pacientes con valores de $P_{di}/P_{di\ max}$ (x) inferiores al 40% sufrieran fatiga de origen central, reflejada en el descenso del V_t/T_i (68,69123,138), aunque no se puede descartar la influencia de factores motivacionales, siempre posibles cuando se realizan esfuerzos voluntarios (76). Por último, el ITT di de nuestros casos aumenta 4 veces durante el esfuerzo fatigante (0,20) en relación a la situación basal (0,05), para descender hasta 0,14 al final del test. Estos datos confirman que en la EPOC la aplicación de cargas respiratorias da lugar a fatiga del diafragma cuando el ITT di supera el umbral de 0,15, al igual que ocurre en otros estudios de individuos normales (54,55) y de pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas (140). También demuestran que la reserva funcional de los enfermos es claramente inferior a la de los sujetos sanos. En este sentido, los pacientes con EPOC están expuestos a alcanzar valores de ITT di basal cercanos o superiores al umbral de la fatiga cuando, a propósito por ejemplo de una infección respiratoria aguda, se incrementan el grado de obstrucción (con el consiguiente aumento de la P_{di}) y la intensidad de la hiperinsuflación (con descenso de la $P_{di\ max}$ por desventaja mecánica adicional). En este sentido, en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica agudizada hay datos indirectos acerca de que su ITT di basal se sitúa en un valor aproximado de 0,27 (158), muy superior al umbral de la fatiga. Para terminar, el ITT (b) de 0,05 en nuestros pacientes, aunque condiciona una disminución de la reserva funcional, constituye un elemento de apoyo a la hipótesis de que en la EPOC estabilizada no suele existir un estado de fatiga cróni-

ca de la musculatura inspiratoria.

La situación funcional respiratoria basal de los 21 enfermos con EPOC estudiados en la sección III es similar a la de los pacientes de las dos secciones precedentes: existe obstrucción, hiperinsuflación y un contexto gasométrico de hipoxemia ligera con PaCO₂ normal en su valor medio, aunque tres enfermos tenían hipercapnia en el momento de la exploración. Es de destacar que en esta serie de EPOC hay, de manera aparentemente fortuita, una proporción elevada de pacientes con rasgos funcionales indicativos de enfisema predominante: 8 de los 21 pacientes (38,1%) tienen todos los rasgos mecánicos característicos (183): conservación de la VC por encima del 80% de su valor teórico, marcada hiperinsuflación y Raw inspiratorias normales o poco elevadas. En esta sección a todos los pacientes se les determinaron basalmente tanto la PI max (FRC) como la Pdi max. Los valores medios de ambos parámetros son superponibles, aunque algo superiores los de la PI max medida en la boca: 77,7±21,1 cm H₂O frente a 68,1±17,6 la Pdi max. En una serie de pacientes con EPOC (140) la Pdi max era claramente superior a la PI max pero, como ya se ha comentado, en casi todos los casos la presión transdiafragmática máxima se medía en el curso de maniobras expulsivas, que suelen dar lugar a valores de este parámetro entre el 10 y el 50% mayores que con la maniobra inspiratoria estática forzada (49,51), que fue la practicada en nuestra serie. En nuestros pacientes de la sección I la PI max (FRC) era de 63,3, mientras que la Pdi max media en los casos de la sección II tenía un valor de 60,8 cm H₂O. Puede decirse, por tanto, que en el conjunto de datos procedentes de nuestra serie

global de 109 enfermos con EPOC, la PI max y la Pdi max (determinada con la técnica inspiratoria forzada) mostraban valores comparables, con cierta tendencia a ser superiores los de la primera.

Los estudios sobre la sensación de disnea y sus factores determinantes en individuos normales son más numerosos que los practicados a pacientes con patología respiratoria. La causa de este hecho posiblemente esté en relación con la precisión metodológica que requieren los intentos de objetivar una sensación como la disnea, precisión que no es fácil de conseguir con los pacientes. En cualquier caso, en estos estudios la sensación de disnea se provoca por aplicación de cargas respiratorias externas, elásticas o resistivas, o bien mediante tests de ejercicio (92,93). Un inconveniente relativo de los tests de esfuerzo aplicados al estudio de la disnea es que ésta no suele llegar a ser máxima en el curso de la prueba, ya que el ejercicio físico está limitado generalmente por la fatiga de los músculos de los miembros inferiores (99). Con respecto a las cargas elásticas y resistivas, ambas proporcionan una información similar, aunque las primeras limitan sobre todo el volumen pulmonar (la expansión torácica) y las segundas el flujo aéreo (96). La aplicación de cargas resistivas (resistencias inspiratorias externas) es el procedimiento de uso más extendido, probablemente por su mayor sencillez técnica, y ha sido también el empleado en nuestra serie.

El objetivo principal de nuestro estudio ha sido determinar el contexto funcional respiratorio (especialmente, los índices de función muscular) que subyace al umbral de detección de la disnea. Solo marginalmente hemos cuantificado la magnitud de la sensación en el citado umbral y para ello hemos utilizado la escala de Borg modificada,



que combina propiedades de intensidad absoluta y propiedades de razón (117); estas propiedades le hacen útil tanto para cuantificar la intensidad de la disnea en un individuo como para poder realizar comparaciones entre sujetos distintos. Por ello, así como por su facilidad de aplicación, está siendo ampliamente empleada en el estudio de las sensaciones respiratorias (91,92,93,108).

El comportamiento de las Raw inspiratorias al alcanzar el dintel de detección de la disnea no ha sido, por lo tanto, uno de nuestros objetivos prioritarios. Solo creemos oportuno apuntar aquí que los datos obtenidos en nuestra actual serie confirman los resultados de otro estudio realizado en nuestro laboratorio (146): en los enfermos con EPOC, las Raw en el umbral de la sensación aumentan significativamente con relación a las Raw basales ($p < 0,002$) y este incremento es cuantitativamente similar al que se produce en los sujetos normales ($p < 0,01$). Es decir, no encontramos que estos pacientes tengan mitigada la capacidad de percibir cargas resistivas, ya que requieren un aumento similar de las Raw que los individuos normales para percibir disnea. Aunque la hipótesis clásica es la contraria (91,114,143), más recientemente se están acumulando datos que apuntan en la misma dirección que los nuestros (145,147).

En cuanto a los parámetros ventilatorios estudiados en nuestra serie en situación basal y en el umbral de la disnea, llama la atención en primer lugar que el V_t basal, en su valor medio era superior al que se encuentra en otras series (120,123), así como al que presentaban nuestros pacientes de la sección II. La explicación de este hecho no está clara, aunque es posible que se deba a la proporción, inusualmente elevada, de casos de enfisema predominante entre los pacientes de la sección III, un 38,1%, mientras que de los 14 casos

estudiados en la sección II, sólo 2 (el 14,3%) mostraban el cuadro funcional típico. Los enfermos con enfisema, por su mayor distensibilidad pulmonar (183), pueden movilizar volúmenes altos al respirar.

Cuando alcanzaban el umbral de la disnea el V_t (a) de nuestros pacientes era algo inferior, de manera no significativa, que el V_t (b): 733 ± 273 y 761 ± 206 cc, respectivamente. Sin embargo, la frecuencia respiratoria disminuía significativamente, desde $21,4 \pm 5,6$ en situación basal hasta $18,7 \pm 6,6$ en el momento en que se percibía disnea ($p < 0,01$). Como consecuencia del ligero descenso del V_t y de la disminución significativa de la frecuencia, el VE (a) era también inferior al VE (b), con valores medios respectivos de $13,1 \pm 4,5$ y $15,4 \pm 4,4$ ($p < 0,01$). De entrada, este comportamiento de la ventilación contrasta con los cambios inversos producidos en los mismos parámetros en nuestros 14 pacientes con EPOC a los que se les inducía la aparición de fatiga muscular respiratoria. En ambos estudios los enfermos respiraban a través de una resistencia inspiratoria externa y, sin embargo, los casos de la sección II mostraban un incremento del V_t y del VE al aplicárseles la carga resistiva, mientras que la frecuencia respiratoria no cambiaba. En síntesis, los pacientes con EPOC al llegar al umbral de la disnea disminuían la ventilación a expensas sobre todo de la disminución de la frecuencia; por el contrario, otros pacientes con el mismo proceso, al aplicárseles el mismo tipo de carga respiratoria aumentaban el VE por acción exclusiva del incremento del V_t . El motivo de este comportamiento opuesto es obvio y de índole metodológica: en el estudio sobre la fatiga muscular los pacientes debían respirar frente a una resistencia más intensa y, una vez elegido un determinado valor de Pdi, debían mantenerlo mientras pudieran; ello se traducía en un esfuerzo

ventilatorio que podía mantenerse hasta la aparición de fatiga. Por el contrario, en la serie estudiada en el umbral de la disnea, los sujetos elegían el patrón ventilatorio que les resultara más confortable ante la resistencia externa. Como la magnitud percibida de una carga resistiva inspiratoria depende, entre otras variables, del flujo inspiratorio y de la duración de la inspiración (96), los pacientes tendían a disminuir dicho flujo inspiratorio medio (V_t/T_i) desde un valor basal de $0,71 \pm 0,26$ hasta $0,53 \pm 0,24$ en el umbral de la disnea ($p < 0,02$); por otro lado, la duración de la inspiración (T_i) aumenta en el umbral, pero en similar medida que se incrementa el tiempo total (T_{tot}), de manera que las relaciones T_i/T_{tot} (b) ($0,42 \pm 0,06$) y T_i/T_{tot} (u) ($0,43 \pm 0,06$) son prácticamente idénticas. Como la ventilación puede expresarse en función de sus componentes "driving" y "timing" ($VE = V_t/T_i \cdot T_i/T_{tot}$) (182), se explica fácilmente su descenso en el umbral, ya que el índice V_t/T_i disminuye y la relación T_i/T_{tot} no cambia. Volviendo a la expresión clásica de la ventilación ($VE = V_t \cdot f$), el referido aumento del T_{tot} en el umbral de la disnea justifica que el descenso del VE con respecto a su valor basal se deba fundamentalmente a disminución de la frecuencia, ya que $f = 1/T_{tot}$ (182). En definitiva, nuestros pacientes con EPOC estudiados mediante aplicación de una resistencia externa hasta el umbral de la disnea, a los que dejábamos adoptar el patrón respiratorio que les resultara más cómodo, disminuían la ventilación a expensas de un descenso en el índice V_t/T_i y en la frecuencia respiratoria.

El hallazgo en nuestra serie de que la relación T_i/T_{tot} es la misma en el momento en que se detecta sensación de dificultad respiratoria que en condiciones basales, nos parece de gran interés en lo que concierne a las relaciones entre sensación de disnea y fatiga de

los músculos respiratorios. Ambas circunstancias están relacionadas con la fuerza y la duración de la contracción muscular inspiratoria. En la producción de fatiga, los dos factores (expresados como las relaciones $P_{di}/P_{di\ max}$ y T_i/T_{tot} , respectivamente) parecen tener igual importancia, en el sentido de que por encima de valores del ITT di mayores de 0,15 aparece fatiga muscular, independientemente de la contribución relativa de cada uno de ellos (54,55,140). Concretamente, en nuestra serie de EPOC de la sección II encontrábamos que los dos componentes del ITT di se incrementaban significativamente durante la respiración fatigante en relación con los valores basales y la contribución cuantitativa de cada uno de ellos al valor del ITT di durante el esfuerzo era similar. Por el contrario, en la sensación de disnea parece influir más la fuerza que la duración de la contracción muscular inspiratoria. En estudios realizados a individuos normales (96,97,98), la magnitud de la sensación de disnea producida por diversos tipos de cargas dependía en mayor medida de la presión inspiratoria (PI) que del T_i . En el caso concreto de las cargas resistivas, el exponente era de 1,5 para la PI y de 0,6 para el T_i (96). Nuestros resultados ponen de manifiesto que la relación T_i/T_{tot} no influye en el umbral de detección de la disnea en los pacientes con EPOC, ya que su valor es el mismo que en situación basal. No obstante, estos resultados hay que circunscribirlos al contexto de nuestro estudio: se trata de enfermos con obstrucción crónica de las vías aéreas que, al tener un alargamiento de la espiración (123), pueden ver limitada su capacidad para aumentar el T_i ; por otra parte, nos hemos limitado a determinar el substrato fisiopatológico en el umbral de la sensación, mientras que los estudios antes mencionados (96,97,98), además de referirse a sujetos normales, cuantifican la

magnitud de la disnea por encima del umbral y es probable que a esos niveles superiores de disnea la duración de la inspiración comience a desempeñar algún papel patogénico.

En el momento actual existe un amplio consenso acerca de que la disnea es, fundamentalmente, sensación de esfuerzo inspiratorio, que su magnitud traduce el nivel de impulso motor central hacia los músculos inspiratorios y que puede expresarse como función de la relación entre la presión inspiratoria y la presión inspiratoria máxima (91,92,93,100). Las personas suelen poder distinguir entre dicha sensación de esfuerzo y otras sensaciones respiratorias también relacionadas con la actividad muscular, como la sensación de fuerza o tensión (expresada por la presión inspiratoria en términos absolutos) y la de desplazamiento, que traduce la extensión y la velocidad de la contracción muscular y que se refleja en el flujo inspiratorio medio (V_t/T_i) (93). Lo que no está claro (y este es un tema que está empezando a estudiarse) es cuáles son los músculos inspiratorios (el diafragma, los músculos de la caja torácica y accesorios, o todos ellos) de cuya fuerza, en relación con la fuerza máxima que pueden desarrollar, depende la sensación de esfuerzo o disnea. Por consiguiente, tampoco se sabe con seguridad cuáles son las presiones inspiratorias que reflejan con mayor precisión los acontecimientos fisiopatológicos musculares subyacentes a la sensación de disnea. Las presiones inspiratorias medidas en la boca (PI) y en la pleura (Ppl) traducen la resultante de la fuerza desarrollada por el conjunto de los músculos inspiratorios, aunque ambas recogen también influencias de la presión de recogida elástica del sistema respiratorio (la PI) y del pulmón (la Ppl) (33). La presión transdiafragmática, por su parte, expresa la diferencia de presión a través de dicho músculo ($P_{di} = P_{ga} - P_{pl}$). El diafragma se considera el

músculo, con mucho, más importante entre todos los respiratorios (20) y, de hecho, la inmensa mayoría de los estudios acerca de la fatiga muscular respiratoria se basan en la determinación de las presiones transdiafragmáticas (52,53,54,55,140,141).

Nosotros, en la serie de EPOC de la sección III, hemos intentado determinar el comportamiento, en el umbral de detección de la disnea, de la presión inspiratoria medida en la boca (PI) y de la presión transdiafragmática (Pdi), tanto en sus valores absolutos como al relacionarlas con sus valores máximos. Igualmente hemos establecido, basalmente y en el umbral, los índices tensión-tiempo resultantes de multiplicar el cociente T_i/T_{tot} por las relaciones PI/PI_{max} (ITT) y Pdi/Pdi_{max} (ITT di). Las presiones inspiratorias a volumen corriente medidas en la boca (PI) experimentan un aumento muy importante (de más de 8 veces) al pasar del estado basal al umbral de la sensación, con unos valores medios de $0,53 \pm 0,18$ y $4,54 \pm 3,85$ cm H₂O, respectivamente ($p < 0,001$); este incremento de la PI se produce en todos los pacientes. La relación PI/PI_{max} aumenta en la misma medida y también de forma constante, desde unos valores basales de $0,007 \pm 0,003$ hasta alcanzar la cifra de $0,059 \pm 0,051$ en el umbral ($p < 0,001$). En lo que respecta a las presiones transdiafragmáticas, tanto Pdi como Pdi/Pdi_{max} son también significativamente más altas en el momento en que empieza a percibirse disnea que en la situación basal; sin embargo, el incremento es mucho más modesto (1,26 veces) y no es constante (no se produce en el 19% de los pacientes). La Pdi (b) es de $10,1 \pm 5,1$ cm H₂O y la Pdi (u) de $12,8 \pm 5,8$ ($p < 0,005$) mientras que para la relación Pdi/Pdi_{max} los valores respectivos son de $0,15 \pm 0,08$ y $0,19 \pm 0,09$ ($p < 0,002$).

Hemos determinado en nuestros 21 pacientes un índice tensión-tiempo respiratorio (ITT) a partir de las presiones inspiratorias medidas en la boca, así como el ITT di clásico de Bellemare y Grassino (54,55,140). Como la relación T_i/T_{tot} en sus valores medios no cambia en nuestra serie desde la situación basal hasta el umbral de la disnea, las variaciones experimentadas por los índices tensión-tiempo son el resultado de las producidas en las presiones. El ITT basal es de $0,003 \pm 0,001$ y aumenta hasta $0,026 \pm 0,026$ ($p < 0,0002$) en el umbral. Los valores para el ITT di son de $0,06 \pm 0,03$ y $0,08 \pm 0,04$ respectivamente ($p < 0,003$). Es decir, del mismo modo que ocurría con las presiones, el incremento del ITT es más intenso y constante que el aumento del ITT di.

El único trabajo que hemos encontrado en el que se establezca, como hemos hecho nosotros, un índice tensión-tiempo a partir de las presiones inspiratorias medidas en la boca es el de Supinski y cols. (103), aunque su estudio tiene metodología y objetivos distintos que el nuestro. Ellos, en una serie de individuos normales, analizan la relación entre producción de fatiga muscular respiratoria e intensidad del síntoma disnea. Los sujetos de su serie conseguían realizar un ITT de 0,24 respirando frente a cargas resistivas, con el cual se producía fatiga en todos los casos; el ITT en el umbral de la disnea en nuestros pacientes era casi 10 veces más pequeño, de 0,026. Ello se debe, sin duda, a que el esfuerzo muscular requerido en el umbral de la disnea es muy inferior al que se produce durante el desarrollo de fatiga muscular inspiratoria. En este sentido, nuestros pacientes tenían un ITT diafragmático en el umbral de detección de la disnea de 0,08, mientras que los enfermos de la sección II mostraban, durante el esfuerzo fatigante, un valor claramente superior, de 0,20. Sólo 1 de los 14 casos de EPOC

tenía, en el umbral de la disnea, un ITT di superior al establecido como umbral de la fatiga, de 0,15 (54,55,140).

Creemos que los datos recién expuestos constituyen uno de los aspectos de nuestro trabajo que puede tener interés; es la constatación de algo que parece obvio pero que ha sido poco o nada estudiado: el grado de esfuerzo muscular inspiratorio, expresado mediante los índices tensión-tiempo, es claramente inferior en el umbral de la sensación de disnea que en el curso de un esfuerzo fatigante, al menos en los pacientes con EPOC.

En otro sentido, nuestros resultados quizás contribuyan también a incrementar el cuerpo doctrinal existente con respecto al tema de cuáles son los músculos o grupos musculares inspiratorios cuya actividad está más estrechamente relacionada con la sensación de disnea. Los datos disponibles son escasos (sobre todo en pacientes con EPOC) y apuntan en la dirección de que, en sujetos normales, las presiones generadas por el conjunto de la musculatura inspiratoria (P_i , P_{p1}) y sus relaciones con las respectivas presiones máximas son las que constituyen el substrato funcional de la sensación de esfuerzo o disnea (102,103,105,106). Por el contrario, sólo en un trabajo (104) se encuentra relación entre la actividad específica del diafragma y la disnea. En una serie de personas normales (105) el valor del ITT di condicionaba la aparición de fatiga diafragmática, pero no mostraba relación con la magnitud de la sensación de disnea, lo que sí ocurría con uno de los componentes de la presión transdiafragmática, la presión pleural. Es decir, independientemente de que el valor absoluto del ITT di sea o no fatigante, cuando el principal componente de la P_{di} es la P_{p1} , dicho parámetro se correlaciona con la intensidad de la disnea, no

ocurriendo así cuando el mismo valor de P_{di} se consigue sobre todo a expensas de la P_{ga} (105). En otra serie compuesta por voluntarios normales (107), se encuentra que la sensación de esfuerzo respiratorio no se relaciona con la actividad diafragmática y sí lo hace con la de los músculos de la caja torácica y accesorios (determinada mediante EMG). Por último, en una serie de enfermos con EPOC (148) se demuestra muy poca relación entre la fatiga del diafragma y la sensación de disnea. El conjunto de estos datos (105,107,148) puede parecer sorprendente, a la vista del papel que se atribuye al diafragma como músculo principal entre todos los respiratorios (20). Sin embargo, nuestros datos en enfermos con EPOC apuntan en la misma dirección que los recién mencionados: tanto la PI como la relación PI/Pi_{max} y el ITT calculado como el producto de ésta por el cociente Ti/T_{tot} muestran un incremento más constante, intenso y significativo en el umbral de la disnea que la P_{di} , la relación $P_{di}/P_{di_{max}}$ y el ITT di .

Un hallazgo sorprendente de nuestro estudio ha sido el comprobar que la presión de impulsión ($P_{0,1}$) mostraba cifras muy similares en situación basal y en el umbral de la disnea. Dicha $P_{0,1}$ se considera como un índice del impulso neuromuscular inspiratorio, aunque también está influida por las condiciones mecánicas del sistema respiratorio (81,182). Si la disnea es, fundamentalmente, sensación de esfuerzo inspiratorio y éste depende de la intensidad de las órdenes motoras dirigidas a la musculatura (91,92,93,100), sería de esperar que la presión de impulsión aumentara en el umbral. Sin embargo, es llamativo que en los trabajos citados (91,92,93,100) y en otros realizados también para evaluar la sensación de disnea (102,103,105,106) no se estudie el comportamiento de la $P_{0,1}$, sino que se considera a las presiones inspiratorias como la PI y P_{di} , en relación con sus valores

máximos, como el substrato funcional de la sensación de esfuerzo. Como ha podido observarse, nuestros resultados parecen confirmar la superioridad de dichas presiones inspiratorias y de los índices de ellas derivados sobre la presión de impulsión, a la hora de estudiar el contexto funcional de la sensación de disnea.

No hemos querido hacer hincapié en este trabajo en la comparación entre los 21 pacientes con EPOC y los 11 sujetos normales de referencia, con respecto a los parámetros funcionales en el umbral de la disnea, porque este tema ha sido el objeto de un estudio previo realizado en nuestro Servicio (146), encaminado a intentar dilucidar si los pacientes tenían atenuada la capacidad de percepción de las cargas resistivas con respecto a las personas normales y a los enfermos con asma bronquial. No obstante, sí nos parece de interés exponer someramente la evolución de los índices de función pulmonar desde la situación basal hasta el umbral de la sensación en el grupo de normales. El comportamiento cualitativo de dichos índices es muy similar al que muestran en los enfermos: en el umbral hay una disminución de la ventilación por minuto (VE) ($p < 0,02$) aunque, al contrario que ocurría en la EPOC, dicha disminución se produce sobre todo a expensas del V_t ($p < 0,01$), mientras que la frecuencia baja poco y no significativamente. Como en los enfermos con EPOC, el índice V_t/T_i desciende en el umbral desde el estado basal ($p < 0,02$), mientras que no cambia la relación T_i/T_{tot} . El comportamiento de las presiones inspiratorias medidas en la boca y de los parámetros derivados de ellas (PI, PI/PI max, ITT) es cualitativamente igual en los normales que en los pacientes con EPOC: son los índices funcionales que experimentan mayor incremento en el umbral, aunque este aumento (de 4 a 5 veces con respecto a los paráme-

tros basales) es, aproximadamente, el 50% del que tiene lugar en los casos de EPOC. En los individuos normales no se determinaron las presiones transdiafragmáticas ni la presión de oclusión.

Para terminar, como resumen, creemos que los resultados de nuestra serie estudiada en la sección III pueden contribuir al conocimiento de la fisiopatología de la sensación de disnea en dos aspectos. En primer lugar, en lo que concierne a las relaciones entre disnea y fatiga de los músculos inspiratorios, en ambas situaciones subyace una disminución de la reserva funcional de dichos músculos, expresada como la relación entre las presiones inspiratorias a volumen corriente y las presiones inspiratorias máximas. Sin embargo, hemos encontrado claras diferencias entre las dos situaciones referidas al introducir la variable T_i/T_{tot} , para calcular los índices tensión-tiempo: en el umbral de la sensación de la disnea dicho parámetro (T_i/T_{tot}) es similar al detectado en condiciones basales, mientras que (en los pacientes estudiados en la sección II) sí se incrementa significativamente cuando se alcanza la fatiga muscular. Por otro lado, el ITT di en el umbral de la disnea es nítidamente inferior al existente durante un esfuerzo fatigante e inferior también al valor de 0,15, considerado como umbral de la fatiga muscular. En segundo y último lugar, nuestros resultados ponen de manifiesto que las presiones inspiratorias medidas en la boca (PI) y los parámetros derivados de ella (PI/PI max, ITT) se incrementan de forma más intensa y constante desde la situación basal hasta el umbral de la disnea que los parámetros correspondientes derivados de las presiones transdiafragmáticas. Este hallazgo parece apuntar en la misma dirección que los encontrados en otros estudios recientes (102,103,105,106), en el sentido de que sería la actividad del conjunto de los músculos respiratorios, más que la actividad específica del

diafragma, la que estaría en relación con la sensación de esfuerzo o disnea.

CONCLUSIONES

1.- La fuerza máxima que pueden desarrollar los músculos inspiratorios, evaluada mediante el valor de PI_{max} medida en la boca, es significativamente inferior en los pacientes con EPOC que en los individuos normales.

2.- Esta diferencia desaparece cuando se corrigen las PI_{max} por el grado de hiperinsuflación ($FRCr/TLCT$), de manera que el índice de fuerza muscular inspiratoria, $I_f = PI_{max} (FRC) \cdot FRCr/TLCT$, es comparable en los pacientes y en las personas normales.

3.- Los grados extremos de hiperinsuflación, con FRC real superior a la capacidad pulmonar total teórica ($TLCT$), no parecen ejercer influencia adicional en el deterioro de la función muscular inspiratoria.

4.- Las presiones espiratorias máximas (PE_{max}) no están disminuidas en los enfermos con EPOC respecto a los individuos normales. Esto constituye un argumento contra la existencia de debilidad muscular generalizada en un porcentaje apreciable de dichos pacientes.

5.- No encontramos que el aumento de la PCO_2 en sangre arterial tenga relaciones causales recíprocas con la disminución de las presiones inspiratorias máximas en la EPOC, una vez eliminada la influencia de otros factores como el grado de alteración de los volúmenes y la intensidad de la obstrucción.

6.- En los pacientes con EPOC estudiados a lo largo de un esfuerzo fatigante, obtenido por aplicación de una carga resistiva inspiratoria constante, el índice tensión-tiempo del diafragma (ITT di)

sobrepasa el valor de 0,15 establecido como umbral de la fatiga.

7.- Durante el esfuerzo fatigante, la contribución cuantitativa de sus dos componentes ($P_{di}/P_{di\ max}$ y T_i/T_{tot}) al valor alcanzado por el ITT di es similar.

8.- Cuando los enfermos con EPOC alcanzan el umbral de la sensación de disnea, durante la respiración a través de resistencias inspiratorias externas de intensidad progresiva, el ITT di está claramente por debajo del valor establecido como umbral de la fatiga diafragmática.

9.- El incremento del ITT di desde la situación basal hasta el momento en que el paciente empieza a percibir disnea se debe, exclusivamente, al aumento de la relación $P_{di}/P_{di\ max}$, ya que el índice T_i/T_{tot} no se modifica.

10.- La presión inspiratoria medida en la boca (PI) y los parámetros derivados de ella ($PI/PI\ max$, ITT) se incrementan en el umbral de la disnea de manera más constante y mucho más intensa que la presión transdiafragmática y los índices relacionados con ella ($P_{di}/P_{di\ max}$, ITT di).

11.- La presión de impulsión ($P_{0,1}$) no se modifica en el dintel de la disnea, con respecto a las condiciones basales.

12.- Los sujetos normales muestran un comportamiento cualitativo de los parámetros ventilatorios y de los índices de función muscular inspiratoria, al alcanzar el umbral de la disnea, similar al de los pacientes con EPOC.

RESUMEN

Aunque se trata de una frase tópica, es un hecho cierto (y demostrable) que la fisiopatología de los músculos de la respiración ha sido un tema poco estudiado durante mucho tiempo, que está siendo objeto de una atención creciente desde hace poco más de una década y que se trata de una cuestión sobre la que quedan por aclarar numerosos aspectos. Concretamente el estado funcional de la musculatura respiratoria en general y, sobre todo, cuando se produce fatiga y cuando se alcanza el umbral de la sensación de disnea, ha sido objeto de muchos más estudios en voluntarios sanos que en pacientes con EPOC.

Nosotros hemos estudiado un grupo global de 109 pacientes con EPOC en fase estable y 43 personas normales, con la intención de aportar datos sobre algunos de los aspectos controvertidos o aún poco investigados de las alteraciones de la musculatura respiratoria en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hemos dividido el estudio en tres secciones.

La sección I, compuesta por 74 enfermos con EPOC y 32 sujetos sin patología respiratoria, tenía como objetivo el estudio de las presiones respiratorias máximas en condiciones basales, así como de los factores funcionales determinantes de su presunta alteración. Hemos encontrado que las presiones inspiratorias máximas medidas en la boca (PI max), significativamente menores en los pacientes que en los individuos normales, se normalizaban cuando se corregían por el grado de hiperinsuflación expresado por la relación $FRCr/TLc_t$, de manera que el índice de fuerza muscular inspiratoria ($I_f = PI \text{ max} \cdot FRCr/TLc_t$) era similar en ambos grupos. Este hecho, junto con la normalidad de las presiones espiratorias máximas (PE max), sugiere que la disminución de las PI max en la EPOC se debe, primordial o exclusivamente, a la desventaja mecánica que para los músculos inspiratorios supone la

hiperinsuflación, a través de la alteración que provoca en la relación fuerza-longitud de dichos músculos. En contra de que el aumento de volumen pulmonar actúe sobre la fuerza muscular inspiratoria por mecanismos adicionales, como los explicados por la ley de Laplace, se inscriben nuestros resultados de que los pacientes con EPOC tipo enfisema (con relación FRCr/TLCT% superior al 100%) y aquellos con EPOC tipo bronquitis crónica, cuyo grado de hiperinsuflación era significativamente inferior, mostraban valores comparables de todos los parámetros de función muscular estudiados (PI max, If, PE max). Por último, los datos obtenidos de la comparación de un grupo de pacientes normocápnicos y otro de enfermos hipercápnicos, ambos con similar grado de obstrucción y de alteración de los volúmenes, van en contra de que el deterioro de la función muscular inspiratoria y la retención de CO₂ tengan relaciones causales recíprocas en la EPOC estabilizada, ya que la PI max y el If tenían valores semejantes en los dos grupos.

En la sección II hemos estudiado a 14 pacientes con EPOC, a los que se les aplicaba una carga resistiva inspiratoria de intensidad constante hasta que aparecían signos de fatiga muscular. Hemos determinado el patrón ventilatorio y las presiones transdiafragmáticas, para poder establecer el índice tensión-tiempo del diafragma ($ITT_{di} = P_{di}/P_{di\ max} \cdot T_i/T_{tot}$) en condiciones basales, durante el esfuerzo fatigante y en el momento de detectarse fatiga. Queríamos comprobar si durante el esfuerzo fatigante los pacientes alcanzaban un ITT_{di} superior al valor de 0,15 (propuesto como umbral de la fatiga diafragmática en sujetos normales), así como la contribución relativa de los dos componentes de dicho parámetro. Durante el esfuerzo fatigante, nuestros pacientes alcanzaban un ITT_{di} medio situado por

encima del citado umbral; no obstante, como dicho parámetro en condiciones basales era más alto en los pacientes con EPOC que en las series de individuos normales, la reserva funcional de los primeros estaba disminuida. Por otro lado, la contribución relativa de la fuerza ($P_{di}/P_{di\ max}$) y de la duración (T_i/T_{tot}) de la contracción diafragmática al valor alcanzado por el ITT di durante el test fatigante era cuantitativamente similar.

Por último la sección III estaba compuesta por 21 pacientes con EPOC y 11 voluntarios sanos, que constituyen la referencia de normalidad en nuestro laboratorio para los estudios sobre la sensación de disnea. Se establecieron los parámetros de presión muscular inspiratoria (medida en la boca y transdiafragmática) en situación basal y en el umbral de la disnea, alcanzado éste en el curso de la respiración frente a resistencias inspiratorias externas de intensidad creciente. En el umbral de la sensación, el ITT di de los pacientes se incrementaba significativamente en relación con el ITT di basal, aunque sin llegar a valores próximos a los que se alcanzaban durante el desarrollo de fatiga. Por otro lado, este aumento del ITT di en el umbral se producía por entero a expensas de su componente $P_{di}/P_{di\ max}$, sin que se modificara la relación T_i/T_{tot} . Por último, el cambio experimentado por las presiones inspiratorias medidas en la boca y los parámetros relacionados con ella, al pasar desde el estado basal al umbral de la disnea, era más constante y mucho más intenso que el producido en los índices de presión transdiafragmática. Este hallazgo va a favor de la idea de que es la actividad global de la musculatura inspiratoria, más que la actividad específica del diafragma, el principal factor subyacente a la sensación de esfuerzo o disnea en su umbral de detección.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CAMPBELL EJM, AGOSTONI E, NEWSON-DAVIS J. The respiratory muscles. Mechanics and neural control. 2ª ed. London, Lloyd-Luke, 1970.
- 2.- LOCKHART A. A layman's view on respiratory muscles. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20: 395-397.
- 3.- MACKLEM PT. Respiratory muscles: the vital pump. Chest 1980; 78: 753-758.
- 4.- BERGOFSKY EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. State of the art. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 643-669.
- 5.- COOPER CB, TREND PSJ, WILES CM. Severe diaphragm weakness in multiple sclerosis. Thorax 1985; 40: 633-634.
- 6.- KREITZER SM, SAUNDERS NA, TYLER HR, INGRAM RH. Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 437-447.
- 7.- GRACEY DR, DIVERTIE MB, HOWARD FM. Mechanical ventilation for respiratory failure in myasthenia gravis. Mayo Clin Proc 1983; 58: 597-602.
- 8.- FERRIS BG, MEAD J, WHITTENBERGER JL, SAXTON GA. Pulmonary function in convalescent poliomyelitis patients. III. Compliance of the lungs and thorax. N Engl J Med 1952; 247: 390-393.
- 9.- STONE DJ, KELTZ H. The effect of respiratory muscle dysfunction on pulmonary function. Studies in patients with spinal cord injuries. Am Rev Respir Dis 1963; 88: 621-629.



- 10.- ESTENNE M, DE TROYER A. Relationship between respiratory muscle electromyogram and rib cage motion in tetraplegia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 53-59.
- 11.- SMITH PEM, CALVERLY MB, EDWARDS RTH, et al. Practical problems in the respiratory care of patients with muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1987; 316: 1197-1205.
- 12.- MIER A, BROPHY C, HAVARD CW, GREEN M. Severe diaphragm weakness in spinocerebellar degeneration. *Thorax* 1988; 43: 78-79.
- 13.- MIER-JEDRZEJOWICZ A, GREEN M. Respiratory muscle weakness associated with cerebellar atrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 673-677.
- 14.- VINCKEN W, ELLEKER MG, COSIO MG. Determinants of respiratory muscle weakness in stable chronic neuromuscular disorders. *Am J Med* 1987; 82: 53-58.
- 15.- ROUSSOS C, MACKLEM PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
- 16.- ROCHESTER DF, BRAUN NMT, ARORA NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 151-154.
- 17.- KELSEN SG, RAO L, CHERNIACK NS, GOTHE B, ALTOSE MD. Respiratory adjustments to ventilatory loading in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 159-164.

- 18.- ROCHESTER DF. The respiratory muscles in COPD. State of the art. Chest 1985; 85 (suppl): 47S-50S.
- 19.- ROCHESTER DF, BRAUN NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 42-47.
- 20.- ROCHESTER DF, ARORA NS, BRAUN NMT, GOLDBERG SK. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bul Eur Physiopathol Respir 1979; 15: 951-975.
- 21.- DODD DS, BRANCATISANO T, ENGEL LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 33-38.
- 22.- ROCHESTER DF. The diaphragm: contractile properties and fatigue. J Clin Invest 1985; 75: 1397-1402.
- 23.- AUBIER M, FARKAS G, DE TROYER A, MOZES R, ROUSSOS C. Detection of diaphragmatic fatigue in man by phrenic stimulation. J Appl Physiol 1981; 50: 538-544.
- 24.- AUBIER M, MURCIANO D, LECOQUIC Y, VIRES N, PARIENTE R. Bilateral phrenic nerve stimulation: a simple technique to assess diaphragmatic fatigue in humans. J Appl Physiol 1985; 58: 58-64.
- 25.- FANGELLY LD, ALDERSON AM, MILIC-EMILI J. Mechanics of the diaphragm. J Appl Physiol 1971; 30: 797-805.
- 26.- NEWMAN S, ROAD J, BELLEMARE F, CLOZEL JP, LAVIGNE CM, GRASSINO A. Respiratory muscle length by sonomicrometry. J Appl Physiol 1984; 56: 753-764.

- 27.- BRAUN NMT, ARORA NS, ROCHESTER DF. Force-length relationship of the normal human diaphragm. *J Appl Physiol* 1982; 53: 405-412.
- 28.- KIM MJ, DRUZ WS, DANON J, MACHNACH W, SHARP JT. Mechanics of the canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1976; 41: 369-382.
- 29.- WHITELAW WA, HAJDO LE, WALLACE JA. Relationships among pressure, tension, and shape of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1899-1905.
- 30.- ROAD JD, LEEVERS AM. Effect of lung inflation on diaphragmatic shortening. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2383-2389.
- 31.- DECRAMER M, DE TROYER A. Respiratory changes in parasternal intercostal length. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1254-1260.
- 32.- FARKAS GA, DECRAMER M, ROCHESTER DF, DE TROYER A. Contractile properties of the intercostal muscles and their functional significance. *J Appl Physiol* 1985; 59: 528-535.
- 33.- ROCHESTER DF. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988; 9: 249-261.
- 34.- GREEN M. Respiratory muscle testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 433-436.
- 35.- BRAUN NMT, ARORA NS, ROCHESTER DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983; 38: 616-623.
- 36.- GAL TJ, GOLDBERG SK. Relationship between respiratory muscle strength and vital capacity during partial curarization in awake

subjects. *Anesthesiology* 1981; 54: 141-147.

37.- Mc CREDIE M, LOVEJOY FW, KALTREIDER NL. Pulmonary function in diaphragmatic paralysis. *Thorax* 1962; 17: 213-217.

38.- VINCKEN WG, ELLEKER MG, COSIO MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. *Am J Med* 1987; 83: 673-680.

39.- ROCHESTER DF, ARORA NS. Respiratory muscle failure. *Med Clin North Am* 1983; 67: 573-597.

40.- BLACK LF, HYATT RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702.

41.- LEECH JA, GHEZZO H, STEVENS D, BECKLAKE MR. Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 17-23.

42.- BRAUN NMT, ROCHESTER DF. Muscular weakness and respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 123-125.

43.- DRUZ WS, DANON J, FISHMAN HC, GOLDBERG NB, MOISAN TC, SHARP JT. Approaches to assessing respiratory muscle function in respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 145-149.

44.- GAULTIER C, ZINMAN R. Maximal static pressures in healthy children. *Respiration Physiol* 1983; 51: 46-61.

45.- SMYTH RJ, CHAPMAN KR, REBUCK A. Maximal inspiratory and expiratory pressures in adolescents. Normal values. *Chest* 1984; 86: 568-572.

46.- FIZ JA, MONTSERRAT JM, PICADO C, AGUSTI-VIDAL A. Presión inspiratoria máxima estática (PIM). Relación entre las presiones pico-

- meseta y efecto del aprendizaje. Arch Bronconeumol 1987; 23: 253-255.
- 47.- BELLEMARE F, BIGLAND-RITCHIE B. Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. Respir Physiol 1984; 58: 263-277.
- 48.- DE TROYER A, ESTENNE M. Limitations of measurements of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. Thorax 1981; 36: 169-174.
- 49.- LAPORTA D, GRASSINO A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. J Appl Physiol 1985; 58: 1469-1476.
- 50.- MILLER JM, MOXHAM J, GREEN M. Sniffs as a test of diaphragm function. Thorax 1983; 38: 232.
- 51.- HERSHENSON MB, KIKUCHI Y, LORING SH. Relative strength of the chest wall muscles. J Appl Physiol 1988; 65: 852-862.
- 52.- ALDRICH TK. Respiratory muscle fatigue. Clin Chest Med 1988; 9: 225-236.
- 53.- ROUSSOS C, MACKLEM PT. Diaphragmatic fatigue in man. J Appl Physiol 1977; 43: 189-197.
- 54.- BELLEMARE F, GRASSINO A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. J Appl Physiol 1982; 53: 1190-1195.
- 55.- BELLEMARE F, GRASSINO A. Evaluation of human diaphragm fatigue. J Appl Physiol 1982; 53: 1196-1206.

- 56.- BELLEMARE F, WIGHT D, LAVIGNE CM, GRASSINO A. Effect of tension and timing of contraction on the blood flow of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1597-1606.
- 57.- BONDE-PETERSON F, MORK AL, NIELSEN E. Local muscle blood-flow and sustained contractions of human arm and back muscles. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1975; 34: 43-50.
- 58.- ROCHESTER DF, BETTINI G. Diaphragmatic blood flow and energy expenditure in the dog. Effects of inspiratory airflow resistance and hypercapnia. *J Clin Invest* 1976; 57: 661-672.
- 59.- ROBERTSON CH, FOSTER GH, JOHNSON RL. The relationship of respiratory failure to the oxygen consumption of, lactate production by, and distribution of blood flow among respiratory muscles during increasing respiratory resistance. *J Clin Invest* 1977; 59: 31-42.
- 60.- SCHRAUFNAGEL DE, ROUSSOS C, MACKLEM PT, WANG NS. The geometry of the microvascular bed of the diaphragm: comparison to intercostal and triceps. *Microvascular Research* 1983; 26: 291-306.
- 61.- VIRES N, SILLYE G, AUBIER M, RESSIDAKIS A, ROUSSOS C. Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output.. *J Clin Invest* 1983; 72: 935-947.
- 62.- JARDIM J, FARKAS G, PREFAUT C, THOMAS D, MACKLEM PT, ROUSSOS C. The failing inspiratory muscles under normoxic and hypoxic conditions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 274-279.
- 63.- METZGER JM, FITTS RH. Contractile and biochemical properties of diaphragm: effects of exercise training and fatigue. *J Appl Physiol*

1986; 60: 1752-1758.

64.- LOCKHAT D, ROUSSOS C, IANUZZO CD. Metabolite changes in the loaded hyperfused and failing diaphragm. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1563-1571.

65.- JUAN G, CALVERLEY P, TALAMO C, SCHNADER J, ROUSSOS C. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984; 310: 874-879.

66.- METZGER JM, FITTS RH. Role of intracellular pH in muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1392-1397.

67.- BIANCHI CP, NARAYAN S. Muscle fatigue and the role of the transverse tubules. *Science* 1982; 215: 295-296.

68.- BRUCE EN. Reflex changes in diaphragmatic excitation elicited by displacement of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 61-63.

69.- BELLEMARE F, BIGLAND-RITCHIE B. Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1307-1316.

70.- ALDRICH TK, SHANDER A, CHAUDHRY I, NAGASHIMA H. Fatigue of isolated rat diaphragm: role of impaired neuromuscular transmission. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1077-1083.

71.- KELSEN SG, NOCHOMOVITZ ML. Fatigue of the mammalian diaphragm in vitro. *J Appl Physiol* 1982; 53: 440-447.

72.- MOXHAM J, MORRIS AJR, SPIRO SG, EDWARDS RHT, GREEN M. Contractile properties and fatigue of the diaphragm in man. *Thorax* 1981; 36: 164-168.

- 73.- COHEN CA, ZAGELBAUM, GROSS D, ROUSSOS C, MACKLEM PT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *Am J Med* 1982; 73: 308-316.
- 74.- POURRIAT JL, LAMBERTO CH, HOANG PH, FOURNIER JL, VASSEUR B. Diaphragmatic fatigue and breathing pattern during weaning from mechanical ventilation in COPD patients. *Chest* 1986; 90: 703-707.
- 75.- KRIEGER BF, ERCHOWSKY P. Noninvasive detection of respiratory failure in the intensive care unit. *Chest* 1988; 94: 254-261.
- 76.- MOXHAM J. Respiratory muscle fatigue. Aspects of detection and treatment. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 437-444.
- 77.- CLANTON TL, DIXON GF, DRAKE J, et al. Inspiratory muscle conditioning using a threshold loading device. *Chest* 1985; 87: 62-66.
- 78.- MILIC-EMILI J. Loaded breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 429-431.
- 79.- ARORA NS, ROCHESTER DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 5-8.
- 80.- ALDRICH TK, ARORA NS, ROCHESTER DF. The influence of airway obstruction and respiratory muscle strength on maximal voluntary ventilation in lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 195-199.
- 81.- MURCIANO D, BOCZKOWSKI J, LECOQUIC Y, MILIC-EMILI J, PARIENTE R, AUBIER M. Tracheal occlusion pressure: a simple index to monitor respiratory muscle fatigue during acute respiratory failure in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1988; 108: 800-805.

82.- FITTING JW, GRASSINO A. Diagnosis of diaphragmatic dysfunction. *Clin Chest Med* 1987; 8: 91-103.

83.- ALDRICH TK, ADAMS JM, ARORA NS, ROCHESTER DF. Power spectral analysis of the diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1579-1584.

84.- LEVY RD, ESAU SA, BYE PTF, PARDY RL. Relaxation rate of mouth pressure with sniffs at rest and with inspiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 38-41.

85.- WILCOX PG, EISEN A, WIGGS BJ, PARDY RL. Diaphragmatic relaxation rate after voluntary contractions and uni- and bilateral phrenic stimulation. *J Appl Physiol* 1988; 65: 675-682.

86.- HALL JB, WOOD LDH. Liberation of the patient from mechanical ventilation. *JAMA* 1987; 257: 1621-1628.

87.- SWARTZ MA, MARINO PL. Diaphragmatic strength during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 1985; 88: 736-739.

88.- PARDY RL, HUSSAIN SNA, MACKLEM PT. The ventilatory pump in exercise. *Clin Chest Med* 1984; 5: 35-49.

89.- LOKE J, MAHLER DA, VIRGULTO JA. Respiratory muscle fatigue after marathon running. *J Appl Physiol* 1982; 52: 821-824.

90.- BYE PTF, ESAU SA, WALLEY KR, et al. Ventilatory muscles during exercise in air and oxygen in normal men. *J Appl Physiol* 1984; 56: 464-

471.

91.- CHERNIACK NS, ALTOSE MD. Mechanisms of dyspnea. Clin Chest Med 1987; 8: 207-214.

92.- ALTOSE MD. Assessment and management of breathlessness. Chest 1985; 88 (suppl): 775-835.

93.- KILLIAN KJ, JONES NL. Respiratory muscles and dyspnea. Clin Chest Med 1988; 9: 237-248.

94.- FOWLER WS. Breaking point of breathholding. J Appl Physiol 1954; 6: 539-545.

95.- CAMPBELL EJM, HOWELL JBL. The sensation of breathlessness. Br Med Bull 1963; 19: 36-40.

96.- KILLIAN KJ, BUCENS DD, CAMPBELL EJM. Effects of patterns of breathing on the perceived magnitude of added loads to breathing. J Appl Physiol 1982; 52: 578-584.

97.- BURDON JGW, KILLIAN KJ, CAMPBELL EJM. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. J Appl Physiol 1982; 53: 901-907.

98.- STUBBING DG, RAMSDALE EH, KILLIAN KJ, CAMPBELL EJM. Psychophysics of inspiratory muscle force. J Appl Physiol 1983; 54: 1216-1221.

99.- EL-MANSHAWI AE, KILLIAN KJ, SUMMERS E, JONES NL. Breathlessness and exercise capacity with and without respiratory loading. Am Rev Respir Dis 1984; 129 (suppl): A239.

100.- KILLIAN KJ, GANDEVIA SC, SUMMERS E, CAMPBELL EJM. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort, and tension. *J Appl Physiol* 1984; 57: 686-691.

101.- KILLIAN KJ, JONES NL. The use of exercise testing and other methods in the investigation of dyspnea. *Clin Chest Med* 1984; 5: 99-108.

102.- SUPINSKI GS, LEVIN S, KELSEN SG. Caffeine effect on respiratory muscle endurance and sense of effort during loaded breathing. *J Appl Physiol* 1986; 60: 2040-2047.

103.- SUPINSKI GS, CLARY SJ, BARK H, KELSEN SG. Effect of inspiratory muscle fatigue on perception of effort during loaded breathing. *J Appl Physiol* 1987; 62: 300-307.

104.- ROCHESTER DF, BRAUN NMT. The diaphragm and dyspnea. Evidence from inhibiting diaphragmatic activity with respirators. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 77-80.

105.- BRADLEY TD, CHARTRAND DA, FITTING JW, KILLIAN KJ, GRASSINO A. The relation of inspiratory effort sensation to fatiguing patterns of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1119-1124.

106.- FITTING JW, CHARTRAND DA, BRADLEY TD, KILLIAN KJ, GRASSINO A. Effect of thoracoabdominal breathing patterns on inspiratory effort sensation. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1665-1670.

107.- WARD ME, EIDELMAN D, STUBBING DG, BELLEMARE F, MACKLEM PT. Respiratory sensation and pattern of respiratory muscle activation during diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2181-2189.

108.- BROWN ML. Selecting an instrument to measure dyspnea. ONF (Oncology Nursing Forum) 1985; 12: 98-100.

109.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Recommended respiratory disease questionnaire for use with adults and children in epidemiological research. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 7-53.

110.- MAHLER DA, WEINBERG DH, WELLS CK, FEINSTEIN AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984; 85: 751-758.

111.- STOLLER JK, FERRANTI R, FEINSTEIN AR. Further specification and evaluation of a new clinical index for dyspnea. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 1129-1134.

112.- Mc GAVIN CR, GUPTA SP, Mc HARDY GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic brichitis. Br Med J 1976; 1: 822-823.

113.- ALTOSE MD. Psychophysics. An approach to the study of respiratory sensation and the assessment of dyspnea. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1227-1228.

114.- GOTTFRIED SB, ALTOSE MD, KELSEN SG, CHERNIACK NS. Perception of changes in airflow resistance in obstructive pulmonary disorders. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 566-570.

115.- STEVENS SS. Neural events and the psychophysical law. Science 1970; 170: 1043-1050.

116.- STARK RD, GAMBLES SA, CHATTERJEE SS. An exercise test to assess clinical dyspnea: estimation of reproducibility and sensibility. Br J

Dis Chest 1982; 76: 269-278.

117.- BORG GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377-381.

118.- SHARP JT. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 1089-1091.

119.- PRIDE NB. Interactions between chest wall, respiratory muscles and lung function in disease. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20: 423-428.

120.- JAVAHERI S, BLUM J, KAZEMI H. Pattern of breathing and carbon dioxide retention in chronic obstructive lung disease. Am J Med 1981; 71: 228-234.

121.- MARTIN J, POWELL E, SHORE S, EMRICH J, ENGEL LA. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 441-447.

122.- MACKLEM PT. Hyperinflation. Am Rev Respir Dis 1984; 129:1-2.

123.- TOBIN MJ. Respiratory muscles in disease. Clin Chest Med 1988; 9: 263-286.

124.- FARKAS GA, ROUSSOS C. Adaptability of the hamsters diaphragm to exercise and/or emphysema. J Appl Physiol 1982; 53: 1263-1272.

125.- FARKAS GA, ROUSSOS C. Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptability. J Appl Physiol 1983; 54: 1635-1640.

126.- ARORA NS, ROCHESTER DF. Effect of chronic obstructive lung

disease on diaphragm muscle dimensions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 176.

127.- MARSHALL R. Relationship between stimulus and work of breathing at different lung volumes. *J Appl Physiol* 1962; 17: 917-921.

128.- MACKLEM FT, MACKLEM DM, DE TROYER A. A model of inspiratory muscle mechanics. *J Appl Physiol* 1983; 55: 547-557.

129.- MEAD J. Functional significance of the area of apposition of diaphragm to rib cage. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 31-32.

130.- LORING SH, MEAD J. Action of the diaphragm on the rib cage inferred from a force-balance analysis. *J Appl Physiol* 1983; 53: 756-760.

131.- MINH VD, DOLAN GF, KONOPKA RF et al. Effect of hyperinflation on inspiratory function of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1976; 40: 67-73.

132.- MACKLEM FT, ZOCCHI L, AGOSTONI E. Pleural pressure between diaphragm and rib cage during inspiratory muscle activity. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1286-1295.

133.- SHARP JT, VAN LITH P, NUCHPRAYOON CV, BRINEY R, JOHNSON FN. The thorax in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1968; 44: 39-46.

134.- BYRD RB, HYATT RE. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 848-856.

135.- DECRAMER M, DEMEDTS M, ROCHETTE F, BILLIET L. Maximal transrespiratory pressure in obstructive lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: 479-490.

- 136.- 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.
- 137.- GIBSON GJ, PRIDE NB, CLARK E. Function of the diaphragm in patients with severe hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 175-177.
- 138.- AUBIER M, MURCIANO D, FOURNIER M, MILIC-EMILI J, PARIENTE R, DERENNE JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 191-199.
- 139.- PARDY RL, ROUSSOS C. Endurance of hyperventilation in chronic airflow limitation. *Chest* 1983; 83: 744-750.
- 140.- BELLEMARE F, GRASSINO A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55: 8-15.
- 141.- CLANTON TL, AMEREDES BT, THOMSON DB. Limitations to the "sustainable" pumping capacity of the inspiratory muscles in humans. *Clin Res* 1987; 35: 865A.
- 142.- FIGUET J, BROCHARD L, ISABEY D, et al. High frequency chest wall oscillation in patients with chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1355-1359.
- 143.- GOTTFRIED SB, REDLINE S, ALTOSE MD. Respiratory sensation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 954-959.

- 144.- ALTOSE MD, Mc CAULEY WC, KELSEN SG, CHERNIACK NS. Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction. *J Clin Invest* 1977; 59: 500-507.
- 145.- WARD ME, STUBBING DG. Effect of chronic lung disease on the perception of added inspiratory loads. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 652-656.
- 146.- PEREIRA-VEGA A. Percepción de la disnea. Factores que contribuyen a la misma. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1989.
- 147.- BURDON JGW, KILLIAN KJ, STUBBING DG, CAMPBELL EJM. Effect of background loads on the perception of added loads to breathing. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1222-1228.
- 148.- GRASSINO A, BELLEMARE F, LAPORTA D. Diaphragm fatigue and the strategy of breathing in COPD. *Chest* 1984; 85 (suppl): 51-54.
- 149.- KONGRAGUNTA VE, DRUZ WS, SHARP JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Responses to theophylline. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 662-667.
- 150.- BARROCAS M, NUCHPRAYOON CV, CLAUDIO M, KING FW, DANON J, SHARP JT. Gas exchange abnormalities in diffuse lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 72-87.
- 151.- PAROT S, SAUNIER C, GAUTIER H, MILIC-EMILI J, SADOUL P. Breathing pattern and hypercapnia in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 985-991.

- 152.- ROUSSOS C. Ventilatory muscle fatigue governs breathing frequency. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20: 445-451.
- 153.- BEGIN P, GRASSINO A. Prevalence of CO₂ retention in COPD patients related to inspiratory muscles and lung dysfunction. Am Rev Respir Dis 1986; 133: A191.
- 154.- JONES GL, KILLIAN KJ, SUMMERS E, JONES NL. Inspiratory muscle forces and endurance in maximum resistive loading. J Appl Physiol 1985; 58: 1608-1615.
- 155.- BRAUN NMT, MARINO W. Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with chronic airflow limitation (CAL). Chest 1984; 85 (suppl): 595.
- 156.- CROPP A, DIMARCO AF. Effects of intermittent negative pressure ventilation on respiratory muscle function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1056-1061.
- 157.- HERRERA M, BLASCO J, VENEGAS J, BARBA R, DOBLAS A, MARQUEZ F. Mouth occlusion pressure (PO₁) in acute respiratory failure. Intensive Care Med 1985; 11: 134-139.
- 158.- DERENNE JP, FLEURY B, PARIENTE R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. State of the art. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1006-1033.
- 159.- LEWIS MI, BELMAN MJ, DORR-UYEMURA, L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am

Rev Respir Dis 1987; 135: 1062-1068.

160.- AUBIER M, MURCIANO D, VIRES N, LECOQUIC Y, PALACIOS S, PARIENTE R. Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 148-154.

161.- VIRES N, AUBIER M, MURCIANO D, FLEURY B, TALAMO C, PARIENTE R. Effects of aminophylline on diaphragmatic fatigue during acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 396-402.

162.- AUBIER M, DE TROYER A, SAMPSON M, MACKLEM PT, ROUSSOS C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. N Engl J Med 1981; 305: 249-252.

163.- MURCIANO D, AUBIER M, LECOQUIC Y, PARIENTE R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1984; 311: 349-353.

164.- MOXHAM J, MILLER JM, WILES CM, NEWHAM D, EDWARDS RHT, GREEN M. The effect of aminophylline on human diaphragm and limb muscle contractility. Thorax 1983; 38: 232.

165.- MOXHAM J. Aminophylline and the respiratory muscles. An alternative view. Clin Chest Med 1988; 9: 325-336.

166.- AUBIER M, VIRES N, MURCIANO D, MEDRANO G, LECOQUIC Y, PARIENTE R. Effects and mechanism of action of terbutaline on diaphragmatic contractility and fatigue. J Appl Physiol 1984; 56: 922-929.

167.- AUBIER M, MURCIANO D, VIRES N, et al. Effects of digoxin on diaphragmatic strength generation in patients with chronic obstructive

pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 544-548.

168.- LEITH DE, BRADLEY M. Ventilatory muscle setrength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976; 41: 508-516.

169.- PARDY RL, RIVINGTON RN, DESPAS PJ, MACKLEM PT. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronicairflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 421-425.

170.- LEVINE S, HENSON D, LEVY S. Respiratory muscle rest therapy. *Clin Chest Med* 1988; 9: 297-309.

171.- BRAUN NMT. Nocturnal ventilation. A new method. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 523-524.

172.- SPLAINGARD ML, FRATES RC, HARRISON GM, CARTER RE, JEFFERSON LS. Home positive-pressure ventilation. Twenty years'experience. *Chest* 1983; 84: 376-382.

173.- CURRAN FJ. Night ventilation by body respirators for patients in chronic respiratory failure due to late stage Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 270-274.

174.- WIERS PWJ, LE COULTRE R, DALLINGA OT, VAN DIJL W, MEINESZ AF, SLUITER HJ. Cuirass respirator treatment of chronic respiratory failure in scoliotic patients. *Thorax* 1977; 32: 221-228.

175.- KINNEAR W, PETCH M, TAYLOR G, SHNEERSON J. Assisted ventilation using cuirass respirators. *Eur Respir J* 1988; 1: 198-203.

176.- MACKLEM PT. The clinical relevance of respiratory muscle research. J Burns Amberson Lecture. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 812-815.

177.- Report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium: terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14: 286-299.

178.- FILLEY GF. Emphysema and chronic bronchitis: clinical manifestations and their physiologic significance. Med. Clin. North Am 1967; 51: 283-292.

179.- NASH ES, BRISCOE WA, COURNAND A. Relationship between clinical and physiological findings in chronic obstructive disease of lungs. Med Thorac 1965; 22: 305-327.

180.- RECOMENDACIONES SEPAR. Normativa para la espirometría forzada. Ed. Doyma, Barcelona, 1985.

181.- DUBOIS AB, BOTELHO SY, BEDELL GN, MARSHALL R, COMROE JH. A rapid pletismographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout in normal subjects. J. Clin Invest 1956; 35: 322-329

182.- MILIC-EMILI J. Recent advances in clinical assessment of control of breathing. Lung 1982; 160: 1-17.

183.- ALBERICH SOTOMAYOR P, CASTILLO GOMEZ J, DIAZ FERNANDEZ M, CAPOTE GIL F, RODRIGUEZ BECERRA E, LOPEZ MEJIAS J. Enfisema pulmonar: relaciones entre volúmenes pulmonares y elasticidad. Arch. Bronconeumol. 1977; 13: 191-197.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Francisco Capote Gal
titulada _____

acordó otorgarle la calificación de A PTO con honde

Sevilla, 3 de octubre 1999

El Vocal,

El Vocal

El Vocal

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado:

