

Músculos respiratorios, tolerancia al ejercicio y entrenamiento muscular en la EPOC

Esther Barreiro, Joaquín Gea y Judith Marín

Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio (URMAR). Servicio de Neumología. Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM)-Hospital del Mar. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. España.

El movimiento es esencial para la vida del ser humano y los animales. Los músculos respiratorios son esenciales para la vida, mientras que los de las extremidades permiten la vida de relación. Tenemos evidencias demostradas de que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave presentan disfunción muscular respiratoria y periférica. La disfunción muscular de las piernas se caracteriza por una reducida capacidad de ejercicio de estos enfermos, con gran impacto en su calidad de vida. Alteraciones metabólicas, musculares y estructurales constituyen la base biológica de esa disfunción muscular. Diversos son los factores propuestos como implicados en la etiología de la disfunción muscular periférica de los pacientes con EPOC, tales como hipoxia, desnutrición, inflamación y estrés oxidativo, entre otros. El entrenamiento general es uno de los componentes esenciales en la rehabilitación pulmonar, cuyo objetivo final es la mejoría de la tolerancia al ejercicio de los pacientes. Por otro lado, el entrenamiento específico de los músculos respiratorios también ha mostrado mejorías en la capacidad de esfuerzo y calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: EPOC. Músculos respiratorios. Músculos de las piernas. Disfunción muscular periférica. Tolerancia al ejercicio. Entrenamiento.

Músculo esquelético y fibra muscular

El movimiento es esencial para la vida del ser humano y la de los animales. Ejemplos de movimiento nos los ofrecen actividades como caminar, hablar, mirar o respirar. Todos ellos implican siempre la existencia de contracciones musculares diversas que a su vez originan diferentes tamaños y formas de músculos. Las diferencias existentes entre los músculos respiratorios y los músculos esqueléticos de las extremidades están direc-

Respiratory muscles, exercise tolerance and muscular training in chronic obstructive pulmonary disease

Movement is essential for human and animal life. The respiratory muscles are essential for life, while those in the extremities allow the relational life. There is evidence that patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have respiratory and peripheral muscular dysfunction. Muscular dysfunction in the legs is characterized by reduced exercise capacity in these patients, greatly impairing their quality of life. Muscular and structural metabolic alterations constitute the biological basis of this muscular dysfunction. Several factors have been implicated in the etiology of peripheral muscular dysfunction in patients with COPD, such as hypoxia, malnutrition, inflammation, and oxidative stress, among others. General training is an essential component of pulmonary rehabilitation, the final aim of which is to improve exercise tolerance in COPD patients. In addition, specific training of the respiratory muscles has also been shown to improve exercise capacity and quality of life in these patients.

Key words: COPD. Respiratory muscles. Leg muscles. Peripheral muscular dysfunction. Exercise tolerance. Training.

tamente relacionadas con la función que deben ejercer. En este sentido, los músculos ventilatorios están diseñados para vencer cargas resistivas y elásticas, que están sujetas tanto a un control voluntario como involuntario. Además, la longitud de reposo de los músculos respiratorios se establece por el equilibrio existente entre las fuerzas de retracción elástica pulmonar y las de expansión de la caja torácica^{1,2}. Cabe añadir que su función es esencial para la vida ya que han de contraerse rítmicamente y generar las presiones necesarias para la ventilación durante toda la existencia del individuo³. Por último, y basado en sus acciones mecánicas, los músculos ventilatorios se clasifican en general en inspiratorios y espiratorios. Estas acciones pueden realizarlas varios

Correspondencia: Dra. E. Barreiro Portela.
Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio, IMIM, PRBB.
Doctor Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: ebarreiro@imim.es

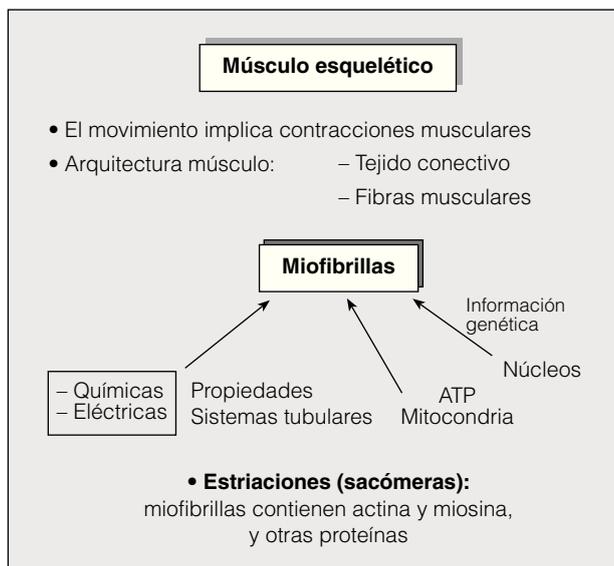


Fig. 1. Representación esquemática de la composición y estructura del músculo. ATP: adenosintrifosfato.

grupos de músculos con el fin de asegurar los medios por los cuales el aire puede ser movido eficazmente en cualquier situación fisiológica o fisiopatológica⁴. Por otro lado, los músculos de las extremidades son los que nos permiten tener una vida de relación, mediante la deambulación.

Todos los músculos esqueléticos están compuestos por fibras, cuya característica principal es la presencia de estricciones claras y oscuras alternadas (fig. 1). Las fibras musculares son células multinucleadas, cuyos núcleos se encuentran en condiciones normales dispersos a lo largo de la superficie interior del plasmalema. Aparte de los núcleos y otros organelos, las mitocondrias representan las estructuras principales del citoplasma de las fibras. Estos organelos son los encargados de sintetizar el adenosintrifosfato (ATP) (fig. 1) procedente tanto de los gránulos de glucógeno como de las gotitas lipídicas, que a su vez están también presentes en el citoplasma de la fibra muscular⁵.

Los diferentes tipos de miosinas determinan la diversidad fenotípica fibrilar de los músculos, especialmente el componente de las isoformas de las cadenas pesadas de miosina (MHC). Según predomine un tipo u otro de isoforma de MHC, las fibras “puras” se clasifican en fibras lentas tipo I compuestas por la isoforma MHC1 β por un lado, y por otro en fibras rápidas de tipo IIA, IIB, IID y IIX, compuestas por MHCIIa, MHCIIb, MHCIIc y MHCIIx, respectivamente (la MHCIIc y las fibras IID se consideran equivalentes a la MHCIIx y a las fibras IIX, respectivamente). La coexpresión de pares de estos tipos de isoformas de MHC constituye las fibras híbridas. Los programas específicos de expresión genética que definen los distintos tipos de fibras no sólo se limitan a regular las isoformas de MHC, sino que también pueden modular la expresión de otras proteínas como la tropomiosina, las tres subunidades de troponina, alfa-actinina y otras proteínas musculares dependientes del calcio. Esa regulación no sólo es cualitativa,

sino que diversas proteínas del músculo pueden encontrarse en mayor o menor medida en unos tipos de fibras, o incluso estar sólo presente en otras. Además, las fibras musculares son estructuras dinámicas con capacidad para modificar su fenotipo en respuesta a cambios en la actividad neuromuscular, modificaciones de la carga mecánica, alteraciones hormonales (tiroideas) y la edad. Los cambios producidos en las isoformas de las MHC siguen un esquema de transiciones secuenciales y reversibles que va desde isoformas rápidas hasta isoformas lentas y viceversa.

Músculos respiratorios en condiciones de normalidad

La respiración es un fenómeno bifásico, en que se distingue una parte activa, la inspiración, y otra generalmente pasiva, o espiración. Esto implica que suele considerarse como más importante la función de los músculos inspiratorios, pues su contracción es imprescindible para conseguir la entrada de aire en los pulmones. Entre los músculos inspiratorios, el más importante es el diafragma⁶. Éste tiene forma de cúpula y está situado entre la caja torácica y la cavidad abdominal. En circunstancias normales, el diafragma es el músculo que desempeña el papel más relevante en generar el flujo de aire inspiratorio. Se halla dividido en dos porciones, cuyos orígenes y funciones son tan diferenciados que se ha llegado a proponer que se consideren como músculos distintos. Por un lado, el diafragma costal (anterior y lateral), que actúa como un émbolo y es el responsable directo de generar el gradiente de presión respiratoria. Por otro, el diafragma crural (localización posterior), que fundamentalmente fija las diferentes estructuras para permitir la óptima función de los demás músculos respiratorios⁷. Sin embargo, existen otros músculos que actúan auxiliando al diafragma en la función inspiratoria, los intercostales externos y un grupo especial de intercostales internos, denominado paraesternales⁸. Además hay toda una serie de músculos inspiratorios secundarios, como los escalenos, dorsal ancho y esternocleidomastoideo, que auxilian a los antes mencionados. Cuando el esfuerzo inspiratorio es mayor (enfermedades pulmonares, ejercicio, respiración bajo cargas), los músculos auxiliares desempeñan un papel progresivamente mayor.

Cuando los músculos inspiratorios se contraen, tienden a aumentar el volumen de la caja torácica. Dado que la presión de retracción elástica pulmonar actúa en dirección contraria, se genera un gradiente de presión negativa en el espacio pleural. Esta presión se transmite al espacio alveolar, donde llega algo atenuada (es decir, menos negativa) debido a la resistencia del propio parénquima pulmonar a la transmisión de la presión (la diferencia se conoce como presión transpulmonar)⁹. Sin embargo, aun es lo suficientemente negativa como para que exista un claro gradiente con la atmósfera (o “nivel cero”), por lo que se produce la entrada de aire en los pulmones. Naturalmente, ese flujo de aire deberá superar todavía una serie de resistencias en las vías aéreas y en el propio parénquima pulmonar.

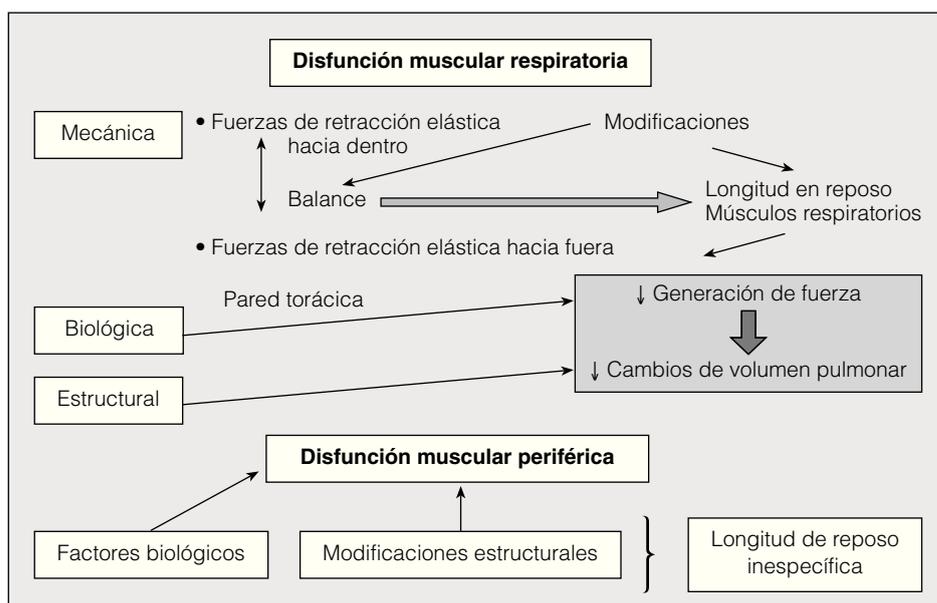


Fig. 2. Representación esquemática de las características más importantes y de los factores implicados en la disfunción muscular respiratoria y la periférica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Poco después, los músculos inspiratorios se relajan y se inicia pasivamente la espiración. En realidad, a pesar de la relajación, sigue existiendo una presión ligeramente negativa en el espacio pleural, ya que continúa presente la retracción elástica del pulmón. Sin embargo, esa negatividad es tan pequeña que, al disminuir aún más debido al parénquima pulmonar interpuesto (la antes mencionada presión transpulmonar), ya no llega al alvéolo. Allí, la presión es ahora algo más positiva que en la atmósfera, y se produce la salida del aire⁹.

Sin embargo, existen circunstancias en que es necesario facilitar la salida de aire (esfuerzo, enfermedad pulmonar, tos). En ese momento, el organismo puede recurrir a la contracción de los llamados músculos espiratorios. Fundamentalmente, los de la llamada prensa abdominal (oblicuo externo, oblicuo interno, transversal y recto del abdomen) y los intercostales internos, con excepción de los paraesternales.

Músculos no respiratorios en condiciones de normalidad

Nos referiremos fundamentalmente aquí a los llamados músculos periféricos o de las extremidades. Se trata de un grupo muscular con importantes implicaciones en las enfermedades respiratorias. Los músculos de las extremidades inferiores permiten, como hemos visto, la deambulación. Es decir, son fundamentales para la vida de relación del individuo pues facilitan su desplazamiento, tanto en circunstancias normales (marcha) como en situaciones más extremas (p. ej., el ejercicio). Los músculos de las extremidades superiores, a su vez, condicionan los movimientos de éstas, y por tanto actividades tan diversas e imprescindibles como la alimentación, los autocuidados o el manejo de instrumentos. Es fácil entender pues que el mal funcionamiento de los músculos periféricos tenga un impacto muy relevante en la calidad de vida del individuo.

Disfunción de los músculos respiratorios en la EPOC

Inspiratorios

Estudios sobre la fuerza y resistencia del diafragma. La fuerza del diafragma está disminuida en los pacientes con una EPOC si se compara con la de individuos sanos^{10,11}. La hiperinsuflación pulmonar hace que el diafragma se aplane, alejándose de su longitud óptima¹² (fig. 2). Este concepto ha sido ampliamente difundido y aceptado, pero también se ha postulado que la disfunción diafragmática puede tener una base estructural en el propio músculo. En esta línea, diversos estudios han puesto de manifiesto un menor tamaño de las fibras del diafragma en los pacientes con EPOC^{13,14}. Este hecho nos lleva a pensar que el contenido del diafragma en proteínas contráctiles (miosina y actina) sea probablemente también menor, y puede explicar en parte su disminución para generar fuerza.

Por otro lado, Similowski et al¹² demostraron que la fuerza del diafragma estaba preservada, o podía ser incluso mayor a la de individuos sanos si se comparaban ambos grupos a volúmenes pulmonares equivalentes. En este sentido, un estudio de nuestro grupo puso de manifiesto la existencia de cambios adaptativos estructurales, a nivel de la sarcómera, en el diafragma de pacientes con una EPOC moderada¹⁵. Además, se ha demostrado que la capacidad aeróbica del músculo estaba incrementada con un mayor contenido en mitocondrias^{16,17} y capilares^{18,19}. En cuanto a la composición fibrilar del diafragma de los pacientes con EPOC grave, Levine et al²⁰ demostraron que este músculo tenía un mayor porcentaje de fibras tipo I (aeróbicas, lentas y resistentes a la fatiga) que el de los sujetos control. Datos de nuestro grupo corroboraron también este hallazgo²¹. Levine et al²² también sugirieron en otro estudio la existencia de una disfunción intrínseca de las fibras del diafragma en los pacientes con una EPOC grave. En este sentido, un trabajo reciente de nuestro grupo²¹ también

puso de manifiesto un aumento significativo de los niveles de estrés oxidativo (proteínas oxidadas) en el diafragma de pacientes con EPOC grave, que a su vez correlacionó negativamente con la función de los músculos respiratorios y con la del diafragma. En ese estudio, concluimos que el desarrollo de estrés oxidativo (aumento de los niveles de oxidantes superior a los neutralizados por los antioxidantes musculares) podría ser uno de los factores implicados en la disfunción intrínseca del diafragma de los pacientes con una EPOC grave. En resumen, todavía desconocemos si los cambios adaptativos del diafragma son suficientes para aumentar la eficiencia de este músculo, y poder vencer así las cargas a las que se ve sometido en la EPOC grave. Tampoco conocemos con exactitud si la disfunción de los músculos respiratorios obedece exclusivamente a la incorrecta configuración de la geometría de la caja torácica en la EPOC grave o si, por el contrario, la disfunción muscular intrínseca del diafragma sería el factor predominante.

Estudios de los músculos intercostales externos. Estos músculos constituyen uno de los principales grupos musculares inspiratorios²³. Sin embargo, a diferencia del diafragma, no es posible evaluar específicamente su fuerza o resistencia de forma aislada. Estudios de nuestro grupo han mostrado que las fibras de los músculos intercostales externos tienen un diámetro similar en los pacientes con EPOC y en los individuos sanos²⁴. Sin embargo, existen cambios moleculares muy relevantes en la expresión de las proteínas contráctiles. Así se ha podido demostrar que la expresión de la MHC tipo II está aumentada en la EPOC, correlacionada directamente con la gravedad de la enfermedad²⁵. Esto sugiere que la modalidad y frecuencia de activación de este grupo de músculos son diferentes de las del diafragma. Una posible explicación para ello sería el reclutamiento intermitente y de alta intensidad de estos músculos, asociado a la tos o a incrementos ventilatorios durante el ejercicio²⁵.

Espiratorios

Convencionalmente, la fuerza de los músculos espiratorios se ha evaluado mediante la medición de la presión espiratoria máxima en boca (PEM). Miembros de nuestro grupo describieron un nuevo método específico para evaluar la resistencia de los músculos espiratorios, con aceptable reproducibilidad y tolerancia²⁶. En otro estudio pudimos demostrar que los pacientes con EPOC presentan una verdadera disfunción de los músculos espiratorios, expresada como menor fuerza, y sobre todo como menor resistencia²⁷. A su vez, la resistencia disminuida de los músculos espiratorios en estos pacientes se correlacionó con la gravedad de su enfermedad, medida por el grado de obstrucción de la vía aérea²⁷. De hecho, diversos estudios han mostrado que los músculos espiratorios son activos en los pacientes con EPOC, tanto en reposo como en ejercicio^{28,29}. Además se sabe que estos músculos son también reclutados en situación de sobrecarga ventilatoria y broncospasmo^{30,31}, y son

esenciales para la tos y la limpieza de la vía aérea. Sin embargo, estas acciones no parecen resultar en un efecto entrenamiento en los pacientes con EPOC, tal y como sucede en los músculos inspiratorios.

Desde el punto de vista estructural, datos procedentes de nuestro grupo muestran que las fibras del músculo oblicuo externo (uno de los principales músculos espiratorios) tienen tamaños similares a los observados en los músculos de los sujetos control³².

Afectación muscular periférica en la EPOC

Son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto cambios importantes, tanto funcionales, estructurales y moleculares, en los músculos periféricos de los pacientes con EPOC. La mayoría de estos estudios se ha centrado exclusivamente en los músculos de las piernas, ya que este grupo muscular parece ser el más determinante en la limitación funcional ante el esfuerzo de estos pacientes (fig. 2).

Cuádriceps. Los cuádriceps de pacientes con EPOC muestran una menor masa muscular^{33,34}, un mayor número de capilares³⁵, contenido mitocondrial normal³⁵, una menor concentración de mioglobina^{35,36}, una atrofia de fibras tipo I y II^{35,36}, una disminución del porcentaje de fibras tipo I³⁷⁻³⁹, y un incremento de isoformas de miosina tipo IIb³⁹. Desde el punto de vista de su capacidad metabólica, la concentración de las enzimas aeróbicas (citrato-sintetasa, succinil-deshidrogenasa, hidroxiaetil CoA) disminuye, mientras que la mayoría de las enzimas anaeróbicas (especialmente LDH y HK) no se modifica^{38,40}. La fosfofructocinasa, sin embargo, parece incrementarse moderadamente⁴¹. También se ha demostrado que la concentración de la enzima citocromo-oxidasa, el último eslabón de la fosforilación oxidativa, está aumentada en estos pacientes, al parecer como un fenómeno compensatorio ante una probable hipoxia celular crónica o recurrente⁴².

Bíceps. Son pocos los estudios estructurales que se han realizado en este músculo en la EPOC. Parece ser que el porcentaje de fibras no se modifica⁴³, y hay una atrofia de éstas (tipos I y II), que a su vez se asoció con la pérdida de peso y con el grado de obstrucción de los pacientes⁴³.

Deltoides. Estudios de nuestro grupo han demostrado que las fibras del deltoides de pacientes con EPOC tienen tamaños y proporciones similares a las de los sujetos control, que enzimas de la vía glucolítica y oxidativa estaban preservadas y que el contenido en proteínas contráctiles fue también similar⁴⁴.

Etiología de la disfunción muscular en la EPOC

La disfunción muscular periférica es una de las manifestaciones sistémicas más importantes de los pacientes con EPOC, por el deterioro en la capacidad de ejercicio y las consecuentes implicaciones en su calidad de vida. Se trata de una entidad multifactorial; de esos factores, la inflamación y el estrés oxidativo han sido objeto de numerosos estudios en la última década (fig. 3).

Hipoxia crónica. Deteriora la función muscular mediante la disminución de los depósitos intracelulares de energía (p. ej., glucógeno y glucosa) y de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, por lo que aumenta los niveles de hexocinasa y puede afectar a la síntesis intramitocondrial de otras proteínas⁴⁵. Por otro lado, los niveles de estrés oxidativo estaban más aumentados en los cuádriceps de pacientes con EPOC e hipoxemia respecto de un grupo de pacientes de idéntica gravedad y sin hipoxemia⁴⁶.

Hipercapnia crónica. La hipercapnia aguda o crónica es frecuente en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda o crónica. Los estudios en humanos han puesto de manifiesto la existencia de una alteración metabólica celular en situación de fracaso ventilatorio agudo, en forma de un descenso en el contenido de ATP y fosfocreatina⁴⁷. Parece ser que estos cambios metabólicos son temporales y reversibles tras una intervención terapéutica⁴⁷.

Inflamación y estrés oxidativo. La inflamación local o sistémica es común en los pacientes con EPOC. Estos mediadores incrementan el estrés oxidativo. El músculo estriado posee numerosas vías metabólicas normales por las cuales se producen radicales oxigenados y óxido nítrico que, por otra parte, son esenciales para una óptima función contráctil^{48,49}. Es por ello que existen unos sistemas antioxidantes constitutivos representados por el glutatión reducido y enzimas como las superóxido dismutasas y la catalasa. Si la homeostasis de este sistema redox se altera por los mediadores inflamatorios, se produce un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes que se conoce como estrés oxidativo. Trabajos de nuestro grupo^{50,51} han demostrado que el músculo cuádriceps de pacientes con EPOC de diversos grados de gravedad tienen niveles aumentados de estrés oxidativo y nitrosativo, así como de la enzima Mn-superóxido dismutasa respecto de una población control⁵⁰. A su vez, las proteínas que estaban más intensamente oxidadas en los músculos de los pacientes con EPOC resultaron ser la actina muscular, la anhidrasa carbónica y la creatinincinasa, cuya actividad se correlacionó inversamente con su nivel de oxidación⁵¹. En otro estudio⁵², se demostró que los niveles de estrés oxidativo, y no los de estrés nitrosativo, estaban aumentados en los diafragmas de pacientes con EPOC grave respecto del grupo control. Además, aquéllos se correlacionaron con la gravedad de la función pulmonar y con la disfunción muscular respiratoria⁵².

Desnutrición y pérdida de masa muscular. La desnutrición prolongada se asocia a un descenso proporcional en la masa muscular de los pacientes que la sufren. A su vez las repercusiones (atrofia) en las fibras tipo II son de mayor magnitud que en las de tipo I. De esta manera, la masa muscular restante estará compuesta fundamentalmente por fibras resistentes a la fatiga (tipo I)⁵³. También se sabe que la desnutrición y el bajo peso en los pacientes con EPOC se relacionan con una menor supervivencia. Recientemente, se ha podido demostrar que el contenido de masa magra, y no sólo el peso cor-

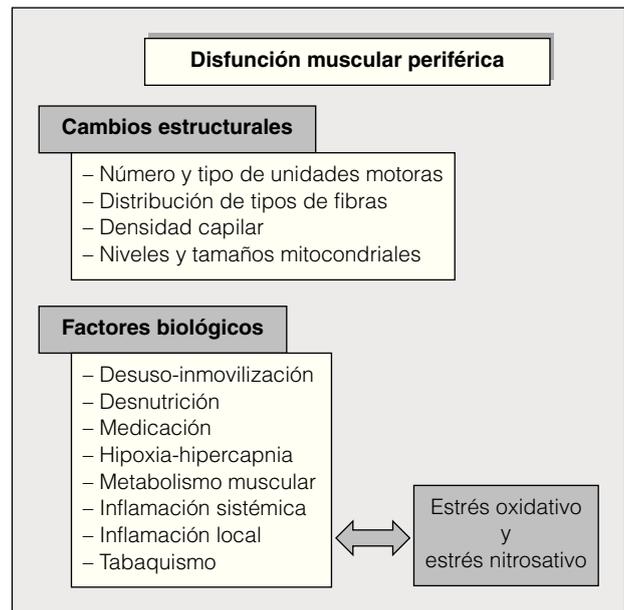


Fig. 3. Representación esquemática de los factores implicados en la etiología de la disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como de las alteraciones estructurales más frecuentes.

poral, es un factor independiente de predicción de mortalidad en la EPOC⁵⁴. Estos resultados sugieren que la composición corporal debería incluirse siempre en la evaluación sistemática de este tipo de pacientes.

Comorbilidad. Entre ellas están las alteraciones electrolíticas crónicas, el fallo cardíaco crónico, la diabetes o la hipertensión arterial. Otras condiciones asociadas, como la edad avanzada y el desacondicionamiento por sedentarismo e inactividad física, también se han postulado como posibles factores contribuyentes.

Corticoides. En los pacientes con EPOC, se ha puesto de manifiesto la existencia de asociaciones directas entre la dosis y la duración de la corticoterapia y el grado de debilidad de las piernas⁵⁵, y entre el incremento de las concentraciones séricas de LDH³⁸ y la atrofia o necrosis de las fibras del cuádriceps en los pacientes con EPOC⁵⁶. Por otro lado, se ha reportado que la supervivencia es menor en los pacientes con EPOC y miopatía esteroidea que en los pacientes que no la padecen⁵⁶.

Implicaciones funcionales de la disfunción muscular en la tolerancia al ejercicio

La disnea, una capacidad de esfuerzo disminuida y una menor calidad de vida son manifestaciones comunes de los pacientes con EPOC. Diversos estudios han puesto de manifiesto que esas manifestaciones no son sólo la consecuencia del deterioro en la función pulmonar que estos pacientes sufren. En este sentido, la medicación consigue mejorar significativamente la función pulmonar, pero no queda claro su papel en la capacidad de esfuerzo de los pacientes. Siguiendo esta línea de razonamiento, el trasplante pulmonar, que tiene claros efectos en la función pulmonar, tan sólo logra mejorar

la tolerancia al ejercicio de forma parcial⁵⁷. Además, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la capacidad de esfuerzo postrasplante de los pacientes, entre los sometidos a trasplante único y doble⁵⁷.

La relevancia clínica de la disfunción muscular periférica en la disminución de la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC fue descrita por primera vez por Killian et al⁵⁸. En su estudio se reportó que la fatiga de las piernas limitó la tolerancia al ejercicio, tanto de los sujetos control como de los pacientes con EPOC⁵⁸. Las relaciones entre la disfunción muscular periférica y la capacidad de esfuerzo de los pacientes con EPOC se describen a continuación.

Fuerza de los músculos periféricos en la EPOC. Diversos estudios han demostrado consistentemente que la fuerza de las piernas está disminuida en los pacientes con EPOC⁵⁹⁻⁶¹. La disfunción muscular periférica se asocia directamente a la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min, con la gravedad de los síntomas durante una prueba de esfuerzo incremental⁶⁰ y con la capacidad máxima de consumo de oxígeno^{59,61}. En este sentido, existen estudios intervencionistas que demuestran que el entrenamiento de tipo fuerza de las piernas de pacientes con EPOC se asocia a una mejoría, tanto de su capacidad de ejercicio⁶² como de su calidad de vida⁶³. Por otro lado, se ha mostrado la existencia de una relación entre una menor distancia de la prueba de marcha y un menor contenido de masa magra en pacientes con EPOC y bajo peso⁶⁴.

Resistencia de los músculos periféricos en la EPOC. Los hallazgos procedentes de la literatura médica al respecto de la resistencia de los músculos de las extremidades inferiores en estos pacientes son, en algunos casos, contradictorios. Por un lado, ese parámetro resultó ser normal en pacientes con EPOC e hipoxemia⁶⁵, mientras que estaba disminuido en otros estudios^{66,67}; además mostraron una asociación directa con el desarrollo temprano de fatiga, independientemente de la gravedad de la EPOC⁶⁷. Desde un punto de vista molecular, en diversos estudios se ha evaluado la resistencia de los músculos periféricos como la expresión de cambios moleculares subyacentes en la cadena respiratoria mitocondrial o a través de productos derivados del metabolismo muscular durante el ejercicio. En este sentido, diversos estudios han demostrado que durante el ejercicio los pacientes con EPOC desarrollan precozmente un metabolismo muscular anaeróbico, hecho que a su vez contribuye a la limitación funcional ante un esfuerzo incremental^{41,68}.

Las alteraciones en el metabolismo oxidativo muscular de pacientes con EPOC guardan una relación directa con el consumo de oxígeno. En este sentido, Maltais et al⁴⁰ demostraron la existencia de una asociación entre la concentración de enzimas aeróbicas en los músculos de las piernas y la capacidad de consumo de oxígeno de sus pacientes. Otro aspecto a tener en cuenta en la resistencia del cuádriceps de pacientes con EPOC es su composición fibrilar. Diversos estudios muestran que los cuádriceps de pacientes con EPOC grave presentan una disminución de las fibras tipo I con un incremento proporcional de las de tipo II, fundamentalmente las

IIB^{38,39}. También se ha valorado el impacto de la resistencia muscular periférica en la limitación al ejercicio físico mediante el estudio de los cambios metabólicos tras el entrenamiento. Así, el entrenamiento muscular indujo un aumento de la actividad de las enzimas oxidativas en el cuádriceps de pacientes con EPOC, mejorando a su vez su capacidad de ejercicio⁶⁹. En otros estudios se puso de manifiesto que la mejoría de la capacidad aeróbica en los pacientes se asoció a concentraciones más bajas de lactato y menores requerimientos ventilatorios, para una misma intensidad de ejercicio⁶⁸⁻⁷⁰. En este sentido, Clark et al⁷¹ demostraron que tanto la resistencia de las piernas como la capacidad de esfuerzo de pacientes con EPOC mejoraron tras un entrenamiento de baja intensidad. Estos resultados ponen de manifiesto que la función muscular del cuádriceps, sus modificaciones estructurales y/o moleculares, así como la capacidad de esfuerzo de los pacientes con EPOC, guardan una estrecha relación.

Disfunción de los músculos de las extremidades superiores frente a inferiores. Los músculos de las extremidades superiores están claramente implicados en actividades de la vida diaria, que están a menudo limitadas en los pacientes con EPOC. Ello obedece a diversas causas. En primer lugar, los músculos de las extremidades superiores participan en la ventilación, y el ejercicio de brazos se asocia a asincronía respiratoria en los pacientes con EPOC⁷². En segundo lugar, se ha demostrado que ciertas posiciones de los brazos permiten incrementar la ventilación⁵³. En tercer lugar, para idénticas intensidades de trabajo, se ha demostrado que tanto la ventilación como el consumo de oxígeno son superiores en los brazos que en las piernas, probablemente debido a la aparición temprana de metabolismo anaeróbico en los brazos que en las extremidades inferiores⁵³. Por último, existen diferencias en el grado de disfunción de los músculos de las extremidades inferiores y superiores. En este sentido, la fuerza del cuádriceps es menor que la de la mano, sugiriendo que las actividades derivadas del movimiento de las extremidades inferiores se verían mayormente afectadas que las de los miembros superiores⁵³.

Entrenamiento en la EPOC

Los programas de rehabilitación pulmonar en la EPOC grave persiguen como objetivos fundamentales la mejoría de la capacidad de esfuerzo para las actividades cotidianas de los pacientes, así como una mejoría de su calidad de vida y supervivencia (fig. 4). Los programas de rehabilitación pulmonar son, en general, de carácter multidisciplinario y flexibles, con el fin de poder adaptarse a las necesidades particulares de cada paciente. Dado que la intolerancia al ejercicio es uno de los problemas de mayor relevancia de los pacientes con EPOC, en un programa de rehabilitación pulmonar el entrenamiento general para el ejercicio aparece como uno de los componentes esenciales.

Diversos estudios aleatorizados y controlados han demostrado mejorías en la capacidad máxima de esfuerzo, resistencia y distancia recorrida en la prueba de marcha,



Fig. 4. Representación esquemática de los beneficios de la rehabilitación pulmonar y entrenamiento en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

así como una reducción de la mortalidad en pacientes con EPOC tras un programa de rehabilitación pulmonar⁷³. Si bien todos estos programas eran de naturaleza multidisciplinaria, todos los autores concluyeron que el entrenamiento general constituía una parte esencial de la rehabilitación pulmonar, sobre todo en lo que a la mejoría de la capacidad de esfuerzo de los pacientes se refiere.

La eficacia del entrenamiento general está basada en los principios básicos de la fisiología del ejercicio. En los sujetos sanos, el establecimiento de la intensidad del entrenamiento se basa en la frecuencia cardíaca máxima (60-90% de la frecuencia cardíaca máxima predicha) o en el consumo máximo de oxígeno (50-80% del predicho) alcanzados durante el entrenamiento. La intensidad debería mantenerse durante 20-45 min, en períodos de 3-5 veces/semana. En estas condiciones, en individuos sanos, la capacidad de esfuerzo máxima aumenta, los músculos periféricos se adaptan y la función cardíaca mejora. En el caso de los pacientes con EPOC, esto no es necesariamente así. Por ejemplo, diversos estudios han apuntado que estos pacientes desarrollan acidosis láctica precozmente en respuesta al ejercicio⁶⁸, y que las mejorías en la capacidad máxima de ejercicio sólo se alcanzan tras entrenamientos de alta intensidad (70% de la carga máxima), por encima del umbral anaeróbico, comparado con entrenamientos de baja intensidad (30% de la carga máxima). Actualmente se acepta que un entrenamiento general de alta intensidad es necesario para conseguir mejorar la función muscular y el transporte de oxígeno, reducir las concentraciones de lactato y aumentar la capacidad oxidativa mitocondrial en los pacientes con una EPOC moderada y grave⁷³. La mayor parte de los programas de rehabilitación incluye entrenamientos de tipo resistencia, con períodos de cargas sostenidas durante 20-30 min. Sin embargo, en algunos pacientes muy graves con hipoxemia e hipercapnia, el entrenamiento de tipo resistencia de alta intensidad suele ser mal tolerado, por lo que el entrenamiento de tipo intervalo, donde alternan períodos de entrenamiento de alta intensidad con períodos equivalentes sin carga, aparece como una alternativa interesante para estos enfermos.

Tipos de entrenamiento

La especificidad del entrenamiento se basa en el hecho de que el beneficio depende de las actividades entrenadas. Si bien difícil en la práctica clínica, ello implica que la carga administrada durante el entrenamiento debería tener como objetivo primario la mejoría de las actividades de la vida diaria de los pacientes con EPOC.

Entrenamiento de las extremidades superiores. En los pacientes con EPOC, los músculos de la cintura escapular y el dorsal ancho actúan como músculos accesorios de los respiratorios. Cuando participan en las actividades de la vida cotidiana, su contribución en la ventilación es menor y, por tanto, el diafragma ha de trabajar más. Estudios sobre el entrenamiento de los brazos han mostrado efectos beneficiosos en ejercicios de resistencia específicos de éstos, así como una disminución de los requerimientos metabólicos durante sus actividades⁵³. A pesar de la falta de estudios concluyentes al respecto de si el entrenamiento de brazos mejora el estado funcional de los pacientes, en general se recomienda su inclusión en los programas de rehabilitación de los pacientes con EPOC⁵³.

Entrenamiento de las extremidades inferiores. Como ya se ha mencionado anteriormente, la disfunción muscular periférica es uno de los factores más implicados en la disminución de la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. Las estrategias más comúnmente utilizadas en el entrenamiento de las piernas en los pacientes con EPOC son ejercicios como caminar, andar sobre cinta rodante y pedaleo en bicicleta distribuidos en 3-5 sesiones/semana durante períodos de 6-12 semanas⁵³. Diversos estudios han puesto de manifiesto la adaptación de los músculos de las piernas en forma de un aumento de su capacidad aeróbica tras un programa de entrenamiento de resistencia. Por ejemplo, se ha demostrado una menor producción de ácido láctico y de CO₂ en respuesta al ejercicio⁵³. En otros estudios se ha demostrado tras entrenamiento de resistencia de alta intensidad de 6-15 semanas de duración⁵³, un aumento en la proporción de fibras tipo I con una reducción recíproca de las de tipo IIb, al

igual que el paso de un fenotipo rápido a lento de las proteínas contráctiles musculares. Otros trabajos también han puesto de manifiesto el incremento del tamaño de las fibras tipo I y del número de mitocondrias, así como un aumento de la actividad de diversas enzimas mitocondriales⁵³ tras este tipo de entrenamiento. Por otro lado, también se ha visto la existencia de un aumento de los valores de mioglobina y de capilares, facilitando así el aporte y extracción de oxígeno en el músculo⁵³. Todos estos cambios se acompañan de un menor aumento en la concentración de ácido láctico en sangre y en el músculo para un mismo grado de ejercicio intenso, reflejando, por tanto, un incremento en la capacidad oxidativa de los músculos entrenados⁵³. Se sabe además que la adaptación muscular inducida por un entrenamiento de resistencia se caracteriza por un incremento de la masa y fuerza musculares, de las fibras tipo IIa, y por un descenso de las fibras de tipo IIb, y finalmente por una hipertrofia de ambos tipos de fibras⁵³. En resumen, los cambios a nivel funcional, molecular y estructural tendrán lugar en el músculo entrenado en la medida en que el estímulo sobre ese músculo sea aplicado adecuadamente en términos de frecuencia, intensidad y duración.

Entrenamiento de los músculos respiratorios. La función de los músculos respiratorios, sobre todo la de los inspiratorios, está comprometida en los pacientes con EPOC, lo que contribuye a la aparición de disnea, a su limitación al ejercicio y al desarrollo de hipercapnia. En este tipo de entrenamientos, la función de los músculos inspiratorios mejora en la medida en que la intensidad del entrenamiento sea mantenida y supere el 30% de la presión inspiratoria máxima. En diversos estudios, se ha podido demostrar que el entrenamiento de los músculos inspiratorios añadido a un entrenamiento general resultó en una mejoría de la capacidad de esfuerzo en pacientes con una limitación ventilatoria al ejercicio^{74,75}. En un estudio de nuestro grupo, se pudo demostrar también un aumento en la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios en pacientes con EPOC grave sometidos a un entrenamiento inspiratorio de tipo umbral de 5 semanas de duración, y cargas superiores al 40% de la presión inspiratoria máxima⁷⁶. A su vez, esa mejoría funcional se asoció a un aumento en la proporción de las fibras tipo I y en el tamaño de las de tipo II del músculo intercostal externo⁷⁶, sin mostrar cambios en el músculo control (cuádriceps) no entrenado. En otro trabajo muy reciente de nuestro grupo⁷⁷, también se ha podido poner de manifiesto una mejoría en la capacidad de ejercicio, la sintomatología clínica y la calidad de vida de pacientes con EPOC grave sometidos a un programa de entrenamiento específico de los músculos respiratorios de tipo umbral de 5 semanas de duración, y cargas del 50% de la presión espiratoria máxima de los pacientes. Estudios futuros permitirán conocer las modificaciones estructurales de los músculos respiratorios sometidos a un programa de entrenamiento específico.

Conclusiones

A pesar de los esfuerzos realizados en la última década, que nos han permitido avanzar en el conocimiento de la etiología y el diagnóstico de la disfunción muscu-

lar de los pacientes con EPOC, todavía son muchos los interrogantes que quedan por resolver. La respuesta a éstos debería ir encaminada hacia un mejor manejo clínico, diagnóstico y terapéutico de estos pacientes. Cabe esperar que estudios en curso y otros que se pondrán en marcha en un futuro inmediato puedan arrojar más luz sobre los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción muscular en la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farkas G, Cerny F, Rochester DF. Contractility of the ventilatory pump muscles. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:1106-14.
2. Fenn O. A comparison of respiratory and skeletal muscles. En: Houssay Memorial Papers, Cori CF, Foglia VG, Leloir L, Ochoa S, editors. *Perspectives in Biology.* Amsterdam: Elsevier Science BV; 1963.
3. Sharp JT. Respiratory muscles: a review of old and new concepts. *Lung.* 1980;157:1859.
4. De Troyer A. Mechanical action of the abdominal muscles. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983;19:575-81.
5. McComas AJ. The muscle fiber. En: Washburn R, Heiles A, Smith N, Mittelmeier K, Greenseth A, Woolsey H, editors. *Skeletal muscle form and function.* Human Kinetics. Illinois: 1996. p. 3-24.
6. Derenne JP, Macklem PT, Roussos C. The respiratory muscles: mechanics, control, and pathophysiology. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118:119-33.
7. Testut L, Latarjet A. Músculos del tórax. En: Testut L, Latarjet A, editores. *Tratado de Anatomía Humana, Vol 1.* Barcelona: Salvat; 1981. p. 811-8.
8. De Troyer A, Farkas G. Mechanics of the parasternal intercostals in prone dogs: statics and dynamics. *J Appl Physiol.* 1993;74:2757-62.
9. Jiménez-Fuentes MA, Gea J, Pastó M, Broquetas JM. Mecánica respiratoria. En: Caminero J, Fernández L, editores. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica.* Madrid: Editores Médicos S.A.; 1998. p. 65-71.
10. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:151-4.
11. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1310-7.
12. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm. *N Engl J Med.* 1991;325:917-23.
13. Orozco-Levi M, Gea J. El diafragma. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:399-411.
14. Orozco-Levi M, Gea J. Los músculos respiratorios: Nuevos conceptos en anatomía, fisiología y su papel en la enfermedad pulmonar crónica. *Rev Col Neumol.* 1997;8:190-206.
15. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Félez M, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;13:371-8.
16. Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J, Corominas JM, Serrano S. Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in severe airflow obstruction. *Ultrastruct Pathol.* 1996;20:67-71.
17. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Minguella J, Broquetas JM. Changes in the capillary content of the diaphragm in COPD patients: A sort of muscle remodeling? *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;154(A).
18. Orozco-Levi M, Jimenez MA, Gea J, Corominas JM, Broquetas JM. Capillary supply of the respiratory muscles in COPD. *Eur Respir J.* 1996;9:158s.
19. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Harz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 1983;44:321-3.
20. Levine F, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptation in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1997;337:1799-806.

21. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1116-24.
22. Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, Rubinstein NA, Maislin G, Gregory C, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:706-13.
23. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. En: Belman MJ, editor. *Respiratory muscle dysfunction in neuromuscular disease.* Clin Chest Med. 1994;15:619-39.
24. Sauleda J, Orozco-Levi M, Corominas J, Minguella J, Aguar MC, Broquetas J, Agustí AGN. Structure and function relationships of the respiratory muscles. *Eur Respir J.* 1998;11:906-11.
25. Orozco-Levi M, Gea J, Aguar MC, Martin-Campos J, Broquetas JM. Changes in myosin expression in the external intercostal muscles of COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:A510.
26. Orozco-Levi M, Gea J, Ferrer A, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Maldonado D, et al. Expiratory muscle endurance in middle-aged healthy subjects. *Lung.* 2001;179:93-103.
27. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Mendez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:132-6.
28. Ninane V, Rypens F, Yernault JC, De Troyer A. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:16-21.
29. Ninane V, Yernault JC, De Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Role of expiratory muscles. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1037-42.
30. Gorini M, Misuri G, Duranti R, Iandelli I, Mancini M, Scano G. Abdominal muscle recruitment and PEEPi during bronchoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997;52:355-61.
31. O'Donnell DE, Sanni R, Anthonisen NR, Younes M. Expiratory resistive loading in patients with severe chronic air-flow limitation. An evaluation of ventilatory mechanics and compensatory responses. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:102-7.
32. Schols A, Wouters E, Soeters PB, Westertep KR. Body composition by bioelectrical impedance analysis compared to deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:421-4.
33. Wuyam B, Payen JF, Levy P, Bensaidane H, Reutenauer H, Le Bas JF, et al. Metabolism and anaerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1992;5:157-62.
34. Simard C, Maltais F, Leblanc P, Simard PM, Jobin J. Mitochondrial and capillary changes in vastus lateralis muscle of COPD patients: electron microscopy study. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:S95.
35. Whitton F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-74.
36. Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Hartz R, Shields TW. Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration.* 1983;44:321-8.
37. Hildebrand IL, Sylven C, Esbjornsson M, Hellstrom K, Jansson E. Does chronic hypoxaemia induce transformation of fibre types? *Acta Physiol Scand.* 1991;141:435-9.
38. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canevari M, et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J.* 1997;10:2853-60.
39. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, Van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22:280-5.
40. Maltais F, Simard A, Simard C, Tobin J, Desgagnés P, Le Blanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:288-93.
41. Jakobsson P, Jordfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:374-7.
42. Lundgren F, Dahllof AG, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatment and consequences on walking performance. *Clin Sci.* 1989;77:485-93.
43. Sato Y, Asoh T, Honda Y, Fujimatsu Y, Higuchi I, Oizumi K. Morphologic and histochemical evaluation of muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. *Eur Neurol.* 1997;37:116-21.
44. Hernandez N, Orozco-Levi M, Belalcazar V, Pasto M, Minguella J, Broquetas JM, et al. Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;134:219-29.
45. Pastoris O, Dossena M, Foppa P, Arnaboldi R, Gorini A, Villa RF, et al. Modifications by chronic intermittent hypoxia and drug treatment on skeletal muscle metabolism. *Neurochem Res.* 1995;20:143-50.
46. Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:834-41.
47. Gertz I, Hedenstierna G, Hellers G, Wahren J. Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. *Clin Sci Mol Med.* 1977;52:396-403.
48. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature.* 1994;372:546-48.
49. Reid MB, Shoji T, Moody MR, Entman ML. Reactive oxygen in skeletal muscle: II. Extracellular release of free radicals. *J Appl Physiol.* 1992;73:1805-9.
50. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SNA. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris muscles of COPD patients. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:771-8.
51. Barreiro E, Gea J, Matar G, Hussain SN. Expression and carbonylation of creatine kinase in the quadriceps femoris muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:636-42.
52. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SNA, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1-9.
53. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:s1-s40.
54. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53-9.
55. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1994;150:11-6.
56. Decramer M, De Bock V, Dom D. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1958-64.
57. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, Pasque MK, Dresler C, Ettinger N, et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:1119-26.
58. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:935-40.
59. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:976-80.
60. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:2021-31.
61. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1994;150:11-6.
62. Troosters T, Gosselink R, Rollier H, Decramer M. Change in lower limb muscle strength contributes to altered six minute walking distance in COPD. *Eur Respir J.* 1996;9:144s.
63. Simpson K, Killian KJ, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax.* 1992;47:70-5.
64. Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Wouters EFM. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1991;46:695-9.

BARREIRO PORTELA E ET AL. MÚSCULOS RESPIRATORIOS, TOLERANCIA
AL EJERCICIO Y ENTRENAMIENTO MUSCULAR EN LA EPOC

65. Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve*. 1995;18:495-502.
66. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:1019-27.
67. Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Galdiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129-36.
68. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:9-18.
69. Maltais F, Leblanc P, Simard J, Jobin C, Berubé J, Bruneau L, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:442-7.
70. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:555-61.
71. Clark CJ, Cochrane JE, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J*. 1996;9:2590-6.
72. Celli BR, Rasulo J, Make BJ. Dysynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med*. 1986;314:1485-90.
73. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Exercise training in COPD patients: the basic questions. *Eur Respir J*. 1997;10:2884-91.
74. Wanke T, Formanek D, Lahrmann H, Brath H, Wild M, Wagner C, et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 1994;7:2205-11.
75. Dekhuijzen PN, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 1991;99:128-33.
76. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1491-7.
77. Mota S, Guell R, Barreiro E, Solanes I, Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, et al. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med*. 2007;101:516-24.