

Papel de los músculos periféricos en la tolerancia al ejercicio de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

R. Rabinovich, J. Vilaró y J. Roca

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Departament de Medicina. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. EUIF Blanquerna. Universitat Ramon Llull. Barcelona.

Introducción

La disminución de la tolerancia al ejercicio físico es una característica común de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. Las molestias relacionadas con la realización de niveles moderados de ejercicio, propios de la actividad física diaria, constituyen uno de los mayores problemas que presentan estos pacientes. Entre los síntomas destacables, la disnea desencadenada por el ejercicio es un elemento importante en el desarrollo del círculo vicioso caracterizado por inactividad física, aislamiento social y depresión-ansiedad, que comporta un deterioro en la calidad de vida de estos pacientes, incluso en fases relativamente poco avanzadas de la enfermedad².

En la actualidad, se acepta que la EPOC es un proceso patológico con importantes implicaciones sistémicas³. La existencia de datos indicativos de disfunción muscular periférica en la mayoría de los pacientes y la pérdida de peso (observada en aproximadamente un 20% de los casos) constituyen los principales elementos objetivos que avalan este planteamiento. La pérdida anormal de peso en pacientes con EPOC suele acompañarse de un aumento de citocinas inflamatorias. En este contexto, la disnea no debe interpretarse como un síntoma exclusivamente pulmonar, sino como un reflejo de la dificultad del aparato respiratorio para desarrollar de forma eficaz un grado de actividad funcional acorde con los requerimientos metabólicos (captación de O₂ y eliminación de CO₂) del organismo. Los factores fisiopatológicos implicados en la disnea de esfuerzo de los

pacientes con EPOC son complejos. Se acepta que las alteraciones de la mecánica del aparato respiratorio (particularmente el grado de atrapamiento aéreo) constituyen un elemento principal para explicar este síntoma. Sin embargo, el incremento temprano de los valores plasmáticos de ácido láctico durante el ejercicio moderado (umbral láctico disminuido) es un aspecto de alteración del músculo periférico que también contribuye a la disnea al aumentar la producción del CO₂ y, por tanto, los requerimientos ventilatorios del organismo. Por último, no debe olvidarse que la respuesta anormal de los centros respiratorios también puede tener un papel en la génesis de la disnea. A pesar del protagonismo que clásicamente se ha otorgado a la incomodidad ventilatoria como factor limitante del ejercicio, diversos autores^{4,5} han identificado síntomas netamente dependientes de la función muscular de las extremidades inferiores (falta de fuerza, dolor y/o sensación de fatiga) como factores determinantes de la interrupción del ejercicio en un elevado porcentaje de pacientes con EPOC.

Además, se acepta que el examen funcional respiratorio convencional efectuado en condiciones de reposo, particularmente el FEV₁, resulta insuficiente para: *a)* explicar la intensidad de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud⁶; *b)* predecir la probabilidad de exacerbaciones graves⁷, y *c)* efectuar un pronóstico fiable de supervivencia⁸⁻¹⁰. Los factores antes mencionados y el nivel de utilización de recursos sanitarios se correlacionan bien (y de forma independiente del FEV₁) con la intolerancia al ejercicio¹¹. Debe señalarse, además, que las pruebas de función pulmonar en reposo no permiten estimar la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC, que a su vez estaría relacionada con los efectos sistémicos de la EPOC. Esto plantea la necesidad de sumar al funcionalismo pulmonar convencional la medición de variables complementarias que permitan una clasificación adecuada de estos pacientes. La medición de la tolerancia al ejercicio, del índice de masa corporal (IMC) y la evaluación estandarizada de factores subjetivos relacionados con la percepción de la enfermedad se apuntan como aspectos que deberían incorporarse de forma generalizada a la valoración clínica de los pacientes con EPOC¹².

El presente trabajo ha contado con las ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias y del Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (1997 SGR-0086).

El Dr. R. Rabinovich fue médico becario de la European Respiratory Society (ERS) durante el año 2000.

Correspondencia: Dr. R. Rabinovich.
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: rrabinov@clinic.ub.es

Recibido: 9-1-01; aceptado para su publicación: 9-1-01.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 135-141)

Las investigaciones actualmente en curso sobre los mecanismos moleculares implicados en la afección sistémica de los pacientes con EPOC deberán contribuir a una clasificación más racional de la heterogeneidad funcional de esta afección y, por tanto, al desarrollo de unos criterios más efectivos para su clasificación y monitorización. En este sentido, resulta clave un mejor conocimiento de la disfunción muscular periférica asociada a esta enfermedad, debido a que el músculo esquelético no respiratorio constituye aproximadamente el 65% del tejido magro metabólicamente activo. Asimismo, la identificación de los factores asociados a la susceptibilidad para el desarrollo de pérdida progresiva de masa muscular, en el curso de la enfermedad, en pacientes no tratados con esteroides es un aspecto importante del problema, ya que dichos pacientes constituyen el subgrupo en que la miopatía se manifiesta de forma más evidente. Los progresos futuros en el conocimiento de los mecanismos antes mencionados estarán probablemente relacionados con los avances que, de forma previsible, se efectuarán en los ámbitos genómico y proteómicos de la enfermedad. También será importante el desarrollo paralelo de pruebas de fisiopatología aplicada acordes con estos nuevos conceptos, que permitan una valoración más adecuada de estos pacientes en el ámbito clínico. Los retos inmediatos en el tema que nos ocupa se centran en la mejor comprensión de tres ámbitos principales que se revisarán a continuación:

1. Alteraciones de la respuesta del ejercicio y su impacto en la valoración clínica.
2. Factores implicados en la disfunción muscular y fenómenos de redistribución de la masa corporal.
3. Estrategias terapéuticas vigentes para el tratamiento de los efectos sistémicos en la EPOC y futuras direcciones.

Limitación de la tolerancia al ejercicio

El grado de tolerancia al ejercicio (*endurance* o capacidad para mantener un trabajo muscular) en sujetos sanos y en pacientes se relaciona, fundamentalmente, con la capacidad y el grado de integración funcional del sistema de transporte y utilización celular de oxígeno. Debe diferenciarse conceptualmente de otras características fisiológicas del músculo, como son la fuerza muscular (capacidad de generar una contracción muscular de determinada intensidad, que depende del número y tipo de unidades motoras reclutadas) y la fatiga muscular (definida como la pérdida de la capacidad contráctil causada por el ejercicio prolongado y que es reversible con el reposo). Sin embargo, a pesar de la diferenciación conceptual propuesta, los cambios observados en los músculos periféricos de pacientes con EPOC siguen una lógica interna. La pérdida de fuerza muscular estaría, al menos en parte, relacionada con la atrofia muscular que presentan estos pacientes, de forma que la fuerza muscular de las extremidades superiores o inferiores corregida por la masa muscular no sería diferente entre controles sanos y pacientes con EPOC¹³. Asimismo, estudios en fibras musculares aisladas no han encontrado

disminución de las propiedades contráctiles en estos pacientes¹⁴. Por otra parte, la redistribución de tipo de fibras en el músculo periférico (reducción de fibras tipo I y aumento de fibras tipo 2b/x) se asocia a una reducción de la capacidad oxidativa y a un aumento del metabolismo glucolítico, con la consiguiente disminución del umbral láctico y de pérdida de la resistencia a la fatiga muscular¹⁵.

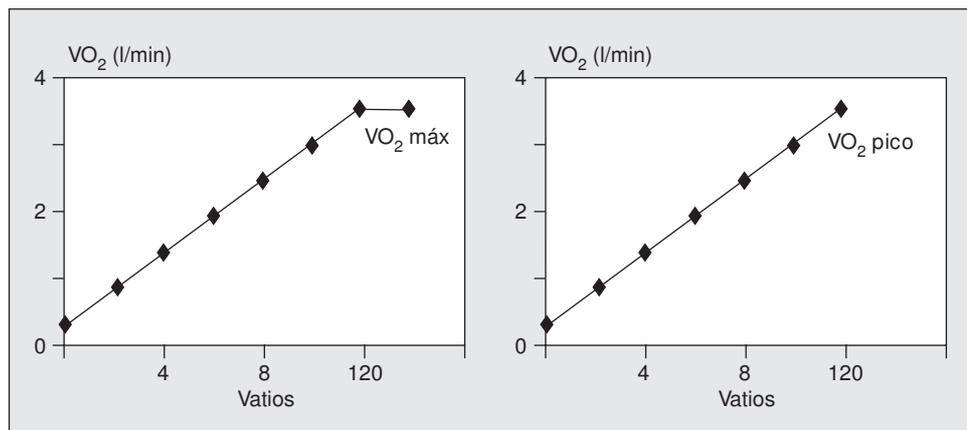
El sistema de transporte de oxígeno del organismo resulta de la interacción de la siguiente secuencia de funciones: *a)* ventilación e intercambio pulmonar de gases; *b)* función hemodinámica tanto en lo que respecta a débito cardíaco como a la distribución regional del flujo sanguíneo; *c)* transporte sanguíneo de oxígeno en lo que concierne a la concentración de hemoglobina (Hb) y los aspectos relacionados con la funcionalidad de la Hb para la captación de oxígeno en el pulmón y la descarga en la microcirculación periférica, y *d)* funcionalidad de la microcirculación sanguínea periférica, determinante de la capacidad de transferencia del gas desde el capilar a la mitocondria. La capacidad de transferencia de O₂ a nivel periférico depende de forma primordial del número de capilares por fibra muscular. Es importante señalar que, en este sentido, la mioglobina asegura una presión parcial intracelular de O₂ relativamente homogénea.

El segundo factor, la utilización de O₂ en el miocito, depende de la respiración mitocondrial. Esta última está modulada por factores ambientales intracelulares. El descenso del pH intracelular y la hipoxia celular (con o sin hipoxemia arterial) son factores que pueden reducir de forma significativa la capacidad funcional de la mitocondria. Todo esto confirma que el organismo es un sistema que requiere de una buena integración funcional de los elementos descritos para su adecuado funcionamiento durante el ejercicio físico. Podremos hablar, por tanto, de factores predominantes en la limitación de la tolerancia al ejercicio, pero resultará difícil, en general, aislar un factor único con carácter explicativo.

En atletas^{16,17} y en sujetos sanos entrenados¹⁸, la gran plasticidad del tejido muscular a los efectos del entrenamiento físico¹⁹ permite un fuerte incremento de la capacidad mitocondrial, de forma que el transporte de oxígeno, fundamentalmente la transferencia desde el capilar a la mitocondria, constituiría el eslabón más vulnerable del sistema. En cambio, en sujetos sanos sedentarios^{20,21} se ha observado que la capacidad funcional de las mitocondrias para la utilización de O₂ constituye el elemento más débil. En estos individuos, se observa que el consumo máximo de O₂ ($\dot{V}O_2$ máx) no varía a pesar de aumentos importantes en el transporte de O₂ al músculo.

El comportamiento de los pacientes con EPOC durante el ejercicio presenta mayor grado de complejidad que en los sujetos sanos. En primer lugar, la identificación operativa del $\dot{V}O_2$ máx, de acuerdo con la definición efectuada en la figura 1, no resulta posible debido a que los pacientes con EPOC interrumpen el ejercicio por síntomas ($\dot{V}O_2$ pico; fig. 1) relacionados con el grado de afección pulmonar y/o sistémica de la enfermedad. El malestar ventilatorio (disnea) constituye el síntoma limitante del ejercicio en aproximadamente un

Fig. 1. Respuesta del consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$) durante un protocolo de ejercicio incremental. Se observa un aumento lineal del $\dot{V}O_2$ (ordenada) al incrementar la carga del cicloergómetro (abscisa). En el gráfico de la izquierda, se observa una meseta en la relación $\dot{V}O_2$ -vatios antes de finalizar el ejercicio. En este caso el sujeto habrá alcanzado la capacidad máxima de transporte y/o utilización de O_2 del sistema y, por tanto, hablaremos de $\dot{V}O_2$ máximo ($\dot{V}O_2$ máx). En el gráfico de la derecha, hablaremos de pico de $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_2$ pico) dado que el paciente interrumpe el ejercicio sin poder verificar la meseta antes descrita.



tercio de los pacientes. Otra tercera parte refiere a la interrupción del ejercicio por síntomas relacionados con las extremidades inferiores, cuya base fisiopatológica es, a menudo, una pérdida de fuerza muscular y la aparición de fatiga muscular. Finalmente, el tercio restante describe de forma simultánea disnea y síntomas en las extremidades inferiores como causa de la interrupción del ejercicio. El predominio de uno u otro tipo de síntomas depende tanto de las características funcionales del paciente como de la clase de ejercicio efectuado.

Está bien establecido que los pacientes con EPOC (de forma independiente del tipo de síntomas que limitan el ejercicio) presentan una alteración de la capacidad aeróbica durante el ejercicio (submáximo y ejercicio pico), debida tanto a problemas de transporte de O_2 como de utilización de O_2 por probable disfunción mitocondrial. Mientras que las alteraciones en el transporte de O_2 han sido bien descritas²², el análisis de la función mitocondrial, los efectos sobre el sistema redox celular y su impacto en los efectos sistémicos en la EPOC (disfunción muscular y pérdida de peso) constituyen aspectos centrales de investigaciones en curso.

La alteración pulmonar (ventilación, intercambio de gases) constituye el factor central limitante del transporte de O_2 en estos pacientes durante el ejercicio intenso. Se acepta que estos pacientes no presentan datos indicativos de alteración de la funcionalidad del músculo cardíaco. La relación entre el incremento del débito cardíaco y el $\dot{V}O_2$ durante el ejercicio es normal²³. El paralelismo entre la reducción de la ventilación y del débito cardíaco observadas durante el ejercicio pico estaría relacionado con los efectos mecánicos sobre la función ventricular de los cambios en las presiones pleurales durante el ejercicio, tal como indican los datos publicados por Montes de Oca et al²⁴ en pacientes con EPOC grave y los resultados de la cirugía de reducción de volumen^{25,26}. En estos pacientes, la disminución del número de capilares por fibra muscular disminuye la transferencia de O_2 periférica y puede desencadenar hipoxia celular durante el ejercicio submáximo²⁷, incluso en ausencia de hipoxia arterial. Sin embargo, se debate si la alteración de la función mitocondrial durante el ejercicio submáximo (aumento del tiempo medio de re-

cuperación de la fosfocreatina a pH intracelular constante)²⁸ se debe a: a) alteraciones mitocondriales intrínsecas (sedentarismo u otros factores); b) hipoxia celular, o c) es el resultado de la acción concomitante de ambos fenómenos. Las dificultades técnicas inherentes en la medición directa de la PO_2 intracelular^{17,21} representan un obstáculo de momento insalvable para el análisis directo de los mecanismos moleculares implicados en las interacciones entre: a) PO_2 intracelular; b) cambios bioenergéticos, y c) estado redox mitocondrial y en citosol.

Resulta obligado efectuar al menos tres consideraciones de orden práctico derivadas de la descripción efectuada sobre el comportamiento fisiopatológico de estos pacientes durante el ejercicio:

1. La medición de la tolerancia al ejercicio constituye un aspecto básico de la evaluación clínica en los pacientes con EPOC. Puede efectuarse con una prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro²⁹, o bien con una prueba simple de ejercicio (prueba de marcha de 6 min [6MWT] o *shuttle test*). Avances recientes en el conocimiento de las relaciones entre ambos tipos de pruebas³⁰ permitirán mejorar las recomendaciones para su estandarización y utilización en la clínica.

2. Debido a la complejidad de las interacciones entre los factores que influyen en el ejercicio pico de pacientes con EPOC, la medición de determinadas variables durante el ejercicio submáximo a carga constante de intensidad moderada puede ser necesaria para evaluar, de forma adecuada, los efectos del entrenamiento físico sobre el músculo periférico (fig. 2). En este sentido, la medición de la cinética de O_2 espirado durante el ejercicio en las condiciones mencionadas puede constituir una buena alternativa a técnicas sofisticadas como la medición del tiempo de recuperación de fosfocreatina con espectrometría con fósforo 31 (³¹P-NMRS), no asequibles en la clínica por su elevado coste.

3. Aunque la preservación de la fuerza muscular periférica parece tener relación con la calidad de vida y con la capacidad funcional de los pacientes con EPOC, la introducción de este tipo de mediciones de forma sistemática en la clínica requiere de una adecuada estandarización.

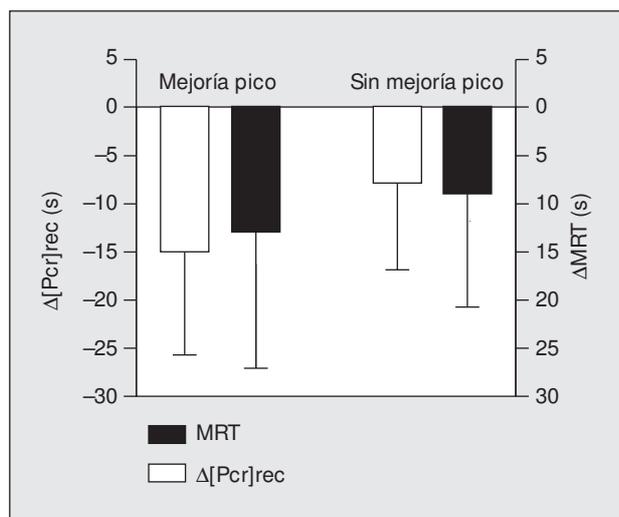


Fig. 2. Comparación de los efectos del entrenamiento físico en el músculo periférico entre pacientes con EPOC que aumentaron el VO_2 y la VE pico con el entrenamiento (mejoría pico, $n = 11$) y pacientes que no experimentaron cambios en el ejercicio pico (sin mejoría pico, $n = 9$). Los resultados corresponden a diferencias post y preentrenamiento en: a) el tiempo medio de recuperación de fosfocreatina ($\Delta[\text{Pcr}]_{\text{rec}}$) obtenida mediante $^3\text{P-NMRS}$, y b) constante de tiempo de la cinética de VO_2 durante un ejercicio de intensidad moderada a carga constante (ΔMRT)⁶⁰. La figura indica la mejoría en el músculo periférico, que fue similar en ambos grupos a pesar de la diferencia de comportamiento en el ejercicio pico.

Disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En la actualidad, se plantea como un debate candente si la disfunción muscular en la EPOC corresponde a: a) la existencia de una miopatía específica de esta afección, o b) si se trata de un epifenómeno de factores potencialmente concurrentes (desentrenamiento, hipoxia tisular e inflamación). Sin embargo, cabe pensar que ambas hipótesis no son necesariamente excluyentes. Es posible la existencia de alteraciones del músculo periférico en la generalidad de casos de EPOC (fundamentalmente debidas a cambios musculares secundarios al desentrenamiento), mientras que un subgrupo de pacientes susceptibles presentaría una verdadera miopatía que se identificaría con pérdida anormal de masa muscular, distribución anómala de la masa corporal y, eventualmente, la existencia de fenómenos de apoptosis en el músculo esquelético³².

En la generalidad de los pacientes con EPOC pueden observarse los siguientes hallazgos anormales: a) redistribución del tipo de fibras²⁷ con disminución de fibras tipo I; b) disminución del número de capilares por área y por fibra muscular²⁷, y c) disminución de la actividad de enzimas oxidativas³³ y de la capacidad oxidativa del músculo, medida con espectrometría en resonancia magnética²⁸. Sin embargo, en una proporción no despreciable de pacientes (aproximadamente el 20% de los casos de EPOC y hasta el 35% de los que presentan EPOC grave) se objetiva una pérdida de peso corporal³⁴. En este grupo se observa una disminución de tejido metabólicamente activo, particularmente el muscular. La identificación de los factores de susceptibilidad y de los

mecanismos subyacentes en la caquexia asociada a la EPOC constituye un aspecto relevante en el conocimiento y control terapéutico de esta enfermedad.

Pérdida de fuerza y masa de la musculatura periférica

Existe acuerdo entre diversos autores^{13,35} en que la debilidad muscular de las extremidades inferiores en estos pacientes se explica por la pérdida de masa muscular y es independiente del grado de enfisema pulmonar evaluado con tomografía axial computerizada (TAC) de alta resolución. Esto sería coherente con la preservación de las propiedades contráctiles de las fibras musculares aisladas¹⁴ y explicaría el aumento del metabolismo glucolítico que sería secundario a la redistribución del tipo de fibras musculares^{33,36}.

Estos hallazgos difieren sensiblemente de los observados en los músculos respiratorios principales, en especial el diafragma, y accesorios que trabajan en condiciones de carga mecánica elevada. Dichos grupos musculares no presentan atrofia y tienen la bioenergética preservada³⁷. En el diafragma de los pacientes con EPOC, comparado con el de controles, se observa una mayor proporción de fibras tipo I (oxidativas y lentas) que de fibras tipo II (rápidas y menos oxidativas)³⁸. Se ha postulado que el daño miofibrilar secundario a la sobrecarga mecánica sería el estímulo para la regeneración muscular y la preservación de las propiedades biomecánicas de estos grupos musculares³⁹. El conjunto de observaciones descritas parece indicar que la pérdida de masa muscular en la EPOC sería fundamentalmente secundaria a la falta de actividad física. Esta última puede ser debida a la intolerancia al ejercicio, pero no puede excluirse que se trate de un fenómeno adaptativo ante anomalías en la oxigenación celular y de la función mitocondrial durante el ejercicio moderado. Puede conjeturarse que las alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos observadas en estos pacientes⁴⁰ estarían también relacionadas con una función mitocondrial anómala. En realidad, estos mismos autores⁴¹ asocian la alteración del metabolismo del glutamato en el músculo de pacientes con enfisema a la reducción de los valores intracelulares de glutatión, uno de los metabolitos esenciales en la preservación del potencial redox intracelular. Se ha postulado que el estrés oxidativo generado en los músculos periféricos podría ser un factor deletéreo para el músculo de estos pacientes.

Cabe señalar, sin embargo, que determinados patrones de pérdida de masa muscular (disminución de la masa muscular del tronco en pacientes con enfisema descrito por Engelen et al¹³), así como los niveles altos de mediadores inflamatorios ($\text{TNF-}\alpha$) observados en determinados subgrupos de pacientes^{42,43} requieren el concurso de otros factores explicativos además del desentrenamiento.

Mecanismos potenciales

La naturaleza multifactorial de los factores potencialmente involucrados en la disfunción muscular periférica de los pacientes con EPOC complica de forma extraordinaria el análisis del fenómeno. Las características es-

pecíficas de la miopatía por corticoides⁴⁴ y la información publicada durante los últimos años han reducido sensiblemente la confusión en el tema debida al tratamiento con esteroides orales. Por otra parte, se acepta que el patrón enzimático y la distribución del tipo de fibras observada en estos pacientes no se corresponden con el que presentan los individuos con malnutrición pura⁴⁵. Aunque se ha descrito un aumento del recambio proteico en pacientes con EPOC, no hay evidencia de desequilibrio en el balance proteico con aumento del catabolismo⁴⁰.

En la actualidad, la conjunción de alteraciones en la bioenergética celular y la presencia de mediadores inflamatorios (TNF- α) parecen ser los dos fenómenos dominantes en las alteraciones musculares periféricas observadas en estos pacientes. Se postula que, al igual que en otras enfermedades que cursan con pérdida de masa muscular (cáncer, insuficiencia cardíaca o sepsis), ciertas citocinas también desempeñarían cierto papel en estos pacientes⁴⁶. Se ha vinculado un mayor valor plasmático de TNF- α en pacientes con historia de pérdida de peso⁴⁷ y una menor respuesta a suplementos nutricionales⁴⁸. Aunque la explicación para este aumento de citocinas aún debe ser dilucidado (puede ser secundario a fenómenos inflamatorios pulmonares, o bien se pueden generar en el propio músculo periférico), hay estudios que correlacionan de manera inversa las cifras de hipoxia con las de TNF- α ⁴⁹. Las alteraciones observadas en la bioenergética celular durante el ejercicio de moderada intensidad serían el resultado final de la concurrencia de varios fenómenos: a) reducción del potencial oxidativo mitocondrial^{28,50}; b) hipoxia celular, y c) un posible aumento de los requerimientos energéticos. Parece existir la evidencia de un moderado aumento de los requerimientos energéticos durante las actividades diarias⁵¹ atribuible a diversos factores (aumento del trabajo respiratorio, tratamiento con fármacos β -adrenérgicos, alteración de la regulación mitocondrial, entre otros). El conjunto de fenómenos descritos favorece el aumento de los valores de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la distribución del potencial redox intracelular en pacientes con EPOC⁴¹. Se acepta la existencia de interacciones entre la vía del TNF- α y el aumento de ROS en la generación de apoptosis, a través de la activación de diversos factores de transcripción como el NF κ B. Aunque el estudio del origen y de los mecanismos que determinan el incremento de los valores de citocinas en los pacientes con EPOC que pierden masa muscular debe estimular futuras investigaciones, existe el convencimiento de que la mitocondria desempeña un papel central en el control de los mecanismos de apoptosis^{52,53} y, por tanto, debería constituir el foco de atención.

Implicaciones terapéuticas

Durante los últimos años se han demostrado de forma fehaciente efectos fisiológicos positivos del entrenamiento físico por lo que respecta a la tolerancia al ejercicio⁵⁴. Los cambios observados son debidos a la mejoría del transporte y a la utilización de O₂ en las células^{35,55}, y tienen efectos claramente favorables sobre la

bioenergética del cuádriceps (³¹P-NMRS)⁵⁶. Los mecanismos de adaptación al entrenamiento en los pacientes con EPOC difieren de los descritos en sedentarios sanos de edad similar. Mientras que en los sujetos sanos predominan los cambios adaptativos de la ventilación y el flujo sanguíneo regional (componentes centrales del transporte de O₂), en los pacientes con EPOC mejoró fundamentalmente el metabolismo del músculo periférico⁵⁶. Asimismo, resultados no publicados de nuestro grupo ponen de manifiesto el impacto del entrenamiento físico sobre el sistema redox intracelular y sobre cascadas de mediadores clásicamente implicadas en la apoptosis muscular.

Otras alternativas, como la terapéutica nutricional, pueden corregir, al menos parcialmente, la pérdida de peso en un porcentaje relativamente pequeño de pacientes respondedores. En ellos, mejoraría la fuerza muscular, aumentaría la tolerancia al ejercicio y las expectativas de supervivencia^{47,57}. El empleo de hormonas anabolizantes sólo es aconsejable con carácter experimental en pacientes altamente seleccionados⁵⁸. La cirugía de reducción de volumen ha demostrado efectos beneficiosos en la tolerancia al ejercicio⁵⁹ no sólo por la disminución del atrapamiento aéreo, sino también por el aumento del peso corporal⁶⁰. Sin embargo, los resultados limitados de dichas estrategias confirman no sólo la necesidad de un abordaje terapéutico integrado, sino que también alertan sobre el interés por el desarrollo de nuevos tratamientos que permitan dar una respuesta eficaz en relación con los mecanismos moleculares implicados en la miopatía de la EPOC. Las evidencias reunidas hasta el momento permiten postular que la modulación del sistema redox y de la vía del TNF- α constituyen objetivos diana para el diseño de nuevas aproximaciones terapéuticas de los pacientes con EPOC que presentan miopatía con pérdida de masa muscular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chet Med* 1994; 15: 305-326.
2. Ferrer M, Alonso A, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The quality of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072-1079.
3. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1-S40.
4. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.
5. Mador MJT, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 447-453.
6. Jones PW, Quirk FH, Babeystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
7. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weintzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-164.

8. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FH Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
9. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Schepers R. Peripheral muscle weakness is associated with reduced survival in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A19.
10. Resnikoff PM, Prewitt LM, Kaplan RM, Ries A. Determinants of ten-year survival in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A19.
11. Decramer M, Gosselink LE, Troosters T, Verschueren M. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 417-423.
12. Celli B, Cote C, Marin J, Montes de Oca M, Casanova R, Méndez R. The score: a new COPD staging system combining 6MWD, MRC dyspnea, FEV₁, and PaO₂ as predictor of health care resources utilization (HCUR). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A749.
13. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Wouters EFM. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 733-738.
14. Debigaré R, Cote C, Hould SF, Leblanc P, Maltais F. *In vitro* contractile properties of vastus lateralis in patients with COPD and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A116.
15. Engelen MPK. Muscle wasting in COPD, a metabolic and functional perspective. University Hospital Maastricht, 2001 (tesis).
16. Roca J, Hogan MC, Story D, Bebout DE, Haab P, González R et al. Evidence for tissue diffusion limitation of VO₂max in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 291-299.
17. Richardson RS, Noyszewski EA, Kendrick KF, Leight JS, Wagner PD. Myoglobin O₂ desaturation during exercise: evidence of limited O₂ transport. *J Clin Invest* 1995; 96: 1916-1926.
18. Roca J, Agustí AGN, Alonso A, Barberà JA, Rodríguez-Roisón R, Wager PD. Effects of training on muscle O₂ transport at VO₂max. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1067-1076.
19. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. En: Peachey L, editor. *Handbook of physiology*. Washington DC: Am Physiol Soc, 1983; 555.
20. Cardus J, Marrades RM, Roca J. Effects of FIO₂ on leg VO₂ during cycle ergometry in sedentary subjects. *Med Sci Sports* 1998; 30: 697-703.
21. Sala E, Noyszewski EA, Campistol JM, Marrades R, Dreha S, Torregrosa JV et al. Impaired muscle oxygen transfer in patients with chronic renal failure. *Am J Physiol* 2001. En prensa.
22. Whipp B, Wagner PD, Agustí A. Factors determining the response to exercise in healthy subjects. En: Roca J, Whipp B, editores. *Clinical exercise testing*. Sheffield: European Respiratory Monograph, 1997; 3-31.
23. Agustí A, Cotes J, Wagner PD. Responses to exercise in lung diseases. En: Roca J, Whipp B, editores. *Exercise testing*. Sheffield: European Respiratory Monograph, 1997; 32-50.
24. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1284-1289.
25. Oswald-Mammosser M, Kessler R, Masard G, Wihlm JM, Weitzenblum E, Lonsdorfer J. Effect of lung volume reduction surgery on gas exchange and pulmonary hemodynamics at rest and during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1020-1025.
26. Wagner PD. Functional consequences of lung volume reduction surgery for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1017-1019.
27. Jobin J, Maltais F, Doyon JF, Leblanc P, Simard PM, Simard AA. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18: 432-437.
28. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, González de Suso JM, Moreno A et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726-1734.
29. Folgering H, Palange P, Anderson S. Clinical exercise testing with reference to lung disease: indications and protocols. En: Roca J, Whipp B, editores. *Clinical exercise testing*. Sheffield: European Respiratory Monograph, 1997; 51-71.
30. Vilaró J, Troosters T, Capitán A, Rabinovich R, Vilar E, González C et al. The six minutes walking test, a submaximal test? *Eur Respir J* 2000; 16 (Supl 31): 83.
31. Troosters T, Sala E, Rabinovich R, Marriner T, González de Suso JM, Alonso J et al. Submaximal exercise testing in the evaluation of training effect in COPD patients. *Eur Respir J* 2001. En prensa.
32. Agustí AGN, Sauleda J, Batle S, Miralles C, Gómez C, Togores B et al. Skeletal muscle apoptosis in COPD. *Eur Respir J* 2000; 16 (Supl 31): 575.
33. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc 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: 288-293.
34. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793-1797.
35. Bernard SP, Leblanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629-634.
36. 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.
37. Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Borrat X, Broquetas JM, Gea J. Evidence of deltoid muscle recruitment in COPD patients and the theory of muscle compartments. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A519.
38. Levin S, Kaiser L, Leferovich J. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1799-1806.
39. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM. Evidence of diaphragm damage induced by inspiratory loading in both healthy subjects and COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A752.
40. Engelen MPKJ, Detuz NEP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Enhanced levels of whole-body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1488-1492.
41. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Deutz NEP, Wouters EF. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 98-103.
42. Di Francia M, Barbier D, Mege J, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1435-1455.
43. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633-637.
44. Dekhuijzen PNR, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992; 5: 997-1003.
45. Essen B, Fohlin L, Thoren C, Saltin B. Skeletal muscle fiber types and sizes in anorexia nervosa patients. *Clin Physiol* 1981; 1: 395-403.
46. Denz HB, Orth B, Weiss H, Gallati H, Herman R, Huber P et al. Serum soluble tumour necrosis factor receptor 55 is increased in patients with haematological neoplasias and is associated with immune activation and weight loss. *Eur J Cancer* 1993; 29 (Supl A): 2232-2235.
47. Sridhar MK. Why do patients with emphysema lose weight? *Lancet* 1995; 345: 1190-1191.
48. Creutzberg EC, Schols AMWJ, Weling-Scheepers CAPM, Buurman WAW, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 745-752.
49. Takabatake M, Hakamura H, Abe H, Inoue S, Hino T, Saito H et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumour necrosis factor-system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-1184.
50. Pow WM, Schols AMWJ, Van der Vusse GJ, Wouters EFM. Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients with stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 453-457.
51. Baarends EM, Schols AMWJ, Westertep KR, Wouters EFM. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997; 52: 780-785.

R. RABINOVICH ET AL.– PAPEL DE LOS MÚSCULOS PERIFÉRICOS EN LA TOLERANCIA AL EJERCICIO DE PACIENTES
CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

52. Brenner C, Kroener G. Mitochondria-the death signal integrator. *Science* 2000; 289: 1150-1151.
53. Desagher S, Martinou JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends in Cell Biology* 2000; 10: 369-377.
54. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewit LM. Effects of pulmonary rehabilitation of physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-832.
55. Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Berubé C, Bruneau J et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 442-447.
56. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, González de Suso JM, Moreno A et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726-1734.
57. Schols AM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 157: 1791-1797.
58. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1268-1274.
59. Ferguson GT, Fernández E, Zamora MR, Pomeranz M, Buchholz J, Make BJ. Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1195-1203.
60. Christensen PJ, Paine R, Curtis JR, Kazerooni EA, Iannetoni MD, Martínez FJ. Weight gain after lung volume reduction surgery is not correlated with improvement in pulmonary mechanics. *Chest* 1999; 116: 1601-1607.